

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 2

Ročník 18

2020



Lovení mamuta

Editorial

Úvodní kazuistika tohoto čísla přináší zkušenosti ze Slovenska s dietním protokolem NFI. Slovenští diabetologové už publikovali výsledky pilotní studie s pacienty v tomto programu s velmi nadějnými a povzbudivými výsledky.

V zásadě jde o jednoduchou záležitost – rostlinná strava s promyšleným poměrem složek razantně ovlivňuje metabolické parametry diabetu 2. typu. Výsledky jsou obdivuhodné. Dovedu si přestavit diskusi, která se k tématu povede. Bude o tom, jaká je míra kalorické restrikce uvedené diety, motivaci a ochotě pacientů podstoupit tak razantní změnu stravovacích zvyklostí a vytrvat s ní, o trvanlivosti metabolického účinku a o tom, zda dieta je v tomto případě začátkem širší změny životního stylu daného pacienta.

Na valnou část těchto otázek článek odpovídá. Já osobně mám pocit, že v principu míří k jádru pudla. Všichni víme, že v základu diabetu 2. typu stojí genetická predispozice naplněná nezdravým životním stylem. Všichni (nebo alespoň většina z nás) jíme, jako bychom lovili mamuta. Spousta snadno dostupného masa, kalorická smršť obsažená v tucích, řádně posolená. Jen nám k tomu jaksi chybí onen týden či měsíc, po který naši předkové mamuta pracně naháněli, usilovně lovíli a těžce přemáhali a přitom se živili tím, co jim přišlo pod ruku – nejčastěji rostlinnou stravou s vysokým obsahem vlákniny, nízkou kalorickou denzitou a spoustou vitamínů a antioxidantů.

Tento dietní protokol je jistě jen jednou z mnoha cest, kterou se diabetik 2. typu může dát. Každý z nás si volíme svou budoucnost sami. Je-li to volba svobodná a informovaná a neohrožuje-li svobodu ostatních, je právem každého z nás. To se týká i našeho zdraví a životního stylu. Nemáme tu totalitu a lékař nemůže žádnému svému pacientu nic nařídít. Může mu v poskytnout relevantní a přiměřené informace, v souladu se svým svědomím dát podle sebe nejlepší možné doporučení, podat pomocnou ruku a posilovat odhodlání a motivaci pacienta pečovat o své zdraví. A je myslím velmi dobře, že si můžeme vybrat nejen svého lékaře, ale potažmo i způsob a intenzitu své léčby. Vždy je třeba dodat i to, že bychom měli být připraveni nést důsledky své volby...

S přáním krásného léta

Karel Vízner
šéfredaktor



KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

časopis pro diabetology,
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 18.
Číslo 2/2020

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

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

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

Redakce:
Kazuistiky v diabetologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel.: +420 721 639 079
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Karel Vizner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org
Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Mašková
e-mail: overovani@geum.org

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

Předplatné:
Cena ročního předplatného
(4 čísla a případná suplementa)
je 200 Kč/rok v ČR.
Předplatné lze objednat na adrese redakce,
distribuci provádí pověřená společnost.

Foto na titulní straně:
Shutterstock

Obsah

Editorial

Lovení mamuta 1

Janka Lejavová, David Hickman

NFI (Natural Food Interaction) protokol v léčbě dlhodobě
zle kompenzované diabetičky 2. typu 6

Petr Maule

Ozempic – efektivnost a jednoduchost antidiabetické léčby 10

Aktuality z klinických studií

Kanagliflozin po transplantaci ledvin 13

Šárka Malá

Repaglinid jako alternativa léčby inzulinem u dekompenzovaného
diabetes mellitus 2. typu 15

Gita Markofová

Intenzifikace léčby, efekt GLP-1 analoga Ozempic v kombinaci
s metforminem 18

Aktualita

Nová fixní kombinace inzulinu degludek a inzulinu aspart –
IDegAsp (Ryzodeg) 21

Aktuality z klinických studií

Ertugliflozin – nový inhibitor SGLT2 receptorů v léčbě
diabetes mellitus 23

Tomáš Sosna, Kateřina Manethová, Marek Haase, Tereza Novotná

Diabetes mellitus – oční komplikace, 20. mezioborové
symposium 26

Kateřina Himmelová

Každá mince má dvě strany aneb dva jsou více než jeden 33

Petr Maule

Kombinační léčba dulaglutid + bazální inzulinový analog –
možný krok zpět z IIT 37

Aktuality z klinických studií

Intranazální glukagon k dispozici také pro české diabetiky 40

Kateřina Himmelová	
Vek nemusí být překzkou	42
Aktuality z klinických studií	
CGM versus FGM u diabetiků 1. typu s poruchou vnímání hypoglykemie	47
Karolína Hlavat	
Vitaminsy a minerální látky v prevenci kardiovaskulárních onemocnění	48
Aktualita	
Nov doporuen postup pee o diabetes mellitus pro praktick lékaře	51
Endokrinologie	
Olga Nylvtov	
Nezapomínejme na extraskeletální důsledky deficitu vitaminy D	53
Z nových knih	
Jn Breza, Marián Bernadič, Źelmra Mcov	
História slovenskej lekárskej spolčnosti	56
Eva Vitriusov, Zuzana Pribilincová, Igor Bder, Jozef Babala, Ludmila Kořalov	
Nezvyajn prina predčasného adrenarché u 5,5-ronho dievčatá	57
Dagmar Langov	
Syndrom odnětí kortikoidu, nebo primomanifestace morbus Addisoni?	61
Kapitoly z historie	
Josef řvejnoha	
Jan Němec	64

NFI (Natural Food Interaction) protokol v liečbe dlhodobo zle kompenzovanej diabetičky 2. typu

Janka Lejavová¹, David Hickman²

¹Diabetologická ambulancia Liptovský Mikuláš

²NFI Liptovský Mikuláš

Súhrn

V článku popisujem kazuistiku pacientky s trvaním diabetu viac ako dve dekády, ktorá bola dlhé roky zle kompenzovaná. NFI protokol viedol k významnému zlepšeniu metabolickej kompenzácie diabetu a dyslipoproteínémie pri súčasnej redukcii antidiabetickej terapie i terapie statínom.

Summary

NFI (Natural Food Interaction) protocol in the treatment of a long-term poorly compensated type 2 diabetic patient

In the article, I describe a case report of a patient suffering from diabetes for more than two decades, who was poorly compensated for many years. The NFI protocol led to a significant improvement in the metabolic compensation of diabetes and dyslipoproteinaemia while reducing the statin and antidiabetic therapy.

Kľúčové slová

- NFI protokol
- Natural Food Interaction
- úbytok telesnej hmotnosti
- zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu 2. typu
- dlhodobo zle kompenzovaný diabetik 2. typu

Keywords

- NFI protocol
- Natural Food Interaction
- weight loss
- improved metabolic control of type 2 diabetes
- long-term badly compensated type 2 diabetic

Úvod

NFI protokol (Natural Food Interaction protokol) ako nový prístup k liečbe diabetes mellitus 2. typu sa postupne na Slovensku etabluje. Od júna 2018, kedy sme začali s liečbou NFI protokolom u prvého pacienta, sme v priebehu nasledujúcich mesiacov využili tento postup u niekoľkých desiatok ďalších diabetikov, a to na viacerých pracoviskách. Výsledky pilotnej štúdie preukázali štatisticky významný pokles HbA_{1c}, glykémie nalačno (FPG), telesnej hmotnosti, BMI, obvodu pása, celkového aj LDL-cholesterolu, triglyceridov a pomeru HDL/triglyceridy. U viacerých pacientov bolo potrebné upraviť farmakologickú antidiabetickú a antihypertenzívnu liečbu, pričom sa vždy jednalo o jej redukcii až vysadenie.¹ NFI protokol navodzuje v ľudskom tele špecifické chemické reakcie medzi jednotlivými zložkami potravín, výsledkom týchto reakcií je zníženie saturácie lipidov predovšetkým na úrovni svalových buniek ako i redukcii viscerálneho tuku. NFI protokol vedie k rýchlej stabilizácii glykémii, často už v priebehu prvého týždňa dodržiavania stravovacích plánov je nevy-

hnutné redukovať antidiabetickú liečbu. Sekundárnym efektom NFI protokolu je výrazná redukcii telesnej hmotnosti, pri dostatočnej dĺžke NFI protokolu je možné dosiahnuť normalizáciu telesnej hmotnosti (BMI po korektnom ukončení NFI protokolu medzi 20 – 25 kg/m²), súčasne je tendencia k poklesu tlaku krvi.²

Vzhľadom k charakteru potravín využívaných v NFI protokole je možné zaradiť ho medzi tzv. plant based diets, alebo celorastlinné diéty. V NFI plánoch nie sú zastúpené žiadne živočíšne produkty, minimalizované je i použitie spracovaných produktov. Príklad jedného dňa NFI plánu je v tabuľke 1. Existujú spoľahlivé dôkazy o krátkodobo až strednodobo prospešných účinkoch rastlinnej stravy oproti konvenčnej strave (trvanie ≤ 24 mesiacov) na stav hmotnosti, energetický metabolizmus a systémový zápal u zdravých účastníkov, obéznych pacientov a pacientov s cukrovkou 2. typu.³ Princíp a účinnosť NFI protokolu je však podmienený práve chemickými interakciami medzi zložkami potravín.

Základnou podmienkou účinnosti NFI protokolu je jeho prísne dodržiavanie.

Tab. 1: Príklad jedného dňa NFI plánu

raňajky	Dva koláčiky Weetabix alebo 32 g ovsených vločiek, s jednou polievkovou lyžicou chia semienok, jednou polievkovou lyžicou ľanových semienok, zalejte sójovým mliekom Alpro (musí byť nesladené a fortifikované vitamínom B ₁₂).
desiata	Za hrst malín (10 – 12 ks).
obed	<ul style="list-style-type: none"> • Vypíť minimálne 200 ml vody pred obedom, čím viac, tým lepšie. • Paradajková polievka s jednou celozrnnou zemičkou. • Šalát z quinoj – quinoa, paradajky, red kidney beans (červené fazuľky), jedna polievková lyžica kukurice, jarná cibuľka, kúsky avokáda. Ak chcete, pokvapkajte trochou jablčného octu. • Za hrst vlašských orechov.
večera	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiešaná restovaná zelenina – ružičkový kel, sladké zemiaky, jeden biely zemiak, jedna mrkva, červená cibuľa, jeden strúčik cesnaku, brokolica, žltá a červená paprika. • Ako prílohu šalát: svetlé a tmavé šalátové listy (oba druhy), jarná cibuľka, pár vlašských orechov, pokvapkajte citrónom podľa chuti. V žiadnom prípade nepridajte olej. • Za hrst malín (10 – 12 ks). • Jeden pomaranč.
	Minimálne 2 litre vody v priebehu dňa, alebo aj viac, ak potrebujete.

Kazuistika

68-ročná diabetička 2. typu je sledovaná v diabetologickej ambulancii od roku 2001, podľa dostupnej zdravotnej dokumentácie sa však hyperglykémie nalačno objavovali sporadicky už desať rokov pred zaradením do dispenzára diabetológa. Môj prvý kontakt s pacientkou bol v júli 2018, v tom čase bola liečená kombináciou perorálnych antidiabetík metformín a empagliflozín a súčasne mala v liečbe inzulín degludek/liraglutid. Pacientka je vysokoškolsky vzdelaná, pracovne vyťažená a rozcestovaná. Za zmienku stojí rodinná anamnéza, diabetes mellitus 2. typu u otca bol sprevádzaný závažnými chronickými komplikáciami, mal amputovanú dolnú končatinu pre rozvoj diabetickej gangrény a zomrel na následky náhlej cievnej mozgovej príhody vo vyššom veku. Pacientka preto mala dostatok informácií o diagnóze diabetes mellitus 2. typu, o chronických komplikáciách a svoju prognózu videla veľmi pesimisticky. O to viac zarážajúce bolo, že pacientka bola po celé roky veľmi zle kompenzovaná. Jednou z príčin mohlo byť dlhodobé odmietanie inzulínu, zrejme pre strach z hypoglykémii, pretože denne šoférovala na väčšie vzdialenosti. Súčasná bola evidentná tendencia k určitej autonómnosti v zmysle zásahov do liečby, čo mohlo byť do určitej miery tiež skôr kontraproduktívne.

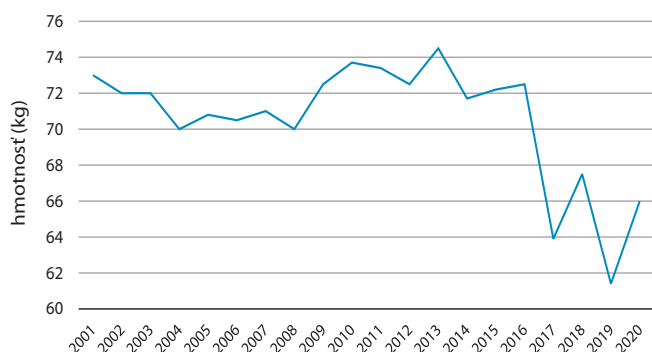
Pacientka bola v roku 2001 v čase úvodného diabetologickeho vyšetrenia liečená malou dávkou metformínu 500 mg 1× denne, okrem diabetu bola zdokumentovaná dyslipoproteinémia, podľa hodnôt celkového a LDL-cholesterolu je možné predpokladať familiárnu heterozygotnú hypercholesterolémiu. Pacientka mala v úvode len nadváhu, úvodný BMI bol 28,2 kg/m² a i v priebehu ďalšieho sledovania bola bez významnejšieho nárastu telesnej hmotnosti a BMI nikdy nepresiahol 29 kg/m². Paradoxne i v čase najnižšej telesnej hmotnosti nebola pacientka uspokojivo kompenzovaná. Vstupný HbA_{1c} bol 7,7 % DCCT, úvodné laboratórne vyšetrenia sú uvedené v tabuľke 2. Hodnoty glykovaného hemoglobínu v rokoch 2002 až 2009 neviem spoľahlivo interpretovať, z dokumentácie nie je jasné, či bolo vyšetrenie realizované podľa DCCT alebo IFCC štandar-

dizácie. Preto som pre účely tejto kazuistiky spracovala hodnoty glykovaného hemoglobínu od roku 2010. V priebehu rokov bola pacientke opakovane upravovaná antidiabetická terapia, najskôr bola potencovaná liečba metformínom, následne od roku 2006 pridaný derivát sulfonylurey, v úvode glimepirid v minimálnej dávke 0,5 mg 1× denne, od roku 2007 pre neuspokojivú kompenzáciu glimepirid nahradený gliklazidom 2× 60 mg. Od roku 2008 bol do liečby zavedený sitagliptín. V roku 2015 zmena inhibítora DPP-4 za SGLT2 inhibítora dapagliflozín, ten bol neskôr zmenený za empagliflozín. Pacientke bola pre dlhodobu neuspokojivú metabolickú kompenzáciu opakovane navrhovaná inzulínová liečba, ktorú odmietala. Nakoniec bol ale zavedený bazálny analóg glargín ku perorálnej antidiabetickej terapii – trojkombinácia metformín, gliklazid a empagliflozín – počas hospitalizácie v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave v Lubochni v auguste 2016, ambulantne následne ukončená liečba gliklazidom. V roku 2018 bol zmenený bazálny analóg za kombinovaný preparát inzulín degludek/liraglutid. Napriek dlhodobu neuspokojivej kompenzácií diabetu a dlhoročnej anamnéze ochorenia z neskorých komplikácií bola prekázaná len ľahká forma neproliferatívnej diabetickej retinopatie a symptomatická senzitivná polyneuropatia dolných končatín stredne ťažkého stupňa podľa EMG, opakovane zachytená pozitívna mikroalbuminúria. Pacientka doposiaľ nemala diagnostikované makrovaskulárne komplikácie, okrem hypertenzie bola bez iných kardiovaskulárnych diagnóz.

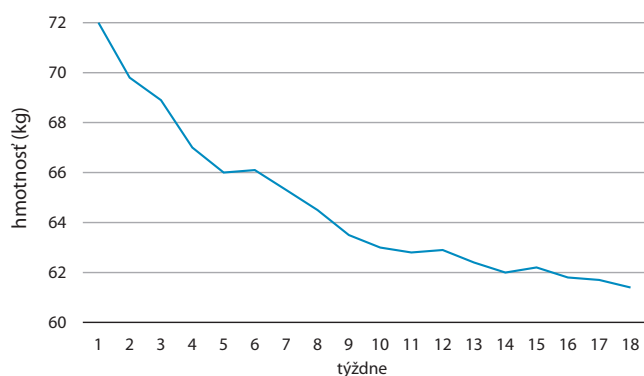
Vzhľadom k závažnej dyslipoproteinémii bola dlhé roky liečená kombináciou statínu a ezetimibu a dávky statínu boli opakovane upravované na základe laboratórnych hodnôt.

Pri mojom úvodnom vyšetrení pacientky v júli 2018 som sa venovala dôsledne edukácii a pozornosť som zamerala na vytitrovanie dávky inzulínu degludek/liraglutidu, čo sa odrazilo na prechodnom miernom poklese glykovaného hemoglobínu z 9 % na 8,6 % DCCT, hneď pri nasledujúcej kontrole v marci 2019 sme však opätovne zaznamenali nárast HbA_{1c} na 10,4 % DCCT. Zdalo sa, že jediným východiskom bude nastavenie

Obr. 1: Zmena hmotnosti v priebehu rokov



Obr. 2: Zmena hmotnosti v priebehu týždňov



intenzifikovaného inzulínového režimu, k čomu však mala pacientka odmietavý postoj. Ako alternatívu som preto ponúka NFI protokol. Po vysvetlení jeho princípov pacientka súhlasila a počas protokolu bola dobre motivovaná a spolupracovala. NFI protokol pacientka dodržiavala s niekoľkými krátkymi prestávkami od začiatku apríla 2019 do konca júla 2019, dôvodom prerušení bolo cestovanie do zahraničných destinácií. Počas ciest sa pacientka snažila preferovať rastlinnú stravu, ale v limitovanom množstve jedla i ryby a mäso. Počas dodržiavania NFI protokolu sme nezaznamenali žiadne nežiadúce účinky. NFI protokol nám umožnil postupne ukončiť liečbu metformínom v prvom týždni protokolu, empagliflozín v treťom týždni, následne sme podľa glykémií od štvrtého týždňa redukovali dávku degludek/liraglutid z pôvodných 22 jednotiek na 11 jednotiek v závere NFI protokolu. Limitujúcim momentom bola nedostatočná sekrécia endogénneho inzulínu, hodnota C-peptidu nalačno bola 0,15 nmol/l (norma 0,27 – 1,27 nmol/l). Počas NFI protokolu pacientka redukovala telesnú hmotnosť celkovo o 10,6 kg, BMI po absolvovaní NFI bol 23,7 kg/m². Graficky je spracovaná zmena hmotnosti v priebehu rokov v obr. 1, v priebehu týždňov v obr. 2.

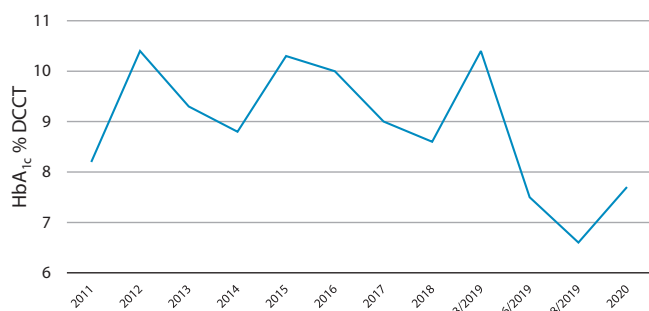
Prvú laboratórnu kontrolu sme realizovali v júni 2019, hodnota HbA_{1c} 7,5 % DCCT bola pre pacientku veľmi motivujúca. Následná laboratórna kontrola v auguste 2019 bola realizovaná už pri voľnom stravovaní, cca dva týždne po skončení NFI. HbA_{1c} bol 6,6 % DCCT. Pacientka sa cítila výborne, spontánne popisovala zmiernenie neuropatických obtiaží.

V závere sme NFI protokol viac adaptovali na liečbu dyslipoproteinémie, čo sa odrazilo na výraznom poklese parametrov

Tab. 2: Vybrané laboratórne ukazovatele

rok	glukóza nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (% DCCT)	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL-cholesterol (mmol/l)	HDL-cholesterol (mmol/l)	triacylglyceroly (mmol/l)	C-peptid (nmol/l) norma 0,27 – 1,27
2001	8,1	7,7	10,48	5,96	1,43	3,92	
2002	7,0		10,6	7,66	1,85	2,39	
2003	8,0		7,95	5,15	1,55	2,19	
2011	10,1	8,2	6,7	4,34	1,54	1,87	
2013	8,15	9,3	5,15	3,18	1,63	1,6	
2015	10,6	10,3					
2017	8,8	10,0					
3/2019	11,6	10,4					
4/2019	začiatok NFI protokolu						
6/2019	5,6	7,5	7,62	6,08	1,55	1,46	0,15
7/2019	koniec NFI protokolu						
8/2019	6,14	6,6	3,43	1,68	1,37	0,85	
5/2020	3,7	7,7	4,18	2,15	1,55	1,04	0,11

Obr. 3: Zmeny HbA_{1c} v priebehu rokov



lipidového metabolizmu, internistom bola následne redukovaná dávka simvastatínu zo 40 na 20 mg, ezetimib ponechaný bez zmeny. Po skončení NFI protokolu sa pacientka vrátila k tradičnej strave, so zvýšeným obsahom rastlinnej potravy a s limitovaným príjmom živočíšnych produktov.

Zatiaľ ostatná laboratórna kontrola je z mája 2020, pacientka je aktuálne 8 mesiacov po ukončení NFI protokolu. Posledné dva mesiace v dôsledku epidemiologickej situácie počas pandémie covid-19 má pacientka významne obmedzené možnosti pohybu, prestala pracovať, súčasne sa sťažuje tiež na veľkú psychickú záťaž a pripúšťa voľnejší prístup k stravovaciemu režimu. Telesná hmotnosť je v súčasnosti 66 kg, BMI 25,5 kg/m². V porovnaní s augustom 2019 ide o nárast telesnej hmotnosti o 5 kg. To všetko sa podpísalo pod mierny nárast glykémii pri selfmonitoringu, preto si pacientka postupne sama zvýšila dávku inzulínu degludek/liraglutidu z 11 na 18 jednotiek. Hodnota HbA_{1c} v máji 2020 bola 7,7 % DCCT. Zmeny HbA_{1c} v priebehu rokov sú spracované v obr. 3. Hodnoty lipidového spektra sa pri ostatnej kontrole držali na úrovni dobrej kompenzácie, i napriek zníženiu dávky simvastatínu v internej ambulancii v auguste 2019, v súčasnosti je v liečbe kombinovaný preparát ezetimib 10 mg/simvastatín 20 mg. Pacientka je klinicky v stabilizovanom stave. Laboratórne výsledky sú prehľadne spracované v tabuľke 2.

Diskusia

NFI protokol sme použili u dlhodobo veľmi zle kompenzovanej neobéznej diabetičky, u ktorej všetky intervencie dlhodobo zlyhávali. Uvedený postup sa ukázal ako veľmi účinný a laboratórne parametre pacientky sa po dlhých rokoch dostali na uspo-

kojivú úroveň. Súčasne sme výrazne redukovali antidiabetickú liečbu, ako aj dávku statínu. NFI protokol viedol k redukcii hmotnosti o 10,6 kg, s odstupom 8 mesiacov po skončení NFI protokolu sme objektivizovali nárast telesnej hmotnosti o 5 kg, pod ktoré sa podpísala predovšetkým významná zmena režimu pri pandémii covid-19. BMI je aktuálne 25,5 kg/m². Lipidové spektrum aj po znížení liečby statínom je v porovnaní s predchádzajúcimi hodnotami dobre kompenzované. Hodnota HbA_{1c} už nespĺňa kritériá uspokojivej kompenzácie, avšak ostatné 3 hodnoty HbA_{1c} (približne 2, 4 a 13 mesiacov od začiatku NFI protokolu) sú najlepšie za posledných 10 rokov. U pacientky je zdokumentovaná znížená sekrecia endogénneho inzulínu s ďalším poklesom C-peptidu z 0,15 na 0,11 nmol/l (norma 0,27 – 1,27 nmol/l) pri ostatnej kontrole. Logickým krokom preto bude intenzifikácia inzulínovej liečby.

Záver

NFI protokol je určený k metabolickej stabilizácii diabetikov 2. typu. Veľmi efektívny je u obéznych diabetikov, s kratším trvaním diabetu a pri dodržaní potrebnej dĺžky NFI protokolu je možné výrazne redukovať a postupne až ukončiť antidiabetickú terapiu. Táto kazuistika však poukazuje na efektívnosť uvedeného postupu aj u dlhoročného trvania ochorenia s nedostatočnou sekreciou endogénneho inzulínu u neobéznej pacientky.

Literatúra

1. Martinka, E., Lejavová, J., Mokáň, M. et al. „Plant-based diet“ podľa NFI protokolu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: pilotná štúdia. *Forum Diab* 9, 1: 53–59, 2020.
2. Lejavová, J., Hickman, D. Prvé skúsenosti s využitím NFI (Natural Food Interaction) protokolu v liečbe diabetes mellitus 2. typu na Slovensku. *Kazuistiky v diabetológii* 18, 1: 22–30, 2020.
3. Medawar, E., Huhn, S., Villringer, A., Veronica Witte, A. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry* 9, 1: 226, 2019.

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

Ozempic – efektivnost a jednoduchost antidiabetické léčby

Petr Maule

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

Souhrn

Strategie léčby diabetu 2. typu doznává v posledních letech velmi razantních a nevídaných změn, které by byly před deseti nebo dvaceti lety nemyslitelné. Koncem minulého roku jsme se po evropském kardiologickém kongresu v Paříži dokonce dočkali otřesení do té doby výsadního postavení metforminu jako první linie léčby u diabetiků 2. typu. Podle těchto doporučení by u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním nebo vysokým KV rizikem bez antidiabetické medikace mělo být v první linii zvažováno použití GLP-1 analog nebo gli-flozinů pro jejich prokázaný kardiovaskulární benefit a teprve pak následně přidat metformin při nedostatečné kompenzaci. Zdá se, že vytvořením těchto doporučení dochází k završení přesunu strategie léčby diabetu 2. typu z vysloveně glukocentrického pohledu na kardiovas-kulární, v poslední době tolik zdůrazňovaný.

Summary

Ozempic – the effectiveness and simplicity of antidiabetic treatment

A strategy of the type 2 diabetes mellitus treatment has been significantly changing during the last years and such changes were not supposable ten or twenty years ago. We witnessed a disturbance of the privileged position of metformin as the first line treatment of patients with the type 2 diabetes mellitus after The European Cardiology Conference in Paris that was held at the end of the last year. According to these guidelines, a treatment with GLP-1 analogues or gliflozins should be considered as the first line treatment due to their cardiovascular benefits in patients without a history of antidiabetic treatment, who have the type 2 diabetes mellitus and a cardiovascular disease or a high cardiovascular risk. Metformin is to be added only later and in inadequately controlled diseases. It seems that these guidelines represent the completion of a changing strategy of the type 2 diabetes mellitus therapy from the explicitly glucocentric approach to the cardiocentric approach that has recently been so highlighted.

Klíčová slova

- semaglutid
- neuspokojivá kompenzace
- kardiovaskulární onemocnění
- pokles hmotnosti

Keywords

- semaglutide
- inadequate compensation
- cardiovascular disease
- weight loss

Úvod

Může se zdát, že léčba diabetu 2. typu se v důsledku používání nových antidiabetik (především GLP-1 analog a gli-flozinů) přesouvá do stále více preventivní roviny. Chceme mít pacienta-diabetika, který nemá subjektivní příznaky, nemá komplikace specifické pro diabetes a přežívá stejně dlouho jako nediabetik v odpovídající kvalitě života. První úkol léčby, tzn. absence subjektivních obtíží, se nám daří zvládnout velmi dobře, protože dnes jen velmi raritně, a to většinou při záchytu diabetu, vidíme u diabetiků 2. typu akutní subjektivní obtíže. Náš zájem se tedy zaměřil na chronické komplikace. Začaly nás zajímat především ty, které zkracují dobu přežití diabetika. Těmi jsou především makrovaskulární aterosklerotické komplikace, které nadále zůstávají hlavní příčinou úmrtí v diabetické populaci. V posledních letech se nejen díky intenzivní farmakologické intervenci

rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze, dyslipidemie atd.), ale i invazivními katetrizačními postupy daří prodlužovat přežívání diabetiků. Někdy to ale s sebou nese zhoršení kvality života, protože s prodlužující se délkou života se začínají objevovat problémy spojené právě s vyšším věkem (např. demence, pohybové problémy atd.). I přes zlepšení aterosklerotických komplikací u diabetika nesmíme tedy zapomenout na mikrovaskulární komplikace, které právě tuto kvalitu života ovlivňují. Jedná se např. o problém retinopatie, syndrom diabetické nohy, vyšší riziko infekčních komplikací, vyšší výskyt poruch CNS (např. demence, deprese). Proto je stále důležité chápat diabetes jako komplexní nemoc s metabolickou podstatou. Stále je tedy potřebné zdůrazňovat hypoglykemizující efekt léčby. Při setkávání s pacienty ve své praxi si ale také uvědomuji efekt na další parametry, jako např. hmotnost, protože z pohledu diabetika bývá jedinou „komplikací“ mechanická

zátěž pohybového aparátu při obezitě. Takže snížením hmotnosti o několik kilogramů pomocí určitého antidiabetika mohu tuto „komplikaci“ zmírnit při vysoké spokojenosti pacienta.

Použití semaglutidu u referovaného pacienta mi nabídlo splnění nejen kardiovaskulárních cílů léčby, ale hlavně byl dodržen základní předpoklad úspěšné antidiabetické léčby, a to snížení glykemie. U obézních diabetiků je pak bonusem i snížení hmotnosti, i když tento aspekt nebyl u mého pacienta tak důležitý.

Kazuistika

Diabetikem 2. typu, kterého jsem si vybral pro prezentaci v mé kazuistice, je v současnosti 68letý muž s diagnózou diabetu od dubna 2010. Do naší ambulance přešel k dispenzární péči ale až v roce 2015, kdy došlo k selhání dosud zavedené léčby metforminem. Při první kontrole v naší ambulanci byla současně zjištěna dyslipidemie, zahájil jsem tedy příslušnou hypolipidemickou léčbu rosuvastatinem. V průběhu dalšího sledování byla tato léčba následně posílena o fenofibrát s dosažením cílových hodnot lipidogramu. Z hlediska hmotnosti se vždy pacient pohyboval v rámci normy (66–73 kg, BMI 22–24 kg/m²). Z nežádoucích návyků pacient uvádí kouření cca 15 cigaret denně od 15 let, dále přiznával konzumaci jednoho až dvou piv týdně, t.č. asi 1 rok abstinguje. Pacient je již v důchodu, neprovozuje žádný sport, k větší pohybové aktivitě dochází jen při práci na zahradě, bydlí společně s manželkou. Při prvním kontaktu v naší ambulanci v roce 2015 nebyly u pacienta přítomny mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace.

V listopadu 2015 při našem prvním setkání užíval pacient metformin v klasické formě s denní dávkou 2 000 mg. Tuto dávku dobře toleroval, nepocítoval žádné subjektivní potíže. Pro neuspokojivou kompenzaci diabetu (HbA_{1c} 65 mmol/mol, glykemie nalačno 5,2 mmol/l, postprandiální 8,3 mmol/l) byl ale ke stávající léčbě metforminem přidán empagliflozin. Z nabízených možností druhé volby po selhání metforminu jsem v první řadě eliminoval hypoglykemizující varianty (deriváty sulfonylurey a bazální analog inzulínu). Jako další možnost přicházela v úvahu aplikace GLP-1 analog, ale pacient odmítl jakoukoliv injekční léčbu. Další možností tedy mohly být gliptiny, které jsme již určitou dobu mohli v léčbě diabetu používat a i já jsem s nimi měl dobré zkušenosti. Jednalo by se o jednoduchou, dobře tolerovanou antidiabetickou léčbu, oproti GLP-1 analogům pro pacienta bez doplatku. Na druhé straně se pak nabízela možnost použití gliflozinů, které se v té době začaly prosazovat jako nová možnost antidiabetické léčby. Zároveň se v případě empagliflozinu začala uvádět velmi pozitivní kardiovaskulární data na základě výsledků studie EMPA-REG OUTCOME. Na druhé straně jsme pak měli dokončené kardiovaskulární studie u většiny gliptinů (např. studie TECOS atd.), které ale dopadly bez jasného kardiovaskulárního benefitu pro diabetického pacienta. Jejich výsledek zaručoval „jen“ KV bezpečnost. Měl jsem tedy před sebou kouřícího diabetika, s nedostatečně léčenou dyslipidemií v minulosti, který představoval kardiovaskulárně vysoce rizikového pacienta. Přestože neprodělal KV příhodu a po subjektivní stránce byl asymptomatický, z vlastní praxe vím, že tento typ pacientů patří do skupiny s nejvyšší rizikovostí.

Právě tito z určitého pohledu perspektivní pacienti si zaslouží velmi agresivní léčbu všech rizikových faktorů aterosklerózy, protože výskyt KV příhody zkrátí přežití diabetického pacienta. Z tohoto důvodu jsem třeba neuvažoval o léčbě pioglitazonem. U těchto vysoce rizikových pacientů totiž bez cílených vyšetření, jako je např. echokardiografické vyšetření, zátěžové vyšetření srdce, ultrazvukové vyšetření tepen, neodhalíme skupinu se subklinickým tepenným postižením, tzn. je zde ve hře určitá míra poddiagnostikovanosti diabetických pacientů. To je samozřejmě otázkou kapacity zdravotního systému.

Zavedení léčby empagliflozinem pacient velmi dobře toleroval, byl poučen o rizicích léčby (výskyt genitálních mykóz). Po třech měsících léčby došlo k výraznému zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 50 mmol/l, glykemie nalačno 5,9 mmol/l, postprandiální 7,1 mmol/l), hmotnost byla beze změny (73 kg), pacient byl s léčbou spokojen. V následujícím období od června 2016 do prosince 2018 byla kombinací metformin + empagliflozin udržována uspokojivá kompenzace diabetu se stabilní hmotností a spokojeností na straně pacienta (HbA_{1c} 49–60 mmol/mol, glykemie nalačno 6,8–8,1 mmol/l, hmotnost 66–68 kg). Přibývalo současně dat ohledně kardiovaskulárního přínosu nejen gliflozinů, ale i GLP-1 analog a začaly se měnit zavedené algoritmy léčby pod vlivem ukončovaných kardiovaskulárních studií s jednotlivými antidiabetiky.

Na konci výše uvedeného období, v roce 2018, již ale stoupající hodnota HbA_{1c} naznačovala, že by se pacient mohl blížit selhání kombinace metformin a empagliflozin. To se ukázalo při kontrole v dubnu 2019, kdy byla zjištěna neuspokojivá kompenzace (HbA_{1c} 69 mmol/mol, glykemie nalačno 9,9 mmol/l, hmotnost 68 kg). Současně bylo zjištěno snížení renálních funkcí (GF dle CKD-EPI 0,7 ml/s). Od terapie empagliflozinem jsme již tedy nemohli očekávat požadovaný efekt. Jako řešení se nabízelo použití GLP-1 analogu. Šlo by o dostatečně potentní antidiabetickou léčbu, bez nutnosti omezení z hlediska renální insuficience. Navíc se v té době nabízela možnost využití aplikace 1× týdně, se kterou přicházel semaglutid v podobě přípravku Ozempic. Tato frekvence aplikace pomohla přesvědčit pacienta, abychom tuto léčbu vyzkoušeli. Díky systému limitace doplatků u léků byl pacient také ochoten přistoupit na základní úhradu semaglutidu. Za přítomnosti manželky byl tedy zaučen v injekční aplikaci semaglutidu, dále mu byla nabídnuta možnost selfmonitoringu, kterou ale odmítl.

Při kontrole v dubnu 2019 byl kromě výše uvedených skutečností zjištěn na klidovém EKG stav po QIM přední stěny. Pacient ale popíral jakékoliv subjektivní obtíže v minulosti, cítil se dobře. V předchozím roce bylo EKG bez ischemických změn. Byl proto odeslán na zátěžové vyšetření srdce (SPECT myokardu), kde byla prokázána ireverzibilní hypoperfuze přední a spodní stěny s EF LKS 48 %. Bylo vysloveno podezření na vícetepenné postižení koronárního řečiště. Objednal jsem tedy pacienta ke koronarografickému vyšetření na spádovém kardiologickém oddělení. Zde byl zjištěn výrazný pokles EF LKS (25–30 %), koronární tepny ale byly bez významných stenóz. Nález u pacienta byl uzavřen jako dilatační kardiomyopatie. Na kardiologickém oddělení byla současně nastavena příslušná medikace (spironolakton 25 mg 0-1-0, bisoprolol/perindopril

5 mg/5 mg ½-0-0). Pacient i přes tento závažný nález popíral subjektivní obtíže, funkčně odpovídal třídě NYHA II.

Po návratu z hospitalizace na kardiologickém oddělení jsem ponechal zavedenou antidiabetickou medikaci – metformin v redukované dávce 1 000 mg/den při GF dle CKD-EPI 0,8 ml/s, dále pak semaglutid navýšený po prvním měsíci na dávku 0,5 mg/týden. Aplikaci semaglutidu pacient zvládal velmi dobře, léčbu GLP-1 analogem toleroval bez výskytu nežádoucích účinků. V srpnu 2019 jsem pak mohl zaznamenat zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 57 mmol/mol, glykemie nalačno 6,3 mmol/l, postprandiální glykemie 8,3 mmol/l, hmotnost 67 kg). Pacient byl velmi spokojený s jednoduchostí léčby, cítil se dobře, při kontrole kardiologem ponechána zavedená medikace.

V lednu 2020 bylo zaznamenáno další zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 45 mmol/mol, glykemie nalačno 6,3 mmol/l, hmotnost 68 kg). Trvá pacientova spokojenost a dobrá tolerance léčby, po kardiologické stránce je stav stabilizovaný, bez projevů srdečního selhání nebo nutnosti hospitalizace.

I když vím, že prognóza u tohoto pacienta je fatální pro výrazné snížení EF LKS, snažil jsem se pacientovi nabídnout efektivní a jednoduchou antidiabetickou léčbu, s kterou by měl zajištěno kvalitní dožití. Z hlediska pacienta je v tomto případě výhodou jednoduchost léčby (aplikace 1× týdně) a dále pak její bezpečnost (tzn. bez rizika hypoglykemie). Z pohledu lékaře pak oceňuji samozřejmě zlepšení kompenzace diabetu, ale i bezpečnost léčby (absence hypoglykemie) a pak také kardiovaskulární a renální benefit. Byl jsem rád, že při poklesu renálních funkcí, jsem mohl pacientovi nabídnout jinou možnost léčby než inzulin.

Závěr

Přestože se v poslední době zdá, že je velmi důležité u diabetika 2. typu stanovit určitý kardiovaskulární a renální profil, který dle současných doporučení rozhodne o strategii antidiabetické léčby, neměli bychom stále zapomínat na metabolickou podstatu diabetu a chápat přetrvávající důležitost hypoglykemizujícího efektu léčby. Dosažení euglykemie zůstává základním cílem antidiabetické léčby. Euglykemie nám může pomoci dosáhnout nejrůznější cíle. Jak můžeme vidět při současně probíhající pandemii onemocnění covid-19, podle současných informací je zásadním rizikovým faktorem pro těžší průběh nemoci kromě věku také přítomnost diabetu. Neuspokojivě kompenzovaný diabetik je totiž vystaven jakémusi stavu imunodeficiency. V praxi to pro nás znamená, že nemusí každý

diabetik 2. typu zemřít na kardiovaskulární onemocnění, příčinou úmrtí mohou být třeba i infekční komplikace. Další složkou metabolické podstaty diabetu může být také vliv na funkci CNS, kdy máme data o vyšším výskytu např. demence u diabetiků. V budoucnu tedy uvidíme, jestli použití některých GLP-1 analog (např. semaglutidu), které mohou přestupovat hematoencefalickou bariérou, bude profitabilní i z hlediska těchto „komplikací“ diabetu. Bylo by tedy dobré mít k dispozici antidiabetikum, které má nejen kardiovaskulární a renální benefit pro diabetika, ale zachovává si dostatečný hypoglykemizující efekt, snižuje třeba i hmotnost nebo má potencionálně pozitivní efekt na poruchy funkce CNS. Domnívám se, že mnohé z těchto vlastností má k dispozici semaglutid, který dle výsledků studií programu SUSTAIN zajišťuje výrazný hypoglykemizující efekt doprovázený velkým poklesem hmotnosti proti ostatním antidiabetikům. Současně je splněn požadavek kardiovaskulární bezpečnosti, jak prokázala studie SUSTAIN-6 (snížení primárního cíle MACE o 26 %), která navíc doložila i nefroprotektivitu semaglutidu. Od 1. dubna letošního roku je navíc semaglutid dostupný v České republice již i v 1mg formě. Budoucností, a možná ne zas tak vzdálenou, může být i perorální forma, která by byla dalším zjednodušením léčby pro pacienty. Nejen ve výše uvedeném případě, ale i z mých dalších klinických zkušeností, představuje semaglutid v mnoha ohledech velmi dobrou volbu antidiabetické léčby.

Literatura

1. Ozempic. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 6. 4. 2020]
2. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 19: 1834–1844, 2016.
3. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I. et al. *Circulation* 139, 17: 2022–2031, 2019.
4. Zeman, M., Jiráček, R. Alzheimerova choroba a diabetes mellitus typu 2. *Neurolog Praxi* 13, 2: 105–108, 2012.

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

Kanagliflozin po transplantaci ledvin

V loňském roce jsme obšírně referovali o výsledcích studie CREDENCE, která prokázala, že u diabetiků 2. typu s onemocněním ledvin v pokročilém stadiu choroby léčba kanagliflozinem významně zlepšuje prognózu pacientů vzhledem k selhání ledvin a progresi onemocnění ledvin (kompozit terminální selhání ledvin, zdvojení sérového kreatininu, úmrtí z renálních a kardiovaskulárních příčin). U kardiovaskulárně vysoce rizikové populace snižuje také riziko kompozitního cíle, kterým byla kombinace kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a mrtvice. Tyto výsledky byly dosaženy za plné současné medikace léky ovlivňujícími RAAS.^{2,3}

Diabetes patří mezi nejčastější příčiny vedoucí k chronickému onemocnění ledvin. Obecná incidence chronického onemocnění ledvin (všech kategorií) se odhaduje asi na 13 %, v případě nemocných v nejzávažnějším stadiu (CKD G5) s glomerulární filtrací pod 15 ml/min/1,73 m² jde v Evropě asi o 129 nových pacientů ročně na 1 milion obyvatel. Česká republika zaznamená ročně v hemodialyzačním programu cca 2 000 nových pacientů. Počet transplantací ledvin se v ČR pohybuje okolo 500 případů ročně.

Klinická studie publikovaná Mitou Shah v loňském roce testovala, jaká je bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u diabetických pacientů po transplantaci ledvin. Jednalo se o dospělé diabetiky ve stabilizovaném stavu po transplantaci ledviny, s clearance kreatininu nad 60 ml/min a HbA_{1c} nad 6,5 % (DCCT). Vyloučení byli pacienti s anamnézou infekce močového ústrojí nebo mykotické infekce genitálního traktu.

Primárně sledované parametry zahrnuly tělesnou hmotnost, krevní tlak, sérový kreatinin, HbA_{1c}, efektivita kanagliflozinu byla hodnocena především změnou tělesné hmotnosti, krevního tlaku a HbA_{1c}, bezpečnost a tolerance pak výskytem nežádoucích účinků. Všichni pacienti byli vybaveni pomůckami

pro selfmonitoring glykemie a vyzvání k dostatečnému příjmu tekutin.¹

Z 395 pacientů zařazených do screeningu bylo 25 začleněno do klinického studijního sledování. Z nich 20 mělo diabetes již před transplantací ledviny. Užívali různorodou antidiabetickou medikaci zahrnující mj. metformin, sulfonylureu, inhibitory DPP-4, inhibitor alfa-glukosidázy a inzulin. Renální funkce sledovaných pacientů byly stabilizované, pacienti byli v rozmezí od 3 měsíců po 13 let od transplantace ledviny. Imunologická medikace zahrnovala takrolimus, mykofenolát mofetil, azathioprin a prednisolon, dále pacienti užívali antihypertenzní a hypolipidemické léky. V průběhu studie byl vyřazen jeden pacient. Průměrný věk činil 53,8±7,1 let, průměrný BMI 28±3,9 kg/m², diabetes trval v průměru 14±8,97 let.¹

Do léčby nemocných byl zařazen kanagliflozin v dávce 100 mg/den a v případě potřeby sníženy dávky ostatních antidiabetik.¹

I v případě diabetických pacientů po transplantaci ledviny bylo při léčbě kanagliflozinem prokázáno významné zlepšení glykemické kontroly, signifikantní pokles tělesné hmotnosti a malé, ale konzistentní snížení krevního tlaku (viz tab. 1). Funkce ledvin zůstala stabilní. Kanagliflozin byl výborně snášen, ve sledované populaci nebyly zaznamenány infekce pohlavních orgánů, zvýšené močení ani infekce močového traktu.¹

Literatura

1. Shah, M., Virani, Z., Rajput, P., Shah, B. Efficacy and safety of canagliflozin in kidney transplant patients. *Indian J Nephrol* 29, 4: 278–281, 2019.
2. Studie CREDENCE. Kanagliflozin zlepšuje renální prognózu u diabetiků 2. typu s onemocněním ledvin. *Kazuistiky v diabetologii* 17, 2: 19–20, 2019.
3. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B. et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380, 24: 2295–2306, 2019.

Tab. 1: Metabolické parametry – výsledky studie

	výchozí	po 6 měsících	p
tělesná hmotnost (kg)	78,6 (12,1)	76,2 (10,9)	<0,05
systolický TK (mmHg)	142 (21)	134 (17)	<0,05
diastolický TK (mmHg)	81 (9)	79 (8)	>0,05
sérový kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,2)	1,1 (0,3)	>0,05
clearance kreatininu (CG)	86 (20)	83 (18)	>0,05
HbA _{1c} (% DCCT)	8,5 (1,5)	7,6 (1)	<0,05

Repaglinid jako alternativa léčby inzulinem u dekompenzovaného diabetes mellitus 2. typu

Šárka Malá

Diabetologická poradna a Metabolická poradna, EUC Klinika Ostrava

Souhrn

Jedná se o dvě kazuistiky pacientů s recentně zachycenou významnou dekompenzací diabetes mellitus 2. typu, u kterých terapie repaglinidem nahradila léčbu inzulinem.

Summary

Repaglinide as an alternative to the insulin therapy in decompensated type 2 diabetes mellitus

The two case reports describe patients with recently discovered significant decompensation of type 2 diabetes mellitus. In these patients, the insulin therapy was replaced with repaglinide.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- repaglinid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- repaglinide

Úvod

Strategie a taktika léčby diabetes mellitus 2. typu je v posledních letech zaměřena na snížení rizik pozdních komplikací jak specifických, tak i nespecifických a na individuálním přístupu k pacientovi co se týče zvolené medikace. Zohledňují se obecné okolnosti jako věk, komorbidity, sociální zázemí, pracovní náplň, včetně compliance pacienta ve vztahu k terapii. Jednou z možností současné terapie je léčba glinidy.

Glinidy patří do skupiny inzulinových sekretagog a podobně jako deriváty sulfonylurey zvyšují sekreci inzulinu. Rozdíl mezi oběma skupinami je v rychlosti nástupu účinku a délce působení. Účinek glinidů nastupuje rychleji (cca po 15–30 minutách) a jejich doba působení je oproti derivátům sulfonylurey kratší (přetrvává cca 3–5 hodin). Nabízí se tak efekt zejména na postprandiální glykemii a díky svému navýšení plazmatické hladiny inzulinu je nazýván repaglinid „inzulinem v tabletách“. V České republice je na trhu k dispozici repaglinid, který můžeme podávat v dávce 0,5–2 mg 3× denně. Kontraindikace a lékové interakce glinidů jsou podobné jako u derivátů sulfonylurey, ale významným benefitem je menší riziko hypoglykemií.

Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu, u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladiny krevního cukru. Je indikován také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil. Známa je také kombinace s glipitinem, pioglitazonem, analogem bazálního inzulinu apod.

Ve své diabetologické praxi využívám tuto terapii již asi 10 let a v posledních letech čím dál častěji pro její benefity medicínské i ekonomické.

V následujících dvou kazuistikách uvádím možnosti využití repaglinidu u významné dekompenzace diabetes mellitus 2. typu.

Kazuistika 1

50letý muž, odeslán do diabetologické ambulance praktickým lékařem v listopadu 2018.

V anamnéze pacienta byla již zmínka o diabetes mellitus v roce 2016, v té době byl léčen v režii praktického lékaře přechodně metforminem, ale léčbu neužíval, na kontroly nedocházel. V té době probíhala i přechodná terapie hyperlipidemie statinem a léčba esenciální hypertenze, kterou rovněž spontánně ukončil.

Vstupní objektivní nález: hmotnost 71,5 kg, výška 172 cm, BMI 24,2 kg/m², krevní tlak 130/90 mmHg, kardiopulmonálně kompenzován, bez otoků dolních končetin, bez další zjevné patologie. Pacient pracuje jako valčíř, má 12hodinové směny, práce převážně u počítače, nekuřák.

V rámci preventivní prohlídky na podzim 2018 byla u pacienta zjištěna dekompenzace diabetu s glykemií nalačno 12,8 mmol/l, HbA_{1c} 87 mmol/mol. Tyto hodnoty jsme ověřili v naší laboratoři, zde glykemie nalačno 16,2 mmol/l, HbA_{1c} 98 mmol/mol. Z dalších odběrů Na 136,0 mmol/l, K 3,8 mmol/l, Cl 93,0 mmol/l, urea 5,1 mmol/l, kreatinin 91,0 μmol/l, kyselina močová 268 μmol/l, bilirubin 15,3 μmol/l, ALT 1,95 μkat/l, AST 0,79 μkat/l, ALP 1,49 μkat/l, GGT 1,22 μkat/l, celkový cholesterol 7,94 mmol/l, TG 2,02 mmol/l, HDL-cholesterol 1,57 mmol/l, LDL-cholesterol 5,93 mmol/l, TSH 2,74 mIU/l, UACR 5,6 mg/mmol. Glukóza v moči 3 arb. j., ketony v moči negativní. Krevní obraz v normě.

Terapeutická rozvaha: Jedná se o diabetika 2. typu s anamnézou diabetes mellitus dva roky, v současné době bez jakékoli diabetické medikace, problematická compliance. Pacient je normostenik s nepravidelnou pracovní dobou.

Stav indikován k inzulinoterapii, se kterou pacient nesouhlasil. Přes důslednou edukaci o komplikacích cukrovky a nutnosti úpravy glykemie inzulinem podepsal negativní reverz.

Zahájena vstupně dietní edukace, neboť pacient diabetickou dietu neznal, stravoval se „normálně“, včetně sladkostí, piva a nepravidelného jídelníčku. Byly vysvětleny zásady diabetické diety s obsahem sacharidů 150 g a zahájena terapie repaglinidem (Repaglinide Accord) v dávce 1 mg 3× denně před jídlem. Pacient byl vybaven glukometrem, informován o hypoglykemi- zujícími účincích terapie.

Kontrola **po dvou měsících v prosinci 2018:** BMI 24,2 kg/m², glykemie nalačno 6,4 mmol/l, HbA_{1c} 52 mmol/mol, celkový cholesterol 7,18 mmol/l, TG 1,06 mmol/l, HDL-cholesterol 1,52 mmol/l, LDL-cholesterol 4,86 mmol/l. Doplněno vyšetření o protilátky proti inzulinu IAA – 2,8 U/ml (v normě) a anti-GAD – 0,1 IU/ml (negativní), C-peptid nalačno 676,4 pmol/l, C-peptid po standardní snídani 1 218 pmol/l. Vyšetření moči bylo negativní.

Kontrola **po roce v prosinci 2019:** Biochemický screening ukázal parametry v normě, včetně hodnoty GGT 0,45 µkat/l, glykemie nalačno 6,5 mmol/l, HbA_{1c} 43 mmol/mol. Přetrvávala hyperlipidemie – celkový cholesterol 6,29 mmol/l, TG 0,90 mmol/l, HDL-cholesterol 1,52 mmol/l, LDL-cholesterol 3,64 mmol/l. Krevní obraz byl v normě, UACR také (1,83 mg/mmol).

Glykemie na glukometru v rozsahu 5–6 mmol/l nalačno, postprandiálně 6–7 mmol/l. Klinicky byl pacient bez potíží, dodržoval stanovený jídelníček. Doporučená medikace: redukce dávky repaglinidu (Repaglinide Accord) na 0,5 mg 3× denně + zahájení terapie hyperlipidemie atorvastatinem 20 mg 1× denně.

V dubnu 2020 pacient při kontrole měl tyto laboratorní výsledky: ALT 0,70 µkat/l, AST 0,57 µkat/l, kreatin Kináza v séru (CK) 2,95 µkat/l, glykemie nalačno **7,2 mmol/l**, celkový cholesterol **5,89 mmol/l**, TG 0,99 mmol/l, HDL-cholesterol 1,46 mmol/l, LDL-cholesterol **3,5 mmol/l** a HbA_{1c} 44 mmol/mol. **Provedli jsme proto změnu statinu na rosuvastatin 20 mg jednou denně a zachovali podávání repaglinidu v dávce 0,5 mg 3× denně.**

Závěr

Použití repaglinidu v terapii významně dekompenzovaného normostenického pacienta s diabetes mellitus 2. typu jako v podstatě prvního léku volby se ukázalo dobrou léčebnou strategií, pacient vykonává nadále svou práci na směny, může využít benevolentnější medikaci k jídlu („jedno jídlo – jedna tableta, žádné jídlo – žádná tableta“), nemá hypoglykemické stavy. Roční terapie touto metodou se ukázala jako efektivní.

Kazuistika 2

69letý pacient byl odeslán do diabetologické ambulance praktickým lékařem v květnu 2019 pro záchyt recentního dekompenzovaného diabetu v rámci léčby balanitidy – která demaskovala tuto dekompenzaci diabetu. Před 10 lety měl glykemie kolem 7 mmol/l nalačno, o diabetu tehdy nehovořeno, žádnou medikaci neužíval, dietu nedržel. Pacient je vysokoškolský profesor, má nepravidelný jídelní režim. Poslední týdny před uváženou balanitidou hodně močil, pil slazené minerálky, Coca-Coly. Během půl roku zhubl cca o 10 kg.

V dalších diagnózách byla uvedena hypotyreóza na substituci, esenciální hypertenze na medikaci, izolovaná hypercholesterolemie na terapii statinem a stp. cholecystektomii před lety. V medikaci indapamid/perindopril (Prestarium Neo Combi), levothyroxin (Letrox), betaxolol (Lokren), atorvastatin.

Objektivní nález: výška 184 cm, tělesná hmotnost 86 kg, BMI 25,4 kg/m², jinak bez patologie, TK 120/80 mmHg. Kardiopulmonálně kompenzován.

Vstupní laboratorní vyšetření **v květnu 2019** ukázalo glykemie nalačno 16,91 mmol/l, postprandiálně 18,1 mmol/l, HbA_{1c} 99 mmol/mol. Byla zahájena inzulinoterapie, pacient byl nastaven na intenzifikovaný inzulinový režim inzulin aspart (Fiasp) 7–7–7 U a humánní inzulin Humulin N 12 IU na noc, doporučena úprava dietního režimu a proběhla edukace diabetické diety 150 g sacharidů. Pacient byl zaučen k měření glykemie glukometrem a byl mu doporučen selfmonitoring.

Po měsíci inzulinoterapie pacient již měl glykemie v rozsahu 7–8 mmol/l nalačno a během dne v rozsahu 7–11 mmol/l postprandiálně. Byl informován o titraci dávek inzulinu.

Na kontrole **v červnu 2019** byl přidán do medikace metformin (Glucophage XR 750 mg) 0–0–1 a současně redukována dávka inzulinu, a to na Fiasp 5–5–5 U a Humulin N 8 IU na noc.

Dle kontrolního laboratorního vyšetření **v srpnu 2019:** glykemie nalačno 6,4 mmol/l, HbA_{1c} 44 mmol/mol, ionty v normě, renální funkce v normě, CKD-EPI 1,2 ml/s/1,73 m², jaterní enzymy v normě, eufunkce štítnice, C-peptid nalačno 569,3 pmol/l, UACR 0,11 mg/mmol. Krevní obraz v normě.

Medikace dále upravována, a to tak, že inzulin byl vysazen, ponechán Glucophage XR 750 mg 0–0–1 a nově přidán do medikace repaglinid (Repaglinide Accord) 0,5 mg 1–1–1.

Dle kontrolního laboratorního vyšetření **v listopadu 2019** byla glykemie nalačno 6,5 mmol/l a HbA_{1c} 41 mmol/mol.

Pro nespecifické GIT potíže s nadýmáním byla vysazena medikace metforminem a pacient t.č. medikuje jen repaglinid (Repaglinide Accord) 0,5 mg 3×1 tabletu. Glykemie zůstávají stabilně v rozsahu 4–7 mmol/l i postprandiálně, bez hypoglykemických příhod.

Pacient dále pracuje na univerzitě v Ostravě, stávající medikaci hodnotí kladně, umožňuje mu volnější jídelní režim v rámci nepravidelné výuky.

Závěr

Jedná se o 70letého pacienta s primozáchytem diabetes melitus 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, který po překonání hyperglykemického období inzulínem byl převeden na terapii repaglinidem v malých dávkách s výbornou kompenzací diabetu. Pacient je bez orgánových komplikací diabetu.

Závěr

Dle mých stávajících zkušeností je terapie repaglinidem bezpečná léčba u pacientů se zachovalou sekrecí inzulínu a lze ji využít jako alternativu terapie inzulínem v odůvodněných případech.

Literatura

Kvapil, M. Diabetologie 2018. Praha: Triton, 2018.

MUDR. ŠÁRKA MALÁ
EUC Klinika Ostrava
Diabetologická poradna a Metabolická poradna
Opavská 962/39
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: sarka.mala1@eucklinika.cz

Intenzifikace léčby, efekt GLP-1 analoga Ozempic v kombinaci s metforminem

Gita Markofová

Diabetologické centrum Karlovarské krajské nemocnice

Souhrn

Kazuistika popisuje příběh muže s kratší dobou trvání diabetu a s mnohočetnými rizikovými faktory. Jako lék druhé volby po selhání monoterapie metforminem byla doporučena léčba GLP-1 analogem. V průběhu léčby semaglutidem došlo ke zlepšení kompenzace diabetu a redukci hmotnosti.

Summary

Intensification of treatment, the effect of GLP-1 receptor agonist (Ozempic) in combination with metformin

The case report describes a story of a man with a short-time duration of diabetes mellitus with multiple risk factors. We recommended GLP-1 receptor agonist treatment as a second line drug after the metformin monotherapy failure. During the semaglutide treatment, diabetes control and weight loss improved.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- obezita
- kardiovaskulární riziko
- agonista receptoru GLP-1
- semaglutid

Keywords

- diabetes mellitus
- obesity
- cardiovascular risk
- GLP-1 receptor agonist
- semaglutide

Kazuistika

Popisují případ 57letého muže, jehož otec má diabetes léčený perorálními antidiabetiky a matka je léčena pro hypertenzi. V době diagnózy diabetu bylo muži 51 let a onemocnění bylo náhodně zachyceno v rámci pravidelné lékařské prohlídky.

Kromě diabetu se přes deset let léčí s hypertenzí, užívá léky k terapii asthma bronchiale a trpí pylovou alergií. Je po několika operacích břišní kýly a v roce 2013 prodělal operaci pravé ledviny pro litiázu. Do roku 2018 pacient kouřil 10 cigaret denně, ale po stanovení diagnózy astmatu nekouří vůbec.

Pacient je ženatý a pracuje v administrativě. Žádné pravidelné fyzické aktivitě se nikdy nevěnoval, jen občas chodí s rodinou na procházky a jezdí na kole. Vzestup jeho hmotnosti byl postupný a už v době svatby vážil 100 kg. Na svou maximální životní hmotnost, 116 kg, se dostal v období diagnózy diabetu, kdy při své výšce 185 cm dosáhl BMI 33,9 kg/m².

V říjnu 2017 byl pacient odeslán praktickým lékařem do diabetologické ambulance k nastavení terapie. V té době užíval metformin v dávce 500 mg 2× denně a dále antihypertenziva, antialergika a inhalační antiastmatika.

Při vstupní prohlídce byl zaznamenán glykovaný hemoglobin 56 mmol/mol, glykemie nalačno 9,9 mmol/l a postprandiální glykemie 12,8 mmol/l. Z dalších laboratorních parametrů byla patrná mírně zvýšená hladina kyseliny močové a triglyceridů. Hladina celkového cholesterolu i LDL frakce byla opakovaně v normě. Pacient byl poučen o dietním režimu a bylo mu

doporučeno zvýšení dávky metforminu na 1 000 mg 2× denně. Byla probrána režimová opatření a možnosti fyzické aktivity.

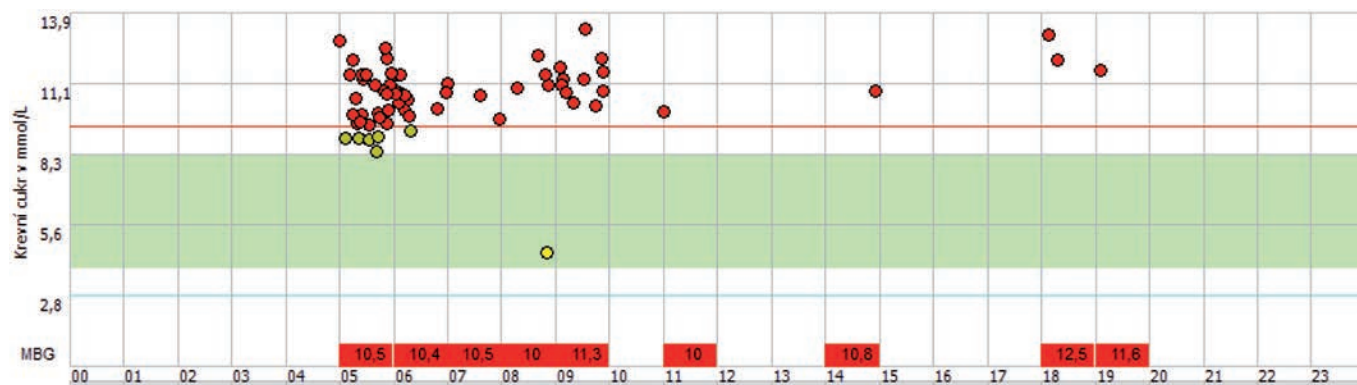
Už při následující kontrole došlo ke zlepšení kompenzace diabetu na hodnotu HbA_{1c} 50 mmol/mol a byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti na 113 kg. Dobrou kompenzaci diabetu s glykovaným hemoglobinem 48–49 mmol/mol pacient udržoval prakticky celý rok 2018, hmotnost zredukoval až na 111 kg.

Bohužel, ke konci roku 2018 se pacientovi přidaly zdravotní komplikace – problémy s dýcháním a zhoršení astmatu. V únoru 2019 byl muž hospitalizován na ORL oddělení k excizi papilomu měkkého patra. Výkon i následný průběh byl bez komplikací. V rámci předoperačního vyšetření absolvoval také echokardiografické vyšetření, kde byl popsán nález hypertrofie levé srdeční komory s normální systolickou funkcí LK 60–65 %.

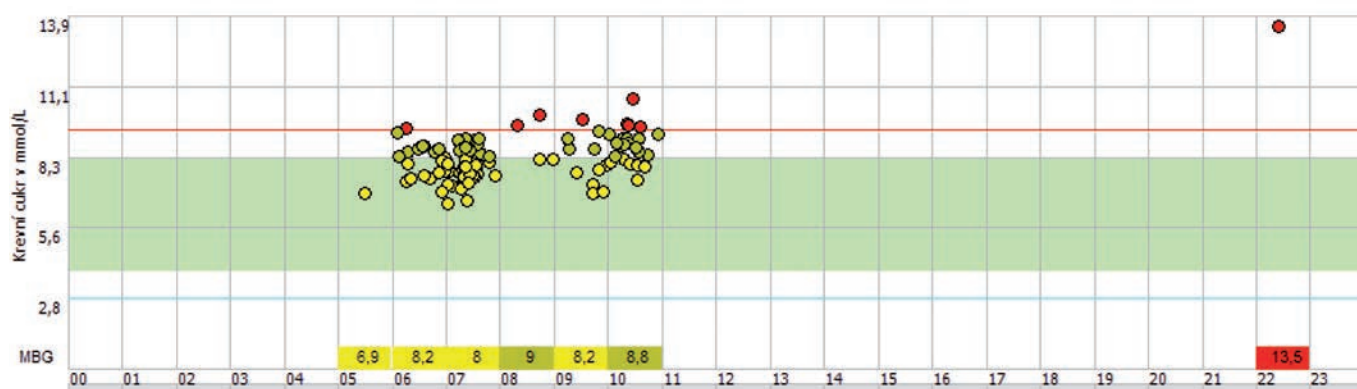
Při diabetologické kontrole v březnu 2019 jsme řešili vzestup hmotnosti o 3 kg a zejména zvýšení postprandiální glykemie na hodnoty 9–13 mmol/l. Pacient to zdůvodnil pomalou rekonvalescencí po operačním výkonu, celkovým omezením pohybové aktivity a také dechovými potížemi v důsledku pylové alergie. Provedli jsme reedukaci a muž byl pozván na kontrolu za tři měsíce.

Z laboratorního vyšetření v červnu 2019 jsme kromě dalšího zhoršení postprandiální glykemie mezi 10–14 mmol/l zjistili také zvýšení glykemie nalačno na 8,5–13,5 mmol/l (viz obrázek 1) a zvýšení hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} na 65 mmol/mol. Tělesná hmotnost stoupla o další 2 kg a pacient se tak vrátil ke své hmotnosti 116 kg.

Obr. 1: Glykemický profil pacienta v červnu 2019



Obr. 2: Glykemický profil pacienta v lednu 2020 (sedm měsíců po zahájení léčby semaglutidem)



V rámci návštěvy jsme znovu provedli reedukaci ohledně diety a režimových opatření a s pacientem jsme probrali různé možnosti antidiabetické léčby a jejich výhody. Tento pacient jednoznačně spadá do skupiny nemocných s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Má kumulaci několika rizikových faktorů jako je vyšší věk, hypertenze, obezita, a navíc má echokardiograficky potvrzenou hypertrofií levé srdeční komory (viz tabulka 1).

Podle nových doporučení konsenzu ADA/EASD se k intenzifikaci léčby ve druhém kroku po metforminu doporučuje léčba GLP-1 analogy u pacientů s převažujícími aterosklerotickými komplikacemi nebo u pacientů s přítomnými indikátory vysokého kardiovaskulárního rizika. Léčba GLP-1 analogy je také upřednostňována před inzulinoterapií.¹

Léčba GLP-1 analogem ovlivňuje nejen dlouhodobou kompenzaci diabetu a v první řadě úpravu postprandiální glykemie, ale má také potenciál na snížení tělesné hmotnosti a pozitivně ovlivňuje právě kardiovaskulární riziko. Na podkladě těchto benefitů pacient souhlasil se zahájením léčby GLP-1 analogem semaglutidem (Ozempic) v základní úhradě, neboť nesplňuje kritéria pro zvýšenou úhradu (BMI 33,89 kg/m²).²

Léčbu diabetu s možností zredukovat hmotnost pacient preferuje i přes nutný doplatek při takzvané základní úhradě léku. Je rozhodnutý „konečně pro své zdraví něco udělat“. Zhubnutí považuje za první krok k celkovému zlepšení zdravotního stavu.

Počáteční dávku semaglutidu 0,25 mg pacient toleroval dobře, pouze v úvodu mu bylo několikrát nevolno. Samotnou

Tab. 1: Definice KV rizika pacientů s diabetem⁶

velmi vysoké riziko	pacienti s DM a KV onemocněním nebo s postižením cílových orgánů (proteinurie, GF pod 30 ml/min, hypertrofie levé komory, retinopatie) nebo se třemi a více rizikovými faktory (věk, hypertenze, dyslipidemie, kouření, obezita)
vysoké riziko	pacienti s trváním DM déle než 10 let bez postižení cílových orgánů + jakýkoliv další rizikový faktor
střední riziko	mladší pacienti (DM nad 35 let nebo DM 2. typu starší 50 let) s trváním diabetu méně než 10 let, bez ostatních rizikových faktorů

Tab. 2: Vývoj tělesné hmotnosti a hodnot HbA_{1c} v čase

	červen 2018	červen 2019	říjen 2019	leden 2020
tělesná hmotnost (kg)	111	116	112	109
HbA _{1c} (mmol/mol)	50	65	55	49

injekční aplikaci zvládl bez potíží. Za měsíc pokračoval s dávkou 0,5 mg semaglutidu 1× týdně v kombinaci s metforminem 2 g denně. Opět mu bylo několikrát krátce nevolno.

Při kontrolním vyšetření v říjnu 2019 došlo k poklesu hladiny HbA_{1c} na 55 mmol/mol a poklesu tělesné hmotnosti na 112 kg. V lednu 2020, celkem po sedmi měsících léčby semaglutidem 0,5 mg, se ukázalo, že pacient zredukoval tělesnou hmotnost o 6,5 kg a snížil tak BMI na 31,85 kg/m². Významně se zlepšila také kompenzace diabetu s hodnotou HbA_{1c} 49 mmol/mol a hladinami glykemie nalačno do 8,5 mmol/l (viz obrázek 2). Přehledný vývoj hodnot pacientova glykovaného hemoglobinu a tělesné hmotnosti uvádím v tabulce 2.

Pacient si léčbu pochvaluje, přestal se přejídat. Upravil svůj jídelníček, omezil kalorická jídla a zmenšil porce příloh. Občasné pocity nevolnosti a plnosti žaludku dokonce vítá, znamenají pro něj upozornění na nevhodnou kombinaci jídla a snadněji tak dodržuje dietní doporučení. Aplikaci léku 1× týdně nezávisle na jídle a denní době hodnotí pozitivně. Díky redukci hmotnosti se cítí lépe, nyní lépe toleruje fyzickou námahu a opět začal s pravidelnější fyzickou aktivitou.

Diskuse

Základem léčby diabetes mellitus 2. typu zůstávají dietní a režimová opatření, zejména pohybová aktivita. U řady obézních pacientů nestačí k redukci hmotnosti pouze omezit kalorický příjem. Přidáním vhodné antidiabetické léčby snížíme nejen hladinu glykemie a tím riziko progresu mikrovaskulárních komplikací, ale díky redukci hmotnosti snížíme i další rizika spojená s obezitou. Navíc je hubnoucí pacient lépe motivován k další spolupráci.

Nejčastější příčinou mortality diabetiků jsou kardiovaskulární onemocnění. U velké části diabetiků je přítomno několik rizikových faktorů aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Intenzivní glykemickou kontrolou bez hypoglykemií a hmotnostního přírůstku lze toto riziko snížit.³ Semaglutid má ve studii SUSTAIN 6 prokázanou kardiovaskulární bezpečnost a díky poklesu rizika výskytu závažných kardiovaskulárních příhod byla prokázána jeho kardioprotektivita.⁴

Semaglutid snižuje hladinu glukózy nalačno i postprandiálně. Adherence k léčbě se zvyšuje díky jednoduchosti aplikace

1× týdně a také díky postupné titraci dávky semaglutidu. Při léčbě agonisty GLP-1 všeobecně dochází k lepší kontrole výběru a příjmu jídla a tím se zvyšuje pravděpodobnost udržení nově vytvořených dietních návyků.⁵

Závěr

Tato kazuistika je dokladem účinnosti a efektivnosti léčby diabetu pomocí léčby metforminem a GLP-1 agonistou, semaglutidem. Včasná a účinná léčba diabetes mellitus vede nejen ke zpomalení vzniku a progresu specifických mikrovaskulárních komplikací diabetu, ale může i významně snížit riziko kardiovaskulárních onemocnění. Díky redukci hmotnosti pacient lépe spolupracuje a zlepšuje se kvalita jeho života.

Literatura

1. Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63, 2: 221–228, 2020.
2. Ozempic. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 27. 3. 2020]
3. Karásek, D. Diabetes a kardiovaskulární riziko. *Interní Med Praxi* 20, 2: 58–61, 2018.
4. Marso, S. P., Bain, S. C., Conso, A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 19: 1834–1844, 2016.
5. Haluzík, M. Semaglutid. *Remedia* 29, 1: 25–31, 2019.
6. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V. et al. 2019 ESC/EASD Guidelines diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41, 2: 255323, 2020.

MUDR. GITA MARKOFOVÁ

Diabetologické centrum Karlovarské krajské nemocnice

Bezručova 1190/19

360 01 Karlovy Vary

e-mail: gita.markofova@kkn.cz

Nová fixní kombinace inzulínu degludek a inzulínu aspart – IDegAsp (Ryzodeg)

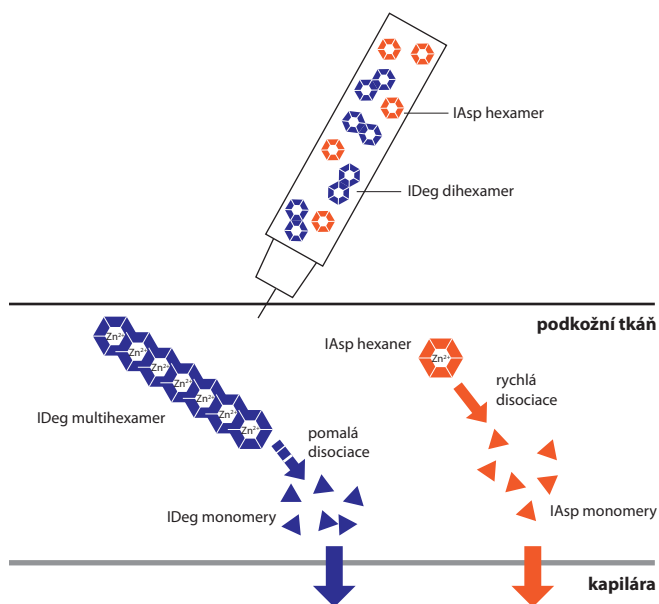
Méně hypoglykemií a nižší celková dávka inzulínu při stejné účinnosti ve srovnání s premixovanými inzulínovými analogy

Společnost Novo Nordisk uvedla 1. dubna 2020 na český trh nový inzulínový preparát, IDegAsp (Ryzodeg). Při prvním náhledu na složení přípravku (inzulín degludek a inzulín aspart v jedné injekci) jsem očekával jen další z řady premixovaných inzulínů. První náznak, že tomu tak nebude, napověděla již jeho forma – nejde o tradiční suspenzi, ale o roztok. Vysvětlení, proč a v čem Ryzodeg přináší novou kvalitu v péči o diabetes pro určité skupiny pacientů, mi přinesl až virtuální seminář společnosti Novo Nordisk vysílaný po internetu.

Trocha chemie nikoho nezabije, aneb proč v IDegAsp zůstal degludek dlouze působící a aspart velmi rychlý

Ryzodeg je fixní kombinace dvou inzulínů – rychle účinného inzulínu aspart a ultradlouze působícího inzulínu degludek. Aspart zastupuje 30 % složky této kombinace. Oba inzulíny jsou však v kombinaci přítomny odděleně. Nejde tedy o klasický premixovaný inzulín, u kterého bychom očekávali ovlivnění farmakokinetiky a farmakodynamiky působení. Inzulín degludek je v injekci přítomen ve formě dihexamerů, inzulín aspart pak v podobě hexamerů. Po injekci do podkoží se dihexamery degludeku spojují v dlouhé multihexamery (vytvářející podkožní depo inzulínu na dostatečně dlouhou dobu), které podléhají jen pomalému štěpení na jednotlivé molekuly. Hexamery

Obr. 1: Po aplikaci do podkoží se degludek a aspart disociují různým způsobem²



aspartu jsou naopak disociovány rychle a tím je inzulín bezprostředně k dispozici. Oba inzulíny si tak uchovávají své vlastnosti, jak je známe ze samostatného podání.^{1,2}

Jaké vlastnosti přináší IDegAsp a čím překonává premixované inzulíny?

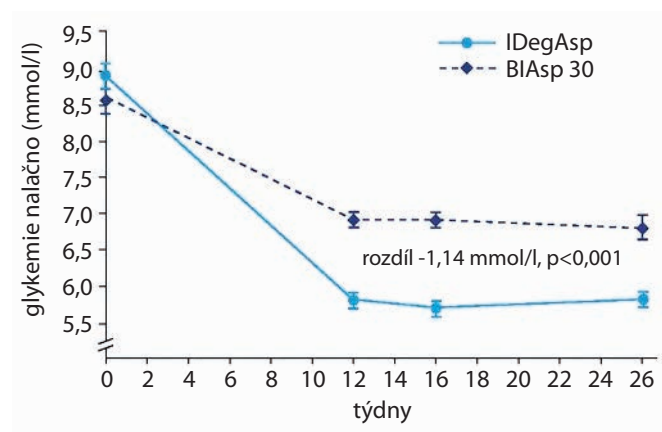
Odpověď na tuto otázku přinesla studie INTENSIFY PREMIX I, která hodnotila účinnost a bezpečnost IDegAsp ve srovnání s bifázickým inzulínem aspart 30 (BIAsp 30). Přestože studie byla koncipována jako non-inferitní, doložila řadu předností inzulínu IDegAsp.

V této studii byla hodnocena léčba u 447 diabetiků 2. typu dosud léčených premixovaným nebo mixovaným inzulínem podávaným jednou či dvakrát denně (a PAD). V rámci 26 týdnů trvající studie, vedené v režimu treat-to-target ke glykemii nalačno v rozmezí 4–5 mmol/l, obdrželi pacienti buď dvakrát denně podávaný IDegAsp, nebo dvakrát denně podávaný BIAsp 30. V obou ramenech mohli pacienti dále užívat metformin, DPP-4 inhibitory a pioglitazon. Pacienti zařazení do studie byli staří v průměru 58,7 let, měli diabetes v průměru 13 let, BMI 29,3 kg/m² a HbA_{1c} 68 mmol/mol.

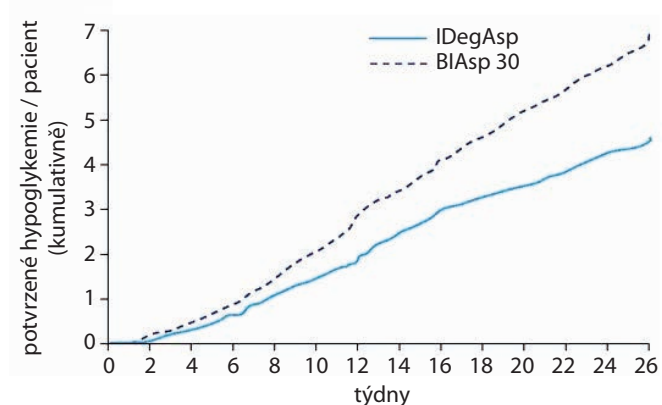
V závěru studie byl v obou skupinách pacientů dosažen průměrný glykovaný hemoglobin 54 mmol/mol a byla prokázána non-inferitní IDegAsp z hlediska HbA_{1c}. IDegAsp byl významně úspěšnější ve snížení glykemie nalačno (-1,14 mmol/l, 95% CI -1,53 až -0,76, p<0,001). V případě IDegAsp toho bylo dosaženo s nižší celkovou dávkou inzulínu na konci studie (ER 0,89, 95% CI 0,83–0,96, p=0,002). Významnou skutečností bylo, že pro IDegAsp bylo doloženo méně prokázaných, nočních i závažných hypoglykemických příhod v průběhu studie.^{1,3,4,5}

Následná analýza dvou studií INTENSIFY PREMIX I a INTENSIFY ALL pro pacienty ve věku nad 65 let ukázala výsledky konzistentní s celkovou populací pacientů. Autoři této studie analýzu shrnuli v závěru, že i pro geriatrické pacienty platí všechny benefity prokázané v této studii – tedy srovnatelná kontrola HbA_{1c}, lepší kompenzace glykemie nalačno, nižší potřebná dávka inzulínu a nižší četnost hypoglykemií.⁶

Obr. 2a: Glykemie nalačno ve studii INTENSIFY PREMIX I⁴



Obr. 2b: Potvrzené hypoglykemie ve studii INTENSIFY PREMIX I⁴



Dávkování a specifika převodu z premixovaných inzulinů na IDegAsp

V případě diabetu 1. typu lze podávat Ryzodeg jednou denně s hlavním jídlem v kombinaci s krátkodobě působícím inzulinem při zbylých jídlech. V případě diabetu 2. typu lze Ryzodeg podávat jednou nebo dvakrát denně samostatně, v kombinaci s PAD a v kombinaci s bolusovým inzulinem.

Diabetici 2. typu, kteří byli dosud léčeni bazálními nebo premixovanými inzulinými jednou či dvakrát denně, mohou být převedeni na Ryzodeg ve stejné celkové denní dávce v podání jednou nebo dvakrát denně. V případě, že dosud byli léčeni inzulinem v režimu bazál/bolus, budou muset při přechodu na Ryzodeg změnit dávku dle svých individuálních potřeb. Obecně začínají na stejném počtu jednotek bazálního inzulinu. U pacientů s diabetem 1. typu je doporučovaná počáteční dávka in-

zulínu Ryzodeg 60–70 % celkové denní potřeby inzulinu v kombinaci s krátkodobě působícím inzulinem při zbývajících jídlech spolu s individuální úpravou dávky.^{8,9}

Ryzodeg v praxi

Ryzodeg je v ČR dostupný od 1. dubna 2020 v předplněných perech FlexTouch a zásobních vložkách (Penfill) do inzulinového pera. Indikován je pro léčbu diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let.^{8,9} Pro plnou úhradu ze zdravotního pojištění je aktuálně stanoveno omezení pro pacienty s DM 1. i 2. typu, u kterých stávající léčbou není dosaženo cílových hodnot (HbA_{1c} pod 60 mmol/mol), nebo jestliže pacient léčený humánními inzulinými má opakovaně těžké hypoglykemie. Pokud nedojde do tří měsíců k prokazatelnému zlepšení kompenzace (pokles glykovaného hemoglobinu alespoň o 10 % nebo významnému snížení incidence hypoglykemií), léčba není dále hrazena.¹⁰ Předepisovat jej mohou diabetologové, endokrinologové a interní lékaři.

Literatura

- Šmahelová, A. IDegAsp – nový inzulin v ČR. Cesty, které vás dovedou k cíli. Online webinar Novo Nordisk, 22. dubna 2020. (online: <http://novosymposium.amepra.cz/page>) [cit. 22. 4. 2020]
- Havelund, S., Ribell, U., Hoeg-Jensen, T. et al. Investigation of the physicochemical properties that enable co-formulation of basal insulin degludec with fast-acting insulin aspart. *Pharm Res* 32, 7: 2250–2258, 2015.
- Comparison of NN5401 with Biphasic Insulin Aspart 30 in type 2 Diabetes (BOOST). NCT01009580. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009580>) [cit. 15. 5. 2020]
- Fulcher, G. R., Christiansen, J. S., Bantwal, G. et al.; BOOST: Intensify Premix I Investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 37, 8: 2084–2090, 2014.
- Haluzik, M., Fulcher, G., Fieber, T. R. et al. The co-formulation of insulin degludec and insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal hypoglycaemia, independent of baseline glycated haemoglobin levels, disease duration or body mass index: a pooled meta-analysis of phase III studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 20, 7: 1585–1592, 2018.
- Fulcher, G., Mehta, R., Fita, E. G. et al. Efficacy and safety of IDegAsp versus BIAsp 30, both twice daily, in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of two phase 3 randomized controlled BOOST trials. *Diabetes Ther* 10, 1: 107–118, 2019.
- Atkin, S., Javed, Z., Fulcher, G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* 6, 6: 375–388, 2015.
- Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru. Ryzodeg 100 jednotek/ml v zásobní vložce. Souhrn údajů o přípravku. (online: ema.europa.eu) [cit. 15. 5. 2020]
- Pomocník diabetologa 2020. Semily: GEUM, 2020.
- Ryzodeg. Indikační omezení úhrady: SÚKL. (online: www.sukl.cz) [cit. 15. 5. 2020]

Ertugliflozin – nový inhibitor SGLT2 receptorů v léčbě diabetes mellitus

Výsledky studií VERTIS MONO a VERTIS MET

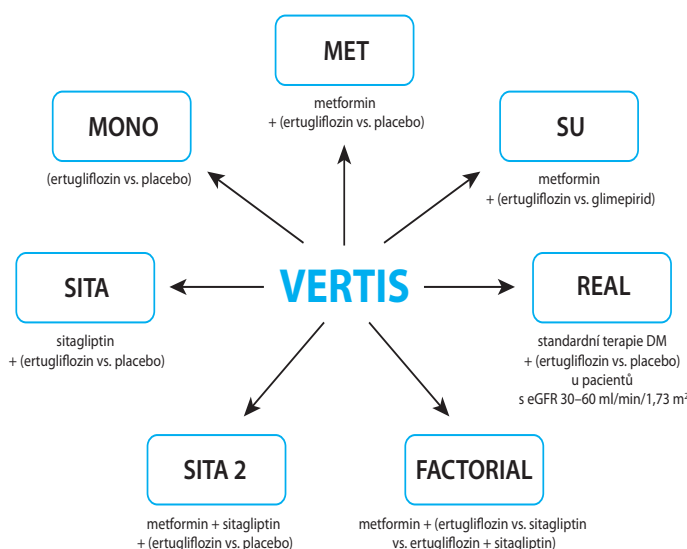
Ertugliflozin je nový, silný, vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2 receptorů. Principem působení je, jako u ostatních léků této skupiny, snížení renální reabsorpce filtrované glukózy a snížení renální prahu glukózy, a tím zvýšení vylučování glukózy do moči. Je indikován k léčbě dospělých s diabetes mellitus 2. typu, a to jako monoterapie (u pacientů, kde je metformin nevhodný nebo není tolerován), nebo jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům. Nově je k dispozici také v lékařské praxi v České republice.^{1,2}

Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u diabetiků 2. typu byla sledována v rozsáhlé sérii klinických studií fáze III se souborným názvem VERTIS. Vzhledem k tomu, že ertugliflozin aktuálně obohatil terapeutické možnosti léčby diabetu i u nás, připravili jsme seriál článků, které mají přiblížit výsledky těchto randomizovaných klinických studií publikovaných v nedávné době.

Klinický program VERTIS

VERTIS je akronym pro sérii studií s oficiálním označením eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety. Ta zahrnuje celkem 7 studií fáze III klinického zkoušení. VERTIS SITA sledovala efektivitu a bezpečnost iniciace léčby diabetu buď ertugliflozinem, nebo ertugliflozinem a sitagliptinem (proti placebo) u diabetiků 2. typu dosud neléčených antidiabetiky. Studie VERTIS SITA 2 sledovala možnost přidání ertugliflozinu k stávající léčbě metforminem a sitagliptinem. Srovnání léčby ertugliflozinem vs. glimepiridem u pacientů dosud léčených pouze metforminem přinesla studie VERTIS SU. Různé kombinace podání ertugliflozinu a sitagliptinu (u pacientů na metforminu) studovala studie VERTIS FACTORIAL. Samostatná studie (VERTIS RENAL) byla určena pro sledování efektu a bezpečnosti u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Obr. 1: Schéma série studií VERTIS

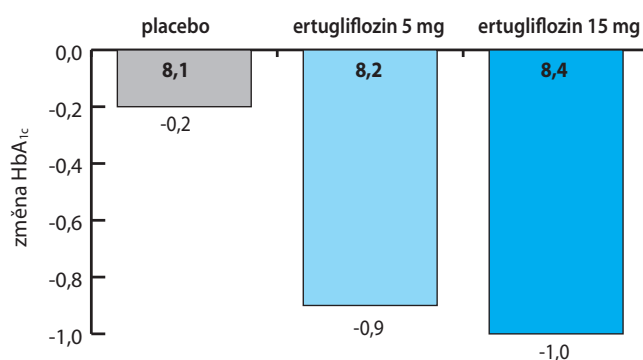


VERTIS MONO

Studie VERTIS MONO byla základní studií III. fáze klinického zkoušení, která měla otestovat účinnost a bezpečnost monoterapie ertugliflozinem v terapii neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu dosud léčených pouze dietou a cvičením.^{3,4}

Mezinárodní a multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie trvala 52 týdnů a zahrnuje celkem 461 dospělých pacientů s diabetem 2. typu. Ve fázi A, trvající 26 týdnů, byla testována účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v dávce 5 mg nebo 15 mg denně oproti placebo.^{3,4}

Obr. 2: Kompenzace HbA_{1c} ve studii VERTIS MONO⁴



Kompenzace pacientů měřená pomocí HbA_{1c} při vstupu do studie se pohybovala v rozmezí od 7 do 10,5 % (53–91 mmol/mol). Ve 26. týdnu studie byl ve skupině léčené ertugliflozinem v dávce 5 mg prokázán proti placebové skupině rozdíl o 0,99 % (DCCT) a ve skupině s podáváním 15 mg pak o 1,16 % (p<0,001). Ve skupinách léčených ertugliflozinem byla také prokázána významně vyšší šance na dosažení kompenzace HbA_{1c} pod 53 mmol/mol (7 %).⁴

Ze sekundárních cílů studie byl prokázán také signifikantně vyšší pokles hladiny glykemie nalačno a postprandiální glykemie, dále významně vyšší redukce tělesné hmotnosti pacientů (-1,4 kg ve skupině s placebem, -3,2 kg ertugliflozin 5 mg,

-3,6 kg ertugliflozin 15 mg, rozdíl proti placebo činil 1,8, resp. 2,2 kg, $p < 0,001$). Zaznamenan byl také vyšší pokles systolického krevního tlaku, ten však nedosáhl statistické významnosti.⁴

Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v četnosti symptomatické hypoglykemie, nežádoucích účinků spojených s infekcí močového traktu nebo hypovolemie, podle očekávání byla ve skupině léčené ertugliflozinem vyšší incidence mykotických infekcí genitálního traktu.⁴

Výzkumníci hodnotili podání ertugliflozinu v monoterapii jako efektivní pro kontrolu glykemie a snížení tělesné hmotnosti a současně jej ocenili jako velmi dobře tolerovaný lék.

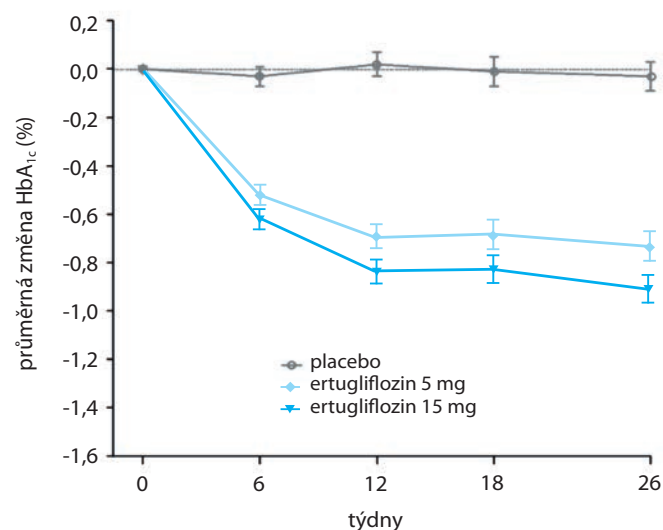
VERTIS MET

Studie VERTIS MET (NCT02033889) sledovala efektivitu a bezpečnost přidání ertugliflozinu v různé dávce do terapie neuspokojivě kompenzovaných pacientů dosud léčených metforminem v dávce nad 1 500 mg denně. Jednalo se o 26týdenní, multicentrickou, dvojitě zaslepenou studii, na níž navázalo 78týdenní následné sledování. Celkem 621 dospělých diabetiků 2. typu s výchozí hodnotou HbA_{1c} mezi 7–10,5 % (DCCT) (průměr 8,1 %) bylo v poměru 1 : 1 : 1 randomizováno k přidání placebo, 5 nebo 15 mg ertugliflozinu ke stávající léčbě metforminem.^{5,6,7}

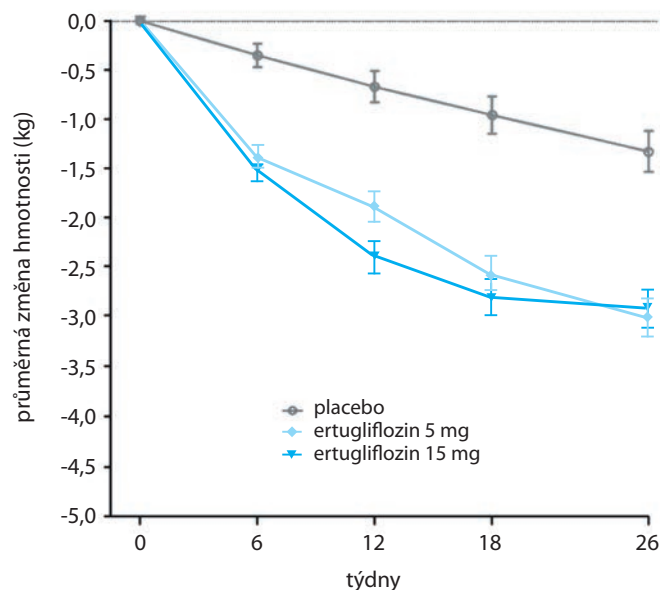
Primárním cílem studie byla změna HbA_{1c} ve 26. týdnu studie, sekundárními pak změna průměrné glykemie nalačno, tělesné hmotnosti, krevního tlaku, poměru pacientů, kteří dosáhnou cílové hodnoty HbA_{1c} pod 53 mmol/mol (7 % DCCT) a četnost nežádoucích účinků.^{5,6,7}

Ertugliflozin přidáný k metforminu prokázal u sledovaných pacientů schopnost snížit hodnotu HbA_{1c} o 0,7 % (5 mg), resp. 0,9 % (15 mg) ($p < 0,001$) na výslednou hladinu 7,3 %, resp. 7,2 %. Také cíl dosáhnout HbA_{1c} pod 53 mmol/mol byl statisticky významně častěji naplněn v případě léčby ertugliflozinem. Dosáhl jej 40 % pacientů na ertugliflozinu 15 mg, 35,3 % pacientů užívajících 5 mg ertugliflozinu a 15,8 % pacientů na placebo. Ertugliflozin také signifikantně snižoval glykemii nalačno

Obr. 3: Snížení HbA_{1c} ve studii VERTIS MET^{5,6}



Obr. 4: Snížení tělesné hmotnosti ve studii VERTIS MET^{5,6}



(-1,5 mmol/l pro 5 mg a -2,2 mmol/l pro 15 mg, resp. -0,1 mmol/l pro placebo), tělesnou hmotnost (-1,7, resp. -1,6 kg pro ertugliflozin 5 mg, resp. 15 mg versus placebo, $p < 0,001$) a systolický a diastolický tlak pacientů.

Stejně jako ve studii VERTIS MONO byl ertugliflozin výborně tolerován, vč. podobného spektra nežádoucích účinků.^{5,6}

Také při intenzifikaci dosavadní léčby metforminem tak ertugliflozin prokázal u diabetiků 2. typu s nedostatečnou kompenzací diabetu výborný efekt na glykemickou kontrolu a dodatečný benefit v podobě snížení tělesné hmotnosti a krevního tlaku.

Literatura

1. Steglatro 5 mg potahované tablety. Steglatro 15 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 2. 6. 2020]
2. Pomocník diabetologa 2020. Semily: GEUM, 2020.
3. A Study of the efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in the treatment of participants with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control despite diet and exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). NCT 01958671. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01958671?cond=vertis+mono&draw=2&rank=1>) [cit. 2. 6. 2020]
4. Terra, S. G., Focht, K., Davies, M. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab* 19, 5: 721–728, 2017.
5. Rosenstock, J., Frias, J., Páll, D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 20, 3: 520–529, 2017.
6. Charbonnel, B. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS MET trial. ePoster 878. Session: SGLT2 inhibitors: new class members and combinations. EASD Annual Meeting, Lisabon, 13. 9. 2017. (online: www.easd.org) [cit. 2. 6. 2020]
7. A study to evaluate the efficacy and safety of ertugliflozin in participants with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control on metformin monotherapy (MK-8835-007). NCT02033889. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 2. 6. 2020]

-
-
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02033889?term=NCT02033889&draw=2&rank=1> [cit. 2. 6. 2020]
8. Grunberger, G., Camp, S., Johnson, J. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: The VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther* 9, 1: 49–66, 2018.
 9. Miller, S., Krumins, T., Zhou, H. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: The VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther* 9, 1: 253–268, 2018.
 10. Dagogo-Jack, S., Liu, J., Eldor, R. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 20, 3: 530–540, 2018.
 11. Hollander, P., Liu, J., Hill, J. et al. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: The VERTIS SU randomized study. *Diabetes Ther* 9, 1: 193–207, 2018.
 12. Pratley, R., Eldor, R., Raji, A. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 20, 5: 1111–1120, 2018.
 13. Gantz, I. Pooled analysis of the safety and efficacy of ertugliflozin in the elderly. ePoster 746, Session: SGLT2 inhibitors: clinical studies. EASD Annual Meeting, 19. 9. 2019. (online: www.easd.org) [cit. 2. 6. 2020]

Diabetes mellitus – oční komplikace

20. mezioborové sympozium

Tomáš Sosna^{1,2}, Kateřina Manethová², Marek Haase², Tereza Novotná²

¹Oční ambulance, Centrum diabetologie, IKEM, Praha

²Oční oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

V sobotu 19. října 2019 se v Regionálním centru Olomouc uskutečnilo jubilejní již 20. mezioborové sympozium Diabetes mellitus – oční komplikace. V pořádání tohoto tradičního setkání oftalmologů a diabetologů na společném odborném diskusním fóru po roce alternuje Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc (LF UP a FNOL) s Centrem diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze (CD IKEM). Odborný program letošního ročníku, kterého se zúčastnilo 160 oftalmologů a diabetologů (s převahou jako obvykle oftalmologů) byl rozdělen do čtyř bloků.

První blok byl věnován komplikacím diabetu, zejména postižení diabetickou retinopatií a syndromem diabetické nohy. Přednášku **Vývoj komplikací diabetu v České republice, pilotní analýza Národního diabetologického registru** za nemocného prof. Kvapila přednesla prof. Pelikánová. V Národním diabetologickém registru bylo v roce 2017 vedeno 1 001 301 osob s diabetem. Podle konzervativní statistické predikce vzroste počet těchto osob v roce 2030 na 1 288 600. V populaci nad 65 let věku tvoří pacienti s diabetem již více než 30 %. V roce 2017 mělo vykázanou antidiabetickou léčbu 744 462 osob. Krátkodobě působícím inzulínem bylo léčeno 16,7 %, premixovaným (kombinace krátkodobého a střednědobého) inzulínem 5,4 % a dlouhodobě působícími inzulíny (přesněji inzulínovými analogy) 17,8 % osob. Do roku 2018 je patrný kontinuální pokles procentuálního podílu osob, u nichž byla sítnice ošetřena laserem, a stabilní zastoupení osob, u nichž byla provedena pars plana vitrektomie (odstranění sklivce a ošetření postižené sítnice). Relativní počet osob, u nichž byla provedena amputace dolní končetiny jakéhokoli druhu, je dlouhodobě stabilní, stejně jako počet osob, kterým byla dolní končetina amputována ve stehně. Data prezentovaná v úvodní přednášce umožňují opatrný optimistický pohled. Prevence komplikací u diabetiků se zlepšuje. Zdá se však, že její současná realizace narazila na maximum možného. K dosažení dalšího pokroku je třeba zintenzivnit všechny nové způsoby edukace a plně využít možnosti preventivní diabetologie.

Přednášku **Screeningová vyšetření syndromu diabetické nohy a role diabetické retinopatie** prezentovala prof. Jirkovská z pražského IKEM. K základům prevence syndromu diabetické nohy (SDN) patří: 1. identifikace pacientů s rizikem SDN, 2. pravidelné prohlížení a vyšetření nohou u rizikových pacientů, 3. edukace pacientů i jejich rodin a také zdravotníků o prevenci SDN, 4. pravidelné prohlížení obuvi z hlediska splnění parametrů vhodné obuvi pro diabetiky (blíže na www.diab.cz) a léčba rizikových faktorů pro vznik vředů. K rizikovým faktorům pro vznik vředů na nohou a pro amputace patří: postižení nervů s poruchou citlivosti nohou, postižení tepen dolních končetin způsobující jejich nedokrvění, vředy či amputace končetiny v minulosti, kouření, postižení ledvin

a sítnice cukrovkou (postižený nemůže náležitě vizuálně kontrolovat svá chodidla). Hovořila také o vztahu SDN a diabetické retinopatie (DR). Uvedla, že v jedné z recentních studií (A. Sellman et al., Diabet Med 2018) zjistili, že těžší DR byla přítomna u 41 % pacientů se SDN ve srovnání s 15 % v kontrolní skupině ($p < 0,001$), klinicky významný makulární edém byl u 40 % pacientů se SDN ve srovnání s 16 % u kontrolní skupiny ($p < 0,001$) a zraková ostrost byla u pacientů se SDN signifikantně horší. Jedním z řešení, jak pomoci pacientům s poruchou vize v prevenci SDN, je doporučovat jim pravidelné prohlížení nohou rodinnými příslušníky a také častější odborné preventivní pedikúry. Pokud jsou při vyšetření zraku zjištěny alespoň anamnesticky změny na nohou, je možné doporučit pacientům podiatrickou ambulanci či vyšetření nohou u diabetologa. Osvědčilo se také domácí preventivní monitorování kožní teploty pacienty, které může odhalit včas preulcerózní léze nebo počínající SDN.

Další přednášku z Centra diabetologie IKEM **10 let screeningu diabetické retinopatie v Centru diabetologie IKEM** prezentoval doc. Sosna. Stále narůstající počet pacientů nemocných diabetem přicházejících ke specializovanému ošetření do Institutu Klinické a experimentální medicíny přinutil Centrum diabetologie vytvořit sofistikovanou strukturu screeningového hodnocení očního pozadí. Tou je komplexní informační systém Zlatokop, který obsahuje data o pacientech a způsobu jejich léčby. Je koncipován jako portál vytvořený především pro potřeby klinických pracovníků IKEM – tedy lékařů a případně sester. Jeho primární funkcí je zpřístupnit co nejvíce dat, shromažďovaných v jednotlivých informačních systémech existujících v IKEM, a umožnit v nich vyhledávání v jednotném uživatelském prostředí. Zlatokop vyřešil situaci s požadavky na získávání informací ze systémů na různých hardwarových platformách a z různých databázových serverů (Informix, Sybase, Caché, Microsoft SQL, PACS a DICOM). Vyškolená sestra provede dokumentaci očního pozadí diabetika non-mydratičkovou kamerou a snímky odešle via DICOM – PACS. Snímky jsou automaticky upraveny do nejvyšší kvality. Hodnotící lékař je pak má v počítači před sebou spolu s přednastavenými hodnotícími parametry: typ diabetu, trvání, léčba, hodnota glykova-

ného hemoglobinu, přítomnost hypertenze, dyslipidemie, nefropatie, neuropatie, diabetické nohy a výskyt DM v rodině. Některé parametry se automaticky načítají po otevření příslušného okna, ostatní, nutné k doplnění, jsou dostupné na liště po otevření karty diabetika. Zvláště jsou k dispozici okna s provedenými vyšetřeními pro automatické vykázání pojišťovně. Následuje zhodnocení diabetické retinopatie (DR) s možností využití předdefinovaných textů společně s doporučením a termínem kontroly. Pacient je objednan podle diagnostického závěru. Systém je jednoduchý, rychlý, uživatelsky příjemný a splňuje všechny náležitosti pro komplexní vyšetření diabetika. Přináší s sebou výrazné zrychlení práce, zkvalitnění a zřehlednění dokumentace. Zároveň umožňuje i jednoduché a rychlé statistické zpracování. Za dobu deseti let bylo v oční ambulanci IKEM provedeno 5 820 vyšetření, přičemž současně dlouhodobě sledovaných pacientů s opakovanými návštěvami je nyní 1 938. Z tohoto počtu je 828 diabetiků 1. typu, 866 2. typu a 92 má jinou určenou formu diabetu. Více než 80 % pacientů je léčeno inzulínem. Jen 2 % diabetiků jsou léčena pouze dietou. Již při prvním screeningovém očním vyšetření mělo 105 pacientů natolik závažný nález, tedy pokročilou formu DR či proliferativní formu, že museli být odesláni k dalšímu vyšetření a terapeutickému zákroku na klinické oftalmologické pracoviště. To považujeme za alarmující nález, který je známkou stále neadekvátního extramurálního screeningu. Komplikace, které provázely tyto pacienty, byly ve 20 % nefropatie, neuropatii mělo 23 % nemocných a syndromem diabetické nohy trpělo 14 % nemocných. Všechny tři komplikace naráz mělo 7 % nemocných. Zastoupení rizikových faktorů DR u tohoto počtu sledovaných pacientů je následující: 57,9 % se léčí s hypertenzní chorobou, 54,1 % trpí dyslipidemií a u 49 % se vyskytuje diabetes v rodině.

Z celkového počtu sledovaných diabetiků bylo bez známek DR 56 % pacientů. Počínající neproliferativní formou DR trpělo 32,7 % pacientů, 6 % nemocných diabetiků mělo středně pokročilou neproliferativní DR, 1,5 % nemocných mělo pokročilou formu neproliferativní DR a 1,6 % pacientů mělo proliferativní formu DR. Toto zastoupení přibližně odpovídá metaanalýzám světových studií u diabetické populace (celkově 34,6 % pacientů s diabetem má dle těchto výsledků DR). U 3,5 % sledovaných pacientů byl zaznamenán výskyt diabetického makulárního edému, u 0,5 % šlo o klinicky signifikantní edém. V systému dále máme možnost sledovat v čase trendové křivky DR a jejich vztah k hladinám HbA_{1c} a rizikovým faktorům.

Nutno doplnit, že v oční ambulanci IKEM jsou sledováni převážně polymorbidní pacienti, kteří jsou již mnoho let léčeni pro různá systémová onemocnění, a tudíž ne zcela odpovídají běžné populaci.

Souborný referát **Oční komplikace diabetu** doc. Chrapka z Brna sice odpadl pro onemocnění přednášejícího, vzhledem ke komplexnímu pohledu a závažnosti tématu ale abstrakt v plném znění zařazují.

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, jehož základním rysem je hyperglykemie. Vzniká při poruše sekrece nebo účinku inzulínu a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.

Obr. 1: Zleva: doc. Hejsek, prof. Haluzík, prof. Rehák (Lipsko), doc. Sosna, prof. Řehák, prof. Pelikánová, doc. Šín



Zdroj obrázku: archiv autora

U pacientů s diabetes mellitus se setkáváme s celou řadou očních obtíží.

Na víčkách se často mohou tvořit ječná zrna (hordeola), která jsou zánětem Mollovy nebo Zeissovy žlázy. Jde o serózní žlázy v okraji víček. Zánět je vyvolán mikroorganismy, často stafylokoky. Žláza a její okolí zrudnou, vzniká infiltrace a drobný hnisavý absces. Ložisko bývá značně bolestivé. Většinou samo perforuje, takže incize bývá zbytečná, k urychlení procesu mohou přispět teplé obklady.

Stejně tak se často mohou na víčkách tvořit vlčí zrna (chalazea), která jsou zánětem Meibomovy žlázy. Tyto žlázy jsou uloženy v chrupavčité ploténce (tarzu) víčka a secernují mastný sekret, který je přirozenou součástí slz. Zánět obvykle neprobíhá tak akutně jako hordeolum a často přechází do chronicity, kdy vzniká nebolestivé zduření pod kůží víčka. Při otočení (everzi) víčka vidíme v tarzu žlutavý granulom, který prosvítá spojivkou víčka. V akutním stadiu bývají doporučovány teplé obklady, v chronické fázi zánětu pak incize. Incize je nad zánětlivým ložiskem vedena na spojivkové straně víčka kolmo na jeho okraj a chalazion je exstirpováno i s pouzdrem. Incize je ponechána bez sutury.

Pacienti s diabetem bývají často stíženi chronickým zánětem lokalizovaným na okraj víček s jeho zarudnutím. Stav je provázen obtěžujícím pocitem svědění a pálení víček. Příčinou je dysfunkce sekrece mazových žláz, léčba je svízelná.

V kůži víček se často setkáváme s xantelazmaty. Xantelazma je řazeno mezi benigní nádory, i když jde o žlutavé usazeniny lipidů do kůže, a to v podobě nepravidelných myrtovitých útvarů. Xantelazmata bývají predilekčně lokalizována nazálně, častěji na horním víčku.

Náchylnost diabetiků k zánětlivým postižením je patrná i na slzných cestách. Vedle zánětu slzných kanálků (canaliculitis) bývá dramatičtější zánět slzného vaku (dacryocystitis). Akutní dakryocystitida je onemocněním, které již bývá provázeno i celkovými příznaky (teplota, nevolnost). Kůže nad slzným vakem bývá zarudlá, edematózně zduřelá, palpačně i spontánně bolestivá. Je možná i perforace s uvolněním hnisu a vznikem píštěle. Stav může být komplikován orbitocelulitidou. Poněvadž je žilní krev z této oblasti odváděna cestou vena angularis do sinus cavernosus, je zde riziko trombózy tohoto splavu. Terapeuticky se ve stadiu akutního zánětu nedoporučuje provádět průplachy a sondáže odvodných slzných cest. Je vhodná celková antibiotická terapie, pokud se do podkoží šíří hnisavá infiltrace,

je možné přistoupit k incizi a drenáži. Po zvládnutí zánětu bývá často nutno řešit neprůchodnost nosního slzovodu operačně dykryocystorinostomií, při níž je chirurgicky vytvořena komunikace slzného vaku s dutinou nosní.

Na podkladě diabetu se můžeme setkat s obrnou okoohybných nervů i lícního nervu. Při postižení okoohybného nervu, nervus oculomotorius, nervus trochlearis či nervus abducens, vzniká obraz paralytického strabismu. Ten je obecně charakterizován:

1. omezenou hybností oka v akčním poli postiženého svalu,
2. proměnlivou úchylnou šilhání, která se mění podle směru pohledu a je nejvýraznější při pohledu ve směru akce postiženého svalu,
3. binokulární diplopii, tedy diplopii při současném pohledu oběma očima. Disparace obrazů se mění obdobným způsobem jako úchylná šilhání.
4. kompenzačním postavením hlavy, jež má vyřadit diplopii při pohledu přímo vpřed.

Nervus oculomotorius inervuje musculus levator palpebrae superioris, musculus rectus superior, medialis et inferior, musculus obliquus inferior, musculus sphincter pupillae, musculus ciliaris. Jeho obrna je obecně charakterizována:

1. ptózou horního víčka, obvykle s překrytím zornice,
2. paralytickým strabismem s poruchou hybnosti oka ve všech směrech s výjimkou abdukce,
3. paralytickou mydriázou, při níž je porušena přímá i nepřímá fotoreakce a je porušena reakce zornice na konvergenci,
4. obrnou akomodace,
5. binokulární diplopii s horizontální i vertikální disparací obrazů, které se sblíží jen při abdukci oka.

Je-li příčinou obrny nervus oculomotorius diabetes mellitus, bývá funkce musculus sphincter pupillae a musculus ciliaris obvykle ušetřena a paralytickou mydriázou a obrnou akomodace obvykle nenacházíme. Restituce trvá většinou několik týdnů.

Nervus trochlearis inervuje musculus obliquus superior. Jeho obrna se vyznačuje především poruchou deorsumvergence, tedy poruchou současného pohybu očních bulbů dovnitř a směrem dolů, což je pohyb užívaný při čtení, chůzi ze schodů a podobně. Při těchto činnostech vzniká postiženým osobám rušivá binokulární diplopie.

Nervus abducens inervuje musculus rectus lateralis, který je abduktorem očního bulbu. Při abdukci oka tak vzniká binokulární diplopie s horizontální disparací obrazů.

Obrna lícního nervu vede k poruše hybnosti svalů v homolaterální polovině obličeje. V tomto smyslu je z pohledu oftalmologa zásadní porucha funkce musculus orbicularis oculi, kdy vážně hybnost horního víčka a pro nedostatečnou hydrataci rohovky hrozí rozvoj expoziční keratitidy. Osychající buňky epitelu rohovky odumírají, dochází k poruše bazální membrány a může vzniknout torpidní rohovkový defekt až sterilní stromální ulcerace. K prevenci a léčbě používáme masti a lubrikancia, k prevenci infekce antibiotika. Při léčbě keratitidy pomáhá vlhká komůrka nebo zalepení víček náplastí zejména na noc. Často je prospěšná parciální tarsorafie. Obrna lícního nervu přináší i poruchu sekrece slz v důsledku porušené parasympatické inervace slzných žláz.

Je faktem, že stojí-li v pozadí obrny okoohybného nervu či lícního nervu diabetes mellitus, nebývá afekce přímo závislá na závažnosti základního onemocnění. Může vzniknout i při latentním či dobře kompenzovaném diabetu a nezdá se, že je jeho prvním příznakem.

Z patologických afekcí rohovky bych připomněl sklon k recidivujícím erozím, u diabetiků bývá porušena inervace rohovky z nervus trigeminus, hrozí neurotrofická keratitida s rizikem až perforace rohovky, u diabetika se sníženou citlivostí rohovky může být rizikové i nošení kontaktních čoček, poněvadž se tím zvyšuje riziko rohovkového vředu.

Pro duhovku diabetiků je charakteristická vakuolizace pigmentového listu, vznik novotvořených cév na duhovce (rubeosis iridis) s rozvojem neovaskulárního glaukomu.

U pacientů s diabetem se často střetáváme s obtížemi při navození arteficiální mydriázy. Zornice se rozšiřují pomaleji a méně než u zdravých osob. Je pozitivní korelace se stupněm diabetické retinopatie, nefropatie, neuropatie a s délkou trvání cukrovky.

Diabetes mellitus zvyšuje riziko vzniku šedého zákalu (katarakty). Katarakta se u diabetiků vyvíjí dříve a rychleji než u ostatní populace. Na druhé straně může vzniknout pravá diabetická katarakta, pro niž jsou typické subkapsulární vločkovité zákalů a klínovité kortikální zákalů s bází v periferii čočky a s vrcholem směřujícím do centra.

V pozadí rozvoje katarakty je hyperglykemie. Ta zvyšuje obsah glukózy v čočce. Glukóza je metabolizována na sorbitol, který podmiňuje hydrataci čočky. Tyto změny přispívají k rozvoji katarakty, ale také ke změnám indexu lomu čočky a k poruchám akomodace. U pacientů s diabetem tak můžeme pozorovat změny refrakce, nejčastěji myopizaci oka a omezení akomodace. Omezení akomodace zapříčiňuje předčasně nastupující presbyopické obtíže mladých diabetiků.

Na očním pozadí mladých diabetiků se můžeme setkat s diabetickou papilopatií. Může se objevit v kterékoli fázi onemocnění a může být i jeho prvním projevem. Terč zrakového nervu jednoho nebo i obou očí bývá edematózní, hyperemický, s venostázou, hemoragiemi i bělavými ischemickými ložisky (vatomitými ložisky). Stav bývá spojen s lehkým a obvykle přechodným poklesem zrakové ostrosti a obleněním zornicové fotoreakce. Úprava oftalmoskopického nálezu i funkčních poruch nastupuje obvykle do dvou měsíců.

Nakonec bych zmínil zásadní oční komplikaci diabetu a tím je diabetická retinopatie, která je v současné době jednou z hlavních příčin praktické slepoty v průmyslově vyspělých zemích. Diabetická retinopatie je v dnešní době dělena na neproliferativní a proliferativní formu. Neproliferativní diabetická retinopatie je charakteristická především porušenou funkcí endoteliálních buněk a pericytů sítnicových kapilár, které představují hematookulární bariéru. Dysfunkční hematookulární bariéra přináší poruchu regulace výměny tekutin a nízko i vysokomolekulárních látek mezi krevním řečištěm a sítnicí. Nadměrným prostupem tekutiny do sítnice vznikají zóny retinálního edému, v okraji edému se tvoří bělavá depozita lipidů, proteinů a fibrinu, která nazýváme tvrdé exsudáty. Na kapilárách sítnice jsou patrná mikroaneuryzmata, jejich praskáním vznikají in-

traretinální hemoragie. Popsané změny jsou nebezpečné především v oblasti zadního pólu sítnice, protože znamenají nástup diabetické makulopatie s ohrožením zrakové ostrosti oka.

Neproliferativní diabetická retinopatie je dále charakteristická progresí okluzivních změn v retinálních arteriolách a kapilárách. Na sítnici můžeme pozorovat vznik vatovitých exsudátů, což jsou žltobělavá ložiska rozostřených okrajů vznikající na podkladě arteriolární okluze jako fokální infarkt nervových vláken sítnice s axoplazmatickou stázou. Uvnitř neperfundovaných arteriolárních a kapilárních oblastí jsou oftalmoskopicky pozorovatelné intraretinální mikrovaskulární abnormality, což jsou zkratky mezi arterioly a venulami, které obcházejí neperfundovanou kapilární síť. Obraz doplňuje diabetická flebopatie s řetízkovatěním žil, kdy jsou pozorovatelné buřtíkovité dilatace vén a venul. Na žilách se dále objevují kličky, meandry a žilní reduplikace.

V ischemických zónách sítnice jsou produkovány vazoproliferativní faktory, které vedou k tvorbě novotvořených cév, neovaskularizací, které obvykle vyrůstají ze sítnicových žil. Mohou vznikat na terči zrakového nervu i kdekoli na sítnici. Jejich vznik znamená pro oko vysoké riziko ztráty zraku, poněvadž:

1. neovaskularizace mohou praskat a zapříčinit masivní intravitreální krvácení (hemofthalmus),
2. neovaskularizace, především jejich fibrotická složka, může zapříčinit stupňující se tah na sítnici s jejím trakčním odchlípením (trakční amoce),
3. neovaskularizace terče zrakového nervu a sítnice mohou být spojeny s rubeózou duhovky a progresí do neovaskulárního glaukomu.

Terapeuticky je ve stadiu neproliferativní diabetické retinopatie indikována laserová fotokoagulace, jejímž cílem je ošetřit zóny retinálního prosakování, a tím zabránit postupu retinálního edému do žluté skvrny sítnice a uchovat pacientovi užitečnou zrakovou ostrost. V případě nástupu makulárního edému jsou v léčbě užívány blokátory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru aplikované injekčně přímo do sklivce. Ve stadiu proliferativní diabetické retinopatie je indikována panretinální laserová fotokoagulace, jejímž cílem je zmírnit retinální ischemii a dosáhnout regrese neovaskularizací. K řešení komplikací proliferativní diabetické retinopatie, tedy hemofthalmu a trakční amoce, slouží chirurgický výkon, tzv. pars plana vitrektomie.

Dr. Matušková z Brna informovala o novinkách z mezinárodního kongresu Euroretina 2019. Prezentovala nejnovější poznatky v patofyziologii rozvoje diabetické retinopatie. Hovořila i o roli optické koherenční angiografie při diagnostice diabetické retinopatie a o možnosti využití umělé inteligence. Zmínila i důležitou roli laserové fotokoagulace v léčbě diabetického makulárního edému.

Primárka Manethová z Thomayerovy nemocnice v přednášce **Potřeba laserové terapie diabetických komplikací oka – současný pohled** hovořila o důležitých aspektech léčby DR a o nových výsledcích studií. Rozsáhlé randomizované multicentrické klinické studie posledních let potvrdily signifikantně lepší efekt intravitreální anti-VEGF léčby u pacientů s diabetickým makulárním edémem ve srovnání s laserovou fotoko-

agulací sítnice. Výsledky studií RISE, RIDE, RESTORE, READ-2 prokázaly na základě dlouhodobého sledování nejen významné zlepšení zrakových funkcí, ale i redukci diabetického makulárního edému ve skupině léčené anti-VEGF preparáty.

Studie porovnávající účinnost monoterapie intravitreálních anti-VEGF, samostatné laserové fotokoagulace a efekt léčby kombinované (tedy anti-VEGF + laser) upozornily na podobné anatomické i funkční výsledky zejména ve skupině pacientů léčených anti-VEGF monoterapií a kombinovanou léčbou (anti-VEGF + laser). Zlepšení zrakové ostrosti i redukce centrální retinální tloušťky na optické koherenční tomografii byly srovnatelné u obou skupin a byly signifikantně lepší než ve skupině léčené pouze laserovou fotokoagulací. Dlouhodobé výsledky však odhalily pozitivní vliv kombinované terapie na potřebu intravitreálních injekcí.

Revoluci v pohledu na problematiku léčby diabetických komplikací oka, především proliferativní diabetické retinopatie (PDR), přinesla studie DRCR.net, Protokol S. Po dvou letech léčby PDR došlo pomocí anti-VEGF monoterapie k regresi, zlepšení či stabilizaci neovaskularizací u 71 % očí s PDR, což bylo významně více než u pacientů léčených pouze laserovou fotokoagulací (PRF).

Přednostka Centra diabetologie IKEM prof. Pelikánová ve sdělní **Antidiabetika a riziko diabetické retinopatie** hovořila o finanční náročnosti léčby pokročilých stadií DR. Zdůraznila, že primární prevence a léčba časnějších forem diabetické retinopatie je velmi žádoucí. Mezi jasné rizikové faktory DR patří hyperglykemie. V intervenčních studiích bylo opakovaně doloženo, že dlouhodobé snížení hladin krevního cukru bez ohledu na volbu antidiabetika redukuje riziko vzniku a rozvoje očních komplikací (DCCT a UKPDS), přestože zpočátku může být agresivní snížení glykemie spojeno s fenoménem časného zhoršení a progresí projevů DR. Mezi rizikové faktory tohoto přechodného zhoršení patří rychlá redukce HbA_{1c}, vysoký vstupní HbA_{1c} s větším poklesem a také přítomnost pokročilejších projevů DR.

Výsledky velkých intervenčních studií s GLP-1 analogy (LEADER, SUSTAIN-6) a glifloziny (EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE TIMI58, CREDENCE) z posledních let doložily kardiorenální benefity těchto novějších antidiabetik, které pravděpodobně nejsou vázané pouze na pokles glykemie, ale může jít o přímý efekt farmak na buněčné struktury. Jejich vliv na rozvoj a progresi diabetické retinopatie je v současné době předmětem diskusí. Ukazuje se, že lidská retina i retina experimentálních zvířat exprimuje jak GLP-1 receptory, tak SGLT2 (pericyty) a v experimentu bylo doloženo, že podávání GLP-1 analog (exendin-4, liraglutid) i gliflozinů různými mechanismy redukuje progresi DR (snížení glutamátové toxicity, snížení apoptózy, protizánětlivý a antioxidační efekt, snížení produkce VEGF atd.). Výše uvedené klinické intervenční studie tyto příznivé trendy zatím nepotvrzují. Ukazuje se buď neutrální vliv na DR, nebo dokonce zvýšený výskyt očních komplikací ve studii SUSTAIN-6. Pravdou však je, že ve většině kardiiovaskulárních studií nebyly oční komplikace vůbec sledovány a i u těch, které je zveřejnily (SUSTAIN-6, LEADER, TECOS) nebyly oční komplikace zahrnuty do primárních ani sekundár-

ních endpointů, nejsou k dispozici vstupní vyšetření očního pozadí a jasná klasifikace stupně DR při vstupu do studie, studie jsou relativně krátkého trvání a roli může hrát i výše vstupního HbA_{1c} a míra jeho poklesu. Definitivní odpovědi na otázky efektu novějších antidiabetik na riziko progresu DR by měly v budoucnu přinést intervenční studie cílené na oční endpointy. V současné době byla zahájena studie FOCUS, která testuje v pětiletém horizontu efekt podávání semaglutidu u nemocných s diabetem 2. typu a diabetickou retinopatií (80 % nemocných by mělo mít pokročilejší formu neproliferativní DR nebo proliferativní DR). Zatím se musíme spokojit s analýzami dat z různých databází, které evidují nežádoucí účinky léků, například FDA Adverse Event Reporting System nebo UK Clinical Practice Research Datalink, které zatím dokumentují bezpečnost GLP-1 agonistů a gliflozinů z hlediska progresu DR ve srovnání s ostatními antidiabetiky, nebo dokonce mírnou redukcí rizika ve srovnání s inzulínem či deriváty sulfonylurey.

Diabetologické centrum Zlín se prezentovalo přednáškou **Injekční antidiabetika v léčbě diabetes mellitus 2. typu**. V přednášce dr. Adamíková upozornila na nutnost včasného dosažení individuálních cílových hodnot kompenzace diabetu pacienta. Algoritmus ADA/EASD pro injekční antidiabetickou terapii vychází ze stavu neuspokojivé kompenzace diabetu při dvoj- nebo trojkombinaci antidiabetik, HbA_{1c} >86 mmol/mol nebo >23 mmol/mol nad individuální cílové hodnoty kompenzace. Následuje rozhodnutí o injekční terapii buď GLP-1 receptorovými agonisty s bazálním inzulínem nebo o režimu bazál/bolus. Důležitou součástí injekční terapie je titrace k individuálním cílovým hodnotám. Injekční terapie pomocí agonistů receptoru pro GLP-1 je ve studiích spojena se snížením kardiovaskulárního rizika, a to jak s aplikací denně, tak s aplikací 1× týdně. Velmi výhodné jsou fixní titrovatelné kombinace bazálního inzulínu a GLP-1 RA: degludek/liraglutid a glargin/lixisenatid. Ve studiích se prokázalo, že i pacienti s déle trvajícím diabetem nebo pacienti na premixovaných inzulínech mohou profitovat z tohoto způsobu léčby. Je efektivnější simultánní podávání fixní kombinace než postupně sekvenční přidávání nejprve bazálního inzulínu a pak GLP-1RA. Oproti režimu bazál/bolus je nižší riziko hypoglykemií i přírůstků hmotnosti, navíc menší počet injekcí denně zvyšuje adherenci pacientů k léčbě. Komplementární efekty jednotlivých složek fixního preparátu zasahují lépe do jednotlivých patofyziologických úrovní poruchy při diabetes mellitus 2. typu. Nová ultra krátce a ultra dlouze působící inzulínová analoga s jedinečnými vlastnostmi zlepšují výsledky inzulínové léčby v režimech bazál/bolus u pacientů, pro které je tento typ terapie nezbytný. Individuální přístup při výběru antidiabetické léčby je pro pacienta zásadní.

O **vztahu systémových vaskulárních komplikací a diabetické retinopatie** hovořil doc. Sosna. Upozornil na skutečnost, že kapiláry sítnice jsou jediným a jedinečným skutečně viditelným biomarkerem postižení celého cévního systému. To potvrdilo i množství nových studií, které ukázaly, že lidé s diabetickou retinopatií mají vysoké riziko systémových vaskulárních komplikací, úmrtí, subklinické a klinické cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční, srdečního selhání i nefro-

patie. Objevují se také důkazy o tom, že diabetická retinopatie může sdílet společné genetické vazby se systémovými cévními komplikacemi. Diabetická retinopatie odráží mikrocirkulační poruchy nejen v oku, ale také v dalších životně důležitých orgánech v těle. Vyšetření očního pozadí tak může být biomarkerem rizika vaskulárního onemocnění u asymptomatických pacientů s diabetem.

Poukázal i na zajímavý fakt, že při systémovém screeningu nacházíme projevy klasické diabetické retinopatie, tedy mikroaneurysmata, mikrohemoragie, tvrdé i měkké exsudáty, u více než 14 % nediatetické populace. Takovýto nález na očním pozadí může znamenat vyšší riziko hypertenze či vzniku diabetu obzvláště u anamnesticky doloženého diabetu v rodině.

Také se ukazuje, že stav sítnice predikuje i výsledek léčby akutního srdečního infarktu včetně předpokládané restenózy po zavedení stentu. Z toho vysvítá důležitost vyšetření očního pozadí diabetika.

O optické koherenční tomografické angiografii hovořily další tři přednášky dr. Černohubě, dr. Magery a doc. Šína z Prahy. Optická koherenční tomografická angiografie (OCTA) je nová neinvazivní zobrazovací modalita pro trojrozměrnou vizualizaci kapilárních sítí sítnice a zrakového nervu. OCTA prohloubila porozumění sítnicovým a choroidálním vaskulárním onemocněním, což umožnilo vyhodnotit mikrovaskulaturu sítnice a identifikovat následné poruchy, včetně diabetické retinopatie (DR). Bylo zjištěno, že OCTA detekuje časné mikrovaskulární změny u diabetu ještě předtím, než se projeví na klinickém nálezu u pacientů. Morfologické a kvalitativní hodnocení vaskulárních změn může pomoci určit patofyziologické procesy, aktivitu, léčbu a stanovení stadia diabetické retinopatie DR. Cévní hustota a foveolární avaskulární zóna jsou nejvíce zkoumané kvantifikované indexy, u nichž se ukázalo, že jsou časnými prediktory DR a jejich hodnota koreluje se závažností a zrakovými funkcemi u DR. Navíc se OCTA jeví užitečná při předpovídání odpovědi na léčbu. OCTA se ukazuje jako slibná alternativa k fluoresceinové angiografii, která však stále zůstává zlatým standardem při hodnocení cévní perfuze sítnice a diagnostice makulární ischemie při diagnostice DR. Ukazuje se jako případná pro určení reverzibility či ireverzibility změn a jejich sledování v čase při hodnocení účinku terapie.

Dr. Česká Burdová v přednášce **Pokroky ve využití konfokální mikroskopie rohovky při časně diagnostice a sledování progresu diabetické neuropatie** hovořila o in vivo konfokální mikroskopii rohovky (CCM), představující neinvazivní vyšetřovací metodu, která umožňuje zobrazit jednotlivé vrstvy rohovky na buněčné úrovni. Rohovka je průhledná a zároveň nejvíce inervovaná tkáň lidského těla. Diabetická neuropatie (DN) představuje závažnou, až život ohrožující komplikaci diabetes mellitus, která postihuje 50–90 % pacientů. Diagnóza DN bývá často stanovena pozdě, protože neurologické a elektrofyziologické metody identifikují až rozvinutou neuropatii. K zajištění co nejlepšího účinku léčby je však potřeba identifikovat neuropatii již v její časně fázi postižení nemyelinizovaných tenkých vláken. Byla prokázána úzká souvislost mezi rozvojem diabetické neuropatie a patologickými změnami subbazálního plexu rohovky. Morfologické změny nervové pleteně v rohovce před-

cházejí klinickým projevům DN. In vivo CCM se tak stává nadějnou metodou pro vyhledávání pacientů s rizikem rozvoje DN, potenciálně umožňující diagnostikovat již časný stupeň DN v presymptomatologickém období. Vedle toho je potenciálně využitelná i při kvantifikování pokročilé DN nebo při sledování a hodnocení terapeutické odpovědi na léčbu DM. V současné době se studie zabývají stanovením prahových hodnot nálezů změn nervových vláken subbazálního plexu rohovky významných pro diagnózu DN a možnostmi zavedení této metody do běžné praxe paralelně s již prováděným screeningem diabetické retinopatie.

Přednáška doc. Karáska z Olomouce **Antikoagulační a antitrombotická léčba u nemocných s diabetem se zřetelem na diabetickou retinopatii** byla široce diskutována. Na zvýšeném kardiovaskulárním riziku diabetiků se podílí zvýšená protrombogenní aktivita, která vychází z přítomné endotelové dysfunkce, trombopatie a inhibice fibrinolýzy. Kumulace rizikových faktorů vede u diabetiků též ke zvýšení rizika fibrilace síní. Proto jsou diabetici častěji než běžná populace indikováni k antitrombotické i antikoagulační léčbě. To pravděpodobně zvyšuje riziko intravitreálního krvácení. V diskusi doc. Krčová upozornila na možnost u těchto rizikových pacientů kromě standardní antikoagulační terapie použít léčbu gatransy a xabany. Použití antiagregační terapie, jako jsou blokátory tromboxanové cesty – inhibitory cyklooxygenázy, kyselina acetylsalicylová (ASA, aspirin) nezvyšují riziko hemoftalmu a mají příznivý vliv na diabetický makulární edém díky své antiinflatorní aktivitě.

O léčebných režimech diabetického makulárního edému v přednášce **Update léčebných režimů – zaostřeno na Treat and extend** hovořila dr. Vyslouzilová z Brna. V léčbě diabetického makulárního edému jsou využívány různé léčebné režimy. S narůstajícím počtem pacientů je snahou najít takové schéma aplikací, které by bylo ideální pro kontrolu onemocnění při současném minimálním počtu návštěv a intravitreálních aplikací.

Jedná se o reaktivní terapeutický přístup, který reaguje až na zhoršení stavu, nebo o přístup proaktivní, který má ambici předcházet zhoršení vize nebo anatomických parametrů a individualizovat ideální léčebný interval pacienta.

V ideálním případě jde tedy o schéma, které zahrnuje následující aspekty:

1. respektuje individuální nález a osobnost pacienta – personalizovaný přístup k léčbě,
2. zohledňuje vstupní morfologický nález a reakci na loading fázi,
3. zamezuje podlécení i přelécení,
4. omezuje návštěvy pacienta, resp. intravitreální aplikace na nejmenší možnou míru,
5. poskytuje možnost přesného dlouhodobého plánování návštěv.

V poslední době se v tomto smyslu jeví jako velmi efektivní systém anti-VEGF aplikací v proaktivním režimu systém **treat and extend**. Jedná se o terapeutický přístup, který zajišťuje anatomickou i funkční stabilitu nálezu při současné redukci počtu návštěv, které mohou být navíc poměrně přesně plánovány. Po iniciální nezbytné loading fázi dochází podle funkčního a ana-

tomického nálezu k extenzi léčebného intervalu o 2–4 týdny. Aplikuje se při každé kontrole, i do suché makuly.

O vlivu hypertenze na diabetický makulární edém hovořil prof. Reháček z Lipska. Ve své přednášce **Role arteriální hypertenze na rozvoj a výsledky léčby diabetického makulárního edému** konstatoval, že u většiny pacientů s diabetickým makulárním edémem jsou závažně zvýšené hodnoty krevního tlaku a známky redukované renální funkce. Paradoxně méně často byl pozorován špatně kontrolovaný glykemický metabolismus. Na základě těchto pozorování je zřejmě nutné věnovat pozornost kompenzaci arteriální hypertenze u pacientů s diabetickou retinopatií.

Výsledky léčby diabetického makulárního edému anti-VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) preparáty se věnovaly též přednášky z Ostravy, Brna a Olomouce. Všechny konstatovaly, že intravitreální léčba pomocí anti-VEGF látek patří mezi efektivní léčebné metody diabetického makulárního edému.

Přednáška prof. Haluzíka z Centra diabetologie IKEM s názvem **Antidiabetika a kardiovaskulární riziko** nás seznámila s makrovaskulárními komplikacemi. Neuspokojivě kompenzovaný diabetes je totiž, kromě mikrovaskulárních komplikací (diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie), spojen i s výrazně zvýšeným rizikem komplikací makrovaskulárních (infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin). Navíc je u diabetiků významně zvýšen také výskyt srdečního selhání. Kombinace uvedených makrovaskulárních komplikací je příčinou 2–3násobného zvýšení kardiovaskulární mortality ve srovnání s pacienty bez diabetu.

Klasická antidiabetika (inzulín, deriváty sulfonylurey, glinidy atd.) mají na kardiovaskulární komplikace zřejmě neutrální vliv, přičemž častější hypoglykemie jako nežádoucí účinek léčby mohou zřejmě kardiovaskulární riziko zvýšit. Naopak metformin je spojen s určitým snížením kardiovaskulárního rizika. Dvě nejnovější skupiny antidiabetik pro léčbu diabetu 2. typu – GLP-1 agonisté a SGLT2 inhibitory (glifloziny) – jsou podle provedených studií dokonce spojeny se snížením rizika kardiovaskulárních komplikací.

Ze skupiny GLP-1 agonistů máme k dispozici tři preparáty s prokázanou kardioprotektivitou (liraglutid, semaglutid a dulaglutid), čtvrtý z nich – albiglutid – není v ČR k dispozici. Hlavním efektem těchto léků je kromě pozitivního vlivu na hmotnost, krevní tlak a lipidy zřejmě antiaterogenní působení a stabilizace aterosklerotického plátu.

U SGLT2 inhibitorů je kardioprotektivita zřejmě efektem všech tří preparátů (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin). Tento efekt je zřejmě primárně dán ovlivněním hemodynamických parametrů a diuretickým vlivem. Dominantní je v případě SGLT2 inhibitorů snížení rizika srdečního selhání. Jak v případě GLP-1 agonistů, tak i SGLT2 inhibitorů dochází navíc ke snížení progresu diabetické nefropatie.

Výše uvedené kardioprotektivní preparáty by tak měly být v léčbě diabetu preferovány, a to zejména u nemocných s anamnézou již prodělané kardiovaskulární příhody. Přítomnost diabetu a srdečního selhání je jasnou indikací pro SGLT2 inhibitory.

V diskuzi k této přednášce upozornil doc. Sosna na zvýšené riziko progresse diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému při léčbě glitazonu a GLP-1 analogy.

Ukazuje se, že jistá rizika přináší podávání glitazonů především pro DME. Příčinou je retence vody a vznik edémů. Po jejich vysazení se DME většinou upravil.

Jak o tom hovořila prof. Pelikánová ve výše uvedené přednášce, obdobně glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) liraglutid a semaglutid podle intervenčních studií LEADER a SUSTAIN-6 mírně zvyšují riziko vzniku i progresse DR. Obdobně negativně působí rosiglitazon (u nás nedostupný) a pioglitazon.

Ze stejného pracoviště byla přednáška dr. Pickové **Technologie v diabetologii**. Technologická léčba diabetu je na vrcholu svého vývoje nejen díky pokrokům farmaceutických firem a zdravotníků, ale také s přispěním iniciativ pacientů s diabetem, ať již v rámci nadnárodních nadací podporujících výzkum, či díky vývoji open-source technologií doplňujících nedostatky komerčně dostupných produktů. Klíčovou technologií posledních deseti let jsou glukózové senzory ukazující v reálném čase kontinuální křivku hladiny glukózy. Jejich význam překonává glukometry i inzulinové pumpy. Česká studie COMISAIR (Šoupal et al.) prokázala, že právě kontinuální monitorace glykemie stojí za signifikantním zlepšením kompenzace pacientů s diabetem 1. typu bez ohledu na to, zda jsou léčeni inzulinovou pumpou či pery. Do široké populace lidí žijících s diabetem 1. typu se rychle dostává také okamžitá monitorace glykemie – metoda poskytující podobná data jako kontinuální monitory, ovšem levněji, přístupněji a jednodušeji. Kontinuální i okamžité monitory se stávají standardem selfmonitoringu u diabetu 1. typu. Přináší se s sebou nové parametry hodnocení kompenzace (čas v cílovém rozmezí, čas strávený v hypoglykemii a glykemická variabilita), které vystihují kvalitu metabolické kompenzace přesněji než glykovaný hemoglobin. Člověk s diabetem na kontinuálním senzoru tak může sám průběžně hodnotit svou glykemickou kompenzaci i mimo ambulantní kontroly.

Doc. Hejsek z Prahy hovořil o chirurgii diabetické retinopatie. Ve své přednášce **Chirurgické možnosti terapie diabetických komplikací na očním pozadí** zdůraznil progresi technologie vitreoretinální operativy, ke které dochází v posledních letech a kterou lze nazvat revoluční. Jasným trendem nitrooční chirurgie je miniinvazivní přístup. Malé, samotěsnící, transkonjunktivální vstupy umožňují rychlejší pooperační rehabilitaci, omezují pooperační iritaci, diskomfort oka a zmenšují operací indukovaný astigmatismus. Za normálních okolností není třeba operační rány zajistit suturou. Díky technickému pokroku konstrukce bohatého instrumentária je dnes možné řešit i složité případy (například komplikované stavy proliferativní diabetické retinopatie) bezstehovou mikroincizní chirurgií. Na závěr podal stručný přehled nejčastějších indikací k operaci ve sklivci u diabetika, kterými jsou:

- hutný, neresorbující se hemoftalmus
- trakční amoce sítnice zahrnující či ohrožující makulu
- kombinované trakční a rhytmogenní odchlípení sítnice
- difúzní diabetický makulární edém ve spojení s trakcí sklivce či epimakulární membránou

- recidivující krvácení do sklivce i při provedené panretinální fotokoagulaci
- fibrovaskulární proliferace
- glaukom spojený s hemoftalmem, či „ghost cell“ glaukom
- neovaskularizace v předním segmentu s opacitami ve sklivci, které omezují provedení laseru
- výrazné premakulární (retrohyaloidní) krvácení

O léčbě makulárního edému kortikoidy hovořil ve dvou přednáškách dr. Šimičák z Olomouce. V současnosti je možné použít „off-label“ triamcinolon nebo „on-label“ depotní preparát Ozurdex (dexamethason). Ozurdex není momentálně hrazen pojišťovnou v indikaci DME. Podle autora přednášek intravitreální aplikace triamcinolonu představuje účinnou terapii v léčbě DME pacientů, u kterých on-label léčba selhala nebo u kterých není, vzhledem k indikačnímu omezení, léčba anti-VEGF preparáty možná. Po aplikaci dochází k morfolo- gickému i funkčnímu zlepšení. Efekt kortikoidů je ovšem do- časný a někdy je nutno aplikace opakovat. Ukazuje se po ročním sledování, že výsledek je morfolo- gický příznivější v porovnání s výsledkem funkčním. Vysvětlením může být horší vstupní nále- z na sítnici pacienta, potřeba replikace kortikoidů, ale i ka- taraktogenní účinek kortikoidů.

Závěrečnou futurologickou přednášku měl profesor Reháč z Lipska na téma **Využití umělé inteligence k detekci diabetického makulárního edému**. Nejběžnější je neuronová síť ob- sahující devět vrstev a aktuálně umožňuje senzitivně detekovat DR a diabetický makulární edém. Další vývoj směřuje k určení prognózy vývoje zrakové ostro- sti. Dle této prognózy by v bu- doucnu mělo být možné rozpoznat rizikové pacienty, kteří budou vyžadovat intenzivnější sledování a léčbu k dosažení op- timálních terapeutických výsledků.

Dr. Vostrovská v příspěvku autorů z Olomouce a Brna **Oční komplikace diabetes mellitus v období gravidity a možnosti jejich řešení – naše zkušenosti** upozornila na rizika, která pro- vázejí graviditu u pacientek s pokročilým nálezem diabetické retinopatie na očním pozadí. Je třeba gravidním diabetičkám věnovat zvýšenou pozornost.

Poslední přednáškou symposia byla **Kyslíková saturace v sí- nicových cévách u diabetiků** doc. Šína z Olomouce. Cílem pre- zentované studie bylo zjistit, zda kyslíková saturace v sítnicových cévách závisí na stupni pokročilosti diabetické retinopatie. Autoři prokázali, že u pacientů s DR je zvýšení kyslíkové saturace hemoglobinu jak v arteriální, tak ve venózní krvi v sítnicových cévách v závislosti na závažnosti diabetického postižení.

Diskuse na konci bloků byly bohaté a je jen škoda, že účast diabetologů byla opět tristní.

21. symposium Diabetes mellitus – oční komplikace se bude konat **9. října 2020**, jako obvykle v prostorách Autoklubu, Opletalova 29, Praha 1.

DOC. MUDR. TOMÁŠ SOSNA, CSc.
Oční ambulance CD IKEM
Videňská 800
140 00 Praha 4
e-mail: tomas.sosna@ftn.cz

Každá mince má dvě strany aneb dva jsou více než jeden

Kateřina Himmelová

Endokrinologicko-diabetologická ambulance, EUC Klinika Ostrava

Souhrn

Diabetes mellitus má narůstající incidenci. Toto onemocnění je multifaktoriální a vysoce variabilní. Inzulinoterapie je v indikovaných případech primární terapií. Inzulin lispro je analog inzulínu, který má specifické farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Lispro 200 U/ml je tzv. bioekvivalentní k lispro 100 U/ml.

Prezentován je případ obézního diabetika 2. typu s potřebou vysoké dávky inzulínu. Změna aplikační formy na inzulin lispro 200 U/ml vedla k odstranění diskomfortu pacienta a s ním spojeného vynechávání aplikace inzulínu, redukcii počtu hypoglykemií, prevenci recidivy lipodystrofie, redukcii počtu hematomů a bolestivých vjemů v oblasti vpichů, a tím následně ke zlepšení compliance pacienta a celkové kvality jeho života.

Summary

Every coin has two sides, and two are more than one

Diabetes mellitus has an increasing incidence. The disease is multifactorial and highly variable. Insulin therapy is the primary therapy in indicated cases. Insulin lispro is an insulin analogue that has specific pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Lispro 200 U/mL is a so-called bioequivalent to lispro 100 U/mL.

The case report presents an obese type 2 diabetic with the need for a high dose of insulin. Changing the dosage form to insulin lispro 200 U/mL led to elimination of the patient's discomfort and his omission of insulin administration, reduction of hypoglycaemia, prevention of recurrence of lipodystrophy, reduction of haematomas and painful sensations in the injection site, and thus led to improvement in the patient's compliance and overall quality of his life.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- obezita
- inzulínová rezistence
- lispro 200 U/ml

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- obesity
- insulin resistance
- lispro 200 U/mL

Úvod

Diabetes mellitus – onemocnění, jenž má v posledních letech narůstající incidenci. Jak se k této situaci postavit? Je třeba změnit globální přístup ke kvalitě potravin, k životu obecně, změnit standardy zdravotní péče, zaměřovat se více na takzvané tady a teď, nebo se spíše dívat do budoucna? Dá se konstatovat, že diabetes mellitus je onemocnění multifaktoriální a vysoce variabilní. Dovolují si říci, že i vysoce multikulturní, multisociální, a mnohdy je zatíženo i dalšími okolnostmi, které nemusí být ani při několikátém setkání s pacientem objektivizovány.

Snahou všech diabetologů je minimalizovat variabilitu kompenzace diabetu. Mnohdy se nám tento nelehký úkol daří plnit více, jindy méně. Vždy záleží na mnohých faktorech, které se v daném okamžiku, jak již na straně naší, tak na straně pacienta, vyskytují. Mnohdy je obtížné dopátrat se všech okolností na straně pacienta, které ovlivňují lékařovu snahu o co nejlepší kompenzaci diabetu medikamentózní cestou. Přesto je nutné stále se snažit na pacienta pohlížet „vícerozměrně“.

Všechny definice diabetes mellitus, které si pacient nejspíše najde na internetu po lékařově vyřčení diagnózy diabetes mellitus/cukrovka, nesou v podstatě tutéž informaci. Diabetes mellitus je chronické vleklé onemocnění způsobené poruchou v metabolismu glukózy. Zamysleli jste se někdy nad tím, značilo slovo cukrovka významově opravdu jen diabetes mellitus, nebo toto slovo nese v sobě více možných významů? Kam tímto mířím? Vždy je třeba položit si otázku, zdali i náš pacient chápe naše vysvětlení a pokyny stejně jako my.

Kazuistika

V této kazuistice bych ráda představila případ pacienta, u kterého právě bylo podstatné nezúžit náš zorný úhel jen na neuspokojivě kompenzovaného nespolupracujícího diabetika, ale ponořit se více do hloubky problému.

S 62letým pacientem jsme naše první setkání měli při jeho hospitalizaci na interním oddělení v roce 2016 – pro nehojící se defekt palce levé dolní končetiny. Již v té době měl plně roz-

vinutý metabolický syndrom, dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaný diabetes a středně těžkou senzomotorickou polyneuropatií dolních končetin, hypertenzi na monoterapii, gonartrózu II.–III. st., z laboratorních parametrů glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) v té době byl 98 mmol/mol, LDL-cholesterol 3,1 mmol/l, oGF 1,22 ml/s/1,73 m², hmotnost dosahovala 130 kg. Terapie diabetu: humánní inzulin R 32–38–32 jednotek inj. s.c. + humánní inzulin N 20 jednotek inj. s.c. ve 22.00 hod + metformin 2 000 mg.

Jak mi posléze pacient přiznal, za hospitalizace si začal uvědomovat, co vše diabetes umí provést s člověkem a také jaké jsou jeho priority v životě. K tomuto uvědomění velkou měrou přispěly, vzhledem k možnostem hospitalizace na interním lůžku, opakované reedukace stran dietních i režimových opatření, psychologická intervence v krizi, pravidelná péče o defekt, klidový režim a čas, který měl pacient sám na sebe. Humánní inzulíny byly při hospitalizaci zaměněny za inzulinová analoga lispro100 U/ml v dávce 26–28–22 jednotek inj. s.c. a glargin 38 jednotek inj. s.c. ve 22.00.

Čas strávený na interním oddělení přinesl své ovoce, defekt se téměř zhojil, variabilita glykemií byla přijatelná, nastala doba propuštění do domácí péče a do ambulantního sektoru.

Během několika následujících týdnů pacient docházel do podiatrické ambulance. Zde se docílilo úplného zahojení defektu, kompenzace diabetu se zlepšila, HbA_{1c} se pohyboval v rozmezí 69–81 mmol/mol, hmotnost klesla na 120 kg, terapie diabetu byla upravena ošetřujícím diabetologem – navyšovaly se jen dávky inzulinu lispro na 30–32–30 jednotek inj. s.c. – aplikační forma ampule do inzulinového pera, glargin 48 jednotek inj. s.c. ve 22.00, metformin 2 000 mg.

Poté se na téměř 10 měsíců pacient odmlčel. Naše další setkání se uskutečnilo v rámci mé diabetologické ambulance. Tehdy pacient přišel již s těžkým metabolickým syndromem, neuspokojivě kompenzovanou hypertenzí na trojkombinační terapii, s bércovým vředem na pravé dolní končetině při těžké žilní insuficienci dolních končetin, s recidivou defektu v oblasti palce levé dolní končetiny. Tělesná hmotnost byla 142 kg. Dávky inzulinů lispro 32–30–18 jednotek inj. s.c., glargin 52 jednotek inj. s.c. Selfmonitoring neprováděl, jelikož glukometr se mu pokazil, inzulin občas aplikoval až po jídle. Preferoval volný režim vzhledem k jeho profesi a koníčkům. Laboratorně: HbA_{1c} 89 mmol/mol, glykemie 14,2 mmol/l, oGF 1,11 ml/s/1,73 m².

Při tomto setkání jsem na podkladě daných informací provedla změnu léčby, a to změnu rychle působícího prandiálního analoga za ultrarychlý analog v dávkování 26–22/24–16/18 jednotek inj. s.c., glargin ponechán 52 jednotek inj. s.c. ve 22.00 hod, metformin 2 000 mg. Pacient byl opětovně reedukován ohledně dietních i režimových opatření, opětovně předán do dispenzarizace podiatrické ambulance. Byl mu vydán nový glukometr.

Po půl roce byla kompenzace zlepšena – HbA_{1c} 85 mmol/mol, glykemie nalačno 13,8 mmol/l, zhojen defekt palce, hmotnost však 148 kg, přetrvávající dušnost, otoky dolních končetin, neuspokojivě kompenzována hypertenze s poruchou relaxace levé komory, hraniční šíří ascendentní aorty, s rozvojem hepatopatie v.s. toxonutritivní etiologie při vyloučení jiné

příčiny hepatopatie. Selfmonitoring prováděl jen sporadicky, a to před jídlem, glykemie se pohybovaly mezi 6,8–12 mmol/l. Terapie byl ponechána s apelem na režimová a dietní opatření.

Při další kontrole však byl HbA_{1c} 87 mmol/l, hmotnost 152 kg, nově pacient hlásil opakovaně hypoglykemie, zhoršení bolesti kloubů, zhoršení otoků dolních končetin, progredující dušnost. Po domluvě s kardiologem byl přidán do terapie gliflozin, metformin vysazen, pacient byl převeden z ultrarychle působícího analoga zpět na lispro 100 U/ml v dávkování 30–32–30 jednotek inj. s.c., ale došlo ke změně aplikační formy do podoby předplněného pera. Nadále pacient ale selfmonitoring neprováděl.

V listopadu 2018 HbA_{1c} 91 mmol/mol, odezněly hypoglykemie. Dávkování lispro100 U/ml bylo upraveno na 28–26–26 jednotek inj. s.c., glargin 20–0–0–30 jednotek inj. s.c., nově se laboratorně prokázala mikroalbuminurie – MAU 131,1 mg/mmol.

Poté se pacient opět odmlčel na několik měsíců.

Dostavil se v dubnu 2019, HbA_{1c} byl 101 mmol/mol, ranní glykemie nalačno 13,3 mmol/l, oGF 1,17 ml/s/1,73 m², hmotnost 159 kg, antihypertenzní terapie se již rozšířila na pět kombinací antihypertenziv, gonartóza progredovala do III.–IV. st. bilaterálně. Terapii si ponechal, avšak redukoval dávku, při vyšších dávkách se necítil dobře, selfmonitoring nadále neprováděl; Humalog 100 U/ml KwikPen 24–18–10 jednotek inj. s.c., glargin 10–0–0–30 jednotek inj. s.c. Změna terapie byla následující: Humalog 100 U/ml KwikPen ponechán, avšak upraveno dávkování 28–26–26 jednotek inj. s.c., glargin změněn za degludek 46 jednotek inj. s.c. ve 22.00, gliflozin ponechán. Apel na dietu a režim, doplnění potřebných kontrol na očním a kardiologickém oddělení.

V červenci 2019 přišel pacient na kontrolu, selfmonitoring nepřinesl, glykemie si neměřil, shledali jsme progredující dušnost, incipientní anasarku, bolesti na hrudi, na kontrolní vyšetření kardiologické ani oční nedošel. Laboratorně HbA_{1c} 101 mmol/mol, ranní glykemie nalačno 8,6 mmol/l, oGF 0,99 ml/s/1,73 m². Hmotnost 147,5 kg. Vzhledem k okolnostem, kdy pacient odmítl hospitalizaci, jsem mu nechala podepsat negativní reverz.

Při podpisu negativního reverzu se pacient přiznal, že má již několik let velké finanční, tak sociální problémy. Únikem od reality bylo chození na pivo s kamarády, kterýžto zvyk měl strach ukončit. Měl obavy z vyčlenění ze sociální skupiny, která ho „udržovala při životě“. Vzhledem k obtížím v běžném životě neměl čas a vlastně ani chuť řešit sebe, nějakou cukrovku. Inzulin bral jako zlo, aplikace mu způsobovala bolest a stejně i když se změřil, výsledků dle tabulek nedosahoval.

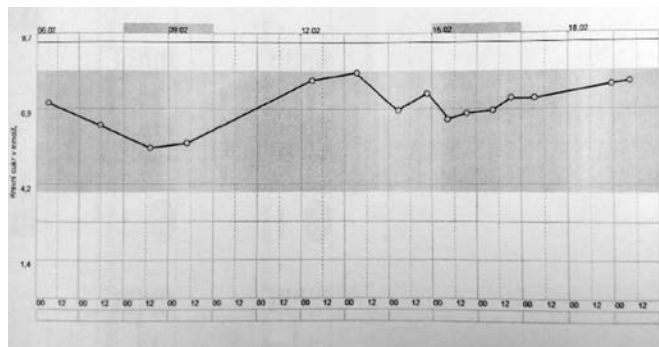
Byla opět provedena psychologická intervence, reedukace stran dietních i režimových opatření. Upravili jsme i strategii léčby a došlo ke změně inzulinu lispro 100 U/ml za lispro 200 U/ml KwikPen v dávkovacím režimu 26/28–18/20–16 jednotek inj. s.c. Další kontrola byla na přání pacienta naplánována za čtyři měsíce.

Po těchto čtyřech měsících nastal zlom. Kompenzace se zlepšila, pacient redukoval hmotnost, doplnil si oční a kardiologické vyšetření. Laboratorně HbA_{1c} 85 mmol/mol, ranní glykemie

nalačno 6,3 mmol/l, LDL-cholesterol 1,16 mmol/l, oGF 1,27 ml/s/1,73 m². Hmotnost byla 146 kg. Přinesl i profily glykemických hodnot, které se po jídle pohybovaly mezi 11,8–13,8 mmol/l, ranní glykemie 4,5–8,9 mmol/l. Naše terapie zůstala beze změny stran prandiálního inzulínu – Humalog 200 U/ml KwikPen 26/28–18/20–16 jednotek inj. s.c., došlo k mírné redukci dávky bazálního inzulínu degludek 30 jednotek inj. s.c. ve 22.00 a byla redukována dávka gliflozinu.

V únoru 2020 pacient přišel již i s glukometrem. Klinicky došlo k redukci otoků, ústupu dušnosti, zlepšení celkového stavu, celkové spokojenosti, sociální kontakty si udržel i přes změny ve svém životě. Laboratorně HbA_{1c} 76 mmol/mol, glykemie 6,9 mmol/l, oGF 1,03 ml/s/1,73 m², LDL-cholesterol 2,01 mmol/l, MAU 27,46 mg/mmol. Hmotnost 146,5 kg. Po stažení dat z glukometru jsem byla mile překvapena – viz obr. 1.

Obr. 1: Záznam z glukometru



Terapii jsem již ponechala bez změny.

Při poslední kontrole, která proběhla koncem května 2020, i přes karanténní opatření nedošlo k vzestupu hmotnosti, hmotnost byla stacionární 145,8 kg. Laboratorně nedošlo ke zhoršení kompenzace diabetu, glykovaný hemoglobin má stále trend k poklesu – HbA_{1c} 73 mmol/mol, glykemie 7,2 mmol/l, oGF 1,1 ml/s/1,73 m². Již nedochází k hypoglykemickým epi-

zodám, celkový zdravotní stav je stacionární. Terapie byla ponechána s minimální úpravou Humalog 200 U/ml KwikPen 24/26–8–12/14 jednotek inj. s.c., degludek 30 jednotek inj. s.c. ve 22.00.

Diskuse a závěr

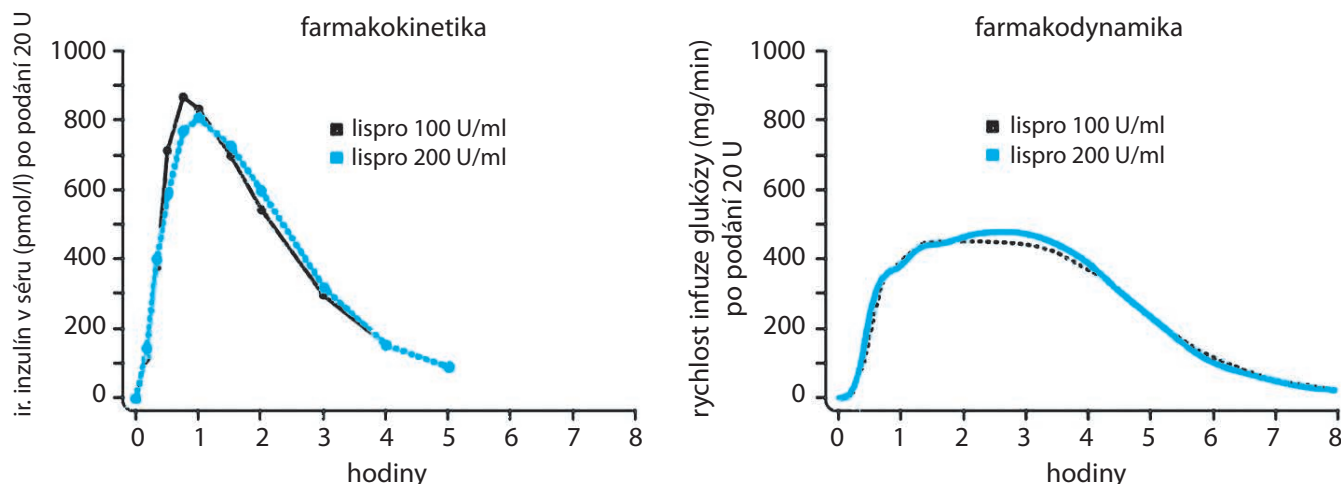
Je třeba se vždy zamýšlet, zdali za nefunkčností naší léčby stojí jen neúčinnost daného preparátu, či zda v tomto scénáři nehraje roli ještě mnoho dalších faktorů, které nám zabraňují vést úspěšnou strategii k vytyčenému cíli, snižovat variabilitu a odhalovat v tomto případě progresi chronických komplikací.

Inzulinoterapie je v indikovaných případech primární terapií. V současné době díky spektru inzulínů na našem trhu se může každý diabetolog rozhodovat vysoce individuálně a v důsledku toho tvořit terapii diabetikovi přímo na míru jeho současné životní situace.

Inzulín lispro je analog inzulínu, který má specifické farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Inzulín lispro má rychlý nástup účinku (přibližně 15 minut) a tím umožňuje v porovnání s rozpustným inzulínem podání velmi krátce před jídlem nebo po jídle (interval od 0 do 15 minut). Nástup účinku inzulínu lispro je rychlý a doba aktivity kratší (2 až 5 hodin) ve srovnání s normálním inzulínem.¹ Klinické studie s pacienty s diabetem typu 1 nebo 2 prokázaly nižší výskyt postprandiální hyperglykemie u inzulínu lispro ve srovnání s rozpustným inzulínem.¹

Při převodu z terapie humánními inzulíny na inzulínová analoga ev. mezi analogy je třeba v některých případech úprava dávky. U obézních pacientů s vyjádřenou inzulínorezistencí je průměrná spotřeba inzulínu nad 1 jednotku/kg/den.⁵ A jak je to s převodem mezi lispro 100 U/ml a lispro 200 U/ml? Lispro 200 U/ml je bioekvivalentní k lispro 100 U/ml, z toho vyplývá, že jedna jednotka lispro 200 U/ml odpovídá 1 jednotce lispro 100 IU/ml. U inzulínu lispro 200 U/ml nedošlo ke změně ani farmakokinetických, ani farmakodynamických vlastností. Viz obrázek 2.

Obr. 2: Porovnání farmakodynamiky a farmakokinetiky inzulínového analoga lispro v koncentraci 100 a 200 U/ml²



Tab. 1: Potenciální výhody/uplatnění inzulínu o vyšší koncentraci

1. u pacientů s potřebou vysokých dávek inzulínu
2. u obézních pacientů
3. pro zlepšení spolupráce pacienta
4. pro snížení bolestivosti v místě vpichu
5. pro omezení vzniku lipodystrofie
6. zlepšení kvality života (v předchozích uvedených případech)

Humalog 200 U/ml KwikPen je k dispozici v předplněných perech, v jednom peru je 600 jednotek. Toto pero je barevně odlišeno od Humalog 100 U/ml, má jemnější mechanismus umožňující při vyšší koncentraci, a tudíž menším objemu aplikovat stejnou dávku inzulínu s vysokou přesností a přednostmi uvedenými výše.

V první době jsme provedli převod z humánních inzulínů na analoga. Efekt byl zpočátku vynikající i díky intenzivní re-educaci a zhojení defektu na noze, které umožnilo zlepšení kompenzace. Nepovšimnutí si dalších indicií však vedlo k další dekompenzaci a rychlému rozvoji dalších chronických komplikací.

Ke zlomu v terapii došlo, až když si pacient uvědomil, že na prvním místě ve vztahu lékař – pacient je vzájemná upřímná komunikace bez zatajování, byť na první pohled banálních, informací. Na tomto základě lze již dobře pracovat a nám se to i povedlo.

Úpravou inzulínoterapie jsme redukovali počty hypoglykemií. Následně i pro diskomfort při aplikaci a z toho vyplývajících vynechávání dávek inzulínu jsme převedli pacienta na lispro 200 U/ml.

Po této změně došlo k minimalizaci hypoglykemických epizod. Změna přinesla pacientovi snížení diskomfortu, prevenci recidivy lipodystrofie, redukoval se počet hematomů a bolestivých vjemů v oblasti vpichů, zlepšila se výrazně compliance pacienta a v neposlední řadě i celková kvalita jeho života.

Inzulín lispro 200 U/ml prokázal i v naší kazuistice, že méně je mnohdy více a že mince má vždy dvě strany, na které by se nemělo zapomínat.

Literatura

1. Humalog. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)
2. Janíčková Žďárská, D., Kvapil, M. Proč inzulínový analog lispro 200 U/ml. *Klin Farmakol Farm* 29, 3: 113–114, 2015.
3. Chen, J., Perez-Nieves, M., Piras De Oliveira, C. et al. An assessment of physician reasons for prescribing insulin lispro 200 units/ml in a pre-filled pen in Germany. *Endocrine Abstracts* 63, P207, 2019.
4. Grossman, S. Who can benefit from the new U-200 insulin. *DiabetesCare*, 2015. (online: www.diabetescare.net/authors/samuel-grossman/who-can-benefit-from-the-new-u-200-insulin)
5. Svačina, Š. Komu může být koncentrovaný prandiální inzulín prospěšný? *Interní Med* 17, 2: 91–92, 2015.

MUDR. KATEŘINA HIMMELOVÁ
EUC Klinika Ostrava
Endokrinologicko-diabetologická ambulance
Opavská 962/39
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: katerina.himmelova@eucklinika.cz

Kombinační léčba dulaglutid + bazální inzulínový analog – možný krok zpět z IIT

Petr Maule

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

Souhrn

Zažitá strategie léčby pacienta s diabetes mellitus 2. typu je založena na schodovitém systému intenzifikace antidiabetické terapie končící intenzifikovanou inzulínovou léčbou v systému bazál-bolus s eventuální přítomností metforminu a/nebo gliflozinu, pokud nejsou kontraindikace nebo jiný důvod absence těchto perorálních antidiabetik. V posledních letech se ale nejen na základě klinických dat, ale také i díky naší osobní zkušenosti ukazuje, že existuje i možná alternativa tohoto „konečného řešení“. Existuje možnost jakéhosi kroku „zpět“, kdy tuto kombinaci můžeme změnit na stejně efektivní, nebo i dokonce úspěšnější léčbu, která je ale pro pacienta uživatelsky příjemnější a mnohdy i bezpečnější. Kombinace léčby bazálním inzulínovým analogem 2. generace a GLP-1 analoga s aplikací 1× týdně je právě takovýmto krokem.

Summary

Dulaglutide and basal insulin analogue combination therapy – a possible step back from IIT

The established therapeutic strategy in the type 2 diabetes mellitus patients is based on a step-wise system of the intensification of insulin treatment. The intensified insulin basal-bolus treatment that is possibly boosted with metformin and/or gliflozin in the absence of contraindications or other reasons for the exclusion of oral antidiabetic agents represents its final step. Based on clinical data and our own experience, it has been recently shown that there is a possible alternative to this “final solution”. There is an option of a “step-back” approach, i.e. to replace this combination by the equally effective or even more successful treatment that is more comfortable and often even safer for patients. The combined treatment with the 2nd generation basal insulin analogue and GLP-1 analogue administered once a week represents such self-same step.

Klíčová slova

- dulaglutid
- bazální inzulínový analog
- neuspokojivá kompenzace
- kombinační léčba

Keywords

- dulaglutide
- basal insulin analogue
- inadequate compensation
- combination therapy

Úvod

Ukazuje se, že v mnoha medicínských oblastech je kombinační léčba nejen efektivní ze strany terapeutického cíle, ale současně i z hlediska kvality života pacienta. V léčbě hypertenze již dlouhou řadu let využíváme kombinace antihypertenziv, ať už ve fixní formě nebo odděleně. Zacielením léčby na více patofyziologických mechanismů jsme pak úspěšnější v léčbě hypertenze než dříve, i když někdy nevyužíváme maximální dávky jednotlivých léků. Podobně v diabetologii se ukazuje, že využití kombinace antidiabetik bude tou správnou cestou.

Díky pokroku léčebných postupů se podařilo, a to nejen v diabetologii, dosáhnout prodloužení průměrné délky života v České republice a blížíme se tak vyspělým státům „západní Evropy“. Bohužel ale toto prodloužení délky života není podpořeno udržením dostatečné kvality života, která se dá objek-

tivně změřit. Takže si sice můžeme říci, že máme délku přežití podobnou jako třeba ve skandinávských zemích, ale kvalita srovnatelná není. Kvalita života by se tak měla stát jedním ze základních hledisek, kterými se posuzuje efektivita léčby. Všichni víme jak z odborných pramenů, tak i z osobních zkušeností, že úroveň kompenzace pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem je ze všech podskupin diabetiků jedna z nejhorších, a to při nejvyšším riziku hypoglykemie. Nemůže nás pak překvapit, že pacient často s inzulínoterapií manipuluje bez konzultace s lékařem, oddaluje její zavedení nebo považuje její zavedení za konečnou prohru v boji s nemocí. Navíc se se změnou pohledu na léčbu diabetika z vyslovené glukocentrického pohledu na mnohem širší záběr s chápáním především jeho kardiovaskulární problematiky ukazuje, že jen čistě inzulínovou léčbou se připravujeme o další přidané hodnoty, které nám nabízí ostatní

neinzulínová léčba. Mohlo by se totiž v budoucnu stát, že některé léky, zprvu zavedené jako antidiabetika, budeme ponechávat v léčbě ne z důvodu snížení glykemie, ale právě z důvodu těchto neglykemických účinků. Možná se takovému užití blíží třeba GLP-1 analoga nebo glifoziny.

Uvedená kazuistika ukazuje pacienta, který i přes konečnou fázi léčby ve formě inzulínového systému bazál-bolus s metforminem a glifozinem měl neuspokojivou kompenzaci s osobním vnímáním nízké kvality života. Převedením na kombinaci bazálního inzulínového analoga 2. generace a GLP-1 analoga s aplikací 1× týdně se podařilo nejen zlepšit kompenzaci (i když někdo by řekl jen mírně a bez dosažení cílových hodnot), ale hlavním ziskem byla v tomto případě velmi vysoká spokojenost pacienta s léčbou a zlepšenou kvalitou života. Oddělenou aplikací obou léků jsme mohli oproti fixní kombinaci velmi dobře natitrovat bazální inzulínový analog dle potřeby a současně využít plného potenciálu plné dávky GLP-1 analoga, v tomto případě dulaglutidu. A to vše za cenu pouze jedné injekční aplikace navíc za týden oproti fixní kombinaci. Důležité je to hlavně v případě GLP-1 analoga. Z hlediska posouzení antidiabetické účinnosti se v klinických studiích posuzuje konkrétní plná terapeutická dávka GLP-1 analoga (např. u použitého dulaglutidu je to 1,5 mg), a ne jen její část. Důležité to pak může být nejen při posouzení vlivu na kompenzaci diabetu, ale také případné kardiovaskulární účinnosti, protože proběhlé studie posuzovaly účinek konkrétní dávky. Otázkou totiž může být fakt, jestli by stejný účinek měla třeba třetinová nebo poloviční dávka, než je obvykle užívané množství GLP-1 analoga. Proto možná oddělené použití GLP-1 analoga v plné terapeutické dávce a bazálního inzulínového analoga je tou správnou volbou. Na jedné straně zde máme nejlepší korektor glykemie nalačno s nízkým rizikem hypoglykemie a přírůstku hmotnosti (bazální analog 2. generace), a na straně druhé antidiabetikum s pozitivním mnohostranným účinkem na různé patofyziologické odchylky dle DeFronzova schématu, navíc doplněné pozitivním kardiovaskulárním profilem. To vše za cenu osmi injekčních aplikací za týden nezávisle na jídle.

Kazuistika

Referovaným pacientem je v současnosti 47letý muž s diabetem 2. typu s diagnózou od května 2008. Pacient je od zjištění diagnózy diabetu sledován v naší diabetologické ambulanci, kterou navštěvuje i jeho matka, také s DM 2. typu. Krátce po manifestaci diabetu byla následně zjištěna v roce 2011 i dyslipidemie a esenciální (arteriální) hypertenze. Z hlediska hmotnosti se t.č. pacient pohybuje na hranici nadváhy a obezity 1. stupně (98–100 kg, BMI kolem 30 kg/m²). Z nežádoucích návyků pacient uvádí kouření cca 20 cigaret denně od 18 let, ohledně alkoholu přiznává občasné požití několika dcl vína. Pacient neprovozuje žádný sport a i běžná pracovní pohybová aktivita je minimální, má spíše sedavé zaměstnání (vedoucí logistického centra). Do současné doby nebyly zaznamenány žádné mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace diabetu.

Od zjištění diagnózy DM byla v květnu 2008 spolu s režimovými opatřeními zavedena léčba metforminem s postupnou

titrací dávky na 2 000 mg/den, kterou pacient dobře toleroval. Na výše uvedené léčbě dosahoval poměrně dlouho uspokojivé výsledky (od května 2008 do dubna 2011 HbA_{1c} do 60 mmol/mol), hmotnost kolísala v rozmezí 100–107 kg, FPG byly v cílovém pásmu, selfmonitoring ukazoval občasné postprandiální výkyvy nad cílové pásmo (6,0/8,2...6,8/11,2...7,4/8,4 mmol/l). Protože pacientova matka při inzulinoterapii prováděla pravidelný selfmonitoring, byl pacient také ochoten znamenávat výsledky svých měření a byl tedy vybaven glukometrem. Již v prvních letech léčby byla zaznamenána období s výrazným porušováním dietních opatření vlivem vysoké pracovní zátěže a stresu. Tomu odpovídaly i poměrně velké výkyvy v hmotnosti mezi kontrolami.

V dubnu 2011 došlo k výraznějšímu zhoršení kompenzace (HbA_{1c} 64 mmol/mol, postprandiální glykemie opakovaně až ke 13 mmol/l, hmotnost 107 kg, BMI 33 kg/m²). Byla tedy zahájena léčba pioglitazonem v denní dávce 30 mg/den v kombinaci s metforminem (2 000 mg/den). Velmi záhy, v srpnu 2011, byla ale léčba touto kombinací ukončena – a to nejen pro nedostatečnou efektivitu na kompenzaci diabetu (HbA_{1c} 61 mmol/mol, FPG 6–10 mmol/l, PPG 6–10 mmol/l). Hlavním důvodem bylo odmítnutí léčby samotným pacientem, který velmi negativně vnímal hmotnostní přírůstek při této kombinaci (+ 2 kg). Byla tedy provedena změna pioglitazonu na gliklazid v denní dávce 30 mg/den.

Na kombinaci metformin 2 000 mg/den + gliklazid 30 mg/den pak pacient udržoval uspokojivou kompenzaci poměrně dlouhou dobu (HbA_{1c} 50–60 mmol/mol, FPG a PPG 5–9 mmol/l). Pozitivním aspektem bylo, že po zavedení této kombinace pacient i díky zlepšení v režimových opatřeních (dieta) dosáhl poklesu hmotnosti (z výchozích 109 kg na 97–101 kg). Negativním aspektem léčby ale byly symptomatické hypoglykemie, i když velmi raritní. Způsobovalo je vynechávání jídel v důsledku pracovní vyčerpání, s dojídaním ve večerních hodinách. V říjnu 2013 byla tedy provedena změna medikace na kombinaci saxagliptin 5 mg/den + metformin 2 000 mg/den se snahou zamezit hypoglykemiím při udržení uspokojivé kompenzace.

V důsledku razantního zhoršení kompenzace musela být ale tato kombinace v květnu 2014 změněna na intenzifikovaný inzulínový režim v systému bazál-bolus v kombinaci s metforminem (HbA_{1c} 108 mmol/mol, FPG 16,3 mmol/l, 95 kg, BMI 29,3 kg/m²). Byl vyloučen diabetes mellitus 1. typu a nebyla zjištěna žádná objektivní příčina dekompenzace. Inzulinoterapie byla zahájena kombinací inzulínových analog (aspart 8-8-8 jednotek, glargin 100 U/ml 0-0-0-12 jednotek), metformin byl ponechán v zavedené dávce (2 000 mg/den). Po technické stránce vše pacient velmi dobře zvládl, protože znal aplikaci inzulínu od matky. Postupnou úpravou inzulinoterapie bylo velmi záhy dosaženo uspokojivé kompenzace – od srpna 2014 do června 2018 se HbA_{1c} pohyboval od 44 do 56 mmol/mol. Glykemické profily byly vyrovnané (6...8,4/7,8...4,9 mmol/l), hmotnost se samozřejmě zvýšila (107–109 kg, BMI 33–33,6 kg/m²). Objevovaly se velmi raritní lehké hypoglykemie způsobené dietními chybami. V průběhu tohoto období došlo pro vyšší dávky analog ke změně glargin 100 U/ml na glargin 300 U/ml (Gla-300)

a aspartu na koncentrované lispro 200 U/ml. Postupnou úpravou bylo dosaženo poměrně stabilních dávek inzulínových analog s minimálními úpravami (Gla-300 0-0-0-60 jednotek, lispro 18-18-18 jednotek), metformin nadále užíván v nezměněné dávce (2 000 mg/den).

V červnu 2018 byl pro zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 64 mmol/mol, FPG 9,6 mmol/l, 109 kg, BMI 33,6 kg/m²) přidán k zavedené kombinaci empagliflozin 10 mg/den. Ale i přes toto posílení léčby byla kompenzace po roce nadále neuspokojivá (HbA_{1c} 70 mmol/mol, FPG 11,8 mmol/l, 108 kg, BMI 33,3 kg/m²). Pacient byl přitom opakovaně reedukován o režimových opatřeních, protože pokračovaly dietní výkyvy v závislosti na pracovní zátěži. Čím dál více se projevovala pacientova neochota spolupracovat, sám přiznával vynechávání dávek prandiálního analoga. Vrátilo se i vynechávání obědů kvůli pracovní zátěži s následným večerním dojíždáním, objevovaly se výkyvy v dodržování účelného selfmonitoringu. Narůstala tak rezignace na výsledek léčby a dostavil se pocit osobního selhání.

V červenci 2019 jsem tedy přistoupil k razantní změně léčby s motivací zajistit pacientovi hlavně jednodušší léčbu, i kdyby neměla vliv na zlepšení kompenzace. Ukončil jsem tedy léčbu prandiálním inzulínovým analogem a empagliflozinem, ponechán byl metformin (2 000 mg/den) a bazální analog Gla-300 (60 jednotek/den) a nově zavedena léčba dulaglutidem v dávce 0,75 mg, resp. 1,5 mg 1× týdně. Léčbu GLP-1 analogem toleroval pacient dobře. Při první kontrole po třech měsících nebylo zjištěno zlepšení v kompenzaci (HbA_{1c} 72 mmol/mol, FPG a PPG 8–12 mmol/l). Pacient ale velmi uvítal hmotnostní pokles na 98 kg (snížení o 10 kg od zavedení kombinace Gla-300 + dulaglutid). Současně byl pacient velmi spokojen s jednoduchostí léčby – jen 8 injekčních aplikací za týden bez vazby na jídlo. Nebyla také zaznamenána žádná hypoglykemie. I přes mírné zhoršení kompenzace měřené pomocí HbA_{1c} jsem pro posledně uvedené aspekty léčby (hmotnostní pokles a spokojenost pacienta) pokračoval dál v této kombinaci. Pacient byl edukován o nutnosti titraci bazálního inzulínového analoga Gla-300 k dosažení cílové FPG, kde byla určitá rezerva. Za další tři měsíce, v lednu 2020, došlo k mírnému zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 67 mmol/mol, FPG a PPG 5–10 mmol/l). Byl udržen hmotnostní pokles z předchozí kontroly (98 kg, BMI 30,2 kg/m²). Trvá výrazná spokojenost pacienta s léčbou dulaglutidem a Gla-300 při dobré toleranci, ustoupilo depresivní ladění, pacient bez větších dietních výkyvů. Ziskem je i kardiovaskulární protektivita dulaglutidu u tohoto rizikového pacienta (stu-

die REWIND). Do budoucna bude samozřejmě zajímavé, jaký bude další vývoj kompenzace diabetu, i když první výsledky ukazují, že minimálně při srovnatelném výsledku bude kvalita života a spokojenost pacienta výrazně lepší. Otevřenou otázkou je pak ještě použití gliflozinu nejen pro jeho hypoglykemizující účinky, ale také pro jeho kardio- a renoprotektivitu u takto rizikového pacienta (obézní diabetik a hypertonik s dyslipidemií, kuřák).

Závěr

Uvedená kazuistika může v současnosti ukázat možnost převedení některých našich pacientů z intenzifikovaného inzulínového režimu na systém bazálních inzulínových analog + GLP-1 analog v oddělené formě. A důvodem této změny může být třeba „jen“ zvýšení kvality života zavedením nepoměrně jednodušší a bezpečnější léčby. Mně osobně uvedená kazuistika s použitím kombinace dulaglutid + Gla-300 připomněla, že v záplavě čísel, parametrů, indexů a hodnot, které sledujeme při diabetologické kontrole, nám často nezbyvá čas na zjišťování spokojenosti pacienta s léčbou, ať už formou rozhovoru nebo dotazníkovým šetřením. A právě na kvalitu života bychom měli myslet stejně často jako i na jeho délku.

Literatura

1. Trulicity injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 21. 04. 2020]
2. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R. et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 10193: 121–130, 2019.
3. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R. et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes (REWIND): an exploratory analysis of the REWIND randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 10193: 131–138, 2019.

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

Intranazální glukagon k dispozici také pro české diabetiky

Aktuálně z virtuálního symposia společnosti Eli Lilly

Tradiční dubnové Diabetologické dny v Luhačovicích se letos nemohly uskutečnit a jsou přesunuty prozatím na podzimní termín. Pokládám za významný benefit, že řadu symposií a seminářů, připravených s aktualitami pro tuto akci, bylo možno shlédnout v podobě webinářů nebo virtuálních přednášek. Jedním z nich bylo virtuální symposium společnosti Eli Lilly, o jehož první části – ve které přednášela prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D. a MUDr. Michal Krčma, Ph.D. o problematice těžké hypoglykemie a novém intranazálním glukagonu – referujeme v tomto článku.

Hypoglykemie je stav patologicky snížené koncentrace glukózy v krvi, který je provázen změnami hormonálními, biochemickými a funkčními. Nejvýznamnější trojicí příčin hypoglykemie u diabetiků je nedostatečný či nepravidelný příjem stravy, přílišná tělesná námaha (či cvičení) nesladěné s dávkováním inzulínu a chyba v dávkování inzulínu.^{1,3}

Hypoglykemie je stav, se kterým se pravděpodobně někdy v životě potká každý diabetik a je významným faktorem, vstupujícím nejen do stanovení a řízení léčby diabetiků, ale i do jejich dlouhodobé prognózy a kvality života.

Funkční a regulační změny při poklesu glykemie tvoří kontinuum. Při poklesu glykemie pod cca 4,5 mmol/l se u nediabetika zastavuje sekrece inzulínu, pokles pod 3,8 mmol/l je stimulem zvýšení sekrece glukagonu, adrenalinu, kortizolu a aktivace sympatiku. Rozmezí hodnot 3,2–2,8 mmol/l je typické pro rozvoj autonomních a neuroglykopenických příznaků hypoglykemie. Při poklesu glykemie pod hranici 3 mmol/l jsou zasaženy kognitivní funkce. Výsledkem poklesu glykemie pod 1,5 mmol/l je prakticky ve všech případech těžká neuroglykopenie. Škála projevů je různorodá, klinický obraz zahrnuje různorodé kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí, od bizarních poruch motoriky, přes excitovanost, amentní stavy až po hluboké kóma.^{1,2,5}

Těžká hypoglykemie je z klinického pohledu charakterizována tím, že pacient potřebuje k jejímu zvládnutí pomoc druhé osoby. Výskyt těžkých hypoglykemií roste s délkou trvání diabetu, a to jak u diabetiků 1. typu, tak 2. typu.^{1,4} Specifickým problémem je syndrom nerozpoznání hypoglykemie. Narušení sekrece glukagonu, neadekvátní reakce adrenalinu a předchozí (již prodělané) hypoglykemie mohou snižovat práh vnímání hypoglykemie pacienty a tím znesnadnit jejich reakci na hypoglykémii a následně významně zvyšovat jejich riziko pro vznik těžké hypoglykemie, často opakovaně.^{1,5}

Hormon glukagon je produkován alfa buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Jedná se o peptid složený z 29 aminokyselin. Základním účinkem (rozhodně však nikoli jediným) je hyperglykemizující efekt, který byl znám ještě dříve, než byl objeven inzulín. Fyziologicky je tento efekt zprostředkován především glykogenolýzou, při které je uvolněna glukóza do krve štěpením jaterního glykogenu. Intenzita tohoto procesu závisí na poměru glukagonu a inzulínu a je pochopitelně podmíněna také existující zásobou glykogenu v játrech. Při významném snížení obsahu glykogenu v játrech (např. při dlouhodobém hladovění, hepatopatii, tyreotoxikóze ad.) hypergly-

kemická účinnost glukagonu klesá. Glykogenolýza je ovlivněna i dalšími hormony, např. glukokortikoidy, hormony štítné žlázy a katecholaminy. Ve svalové tkáni je dominujícím glykogenolytickým hormonem adrenalin, v této tkáni je význam glukagonu nevelký.^{1,5}

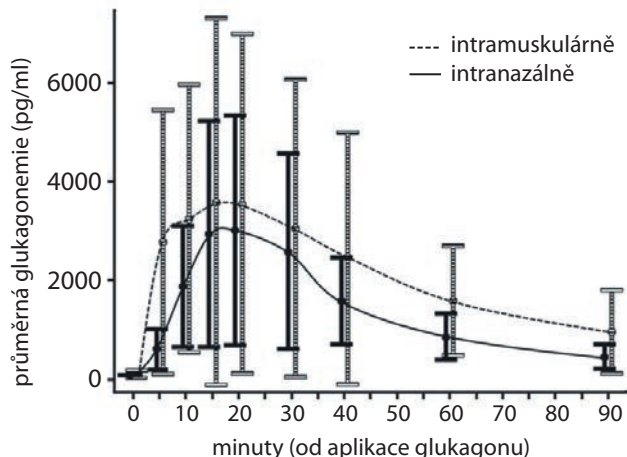
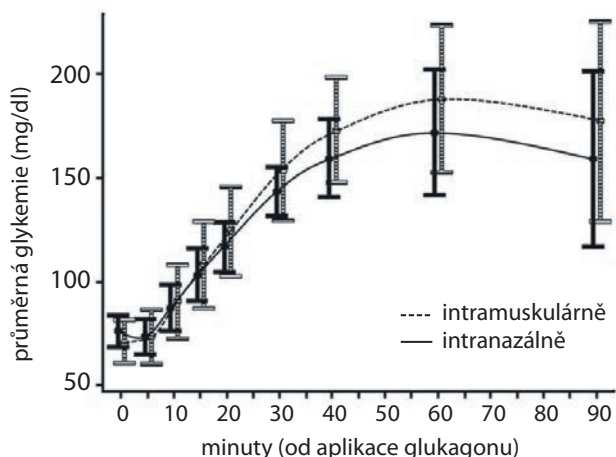
Nicméně působení glukagonu v organismu je komplexnější a nemůže být redukováno pouze na jeho hyperglykemizující účinky. Glukagon patří mezi klasické stresové hormony a v rámci procesů spojených se stresovou reakcí se účastní i např. regulace některých imunitních dějů.¹

Dosud měli diabetici k dispozici glukagon v podobě záchranné medikace podávané formou injekční intramuskulární injekce. Pohotovostní souprava obsahuje práškový glukagon v lahvičce a injekční stříkačku s roztokem pro rekonstituci roztoku při krizové hypoglykemické situaci. Jedná se o významný benefit pro pacienty ohrožené těžkou hypoglykemií, kdy již pacient nevládá korigovat hypoglykémii požitím sacharidů perorálně. Nicméně tato forma vyžaduje zaučení pacienta (resp. především jeho rodinných příslušníků, okolí, přátel, v případě dětí např. učitelů apod.) k intramuskulární aplikaci.

V diabetologickém centru FN Plzeň analyzovali v letech 2017 až 2018 pomocí statistického průzkumu vzorek 122 pacientů, u nichž zkoumali dostupnost injekčně podávaného glukagonu (jako záchranné medikace při hypoglykémii) a zda jej pacienti využili. Sledovali, kdo glukagon při hypoglykémii aplikoval a s jakým úspěchem. Podle průzkumu většina (73,8 %) pacientů měla glukagon předepsán (v případě pacientů na CSII se jednalo dokonce o 94,5 %). Nicméně zkušenosti s užitím glukagonu jako záchranné medikace uvádělo pouze 18,9 %, v drtivé většině byl aplikující osobou rodinný příslušník. Už v tomto průzkumu by téměř 80 % pacientů preferovalo aplikační formu spreje do nosu, pokud by byla dostupná.^{1,7}

Glukagon určený pro pomoc při těžké hypoglykémii v podobě spreje aplikovaného do nosu byl aktuálně představen společností Eli Lilly a je uváděn do praxe i v České republice. Registrován je pod názvem Baqsimi. Zatím je k dispozici na úhradu pacientem. Přípravek je indikován k léčbě závažné hypoglykemie u dospělých a dětských diabetiků (od 4 let věku). Podání přípravku je velmi jednoduché, stačí je vstříknout do jedné nosní dírky, kde je pasivně absorbován nosní sliznicí. Není třeba hlubokého nádechu ani jiných dýchacích manévřů.^{1,8} Ani nachlazení, nosní kongesce a užití nosních dekonjestiv není relevantní bariérou účinnosti nazálního glukagonu.¹⁰

Obr. 1: Srovnání glykemie (a) a glukagonemie (b) po podání intramuskulárního a intranazálního glukagonu⁹



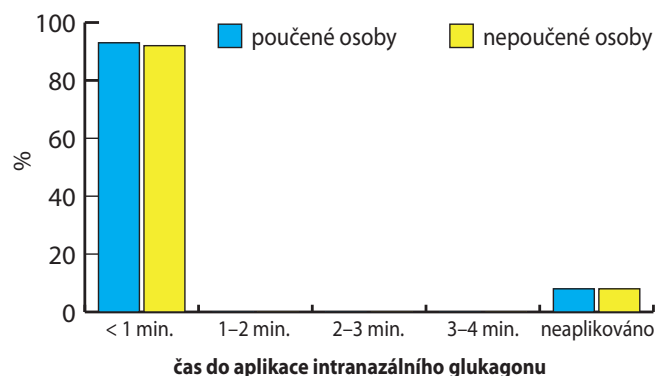
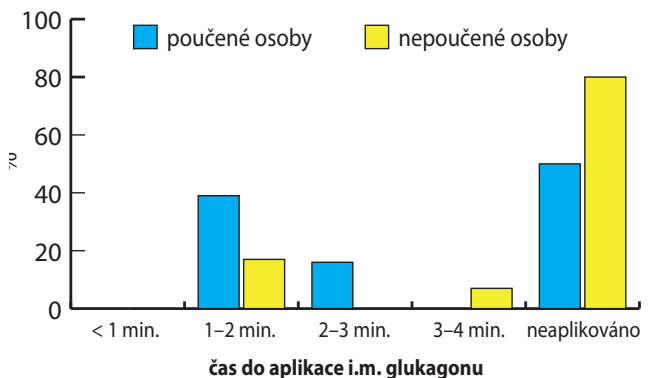
Prospektivní studie účinnost nazálního glukagonu u diabetu 1. typu ukazují, že stav pacientů se středně těžkou až těžkou hypoglykemií se v 96,2 % upraví do normálu do 30 minut. V případě těžké hypoglykemie s bezvědomím či křečemi se probralo 10 % pacientů do 5 minut, 60 % v rozmezí 5–10 minut a 30 % za 10–15 minut.¹¹

Srovnání bezpečnosti a účinnosti intranazálního glukagonu u dětských pacientů (4–17 let) byla věnována studie skupiny výzkumníků vedené Jennifer L. Sheer. Tato studie mimo jiné prokázala, že intranazální glukagon má obdobný vliv na ovlivnění koncentrace glykemie v plazmě jako glukagon podaný in-

tramuskulárně. Totéž platí i pro dobu, za kterou se podaří u pacienta zvládnout těžkou hypoglykemií, navzdory tomu, že hladiny glukagonu se liší (blíže viz obr. 1a,b).⁹

Zásadní výhodou, kterou intranazální glukagon přináší oproti intramuskulárně podanému, je jednoduchost podání. Studie Yale et al. ukázala, že nazální glukagon je schopno účinně podat 94 % poučených pečovateli a 93 % nepoučených blízkých osob, a to v plné dávce a průměrném čase 0,27, resp. 0,44 minuty. V případě injekčně podávaného glukagonu toho bylo schopno jen 50 % ošetřujících osob a pouze 13 % podalo celou dávku léku (viz obr. 2).¹²

Obr. 2: Rychlost a účinnost podání intramuskulárně, resp. intranazálně podaného glukagonu pečujícími osobami¹²



Literatura

- Štechová, K., Krčma, M. Moderní cesty k léčbě diabetu a řešení hypoglykemií. Virtuálně z Luhačovic. Virtuální online sympozium společnosti Eli Lilly. [cit. 14. 5. 2020]
- Frier, B. M., Heller, S., McCrimmon, R. (eds). Hypoglycaemia in clinical diabetes. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2014.
- Lammert, M., Hammer, M., Frier, B. M. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. J Med Econ 12, 4: 269–280, 2009.
- Frier, B. M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 10, 12: 711–722, 2014.
- Mokáň, M., Kvapil, M. Syndrom nerozpoznání hypoglykemie. Semily: GEUM, 2010.
- Zamrazil, V. Hormon glukagon a jeho význam v klinické medicíně. Běstvína: GEUM, 1999.
- Sýkorová, J., Picková, K. Glukagon v léčbě těžké hypoglykémie: reálná praxe. Poster na: Technologie v diabetologii, 11.–13. 10. 2018, Plzeň.
- Baqsimi 3 mg nosní zásyp v jednodávkovém obalu. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 14. 5. 2020]
- Sherr, J. L., Ruedy, K. J., Foster, N. C. et al., T1D Exchange Intranasal Glucagon Investigators. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. Diabetes Care 39, 4: 555–562, 2016.
- Guzman, C. B., Dulude, H., Piché, C. et al. Effect of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: a randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab 20, 3: 646–653, 2018.
- Seaquist, E. R., Dulude, H., Zhang, X. M. et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. Diabetes Obes Metab 20, 5: 1316–1320, 2018.
- Yale, J.-F., Dulude, H., Egeth, M. et al. Faster use and fewer failure with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycaemia rescue: a simulation study. Diabetes Technol Ther 19, 7: 423–432, 2017.

Věk nemusí být překážkou

Kateřina Himmelová

Endokrinologicko-diabetologická ambulance, EUC Klinika Ostrava

Souhrn

Diabetes mellitus je vyvolán absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu, což mj. vede k vzestupu koncentrace glukózy v plazmě. Inkretinová mimetika v kombinaci s dlouhodobě působícími inzulínovými analogy díky svým vlastnostem otevírají nové možnosti pro mnoho pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Kombinace lixisenatidu a inzulínu glargin má krom možnosti jednoduché aplikace také vliv na variabilitu glykemií a nízké riziko hypoglykemií. V praxi z této kombinace mohou profitovat i osoby starší 75 let.

Summary

Age need not be an obstacle

Diabetes mellitus is caused by absolute or relative insulin deficiency, which leads to an increase in plasma glucose concentration. Incretin mimetics in combination with long-lasting insulin analogues open new possibilities for many type 2 diabetes mellitus patients. The combination of lixisenatide and insulin glargine affects the variability of glycaemia, and offers simple application with low risk of hypoglycaemia. In practice, this combination can also be beneficial for patients aged 75 years and older.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inkretinová mimetika
- inzulín glargin
- geriatrický pacient

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- incretin mimetics
- insulin glargine
- geriatric patient

Úvod

Spektrum portfolia antidiabetické medikamentózní léčby je v současné době již velmi široké. Dá se konstatovat, že máme možnost pacientům nabídnout komplexní přístup k jejich léčbě a pomoci jim tak v jejich životní cestě s chronickým onemocněním, zvaným diabetes mellitus. Můžeme volit léčbu vysoce individuálně, tak, aby z toho každý pacient mohl maximálně profitovat a byl co nejvíce motivován pokračovat v partnerském vztahu pacient-diabetolog. Nicméně přenesou-li se tyto možnosti do praxe běžné, standardní diabetologické ambulance, začne se nám toto spektrum pozvolna zužovat z důvodu různých omezení. Některá tato omezení jsou odůvodněná, opodstatněná, o jiných by se dalo i dlouhé hodiny polemizovat.

Diabetes mellitus je vyvolán absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu, což mj. vede k vzestupu koncentrace glukózy v plazmě¹, tak zní stručná definice diabetu z pohledu patofyziologie. Toto onemocnění však takto jednoduché, jednoznačné není. Definic této chronické choroby je nepřehledné množství. Dokonce si dovoluji říci, že co pacient diabetik, co specialista, to jiný výklad definice diabetu. Všechny zúčastněné v tomto vztahu by však měla propojovat podstata této definice: „Diabetes mellitus (DM) je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykemie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.“²

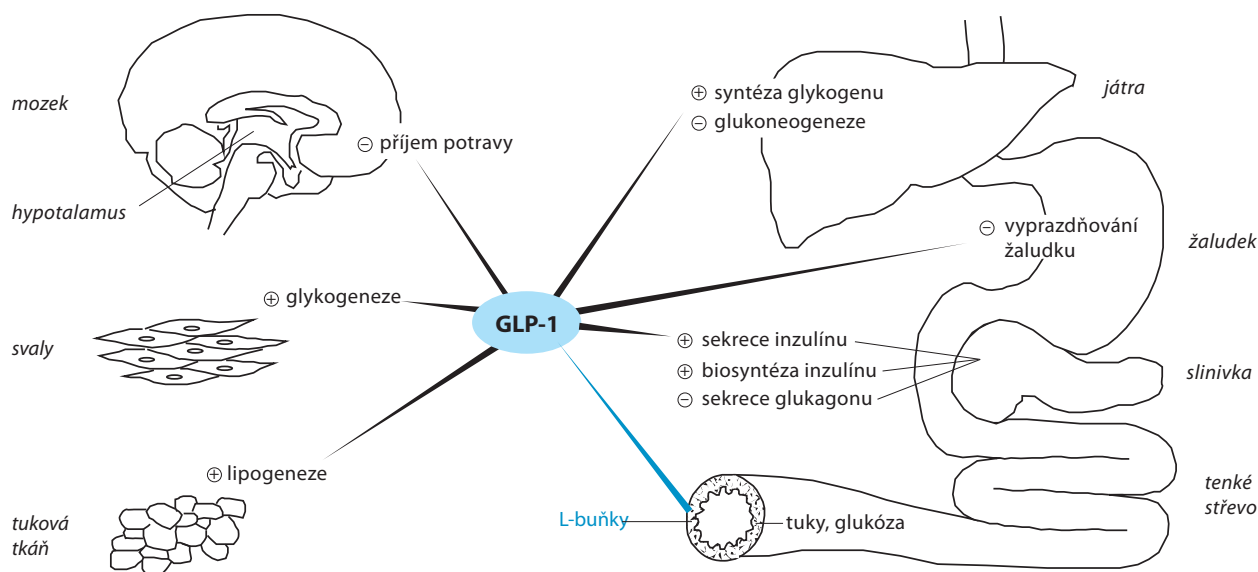
Definice diabetu jsou dané, ale v praxi je nutné pokládat si otázku: „Kdo je to ten člověk, který sedí v danou chvíli v naší ambulanci? Je to pacient? Je to klient? Je to partner? Kdo vlastně?“

V prvé řadě by si každý z nás měl uvědomit, že je to člověk. Člověk, který shodou mnohých životních okolností nedobrovolně dospěl do vztahu s touto chronickou chorobou. Je třeba vzít na vědomí, že naši pacienti jsou lidé, kteří mají rozběhnuté své životy. Mnozí z nich se odmítají jakkoliv omezit ve svých standardech, mnozí však jsou otevření možnosti symbiózy s touto chorobou na podkladě využití všech dostupných medicínských možností včetně maximální compliance a přijetí choroby.

V současnosti, jak již jsem zmínila v úvodu, je portfolio antidiabetické léčby rozsáhlé. V tomto článku se zaměříme na dvě skupiny antidiabetické terapie, a to na GLP-1 receptorové agonisty a na skupinu dlouhodobě působících inzulínových analogů.

Inkretinová mimetika jsou analoga nativních inkretinů, především glukagon-like peptidu 1 (GLP-1). GLP-1 je tvořen v gastrointestinálním traktu v enteroendokrinních L buňkách, kde rovněž probíhá i jeho sekrece. Účinky GLP-1 jsou obšírné. Mezi jeho hlavní účinky, které se podílejí na glukózové homeostáze, patří biosyntéza inzulínu a stimulace jeho sekrece do krevní cirkulace, podmiňuje především první fázi stimulované postprandiální inzulínové sekrece. GLP-1 tedy stimuluje tzv. glukózo-dependenční inzulínovou sekreci.³ Dalšími účinky jsou inhibice sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku,

Obr. 1: Odpověď inzulínu na sekreční podnět⁴



ovlivnění centra sytosti a hladu, ovlivnění množství kostní hmoty, lipogeneze, má protektivní vliv na nervovou tkáň, srdeční buňky, působí rovněž protektivně na ledvinné funkce, nelze ani opomenout zlepšení citlivosti chuťových buněk, ovlivnění glykogeneze ve svalových buňkách, vliv tohoto hormonu v regulaci množství beta buněk – charakteru jejich neogeneze, proliferace.

Druhou skupinou antidiabetik, kterou se budeme zabývat, jsou dlouhodobě působící analoga inzulínů. Inzulínová analoga v důsledku odlišných vlastností od humánních inzulínů přináší do léčby diabetu nové prvky. Je jimi možno, v porovnání s humánními inzulíny, lépe kompenzovat hyperglykémii, protože díky prodlouženému působení umožní trvalejší glykemickou kontrolu s menším rizikem hypoglykemií a nižší glykemickou variabilitou.⁵

Kazuistika

Prezentovaný pacient, ročník narození 1934, u něhož se diabetes projevil až v 84 letech, trpěl polydipsií, polyurií a byla u něj zjištěna hyperglykémie 26 mmol/l. Na základě toho byl hospitalizován na interním lůžku, kde byl nastaven na intenzifikovaný inzulínový režim – humánní inzulíny Humulin R a Humulin N, v celkové denní dávce 52 jednotek za den. Do péče ambulantního diabetologa byl propuštěn počátkem února 2019.

V osobní anamnéze měl následující choroby: DM 2. typu – prvozáchyt v únoru 2019, hypertriacylglycerolemii na terapii, esenciální hypertenzi na terapii od roku 2006, chronickou nefropatii bilaterálně dle USG vyšetření v únoru 2019, stav po erysipelu levého bérce, tromboze pravého bérce na antikoagulační léčbě, chronické otoky dolních končetin, chronickou rýmu, hypakuzi – nosí naslouchadla, stav po operaci katarakty.

Farmakologická anamnéza zahrnovala: Humulin R inj. s.c. 8–16–12 jednotek, Humulin N inj. s.c. 0–0–0–16 jednotek, warfarin 3 mg tbl. p.o. dle INR, Detralex 500 mg tbl. p.o. 1–0–1, fenofibrát (Lipanthyl 267 mg) tbl. p.o. 0–1–0, perindopril (Prestarium Neo Forte) 10 mg tbl. p.o. ½–0–0, magnezium (Magnosolv 365 mg) plv. p.o. dle potřeby 1 sáček při křečích nohou, Magnex tbl. p.o. 1–0–1, vitamin A tbl. p.o. 1–0–1, B-komplex forte tbl. p.o. 1–0–1, kyselina askorbová/rutosid (Ascorutin) tbl. p.o. 1–0–1.

Za zmínku stojí i sociální anamnéza: starobní důchodce, žije sám, soběstačný, využívá současné IT technologie, dochází za ním syn.

Subjektivně při vstupním vyšetření v naší ambulanci byl pacient bez obtíží, zvládal aplikaci inzulínu, do hypoglykemie se nedostal, pravidelně kontroloval hladiny glykemií pomocí glukometru, dietní a režimová opatření přísně dodržoval dle doporučení.

Objektivně: hmotnost 99 kg, výška 178 cm, krevní tlak (TK) 120/80 mmHg, tepová frekvence (TF) 70/min, drobné hyperkeratózy v oblasti plosek nohou, jinak bez hrubší patologie.

Laboratorně – při nástupu na interní oddělení: HbA_{1c} 140 mmol/mol, FPG 23,01 mmol/l, celkový cholesterol 5,98 mmol/l, TG 2,36 mmol/l, LDL-cholesterol 4,59 mmol/l, kreatinin 120 mmol/l, eGF (CKD-EPI) 0,79 ml/s/1,73 m². Následující den FPG 11,35 mmol/l, TG 1,7 mmol/l, eGF 0,96 ml/s/1,73 m², v den vstupní návštěvy v naší ambulanci glykémie dvě hodiny po jídle 9,6 mmol/l a glykemické profily mezi 5,3–7,1 mmol/l nalačno.

Pacient byl reedukován ohledně akutních komplikací, první pomocí, práce s glukometrem. Byl mu vysvětlen princip efektivního selfmonitoringu a byl edukován rovněž v dietních a dalších režimových opatřeních.

V mezidobí probíhala e-mailová a telefonická komunikace ohledně úpravy dávek inzulínů, před další návštěvou byla vytitrována dávka bazálního inzulínu na 25 jednotek.

Další návštěva se konala v dubnu 2019. Subjektivně se pacient cítil dobře, hypoglykemie nezaznamenal, měření cukru glukometrem zvládal, dietní a režimová opatření dodržoval, avšak vyslovil přání změnit terapii, aplikace čtyř dávek inzulínu byla pro něj omezující v jeho celodenních aktivitách, aplikoval dle potřeby a situace, občas i na noční dávku pozapomněl. Intenzifikovaný režim již nechtěl. Dávku bazálního inzulínu ponechal, ale došlo k nárůstu hmotnosti.

Objektivně: hmotnost 103 kg, výška 178 cm, TK 140/80 mmHg, TF 85/min.

Laboratorně: FPG 7,3 mmol/l, HbA_{1c} 67 mmol/mol, glykemické profily 6,6/6,4..4,4/6,0..6,0/8,6; 7,1/5,6..5,4/5,6..5,6/8,2 mmol/l.

Pacient byl převeden na konvenční režim GLP-1 agonista + bazální inzulínový analog – Suliqua 100 U/ml + 50 µg/ml inj. sol. 0–0–0–20 jednotek. Byl poučen o nutném pravidelném selfmonitoringu, aplikaci v přibližně stejnou dobu, byla mu vysvětlena titrace nové léčby, tak, abychom ranní glykémii nalačno udrželi v rozmezí mezi 7–8 mmol/l. Poučen byl rovněž o návratu na intenzifikovaný režim v případě dekompenzace diabetu a byl pozván na kontrolu za tři měsíce. Byl ujistiěn o přetrvávající možnosti telefonických či e-mailových konzultací.

Nad volbou konvenčního režimu jsem dlouho přemýšlela a zvažovala všechna pro a proti jednotlivých možných variant. Hlavní body, které mě k tomuto rozhodnutí vedly, byly vysoké riziko hypoglykemických epizod při intenzifikovaném režimu, také i obavy z recidivy hyperglykemie při úplném vysazení terapie. Rizika těchto hypoglykemií i hyperglykemií jsou zřetelná: nejen další hospitalizace, možné zatížení sociálního systému, ale hlavně zhoršení kognitivních funkcí, riziko kardiovaskulárních obtíží, v neposlední řadě i zhoršení kvality života pacienta, vyřazení z jeho každodenních sociálních činností i ovlivnění jeho psychického rozpoložení.

Po tomto uvážení volba padla na kombinaci GLP-1 agonisty a bazálního analogu. Mohla jsem jistě zvolit i kombinaci perorálního antidiabetika (v současné době jen z možností gliflozin, metformin, deriváty sulfonylurey) a bazálního inzulínu, ale na mysl mi přicházely další důvody proti této kombinaci. Okrajově jen zmíním největší riziko, riziko laktátové acidózy a nebezpečí protražované hypoglykemie při komorbiditách a věku pacienta.

Pro zlepšení kvality života a snížení rizik na minimum jsem tedy zvolila kombinovaný přípravek Suliqua, který je kombinací analogu GLP-1 lixisenatidu s dlouhodobě působícím bazálním inzulínovým analogem glarginem 100 U/ml v předplněném inzulínovém peru s aplikací v podobě podkožní injekce 1× denně. Kombinací těchto dvou účinných látek vzniká preparát, který disponuje vlastnostmi jednotlivých složek. O ověření těchto účinků se snažila i studie Get-Goal Duo-2, z jejíž závěrů vyplynulo, že kombinace bazálního inzulínu s GLP-1 receptorovým agonistou lixisenatidem byla non-inferiorní proti kombinaci bazálního inzulínu s prandiálním inzulínem po stránce účinnosti, zároveň byla statisticky významnější v bezpečnosti – ri-

ziku hypoglykemií, rovněž měla i příznivě neutrální vliv na hmotnost.

V červenci 2019 se konala další návštěva pacienta v naší diabetologické ambulanci. Subjektivně byl spokojen, aplikaci injekce si přesunul k polednímu jídlu, dávkování navýšil o 1 jednotku, hypoglykemie nezaznamenal, zažívací obtíže nepozoroval.

Laboratorně: FPG 7,7 mmol/l, HbA_{1c} 53 mmol/mol, kreatinin 124 mmol/l, glykemický profil 6,7/6,8..6,6/7,1..6,7/7,3 mmol/l.

Dávkování bylo ponecháno, pro vyšší riziko syndromu diabetické nohy byla pacientovi předepsána diabetická obuv.

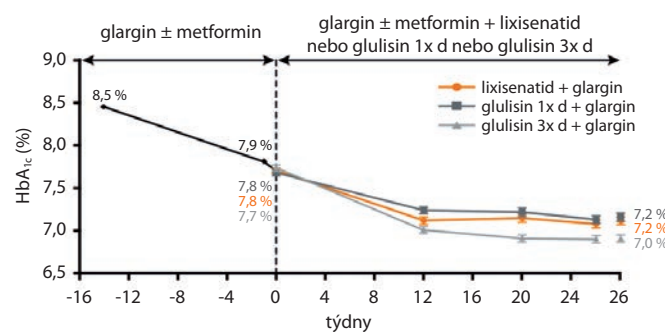
Poslední kontrola se konala v říjnu 2019. Subjektivně byl pacient i nadále spokojen, bez komplikací, bez hypoglykemických epizod, aplikaci jedné injekce si pochvaloval, v době oběda na aplikace již nezapomíná, redukoval tělesnou hmotnost. Dávkování ponechal. S obuví je spokojen, hyperkeratózy se již neobjevily, dochází pravidelně na pedikúru a podiatrii, sám byl schopen si ještě přeměnit zimní gumy na autě a žije opět plnohodnotný život.

Objektivně: hmotnost 98 kg, výška 178 cm, TK 140/80 mmHg, TF 80/min.

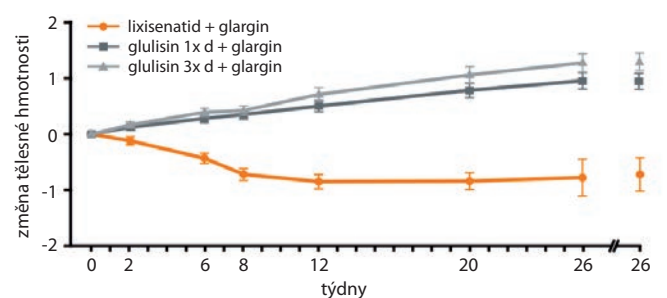
Laboratorně: FPG 7,6 mmol/l, HbA_{1c} 46 mmol/mol, kreatinin 106 mmol/l, eGF 0,91 ml/s/1,73 m², glykemické profily 7,0/9,6..7,8..7,2/6,7 mmol/l.

Po domluvě byla další kontrola naplánována až za šest měsíců, dávka preparátu Suliqua byla ponechána.

Obr. 2: Srovnání účinnosti na HbA_{1c} kombinace bazálního inzulínu s lixisenidem, resp. prandiálním inzulínem ve studii Get-Goal Duo-2⁶



Obr. 3: Srovnání vlivu na tělesnou hmotnost kombinace bazálního inzulínu s lixisenidem, resp. prandiálním inzulínem ve studii Get-Goal Duo-2⁶



Závěr

Inkretinová mimetika v kombinaci s dlouhodobě působícími inzulínovými analogy díky svým vlastnostem otevírají nové možnosti pro mnoho pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Jen další výzkumy ukážou, zda tato kombinační léčba bude využívána i u pacientů s diabetes mellitus 1. typu.

Kombinace lixisenatidu a glarginu 100 U/ml i v praxi prokázala svoje jedinečné vlastnosti. Mezi nimi bych vyzvedla vliv na nízkou variabilitu glykemií, účinek jak na glykemii nalačno, tak na postprandiální hladinu glykemie, minimální riziko hypoglykemických epizod, zlepšení kompenzace diabetu, snížení hmotnosti, jednoduchost aplikace, dobrou snášenlivost a v neposlední řadě i zlepšení kvality života pacienta.

V naší kazuistice jsme si ověřili, že z této kombinační léčby mohou profitovat i pacienti starší 75 let, pro které je takováto léčba mnohdy velkým bonusem při jejich polypragmazonii. Přínosy jsou nejen metabolické, ale i v podobě redukce psychického, mnohdy i sociálního diskomfortu, který vzniká při aplikaci dvou a více dávek inzulínu.

Literatura

1. Silbernagl, S., Lang, F. Atlas patofyziologie člověka. Praha: Grada, 2001. (s. 286)
2. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2018. (s. 60)
3. Holst, J. J. The Physiology of Glucagon-Like Peptide. *Physiol Rev* 87, 4: 149–1439, 2007.
4. Pithová, P. Inkretinové hormony a úloha inkretin-mimetik v léčbě diabetes mellitus 2. typu. *Remedia* 16, 2: 174–177, 2006.
5. Škrha, J. Inzulínová analogia. *Remedia* 16, 2: 164–169, 2006.
6. Rosenstock, J., Hanefeld, M., Gentile, S., et al. Advancing basal insulin glargin with prandial lixisenatide QD vs insulin glulisine QD or TID in T2DM: the GetGoal-Duo2 evidence-based trial (NCT01768559). Poster 107-LB na Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions, 5.–9. června 2015, Boston.
7. Fontana, J., Červinková, Z., Anděl, M. Fyziologická sekrece GLP-1 (glucagon-like peptide-1). *DMEV* 18, 2: 52–59, 2015.
8. Novinky ze světa inzulínů i agonistů receptorů GLP-1 (a jejich kombinace). *AM Review* 2015, 21 (Kongresová review): 14–17, 2015.
9. Suliqa 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. Suliqa 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: <https://www.ema.europa>)
10. Litwack, G. *Incretins and insulin secretion*. Cambridge: Academic Press, 2010.
11. Baggio, L. L., Drucker, D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132, 6: 2131–2157, 2007.

MUDR. KATEŘINA HIMMELOVÁ
EUC Klinika Ostrava
Endokrinologicko-diabetologická ambulance
Opavská 962/39
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: katerina.himmelova@eucklinika.cz

CGM versus FGM u diabetiků 1. typu s poruchou vnímání hypoglykemie

Výsledky pilotní studie

Hypoglykemické příhody jsou u diabetiků 1. typu v úzkém vztahu se zvýšením mortality i morbidity. Pacienti s diabetes mellitus 1. typu zaznamenávají v průměru 1,8 případů hypoglykemie týdně, přičemž výskyt závažné hypoglykemie (vyžadující zásah druhé osoby) činí 0,2–3,2 epizody ročně.

Opakované hypoglykemické příhody mohou vést k narušení vnímání symptomů hypoglykemie. V nějaké podobě může mít snížené vnímání hypoglykemických příznaků až čtvrtina diabetiků prvního typu. V případě přítomnosti syndromu nerozpoznání hypoglykemie je riziko výskytu závažné hypoglykemie zvýšeno až šestinásobně.

Využívání kontinuálního monitoringu glykemie u diabetiků 1. typu léčených inzulinovou pumpou nebo pomocí vícečetných dávek inzulinu prokázalo schopnost efektivně snižovat glykovaný hemoglobin a také riziko hypoglykemie. Tento efekt byl prokázán i u pacientů se syndromem nerozpoznání hypoglykemie.²⁻⁵

Srovnat účinnost monitorování glykemie pomocným systémem CGM (continuous glucose monitoring) a FGM (flash glucose monitoring) u vysoce rizikové skupiny diabetiků prvního typu s porušeným vnímáním symptomů hypoglykemie si vzala za cíl studie publikovaná v časopise *Diabetic Medicine*.^{1,6}

Randomizovaná, nezaslepená studie zahrnuje 40 pacientů, kteří byli v poměru 1 : 1 randomizováni k užití CGM (Dexcom G5) nebo FGM (FreeStyle Libre). 24 mužů a 16 žen ve studii mělo při vstupu do studie průměrný věk 49,5 (37,5–63,5) let, trvání diabetu 30 (21–36,5) let, HbA_{1c} 56 (48–63) mmol/mol a průměrnou četnost hypoglykemií 3 (2–4,5) týdně. Až na jediného pacienta měli všichni sledovaní pacienti zkušenost s těžkou hypoglykemií.¹

Primárním sledovaným cílem studie byla změna času stráveného v hypoglykemii (pod 3,3 mmol/l), resp. srovnání tohoto parametru pro CGM a FGM. Sekundárními výstupy pak byl čas v hypoglykemii pod 2,8/3,5/3,9 mmol/l, čas strávený v euglykemických hodnotách (3,9–7,8 mmol/l) a řada dalších parametrů včetně četnosti závažných hypoglykemií a hodnoty HbA_{1c}.¹

V obou testovaných skupinách došlo během osmi týdnů studie ke zlepšení hodnoty glykovaného hemoglobinu a času stráveného v euglykemii. Rozdíly mezi skupinami nebyly v tomto

ohledu signifikantní. Ve skupině s CGM bylo zaznamenáno zlepšení HbA_{1c} z 57 (49–62) mmol/mol na 54 (45–61) mmol/mol a u FGM z 55 (48–65) mmol/mol na 51 (48–59) mmol/mol. Čas strávený v glykemickém rozmezí 3,9–7,8 mmol/l vzrostl ve skupině s CGM z 31,7 (24,1–43,8) % na 43,7 (34,7–52,3) % a ve skupině s FGM pak z výchozích 34,8 (30,2–44,1) % na 40,4 (34,7–45,3) %.¹

Statisticky signifikantní rozdíl však byl zaznamenán ve snížení času stráveného v hypoglykemii, např. v případě primárního cíle – hypoglykemie pod 3,3 mmol/l se jednalo o pokles z 4,5 % na 2,4 % celkového času v případě CGM a změnu z 6,7 % na 6,8 % v případě FGM. U žádné ze skupin nedošlo v průběhu studie k výskytu závažné hypoglykemické příhody.¹

Výsledky této pilotní studie naznačují, že u vysoce rizikové skupiny diabetiků 1. typu s poruchou vnímání hypoglykemie může užití CGM ve srovnání s FGM dosáhnout lepších výsledků při kontrole hypoglykemie, resp. čase stráveného v hypoglykemických hodnotách. Autoři zaznamenali také nižší strach z hypoglykemických příhod u skupiny užívající CGM.

Literatura

1. Reddy, M., Jugnee, N., El Laboudi, A. et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 35, 4: 483–490, 2018.
2. El-Laboudi, A. H., Godsland, I. F., Johnston, D. G. et al. Measures of glycaemic variability in type 1 diabetes and effect of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 18: 806–812, 2016.
3. Beck, R. W., Riddlesworth, T., Ruedy, K. et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. *JAMA* 317: 371–378, 2017.
4. van Beers, C. A., DeVries, J. H., Kleijer, S. J. et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4: 893–902, 2016.
5. Mokáň, M., Kvapil, M. Fenomén neuvedomenia si hypoglykémie. *Semily: GEUM*, 2010.
6. Impact on Hypoglycaemia Awareness of Real Time CGM and Intermittent Continuous Glucose Data (IHART-CGM). NCT03028220. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028220?term=NCT03028220&draw=2&rank=1>) [cit. 3. 6. 2020]

Vitaminy a minerální látky v prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Přestože má úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO) klesající tendenci, zůstávají KVO v čele s ischemickou chorobou srdeční zodpovědné za polovinu všech úmrtí v ČR. Rizikové faktory KVO, mezi něž se na první místa řadí i výživové faktory, jsou dobře známé. Nadměrný příjem nasycených tuků, soli, cukru, alkoholu, nízký příjem vlákniny a antioxidačně působících látek spolu s nízkou pohybovou aktivitou, kouřením a dalšími negativními vlivy životního stylu tvoří pozadí pro rozvoj KVO. Oproti tomu vhodná skladba přijímaných mastných kyselin, vlákniny, antioxidantů, umírněný příjem soli a alkoholu působí protektivně. Značná pozornost je také v rámci primární i sekundární prevence věnována vitaminům a minerálním látkám. Studií na dané téma byla provedena řada, nicméně výsledky jsou mnohdy protichůdné a nejednoznačné. Samozřejmě je třeba brát v úvahu mnoho proměnných, jako je výběr účastníků, design studie, množství nebo biologická forma dané látky atp.

V prevenci a léčbě KVO je největší úloha připisována antioxidačním vitaminům (vitaminu A, E, C, β -karotenu), vitaminu D, kyselině listové a kyselině nikotinové.

Multivitaminové doplňky stravy

Přestože vyvážená strava poskytuje dostatek všech vitaminů a minerálních látek, jeví se jako efektivní a také pohodlné přistoupit k podávání výživových doplňků. Multivitaminové/multiminerálové přípravky jsou zřejmě nejčastěji využívanou skupinou. Tomuto tématu byla věnována řada studií, bohužel bez jednoznačných výsledků. Některé studie prokázaly snížené riziko infarktu a smrti při užívání multivitaminů, jiné však odhalují, že multivitaminy na snížení KVO rizik a úmrtnosti vliv nemají. Například několik let trvající randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie Physicians Health Study II (PHS II) neprokázala jejich přínos na snížení celkové nebo kardiovaskulární mortality. Užívání multivitaminů u 14 tisíc mužů-lékařů nevedlo ani k nižšímu výskytu mrtvice, ani městnavého srdečního selhání. Oproti tomu studie sledující vliv užívání multivitaminů u žen z roku 2015 ukázala, že pravidelné užívání multivitaminových doplňků po dobu tří let snižuje riziko úmrtí na KVO o 35 %.

Zdůrazňována je však spíše potřeba informovat širokou veřejnost, aby omezila zbytečnou spotřebu výživových doplňků a výdaje za ně. Vzhledem k tomu, že multivitaminy nepodléhají tak přísné kontrole jako léčiva, může se stát, že obsah některých složek je vyšší či nižší, než je deklarováno na obale produktu. Nelze také opomenout, že dlouhodobé nadužívání některých doplňků stravy může mít potencionální nepříznivé účinky.

Vitamin D

Skupina vitaminů D zahrnuje řadu biologicky aktivních látek označovaných jako kalciferoly. Vzhledem k množství a povaze účinků je vitamin D řazen mezi hormonálně aktivní látky. Biologicky nejaktivnějším metabolitem vitaminu D je 1,25-dihydroxyvitamin D3 (kalcitriol). Příjem vitaminu D potravou je nízký, činí pouze 10 %. Hlavním zdrojem vitaminu D je sluneční

záření. Hormonálně aktivní kalcitriol zprostředkovává svůj účinek vazbou na jaderný receptor. Receptory pro vitamin D se nacházejí v převážné většině buněk lidského organismu a jejich přítomnost v mnoha různých tkáních vysvětluje četné fyziologické funkce vitaminu D. Kalcitriol tedy zdaleka nesehrává jen úlohu v homeostáze vápníku a fosfátů, ale jeho působnost je mnohem širší. V závislosti na typu cílové tkáně má také účinky neuromuskulární, imunomodulační a kardiovaskulární, využívány jsou i jeho účinky antiproliferační a antiangiogenní. Nedostatečná aktivace receptoru způsobená nízkou hladinou vitaminu D může vést k mnoha poruchám metabolickým, imunologickým a kardiovaskulárním. Ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním souvisí nízká hladina vitaminu D s vyšším výskytem hypertenze, koronárního postižení a kardiomyopatie. Vitamin D byl také významným prediktorem celkové mortality. Prokázána byla také souvislost mezi nízkou hladinou vitaminu D a závažností akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční.

Vzhledem k mnohostrannému účinku vitaminu D a četnosti jeho deficience se nabízí jako cesta řešení jeho suplementace. Nicméně nedávné metaanalýzy a randomizované klinické studie nezjistily příznivý účinek doplňků vitaminu D na kardiovaskulární zdraví. Na základě toho nelze v současné době doporučit suplementaci vitaminem D za účelem prevence KVO v dávkách nad rámec nutričních doporučení (600 až 800 IU).

Kyselina listová

Kyselina listová patří do skupiny vitaminu B. Výsledky studií ukazují, že zvýšené hladiny homocysteinu v séru jsou spojeny se zvýšeným výskytem KVO. Vysoká hladina homocysteinu je totiž považována za rizikový faktor aterosklerózy, zvýšení plazmatické hladiny homocysteinu o každých 5 $\mu\text{mol/l}$ je spojeno s významným zvýšením rizika koronárních onemocnění. Rozsáhlá metaanalýza studií z roku 2016 prokázala ve skupinách



Zdroj: obrázek: Wikimédia Commons

s doplněním kyseliny listové o 10 % nižší riziko cévní mozkové příhody a o 4 % riziko KVO. Vyšší přínos ze substituce byl pozorován u osob s nižšími plazmatickými hladinami folátů a bez předchozí epizody KVO. Jiná metaanalýza studií z roku 2017 potvrdila účinnost suplementace kyselinou listovou v prevenci cévní mozkové příhody i u pacientů s KVO.

Zdroje kyseliny listové: hovězí a vepřová játra, vlašské ořechy, celozrnné pečivo, čočka, chřest, špenát, petrželová nať, kapusta, pomeranče.

Vitamin E

Mezi vitaminy E se řadí několik látek odvozených od tokolu a tokotrienolu. Základní látkou je α -tokoferol, ale známý je i β -tokoferol, γ -tokoferol a δ -tokoferol. Tokoferol působí in vivo jako jeden z neúčinnějších antioxidantů. Svým účinkem brání vzniku oxidovaného LDL v plazmě, který představuje významný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy. Příznivé výsledky přinesly v minulosti studie zejména v sekundární prevenci. Například studie PHS II. a SU.VI.MAX, hodnotící význam suplementace vitamínem E spolu s dalšími vitamíny a antioxidanty, ale jednoznačně nepotvrdily žádný významný kardiovaskulární přínos. V současnosti tedy neexistuje dostatek důkazů pro podávání suplementace vitamínem E v primární prevenci, důraz je kladen především na význam vyvážené stravy s dostatečným příjmem přirozených antioxidantních látek z běžných potravin.

Zdroje vitamínu E: vlašské ořechy, burské ořechy, řepkový olej, olej z obilných klíčků.

Vitamin C

Vitamin C je esenciální, ve vodě rozpustný vitamin, který zasahuje do mnoha biochemických dějů. Je považován za ideální antioxidant, ve vztahu ke KVO se uplatňuje především jeho preventivní působení proti oxidaci LDL. Vedle jeho antioxidantní aktivity se spolupodílejí i jiné mechanismy, jako je inhibice adheze leukocytů k endotelu a ovlivňování endotelové dysfunkce. Tento efekt je zvláště vyjádřen u osob s přítomným koronárním postižením a u kuřáků. Navíc se ukázalo, že vitamin C zlepšuje produkci oxidu dusnatého v endotelu, který působí vazodilatačně a snižuje krevní tlak.

Zdroje vitamínu C: rakytníkové plody (šťáva), paprika, brokolice, černý rybíz, angrešt, růžičková a kadeřavá kapusta.

Kyselina nikotinová a její amid – niacin

Termín niacin zahrnuje celou skupinu příbuzných látek tvořených kyselinou nikotinovou, jejím amidem a jejich deriváty. Kyselina nikotinová a její amid jsou v přírodě hojně rozšířeny, lidské tělo si dokáže vytvářet niacin i z aminokyseliny tryptofanu. Z těchto důvodů se užívá jednotka niacin-ekvivalent, přičemž 1 jednotka je rovna 60 mg tryptofanu. Terapeuticky podávané vysoké dávky kyseliny nikotinové mají hypolipidemický efekt. Dochází k poklesu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, lipoproteinu (a) a k vzestupu HDL-cholesterolu. Jak například prokázala studie ARBITER 2, vedl niacin v kombinaci s dalšími hypolipidemiky ke zpomalení progresu aterosklerózy. Oproti tomu metaanalýza z roku 2017 uvádí, že léčba niacinem sice vede k vzestupu HDL-cholesterolu, celková mortalita však ovlivněna nebyla.

Zdroje kyseliny nikotinové: játra, maso, rýže, čočka, kvasnice.

Antioxidanty

Volné kyslíkové radikály a další reaktivní molekuly kyslíku (ROS; reactive oxygen species) jsou běžnými produkty buněčného metabolismu, ovšem jejich vysoké hladiny vedou k oxidačnímu stresu a možnému poškození buněk. Nadprodukce ROS se spolupodílí na patofyziologii různých kardiovaskulárních poruch, včetně aterosklerotických změn stěny cévní, srdeční hypertrofie, kardiomyopatie, srdečního selhání, ischemie a infarktu myokardu. Z těchto důvodů se pozornost obrací k antioxidantně působícím látkám, které mohou zabránit poškození buněk snížením produkce ROS. Rozhodující úlohu v urychlení procesu aterosklerózy zřejmě sehrává oxidovaný LDL-cholesterol.

Mezi látky antioxidantní povahy patří polyfenoly (flavonoidy, antokyany, kumariny), karotenoidy a tokoferoly (vitamin E). Silnou antioxidantní aktivitu vykazuje také vitamin E, C, zinek a selen. Antioxidantně působící látky v rostlinách mají za úkol chránit rostliny před nepříznivými klimatickými vlivy, některé z nich mají i insekticidní účinky a účastní se procesu fotosyntézy.

Od suplementace antioxidantně působícími vitamíny se slibovalo mnoho, zejména ve vztahu k prevenci a léčbě civilizačních a nádorových onemocnění. Bohužel prováděné studie poskytují rozporuplné výsledky a současné poznatky nepotvrzují teorie, že by suplementace antioxidanty mohla být využitelná v prevenci KVO.

Zajímavostí je, že příjem antioxidantů má příznivý vliv pouze v případech, že jsou přijímány v přirozené formě, příjem ve formě doplňků stravy je vhodný pouze v opodstatněných případech a může být i ohrožující. Na základě studií bylo zjištěno, že zvýšený příjem antioxidantů beta-karotenu a selenu může zvyšovat riziko nádorového bujení u kuřáků. Důvodem, proč fungují především antioxidanty z ovoce a zeleniny, je to, že v ovoci a ze-

lenině se nacházejí i další příznivě působící látky, jako jsou vitaminy, minerální látky, širší spektrum fytochemikálií a vlákniny.

Literatura

1. Sultan, S., Murarka, S., Hahangir, A. et al. Vitamins for cardiovascular diseases: Is the expense justified? *Cardiol Rev* 25, 6: 298–308, 2017.
2. Bailey, R. L., Fakhouri, T. H., Park, Y. et al. Multivitamin-mineral use is associated with reduced risk of cardiovascular disease mortality among women in the United States. *J Nutr* 145, 3: 572–578, 2015.
3. Watkins, M. L., Erickson, J. D., Thun, M. J. et al. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 152, 2: 149–162, 2000.
4. Holmquist, C., Larsson, S., Wolk, A., de Faire U. Multivitamin supplements are inversely associated with risk of myocardial infarction in men and women – Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *J Nutr* 133, 8: 2650–2654, 2003.
5. Neuhauser, M. L., Wassertheil-Smoller, S., Thomson, C., Aragaki, A. et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 169, 3: 294–304, 2009.
6. Rautiainen, S., Akesson, A., Levitan, E. B. et al. Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 92, 5: 1251–1256, 2010.
7. Reddy Vanga, S., Good, M., Howard, P. A., Vacek, J. L. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 106, 6: 798–805, 2010.
8. Pilz, S., März, W., Wellnitz, B., Seelhorst, U. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 10: 3927–3935, 2008.
9. Heravi, A. S., Michos, E. D. Vitamin D and calcium supplements: helpful, harmful, or neutral for cardiovascular risk? *Methodist Debaque Cardiovasc J* 15, 3: 207–213, 2019.
10. Zittermann, A., Pilz, S. Vitamin D and cardiovascular disease: An Update. *Anticancer Res* 39, 9: 4627–4635, 2019.
11. Li, Y., Huang, T., Zheng, Y. et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 5, 8: e003768, 2016.
12. Tian, T., Yang, K. Q., Cui, J. G. et al. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 354, 4: 379–387, 2017.
13. Hercberg, S., Galan, P., Preziosi, P. et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 164, 21: 2335–2342, 2004.
14. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274–13: 1049–1057, 1995.
15. Taylor, A. J., Sullenberger, L. E., Lee, H. J. et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 110, 23: 3512–3517, 2004.
16. Siti, H. N., Kamisah, Y., Kamsiah, J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 71: 40–56, 2015.
17. Bielli, A., Scioli, M. G., Mazzaglia, D. et al. Antioxidants and vascular health. *Life Sci* 143: 209–216, 2015.
18. Jain, A. K., Mehra, N. K., Swarnakar, N. K. Role of antioxidants for the treatment of cardiovascular diseases: challenges and opportunities. *Curr Pharm Des* 21, 30: 4441–4455, 2015.
19. Garg, A., Sharma, A., Krishnamoorthy, P. et al. Role of niacin in current clinical practice: a systematic review. *Am J Med* 130, 2: 173–187, 2017.
20. Sunkara, A., Raizner, A. Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 15, 3: 179–184, 2019.
21. Sedláček, P., Langmajerová, J., Zloch, Z. Aktuální poznatky o významu antioxidantů ve výživě. *Výživa a potraviny* 5, 2013. (online: <http://www.vyzivaspol.cz/wp-content/uploads/2015/09/vyziva-5-2013.pdf>)
22. Moser, M. A., Chun, O. K. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies. *Int J Mol Sci* 17, 8: E1328, 2016.

PHDR. KAROLÍNA HLAVATÁ, PH.D.
OB klinika
Pod Krejčárkem 975
130 00 Praha 3
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

Nový doporučený postup péče o diabetes mellitus pro praktické lékaře

Gliptiny od 1. 6. 2020 také v preskripci všeobecných praktických lékařů

Společnost všeobecných lékařů, za autorství MUDr. Igora Karen a prof. Štěpána Svačiny, připravila v březnu letošního roku aktualizovaný doporučený postup péče o pacienty s diabetes mellitus určený všeobecným praktickým lékařům. I v souvislosti s uvolněním preskripce gliptinů do rukou všeobecných praktických lékařů probíhá řada aktivit směřovaných k edukaci praktických lékařů v této problematice. Jednou z nich byl i seminář Gliptiny v primární péči uskutečněný 1. 6. 2020.

MUDr. Igor Karen představil v rámci semináře nový doporučený postup a zaměřil se na náplň dispenzární prohlídky diabetiků u praktického lékaře. Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. ve své přednášce sumarizovala vlastnosti gliptinů a přiblížila jejich užití u diabetes mellitus 2. typu. Přednáška prof. MUDr. Michala Vrablíka, Ph.D. byla věnována možnostem snižování kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu.

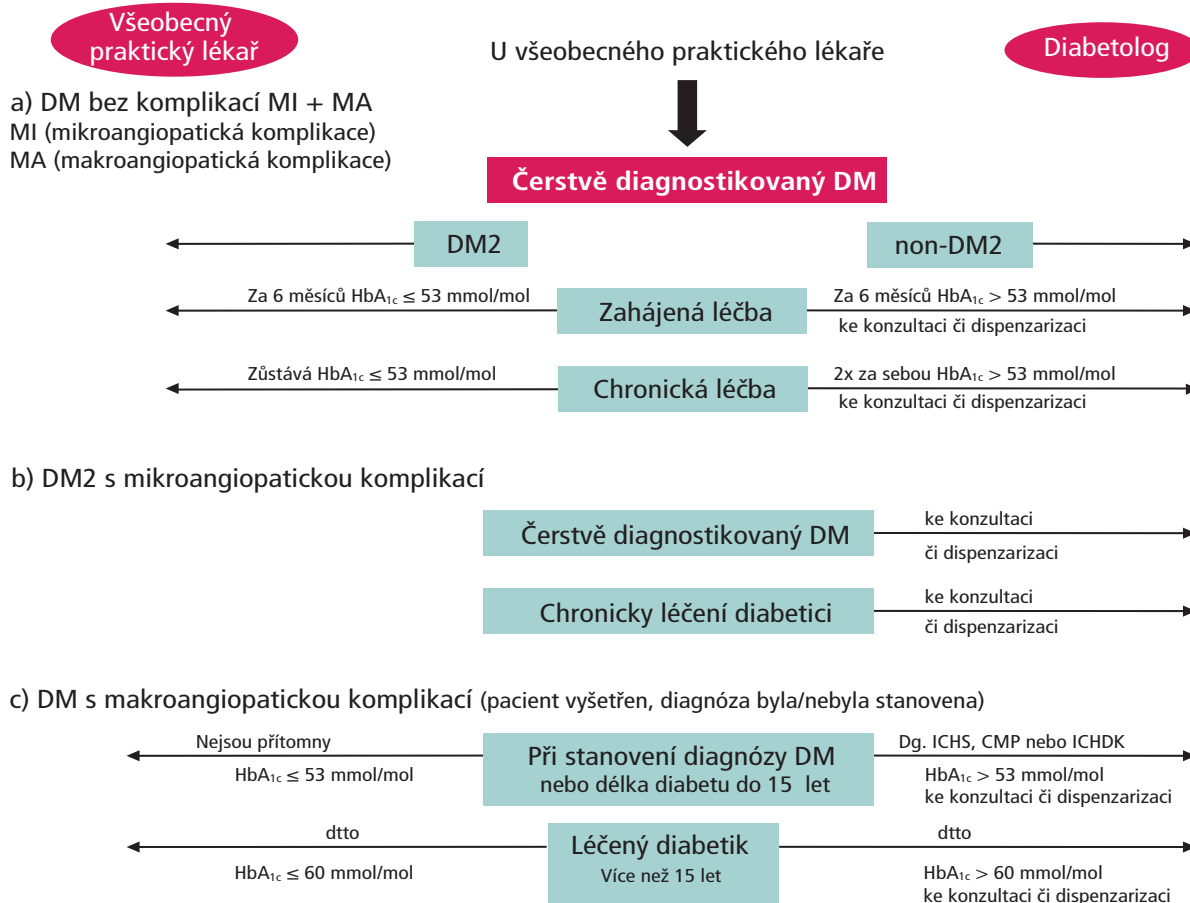
U praktických lékařů je dnes dispenzarizována řada diabetiků 2. typu, proto postgraduální vzdělávání lékařů 1. linie v této

oblasti má pro kvalitu péče o diabetiky obrovský význam. Pravidla dispenzarizace pacientů jsou dána vyhláškou č. 386/2007 Sb. a pacient může být dispenzarizován pro jednu diagnózu pouze u jednoho ošetřujícího lékaře. Nové doporučené postupy SVL uvádějí i schéma doporučeného algoritmu dispenzarizace pacientů s diabetem mezi všeobecným praktickým lékařem a diabetologem.

Literatura

1. Karen, I. Doporučený postup diabetes mellitus verze 2020. Gliptiny v primární péči. Webinář 1. 6. 2020.
2. Šmahelová, A. Diabetes mellitus a gliptiny. Gliptiny v primární péči. Webinář 1. 6. 2020.
3. Vrablík, M. Jak snížit kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2T. Gliptiny v primární péči. Webinář 1. 6. 2020.
4. Karen, I., Svačina, Š. Diabetes mellitus. Novelizace 2020. Doporučený postup SVL. (online: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DIABETES-MELLITUS-2020.pdf>) (cit 3. 6. 2020)

Obr. 1: Doporučený algoritmus dispenzarizace pacientů s diabetes mellitus dle Doporučeného postupu SVL⁴



Nezapomínejme na extraskelální důsledky deficitu vitamínu D

Olga Nývltová

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Kazuistika se zabývá případem pacientky se závažným myopatickým syndromem, jehož příčinou byl těžký deficit vitamínu D způsobený malabsorpcí při nepoznané, dlouhodobě trvající celiakii. Až po několikaleté léčbě došlo nejen k normalizaci laboratorních výsledků a objektivnímu zlepšení celkového zdravotního stavu, ale i k ústupu obtíží nemocné. Příspěvek upozorňuje na důležitost zavedení stanovení kalcemie do základního laboratorního vyšetření a zároveň diskutuje i personalizovaný přístup k suplementaci vitamínem D a vápníkem.

Summary

Extraskelatal consequences of vitamin D deficiency

The case study deals with a patient with severe myopathic syndrome, the cause of which was a severe vitamin D deficiency caused by malabsorption in unrecognized, long-lasting celiac disease. Only after several years of treatment the laboratory results were normalized, the overall health condition was objectively improved, and the patient's problems subsided. The study draws attention to the importance of introducing the determination of calcium in the basic laboratory test and also discusses a personalized approach to vitamin D and calcium supplementation.

Klíčová slova

- deficit vitamínu D
- celiakie
- kalcitriol
- myopatie
- hypokalcaemie
- parathormon
- malabsorpce
- suplementace vitamínem D a vápníkem

Keywords

- vitamin D deficiency
- celiac disease
- calcitriol
- myopathy
- hypocalcaemia
- parathyroid hormone
- malabsorption
- vitamin D and calcium supplementation

Úvod

Účinky vitamínu D na skelet jsou známy již dlouhou dobu. Stále však nejsou v povědomí lékařů jeho účinky extraskelální, v tomto případě účinky na svalovou tkáň. Deficit vitamínu D se ve svalstvu klinicky projevuje myalgiemi a ztrátou svalové síly, podílí se i na vzniku sarkopenie. Tyto funkční poruchy mají svoji příčinu ve strukturálních změnách buněk příčně pružovaného svalstva. Biopticky bylo prokázáno, že dochází především k degeneraci a atrofii svalových vláken typu II, infiltraci svalů tukovými buňkami a granulemi, což následně vede ke zvětšení mezifibrilárních mezer a zvýšené fibróze.¹ Suplementace vitamínem D naopak zvyšuje počet a průměr vláken typu

II tím, že indukuje syntézu svalových bílkovin a mytogenezi. Následně dochází ke zvýšení svalové síly a zlepšení neuromuskulárního výkonu.¹

Metabolicky účinnou formou vitamínu D je kalcitriol. Vzniká v ledvinách přeměnou z kalcidiolu, který se tvoří v játrech ze svých prekurzorů, z vitamínů D₃ a D₂. Vitamin D₃, zvaný cholekalciferol, se z 80–90 % syntetizuje účinkem UV záření v pokožce. Zbylých 10–20 % se vstřebává v tenkém střevě z potravy živočišného původu a je lépe vstřebatelný než vitamin D₂, zvaný ergokalciferol, který je původu pouze rostlinného.

Deficit vitamínu D může vzniknout z různých důvodů, které souvisejí s nedostatečnou syntézou v pokožce, nevhodnou stravou, nebo s deficitním vstřebáváním vitamínu D v gastrointes-

tinálním traktu. Rovněž onemocnění orgánů a porucha metabolických pochodů účastníků se na přeměně vitamínu D v aktivní formu vede k deficitu kalcitriolu. Častou gastrointestinální příčinou je celiakie, multiorgánové autoimunitní onemocnění způsobené u predisponovaných jedinců lepke obsahujícím v potravě. Při celiakii dochází na úrovni tenkého střeva k zánětu mukózy, postupně pak až k vilózní atrofii, a z toho plynoucí malabsorpci. Následkem je deficit makro- i mikronutrientů včetně vitamínu D. Nízká hladina kalcitriolu, který reguluje vstřebávání vápníku i fosfátů ve střevě, spolu s porušenou střevní sliznicí vede k hypokalcemii a hypofosfatemii. K udržení homeostázy pak dochází k zapojení regulačních mechanismů včetně zvýšené produkce parathormonu. Důsledkem je sekundární hyperparatyreóza a jako skeletální postižení vznik osteomalacie či osteoporózy. Na úrovni svalstva se vyvíjí atrofie svalových vláken, projevující se myalgiemi a snížením svalové síly.

Ačkoli je bezlepková dieta jedinou kauzální léčbou celiakie, jen dietní opatření obvykle k odstranění deficitu všech nutričních složek nestačí. Zatímco u většiny pacientů vede zotavení střevní sliznice při dodržování bezlepkové diety k normalizaci hladin železa, vitamínů, minerálů i krevního obrazu, přetrvává často nadále nedostatek vitamínu B₁₂ a vitamínu D, stejně jako vápníku a hořčíku.³

Kazuistika

Nemocná, 44letá žena, byla u mne poprvé vyšetřena v lednu 2016, anamnéza její nemoci však začala daleko dříve, v dubnu 2014, kdy byla přivezena sanitou rychlé zdravotnické pomoci na urgentní příjem a vyšetřena neurologem pro akcentaci rok a půl trvajících progredujících bolestí a slabosti dolních končetin. Současně byl přítomný úbytek hmotnosti asi 30 kg za jeden rok, zpočátku aktivní, po redukční dietě. Pacientka tehdy nepocitovala žádné gastrointestinální obtíže, úbytek hmotnosti, zprvu aktivní po dietě, za problém nepokládala. Jinak byla její předchozí *osobní anamnéza* až na udávanou alergii na penicilin, tetracyklin, mléko a čokoládu bez závažnějších onemocnění. Kromě dlouhodobých vertebrogenních obtíží prodělala v minulosti pouze appendektomii, před onemocněním byla bez jakékoli chronické terapie. Pracovala jako vrátná, nekořčila, alkohol nepila. Na rozdíl od osobní anamnézy byla její *rodinná anamnéza* pozoruhodnější, u sestry se projevovala ulcerózní kolitida, otec byl léčen ve vyšším věku pro revmatoidní artritidu, matka prodělala ablacii obou mam pro karcinom. Syn byl zdrav.

V lednu 2014 onemocněla těžkou angínou, která byla léčena klarithromycinem (Klacid), poté se objevil exantém na dolních končetinách a ramenou. Slabost a bolesti dolních končetin, jen částečně charakteru lumboischialgií, které trvaly již delší dobu, se výrazně zhoršily. Progredovaly myalgie i horních končetin. Objevila se výrazná únava vedoucí až ke kolapsovému stavu.

V *objektivním nálezu neurologa* byl údaj o obtížné chůzi nemocné o dvou francouzských holích, chůze byla kolébavá, antalgická, myopatického charakteru. Byla zjištěna těžká porucha statodynamiky lumbosakrální páteře, hyperreflexie na dolních končetinách a oslabení pletencových svalů dolních končetin.

Zároveň byl přítomný exantém na stehnech, hýždích a ramenou, který přivolaný konziliář dermatolog hodnotil jako poststreptokokový. Provedená základní laboratorní vyšetření včetně ELFO bílkovin (**avšak bez stanovení kalcemie!**) byla bez pozoruhodností, v krevním obrazu byla přítomna trombocytopenie. Pacientka byla následně déle než rok opakovaně vyšetřována na neurologii, **uvažováno postupně o infekci CNS, polyartritidě, polymyalgii, paraneoplastickém postižení či autoimunitním onemocněním svalstva, i možnosti myotonické dystrofie typu 2.** Z tohoto důvodu byla provedena řada vyšetření, která jsou uvedena v následujícím přehledu:

MRI LS + polovina Th – květen 2014: bederní lordóza je přiměřená. Ventrální posun L5 po S1 o 5 mm.

CT mozku nativní – červen 2014: bez patologického nálezu.

Lumbální punkce – červen 2014: Normální *cytologický* nálezn. Normální/snížené biochemické hodnoty v likvoru. Dle grafu – oblast normálních hodnot, bez poruchy hematolymphocytové bariéry a bez intratekální syntézy IgG, IgM. IEF negativní v likvoru i v séru – bez intratekální syntézy IgG. **Serologie** – negativní LB, chlamydie, mycoplasma, anamn. protilátky herpet. viry, likvor – negativní LB a herpet. viry. **Panel autoprotilátek – červen 2014:** C3, C4, ANA, ds-DNA, ANCA, ENA, ENA-index vše negativní.

MRI mozku, C a horní Th páteře – červenec 2014: bez patologického nálezu.

EMG srpen 2014: spíše myogenní léze.

Svalová biopsie z musculus vastus lateralis – říjen 2014. Makro: částka 6×5×4 mm.

Histologie – zkráceně: V přehledném barvení H&E je patrná velikostní kolísání svalových vláken. Zastížena jsou početná denervovaná angulární atrofická vlákna. Strukturální změny svalových vláken nezastíženy, svalová vlákna jsou bez známek degenerace nebo regenerace a bez přítomnosti zánětlivého infiltrátu. Intersticiem je jemné. Zastíženy cévy jsou obvyklé struktury.

Enzymová histochemie: denervační atrofie postihující oba typy vláken, zejména ale vlákna II. typu. Imunohistochemie: v normě. Elektronová mikroskopie: v normě.

Závěr: přítomnost atrofických vláken svědčí spíše pro neurogenní postižení svalové tkáně.

V rámci našich morfologických vyšetření bez jednoznačně myopatických změn. Zánětlivou infiltraci ani nepřímé známky zánětlivé myopatie v odebraném vzorku neprokazujeme.

EMG – říjen 2014: opět spíše myogenní léze.

Genetika myotonické dystrofie typ 2 a Pompeho choroby – listopad 2014: negativní.

POMPE JOANNES CASSIANUS (1901–1945) – holandský patolog. Medicínu vystudoval v Amsterdamu, kam se po čtyřech letech působení v nemocnici v Nijmegen vrátil. Jeho krátkou kariéru ukončila 2. světová válka, byl nacisty uvězněn a 25. února 1945 popraven, krátce před osvobozením Holandska. Jeho jméno nese Pompeho nemoc (glykogenóza typu II) – vzácná, progresivní, autozomálně recesivní metabolická porucha, která poškozuje svalové a nervové buňky. (zdroj informací: archiv redakce)

Až po roce a půl pečlivého vyšetřování, včetně CT a výše uvedené svalové biopsie, bylo po konzultaci s revmatologem provedeno v **lednu 2015 poprvé stanovení hladiny kalcia. Zjištěná hypokalcemie, Ca celk. 2,03 mmol/l, a hypofosfatemie, P 0,76 mmol/l**, vedla k dalšímu vyšetření kalciumfosfátového metabolismu. Podrobnější laboratorní rozbor prokázal zvýšenou hladinu alkalické fosfatázy, extrémně vysokou hladinu parathormonu a neměřitelně nízkou hladinu vitamínu D (ALP: ! 11,12 μ kat/l, jaterní 1: 11,50 %, kostní: 73,20 %, jaterní 2: 14,50 %, střešní: 0,80 %, **25-OH D total: neměřitelně nízké, PTH: ! 131,70 pmol/l**). **Byla stanovena diagnóza těžkého deficitu vitamínu D s následkem závažné sekundární hyperparatyreózy z nedostatku vitamínu D a kalcia.** Souběžně prováděné vyšetření gastroenterologem vyslovilo podezření na celiakii, která byla později potvrzena i biopsií.

Na naši kliniku byla pacientka odeslána z oddělení biochemie až v **lednu 2016**. Důvodem byly pochybnosti o správné diagnóze, protože se nepodařilo ani přes rok trvající suplementaci vápníkem a obvyklou dávkou vitamínu D znormlizovat hladinu parathormonu a zmírnit obtíže nemocné. K vyšetření se dostavila na pojezděném křesle, neschopna samostatné chůze (výška 146 cm, hmotnost 76 kg, BMI 35 kg/m²). Při vstupním vyšetření byla již kalcemie normalizována (2,31 mmol/l), trvala však hyperparatyreóza (PTH 34,98 pmol/l), deficit vitamínu D (25-OH D tot. 33,2 nmol/l, ALP zvýšena na 2,77 μ kat/l). Markery osteoresorpce byly vysoké (CTx 847,3 ng/l, osteokalcin 152,7 μ g/l). Současnou léčbu cholekalciferolem (Vigantol 4 kapky denně) a vápníkem (Calcium effervescens 1x1) jsem upravila přidáním alfa-kalcidolu (Alpha D₃ 1 μ g 1x denně) a zvýšením dávky vápníku a vitamínu D – namísto Calcium effervescens podán Caltrate D₃ 600 mg/400 IU (kalcium/cholecalciferol) 1x denně, přidán Magne B₆ (magnézium/vitamin B₆). O spolupráci jsem požádala praktickou lékařku s prosbou o pravidelnou, zprvu čtrnáctidenní monitoraci kalcemie. Při příští ambulanci kontrole po dvou měsících takto upravené léčby se sice zvýšila hladina vitamínu D (25-OH D tot. 56,6 nmol/l), hladina PTH však klesala jen velmi pomalu, navíc nemocná si opět začala stěžovat na zhoršení obtíží, které nastalo po přechodném stavu zlepšení. V té době velmi nízká kalcie stále svědčila o nízké saturaci organismu vápníkem. K normalizaci odpadů kalcia do moči došlo až za dalších půl roku při zvýšené dávce vápníku ještě o Maxi-Kalz 1000 1 tbl denně. Pro chuťovou intoleranci tohoto léku jej však pacientka v dalším období sama nahradila potravinovým doplňkem Calcium Ovovital (obsahuje pouze 350 mg kalcia), což se však projevilo na laboratorních výsledcích a vedlo k nutnosti zvýšit dávku Caltrate D₃ 600 mg/400 IU na 2x1. Jiné preparáty, např. Calcichew D₃ (kalcium/cholecalciferol), pacientka netolerovala.

Hladina PTH klesla do fyziologických hodnot až po dalších dvou letech léčby, při čemž byla dosažena i optimální sérová hladina 25-OH D₃. Při dodržování bezlepkové diety a pomocí rehabilitace se podařilo pacientku opět zmobilizovat. Při kontrole v červnu 2019 jsem poprvé zaznamenala fyziologické hod-

noty laboratorních vyšetření: **PTH 7,53 pmol/l**, uCa 3,2 mmol/l, duCa 3,4 mmol, uMg 2,55 mmol/l, duMg 2,7 mmol, Ca celkový 2,37 mmol/l, hořčík 0,81 mmol/l, fosfát anorganický 1,06 mmol/l, alkalická fosfatáza 1,54 μ kat/l, **25-hydroxyvitamin D total 107,1 nmol/l**.

Po dosažení optimálních výsledků kalciumfosfátového metabolismu jsme mohli mírně snížit dávky léků. Pacientka nyní dlouhodobě užívá: Alpha D₃ 1 μ g 1x denně, Vigantol 5 gtts denně, Caltrate D₃ 600 mg/400 IU 2x1 tbl denně, Calcium Ovovital 1 tbl obden, Magne B₆ 1x denně, Biosil Plus (biotin, kyselina pantotenová, zinek, oxid křemičitý) 1x1, vitamin B₁₂ inj. 1x měsíčně, dodržuje bezlepkovou dietu.

Dokladem správné léčby je nejen normalizace laboratorních výsledků, ale především vymizení **myopatického syndromu**. Současně se navýšila denzita skeletu z pásma osteoporózy do hodnot odpovídajících věku.

V neposlední řadě se o dobrý výsledek léčby zasloužila i nemocná sama. Po celou dobu dobře spolupracovala a pravidelně rehabilitovala. Nyní chodí bez opory a nastoupila opět do zaměstnání.

Diskuse

Jak dokládá tato kazuistika, účinky vitamínu D na příčné pruhované svalstvo nejsou stále v povědomí lékařů. Je až neuvěřitelné, kolik vyšetření pacientka musela podstoupit, než byla zjištěna diagnóza, a **přitom stačilo jediné – zahrnout do základní laboratorní diagnostiky i vyšetření kalcemie**. Také podcenění anamnézy nemocné a autoimunitních onemocnění nejbližších příbuzných přispělo k provádění nadbytečných vyšetření. Pravděpodobně několik let trvající malabsorpce při celiakii se vystupňovala původně aktivní cílenou redukční dietou ze strany nemocné. K dalšímu zhoršení vstřebávání vápníku a dalších nutrietů došlo pak po léčbě klarithromycinem (Klacid), což vedlo vedle myopatie až k celkovému vyčerpání organismu. Autorka tohoto článku si je vědoma, že na obtížích nemocné se mohla podílet i gluténová neuropatie⁴, avšak v tomto smyslu nemocná vyšetřována neurologem podrobně nebyla. Také v úvodu přítomný lumboischialdický syndrom potvrzuje tu skutečnost, že bolesti dolních zad a degenerace lumbálních disků se často sdružuje s deficitem vitamínu D.⁵

Případ naší nemocné potvrzuje i již zjištěnou skutečnost, že i při striktně dodržované bezlepkové dietě je nutno celiakům suplementovat kromě vitamínu B i vitamín D, vápník a hořčík.

Závěr

Závažný myopatický syndrom jako důsledek malabsorpčního deficitu vitamínu D při nepoznané celiakii vyžadoval nutnost dlouhého trvání intenzivní substituční léčby. Teprve po čtyřech letech od stanovení diagnózy se podařilo nemocnou navrátit do normálního plnohodnotného života i zcela suplementovat těžký deficit vitamínu D. Při volbě medikamentů bylo potřeba přihlídnout nejen ke správnému určení dávky, ale i k chuťové intoleranci některých preparátů.

Literatura

1. Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., Volpato, S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients* 11, 12: E2861, 2019.
2. Therrien, A., Kelly, C. P., Silvester, J. A. Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol* 54, 1: 8–21, 2020.
3. Caruso, R., Pallone, F., Stasi, E. et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* 45, 8: 522–531, 2013.
4. Vlčková, E. Glutenová neuropatie. *Neurol Praxi* 16, 6: 352–357, 2015.
5. Xu, H. W., Yi, Y. Y., Zhang, S. B. et al. Does vitamin D status influence lumbar disc degeneration and low back pain in postmenopausal women? A retrospective single-center study. *Menopause* 27, 5: 586–592, 2020.

MUDR. OLGA NÝVLTOVÁ
Klinika nukleární medicíny a endokrinologie,
2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: nyvltova.endokrinologie@email.cz

anotace

Ján Breza, Marián Bernadič, Želmíra Mácová

História slovenskej lekárskej spoločnosti



Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) oslavila v roce 2019 púlstoletí své samostatné existence. Navázala na předchozí činnost v rámci Československé lekárskej spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně, součástí které byla až do rozdělení Československé federativní republiky. Spolu s Českou lékařskou společností se stala členem významných mezinárodních institucí a partnerských organizací.

U příležitosti 50. výročí vzniku SLS a 70. výročí založení Československé lekárskej spoločnosti J. E. Purkyně vyšla obsáhlá publikace autorů Dr.h.c. prof. MUDr. Jána Brezy, DrSc., MHA, MPH, prof. MUDr. Mariána Bernadiče, CSc., a PhDr. Želmíry Mácové, MPH – *História slovenskej lekárskej spoločnosti*. Autoři (editoři) zpracovali podklady získané z archivu SLS a dále podklady dodané jednotlivými odbornými společnostmi, jejich sekcemi, spolky lékařů a spolky farmaceutů a přidružených členů SLS, jimž jsou věnovány jednotlivé kapitoly. Vytvořili koncept, který představuje život a práci SLS od jejího vzniku po současnost. Poprvé jsou zařazeny do jedné knižní publikace všechny organizační složky SLS.

Publikace je doplněna mnoha ilustračními fotografiemi a přílohami.

Vydala: Slovenská lekárska spoločnosť, občianske združenie, Bratislava, 2019, ISBN: 978-80-89305-54-4, 464 stran
Publikace je volně ke stažení na www.sls.sk

Nezvyčajná príčina predčasného adrenarché u 5,5-ročného dievčaťa

Eva Vitáriušová¹, Zuzana Pribilincová¹, Igor Béder², Jozef Babala², Ľudmila Košťálová¹

¹Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

²Klinika detskej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Súhrn

V nasledujúcom príspevku predstavujeme kazuistiku dievčaťa predškolského veku s predčasným nástupom adrenarché a akné. Laboratórne sme dokázali vysoké hladiny nadobličkových androgénov a ich prekursorov, dievča malo urýchlený kostný vek bez rastového špurtu. Potvrdili sme stratu diurnálneho rytmu sekrécie kortizolu pri súčasnej supresii endogénnej produkcie ACTH, čo viedlo k podozreniu na funkčný adenóm nadobličky s dominantnou sekréciou androgénov a kortizolu. Podozrenie sme potvrdili CT vyšetrením, kde sa zobrazil ohraničený tumor pravej nadobličky s charakterom adenómu. Pacientka podstúpila laparoskopickú totálnu exstirpáciu tumoru a aj pravej nadobličky. Histologicky sa potvrdil onkocytárny benígny variant adenómu nadobličky. Vzhľadom na supresiu ACTH a potlačenie kontralaterálnej produkcie kortizolu sme už perioperačne začali substituovať hydrokortizón, v postupne sa znižujúcej dávke počas dvoch mesiacov po operácii, kedy bola liečba pri obnovenej sekrécii kortizolu ukončená. Hladina androgénov sa pooperačne znormalizovala.

Summary

The uncommon cause of a premature adrenarche in a 5.5-year-old girl

We present a case report of a preschool girl with premature adrenarche and acne. Laboratory findings demonstrated high levels of adrenal androgens and their precursors. The girl had an advanced bone age without signs of growth spurt. We confirmed the loss of diurnal secretion of cortisol and the suppression of endogenous ACTH regulation. According to these results, we suspected functional adenoma of adrenal gland, which was confirmed by a CT scan. The patient underwent total laparoscopic extirpation of the adenoma, including the adrenal gland. An oncocytic benign variant of the adrenal adenoma was histologically confirmed. Due to the suppression of ACTH and the suppression of contralateral cortisol production, we already perioperatively started to replace hydrocortisone in a decreasing dose within 2 months after the operation. At that time, cortisol secretion was restored and the androgen concentration decreased immediately after surgical treatment.

Kľúčové slová

- predčasné adrenarché
- adenóm nadobličky

Keywords

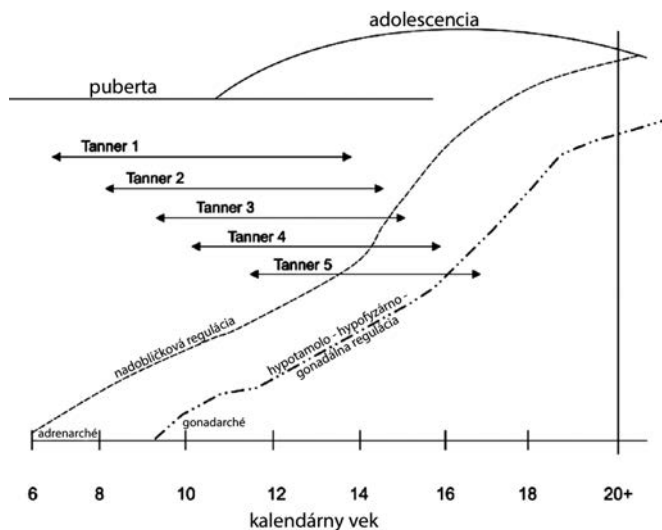
- premature adrenarche
- adrenal adenoma

Úvod

Fyziologický proces puberty predstavuje komplex somatických a psychických zmien, počas ktorého dochádza k zreniu detského organizmu na jedinca schopného sexuálnej reprodukcie. Adrenarché, periférna puberta, čiže produkcia androgénov – dehydroepinandrosterónu (DHEA), jeho sulfátu (DHEAS), androstendiónu a jeho prekursora, 17-hydroxyprogesterónu (17-OHP) v zona reticularis nadobličky, je sprevádzané vývojom axilárneho, pubického ochlpenia, akné tváre a odoru. Začína sa v približne 6. – 7. roku. Je časovo koordinované s gonadarché, kedy sa od 7. – 8. roku života začínajú najskôr pulzatívne, neskôr cyklicky vylučovať hypotalamické gonadolibéríny, ktoré indukujú vylučovanie hypofyzárnych gonado-

tropínov (luteinizačný hormón – LH, folikuly stimulujúci hormón – FSH) a tie v konečnej fáze ďalej stimulujú produkciu sexuálnych steroidov v gonádach.¹ Výsledkom je rozvoj sekundárnych pohlavných znakov, prvá menštruácia u dievčat (menarché) a tvorba spermií (spermarché) u chlapcov.^{1,2} U chlapcov vplyvom maturácie semenníkov preberie androgénnu aktivitu testosterón, preto je rozvoj pubického a axilárneho ochlpenia podmienený hlavne ich zväčšovaním. U dievčat však ostáva nadoblička majoritným zdrojom androgénov.¹ V puberte tiež dochádza k rastovému špurtu, jeho podkladom je zvýšená sekrécia rastového hormónu vplyvom zvýšenej sekrécie sexuálnych steroidov.² Obdobie puberty trvá 2 – 5 rokov, v závislosti od pohlavia, etnika, metabolických faktorov.¹ Časovú súslednosť zmien počas puberty znázorňuje obrázok 1.

Obr. 1: Časová súslednosť adrenarché a gonadarché (upravené)³



Obr. 2: Akné – vstupný klinický nález



Zdroj obrázku: archív autorů

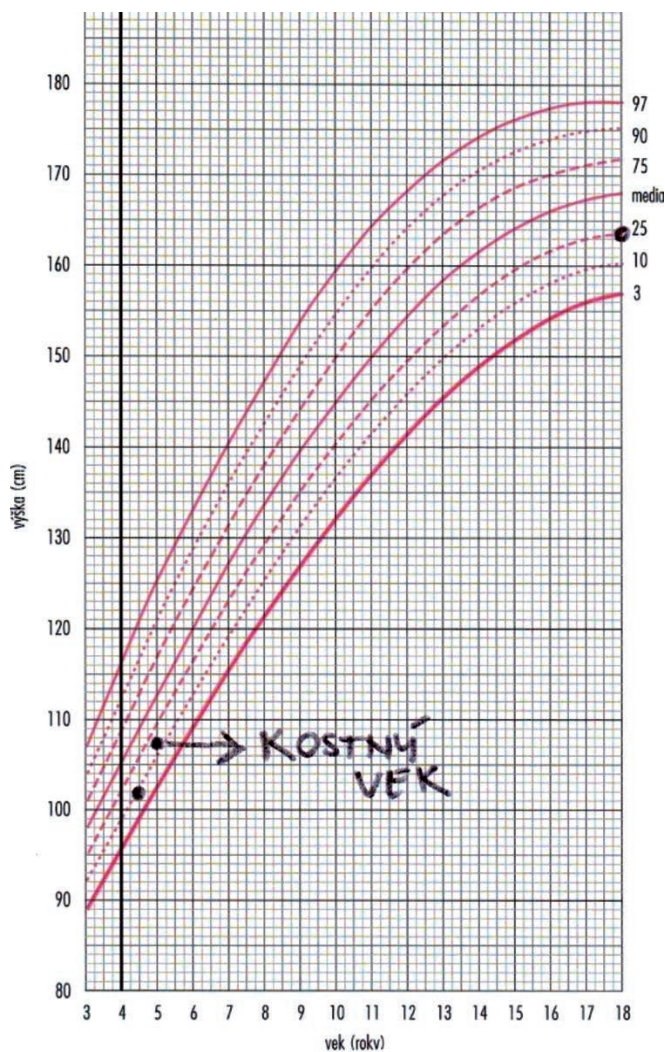
Predčasná puberta (PP) je definovaná urýchlením ktoréhokoľvek prejavu viac ako 2,5 SDS od strednej hodnoty populačnej normy, čo znamená u dievčat nástup prvých známkov pred 8. a u chlapcov pred 9. rokom života.^{1,4,5} Pri kompletnej predčasnej puberte sa rozvíjajú všetky aspekty zrenia súčasne, manifestuje sa rastový špurt. V prípade periférnej predčasnej puberty sa jedná o jav čiastočne nezávislý od centrálnej regulácie. Podľa klinických prejavov môže byť izosexuálna, v súlade s biologickým pohlavím, alebo heterosexuálna, ak sa rozvíjajú znaky typické pre opačné pohlavie. Pri inkompletnej forme predčasnej puberty pozorujeme vývoj izolovaných prejavov puberty, bez celkového urýchlenia rastu a vývoja.^{1,5,6} Väčšinou sa jedná o benigne stavy, avšak izolované prejavy predčasnej puberty môžu byť symptómom závažnej endokrinopatie.

Kazuistika

5,5-ročné dievča bolo odoslané pre predčasné adrenarché v štádiu A3, pubarché v štádiu P3 a akné (obrázok 2). Za posledných 12 mesiacov pred vyšetrením narástla 5 cm, ale 3 mesiace pozorovali rodičia progresívne ochlpenie v pubickej oblasti. Laboratórne boli detekované mierne zvýšené hladiny nadobličkových androgénov – DHEAS 5,3 mg/l (norma 0,24 – 2,09) a 17-OHP 4,76 µg/l (norma menej ako 3), vysoké hladiny testosterónu 4,62 µg/l (norma 0,012 – 0,323 µg/l). Kostný vek mala urýchlený o 2 roky pred kalendárnym – obrázok 3 (hodnotený metódou podľa Greulich-Pyleovej), ale bez výrazného rastového špurtu, za 6 mesiacov prešla vyššie o 1 percentilové pásmo.

Bola bez laboratórných aj klinických známkov centrálnej predčasnej puberty, estradiol a gonadotropíny boli nízke. Dokázali sme stratu diurnálneho rytmu sekrécie kortizolu pri súčasnej supresii endogénnej produkcie ACTH, zvýšenú 24-hodinovú exkréciu kortizolu – 685 nmol/24-hodinovú diurézu (norma do 400 nmol/24 hodín). Výsledky sumarizuje tabuľka 1.

Obr. 3: Rastová krivka pacientky



Zdroj obrázku: archív autorů

Tab. 1: Predoperačný a pooperačný laboratórny nález

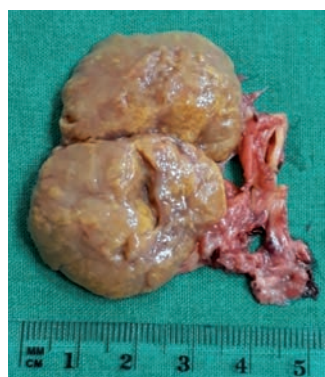
	DHEAS mg/l (0,24 – 2,09)	17-OHP µg/l (do 3)	ACTH ng/ml (5 – 46)
predoperačne	5,11	4,8	< 5
	profil kortizolu: (6 h) 397,2, (8 h) 403,8, (16 h) 377,8, (20 h) 425,3, (23 h) 399,8 nmol/l		
pooperačne	0,12	0,66	dva mesiace po ukončení substitúcie hydrokortizónom: ACTH 25 ng/ml kortizol 257 nmol/l

CT vyšetrením sa potvrdil tumor pravej nadobličky (obrázok 4), pričom charakter vylučovania kontrastnej látky svedčal pre adenóm, onkomarkery (chromogranín A, neurón špecifická enoláza) boli negatívne. Výsledky vyšetrení poukazovali s vysokou pravdepodobnosťou na funkčný adenóm nadobličky s dominantnou sekréciou androgénov a kortizolu, čomu zodpovedal klinický obraz vrátane miernej sekundárnej normorenínovej arteriálnej hypertenzie, bez nadprodukcie aldosterónu. Do poklesu hladiny steroidov sme predoperačne ich sekréciu blokovali cyproterónacetátom s antiandrogénnou aktivitou v najnižšej dávke 50 mg/m²/deň a podávali sme ACE inhibitor. Pacientka podstúpila laparoskopickú totálnu exstirpáciu dobre ohraničeného adenómu pravej nadobličky, ktorá bola adenómom spotrebovaná (obrázok 5).

Obr. 4: CT obraz tumoru nadobličky



Obr. 5: Adenóm nadobličky



Samotný priebeh operácie bol bez komplikácií, už perioperačne sme po zaklembovaní prívodných ciev indikovali podanie hydrokortizónu. Vzhľadom na supresiu ACTH aj kontralaterálnu nadobličkovú sekréciu kortizolu sme začali substitúciu hydrokortizónom v úvodnej dávke 7,5 mg/m², ktorá sa postupne pri dobrom klinickom

Obr. 6: Akné po operácii adenómu



stave a vyhovujúcich laboratórnych parametroch znižovala. Dva mesiace po operácii bola liečba pri obnovennej sekrécii kortizolu ukončená. Hladina androgénov sa pooperačne znormlizovala, preto sme v liečbe cyproterónacetátom nepokračovali (tabuľka 1). V súčasnosti počas ambulantného sledovania pozorujeme úplné vymiznutie akné (obrázok 6) a ústup pubického ochlpenia. Histologicky sa potvrdil onkocytárny benígny variant adenómu nadobličky s nízkou mitotickou aktivitou, proliferatívny index Ki67 bol menej ako 1 %.

Diskusia

Harmonický priebeh puberty je daný symetrickým a časovo ohraničeným rozvojom jej mliečnikov. Predčasné izolované adrenarché je definované jeho rozvojom pred 6. rokom života bez známk centrálnnej puberty a rastového špurtu. Benígna varianta, podmienená etnicky alebo familiárne, sa dá uzavrieť po vylúčení ostatných príčin. Za rizikové považujeme deti narodené ako malé na svoj gestačný vek. Kombináciou aktivity nadobličkových androgénov, včasnejším nástupom centrálnnej puberty a jej kratšieho trvania dochádza v tejto špecifickej skupine detí k zníženiu finálnej výšky.⁷ O riziku vzniku včasného adrenarché u obéznych detí sa stále diskutuje, predpokladá sa kauzálny vzťah medzi hyperandrogénnym stavom a inzulínovou rezistenciou.⁸ Pre diferenciálnu diagnostiku závažnosti adrenarché je klinicky nevyhnutné sledovať aj iné prejavy virilizácie, známky centrálnnej puberty, rýchlosť nástupu príznakov a symetriu jednotlivých znakov v kontexte s rastom. Predčasná periférna puberta je charakteristická rozvojom pubického či axilárneho ochlpenia u oboch pohlaví, predpubertálnou veľkosťou

testes u chlapcov, chýbaním rastu prsníkov s paralelnými prejavmi hirzutizmu a virilizácie u dievčat. Rast nemusí v úvode signalizovať špurt, avšak kostný vek môže byť akcelerovaný.^{9,10,11,12} Laboratórne stanovujeme nadobličkové androgény, 17-OHP, testosterón, DHEAS, DHEA, androstendión (nie nevyhnutne) a samozrejme kortizol a ACTH. Ak je podozrenie na centrálny pôvod maturácie aj gonadotropíny a sexuálne steroidy.⁷ Dôsledkom dlhodobej nadprodukcie androgénov môže byť včasné uzavretie rastových štrbín a nižšia finálna výška dieťaťa.^{10,11,12} U 5 – 10 % pacientov s predčasným adrenarché sa diagnostikuje miernejšia forma kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH) s deficitom 21-hydroxylázy, preto pri hraničných hladinách 17-OHP je pre diagnostiku neskorých foriem nevyhnutný ACTH test a doplnenie hladiny deoxykortizolu na vylúčenie deficitu 11-beta-hydroxylázy. Zvýšená hladina 17-OHP so známami nadmernej ACTH regulácie môže byť spojená s dlhodobou subkompenzáciou klasickej formy kongenitálnej adrenálnej hyperplázie.^{5,10,12} Referovaný prípad však poukazuje na raritné virilizujúce ochorenie so zdrojom nadmernej produkcie androgénov a kortizolu v adenóme nadobličky. Napriek urýchlenému kostnému veku pacientka nemala známky rastového špurtu, čo pripisujeme inhibičnému vplyvu hyperkorticismu na jej rast. Adrenokortikálne tumory všeobecne, ale predovšetkým adenómy nadobličky, sú v detskom veku veľmi zriedkavé, ich výskyt varíruje od 0,3 do 0,38 na 1 milión detí ročne u detí pod 15 rokov života, častejšie sú postihnuté dievčatá. Adenómy sa manifestujú zväčša u detí mladších ako 5 rokov.^{11,12} Veľkosť lézie koreluje s jej biologickou aktivitou, ak majú viac ako 5 cm v priemere, je tumor podozrivý z malígneho charakteru.¹¹ Adenokarcinómy sú asociované so syndrómami so zvýšeným rizikom karcinogenézy, ako sú Li-Fraumeni syndróm, Beckwith-Wiedemann syndróm a mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 1.^{11,12} Klinické príznaky vyplývajú z hormonálnej produkcie, prevažuje zmiešaná symptomatológia akné, virilizácie, hirzutizmu a Cushingovho syndrómu^{11,12}, tak ako potvrdzuje aj naša skúsenosť. Predoperačná príprava je náročná na homeostázu elektrolytov, glukózy a udržanie normotenzie zabezpečením substitúcie hydrokortizónom. V prísne indikovaných prípadoch sa nadprodukcia androgénov pri periférnej puberte blokuje cyproterónacetátom s antiandrogénnou aktivitou v dennej dávke 70 mg/m² telesného povrchu. Liečba má popisované nežiaduce účinky, môže spôsobovať zmeny v lipidovom profile, akceleráciu trombózy hlbokého venózneho systému a poruchy funkcie pečene^{9,13}, preto sa podáva čo najkratšie obdobie a ako v našom prípade len do definitívneho riešenia stavu. Vzhľadom na mierne prejavy hyperkorticismu a rýchle chirurgické riešenie sme neodporovali medikamentóznou liečbu Cushingovho syndrómu aj vzhľadom na vysokú toxicitu liečby (ketokonazol, mitotán a metyrapón) obzvlášť v detskom veku.¹⁴

Záver

Pri hodnotení prejavov predčasnej puberty je potrebná predovšetkým dôsledná anamnéza, komplexné pediatrické vyšetrenie a analýza rastovej krivky. Izolované formy majú zväčša benígnu

charakter s potrebou prehodnotenia ich progresie v priebehu 6 mesiacov.¹³ Zvýšenú pozornosť a neodkladnú diagnostiku si vyžadujú pacienti s rýchlo progredujúcimi prejavmi aj izolovaných známok puberty, rastovým špurтом, disharmonickým vývojom sekundárnych pohlavných znakov. Najčastejšou príčinou predčasného adrenarché je miernejšia forma CAH z deficitu 21-hydroxylázy, ktorá má však stimulovanú hladinu ACTH a urýchlenie rastovej rýchlosti je jedným z prvých príznakov. Vzhľadom na náročnú diferenciálnu diagnostiku, možné raritné príčiny a ich následné náročné chirurgické riešenie, tak ako poukazuje prezentovaná kazuistika, patria pacienti s predčasným adrenarché do rúk špecializovaných pracovníkov.

Literatura

1. Košťálová, E. Fyziológia puberty. *Pediatr Prax* 20, 3: 135–140, 2007.
2. Lebl, J., Al Taji, E., Koloušková, S. et al. *Dětská endokrinologie a diabetologie*. Praha: Galén, 2016.
3. Puberty. In: Galván, A. *The Neuroscience of Adolescence (Cambridge Fundamentals of Neuroscience in Psychology)*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017. (online: https://assets.cambridge.org/97811070/89921/frontmatter/9781107089921_frontmatter.pdf)
4. Sømod, M. E., Vestergaard, E. T., Kristensen, K., Birkebak, N. H. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark – Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practise. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016; 4, 2016.
5. Klein, D. A., Emerick, J. E., Sylvester, J. E., Vogt, K. S. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 96, 9: 590–599, 2017.
6. Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L. et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 77, 3: 137–145, 2012.
7. Verkauskienė, R., Petraitiene, I., Albertsson Wikland, K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 80, 2: 69–77, 2013.
8. Cebeci, A. N., Taş, A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 7, 1: 45–48, 2015.
9. Brito, V. N., Spinola-Castro, A. M., Kochi, C. et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 60, 2: 163–172, 2016.
10. Idkowiak, J., Elhassan, Y. S., Mannion, P. et al. Causes, patterns and severity of androgen excess in 487 consecutively recruited pre- and post-pubertal children. *Eur J Endocrinol* 180, 3: 213–221, 2019.
11. Ribeiro, R. C., Michalkiewicz, E. L., Figueiredo, B. C. et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 33, 10: 1225–1234, 2000.
12. Lalli, E., Figueiredo, B. C. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. *Front Endocrinol* 6: 23, 2015.
13. Kaplowitz, P. B., Bloch, C.; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics* 137, 1, 2016.
14. Cuevas-Ramos, D., Lim, D. S. T., Fleseriu, M. Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clin Diabetes Endocrinol* 2: 16, 2016.

MUDR. EVA VITÁRIUSOVÁ, PHD.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbova 1
833 40 Bratislava
e-mail: vitariusova.eva@gmail.com

Syndrom odnětí kortikoidu, nebo primomanifestace morbus Addisoni?

Dagmar Langová

Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Souhrn

Prezentujeme kazuistiku 39letého muže s morbus Crohn, který po šesti letech léčby budesonidem (topický glukokortikoid Entocort) byl pro relabující zažívací obtíže převeden na léčbu azathioprinem (Imuran). Následně se manifestoval dosud latentní primární hypokorticismus (morbus Addisoni). Vzhledem k již známé primární hypotyreóze v terénu autoimunitní tyreoiditis byl tedy překlasifikován na autoimunitní polyglandulární syndrom 2.

Summary

Corticosteroid withdrawal syndrome or the first manifestation of Addison disease?

We present a case report of a 39-year-old patient with Crohn disease who was treated with budesonide (topic glucocorticoid Entocort) for six years. Due to recurrent gastrointestinal problems the treatment was switched to azathioprin (Imuran). Subsequently, the patient developed so far latent primary hypocorticism (Addison disease). Considering that the patient has already been diagnosed with primary hypothyroidism caused by the autoimmune thyroiditis his diagnosis was re-classified to the autoimmune polyglandular syndrome 2.

Klíčová slova

- morbus Crohn
- morbus Addisoni
- kortikosteroidy
- autoimunitní polyglandulární syndrom 2

Keywords

- Crohn disease
- Addison disease
- corticosteroids
- autoimmune polyglandular syndrome 2

Úvod

Je známo, že při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy dochází mechanismem zpětné vazby k útlumu tvorby CRH (hypotalamické neurony), následně ACTH (kortikotrofní buňky hypofýzy) a kortizolu (zona fasciculata a reticularis kůry nadledvin). Jednotlivé výše uvedené anatomické struktury postupně atrofují, pravděpodobnost vzniku útlumu stoupá s dávkou glukokortikoidu a délkou jeho podávání, také s delším biologickým poločasem užitého preparátu. Reakce, resp. její vznik a závažnost jsou však vysoce individuální, u jednotlivého pacienta nelze spolehlivě predikovat, kdy útlum osy H-H-A (hypotalamus-hypofýza-adrenokortex) vznikne, jak bude závažný a jaká doba bude potřeba k její normalizaci. Dlouho se předpokládalo, že tento supresní efekt mají jen systémové glukokortikoidy. Ukázalo se však, že je mohou vyvolávat i topicky podávané preparáty, pokud je doba a dávka, případně plocha, dostatečná a jedná se o disponovaného jedince. Vysazování medikace je tedy potřeba provádět postupně a zvažovat zajištění pacienta v zátěžových situacích.

Komplikací ovšem může být dosud latentní primární hypokorticismus manifestující se po redukci dávek exogenních glukokortikoidů, což je klinicky obtížně odlišitelné od detrakčního syndromu.

Kazuistika

V červenci roku 2019 byl na urgentním příjmu Bařovny nemocnice vyšetřen 39letý muž pro nechutenství, slabost, úbytek hmotnosti o 3 kg (t.č. 85 kg). Klinicky hypotenze 85/40 mmHg, kůže bez nápadností včetně addisonské hyperpigmentace i na predilekčních místech, v ionogramu hyponatremie, hypochloremie, hypoosmolalita séra, hyperkalemie (viz tab. 1).

Dle dokumentace i anamnézy byl sledován od roku 2016 v gastroenterologickém centru naší nemocnice pro morbus Crohn, léčen budesonidem (Entocort). V době stanovení diagnózy před třemi lety zhubl 30 kg (na 80 kg), trpěl těžkou anémií, pro niž byl po nějakou dobu substituován parenterálním preparátem železa, laboratorně byla zjištěna závažná hypokalemie (K 3,0 mmol/l).

Z jiných chorob udal léčenou primární hypotyreózu od roku 2014 (poslední medikace levothyroxin 400 µg týdně, TSH 2,5 mIU/l, viz tab. 1), byl dále po traumatické amputaci prstu levé ruky (pracuje jako stolař). Po nasazení glukokortikoidu po stanovení diagnózy se stav postupně zlepšil, došlo k normalizaci laboratorních parametrů, pacient postupně přibral na 85–87 kg. Proto se ošetřující gastroenterolog po cca třech letech pokusil dávku budesonidu snižovat s cílem postupného vysazení, pacient však vždy zareagoval zhoršením gastrointestinálních potíží. Ošetřující lékař proto změnil medikaci – byl nasazen aza-

Tab. 1: Vývoj laboratorních parametrů

datum	Na	K	Cl	osm. séra
11. 6. 2019	139 mmol/l	5 mmol/l	102 mmol/l	287 mmol/l
2. 7. 2019	128 mmol/l	6,1 mmol/l	100 mmol/l	268 mmol/l
	další laboratorní hodnoty: glykemie (PPG) 5,9 mmol/l, kortizol 0 nmol/l , ACTH 107,8 pmol/l (N pod 15) , TSH 2,52 mIU/l, fT4 15,8 pmol/l, fT3 5,2 pmol/l			
6. 7. 2019	142 mmol/l	4,4 mmol/l	103 mmol/l	291 mmol/l

thioprin. Počátkem června 2019, tj. asi tři týdny před kontaktem urgentního příjmu, byl Entocort v dávce 6 mg denně zcela vysazen.

Vzhledem k této lékové anamnéze byly pacientovi vyšetřeny i hladiny kortizolu a ACTH. Překvapivě kontrastoval nulový kortizol s vysokou hladinou ACTH, viz tab. 1 (v případě destrukčního syndromu bychom očekávali útlum celé osy H-H-A). Protože měl nemocný v anamnéze též autoimunitní tyreoiditis s léčenou hypotyreózou, stanovili jsme diagnózu primomaniestace morbus Addisoni, tedy primárního hypokorticismu, v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu 2.

Adekvátní léčba hydrokortisonem (nejprve parenterálně bolus 100 mg i. v., pak 300 mg denně parenterálně a postupně převod na perorální dávku) v kombinaci s fludrokortisonem (Fludrocortison 0,1 mg) v dávce 0,5–0–0 tbl vedla k rychlé úpravě klinického stavu i vnitřního prostředí a pacient mohl být propuštěn po týdnu zpět do ambulantní péče. V současné době je dobře kompenzován jak po stránce gastroenterologické, tak endokrinologické, poslední zjištěná hmotnost byla 85 kg.

Diskuse

Správná diagnóza pacienta byla určena až na podkladě počítanější addisonské krize s typickými klinickými příznaky a změnami v ionogramu (viz zejména výrazná hyperkalemie), potvrzena vyšetřením hormonálních hladin kortizolu a ACTH.

Předešlé stavy následující po redukci dávky budesonidu pacient sám vždy prezentoval jako dominantně gastroenterologické – nechutenství, bolesti břicha, úbytek hmotnosti, a hod-

notil jako relaps morbus Crohn. Toto jeho přesvědčení podporovalo vždy promptní zlepšení po navýšení dávky budesonidu. Jelikož v době diagnózy m. Crohn byla laboratorně přítomna těžká hypokalemie, došlo ke vzniku morbus Addisoni jistě až v pozdějším období. Je zajímavé, že topický kortikoid byl schopen po nějakou dobu deficit kortizolu maskovat, zabránil i typické hyperpigmentaci kůže včetně dlaňových rýh, jak je pro pacienty s primárním hypokorticismem vlivem vysokých hladin ACTH typické.

Závěr

Jak je vidno z uvedené kazuistiky, naši pacienti bohužel nemusí mít jen jednu chorobu. Komorbidity a jejich léčba mohou maskovat přítomnost další nemoci a na nás je, abychom se v případě nesrovnalostí vrátili zpět na začátek a podívali se na problém z jiného úhlu, třeba i ve spolupráci s kolegy jiných odborností.

Literatura

Hána, V. Endokrinologie pro praxi. Druhé aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2019.

Marek, J., Hána, V. et al. Endokrinologie. Praha: Galén, 2017.

MUDR. DAGMAR LANGOVÁ
Krajská nemocnice T. Bati, a.s.
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: langova.dagmar@seznam.cz

Jan Němec

(11. 8. 1932 – 21. 4. 2007)

Kapitoly z historie

Český lékař prof. MUDr. Jan Němec, DrSc. je v dějinách naší medicíny zapsán především jako vynikající endokrinolog.

Narodil se v Plzni. Ve třech letech mu zemřel otec a další roky se o něho musela starat matka sama. Středoškolské vzdělání získal na gymnáziu v Ostravě, kam se přestěhovali (maturoval zde v roce 1951 s vyznamenáním). Poté začal studovat medicínu na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Již během studií byl volontérem Fyziologického ústavu a podílel se také na výzkumu v hematologické laboratoři 3. interní kliniky u profesora **Josefa Charvátá**. O tom, že studoval výborně, svědčí nejen to, že v průběhu studia dostával studijní a prospěchové stipendium, ale také skutečnost, že v roce 1957 promoval „cum laude“.

Brzy po promoci se oženil s kolegyní ze studií (v jejich manželství se narodily dvě děti, syn a dcera, oba rovněž lékaři) a společně odešli pracovat do Českých Budějovic. Doktor Němec zde působil dva roky na interním a neurologickém oddělení. V tomto období absolvoval i zkrácenou šestiměsíční povinnou vojenskou službu.

V roce 1959 vyhrál konkurz na místo sekundáře ve Výzkumném ústavu endokrinologickém v Praze. Přidělen byl na radioizotopové oddělení, které mělo své sídlo v nemocnici v Praze Motole a postupně se přeměnilo na Klinikou nukleární medicíny 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy. V roce 1965 se stal zástupcem přednosta a o dva roky později přednostou.

Také ve Výzkumném ústavu endokrinologickém postupoval ve svém kariérním žebříčku krok za krokem: vědecký technický pracovník, vědecký pracovník, samostatný vědecký pracovník (1970), vedoucí vědecký pracovník (1975), již zmíněný přednosta kliniky (od roku 1992).

Pozoruhodná byla i jeho kariéra vědecko-pedagogická. V roce 1964 získal titul kandidáta věd po obhájení práce na téma *Erythropoetická polyploidie ve vztahu k tyreoidálním chorobám*, v roce 1981 se stal doktorem věd, když obhájil práci na téma *Diagnostika a léčba karcinomu štítné žlázy*. O 10 let později byl habilitován na docenta – tématem jeho habilitační práce byla *Léčba nemocí štítné žlázy*. A konečně v roce 1992 byl jmenován profesorem v oboru nukleární medicíny.

Celý svůj vědecký život věnoval profesor Němec především tyreoidální patologii, zvláště pak tyreoidální onkologii. Přednesl kolem 500 přednášek a má za sebou téměř stejný počet publikací. Od roku 1966 v rámci výuky interního lékařství přednášel také na Institutu lékařů a farmaceutů (ILF), pozdějším Institutu pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví (IPVZ). Za-

jímavé je, že jeho velkým odborným vzorem se stal chirurg – profesor **Bohuslav Niederle** (1873–1963).

Dlouhá léta byl členem výborů České endokrinologické společnosti a České společnosti nukleární medicíny, členem EANM (Evropská společnost nukleární medicíny) a čestným členem ETA (Evropská společnost pro štítnou žlázu). Byl řadu let členem vědecké rady IGA, předsedou její oborové komise pro endokrinologii, metabolismus a výživu. Byl rovněž řadu let předsedou komise pro obhajoby doktorských prací pro nukleární medicínu a předsedou zkušební komise ILF (dnešního IPVZ) pro obor endokrinologie.

Výsledky jeho výzkumů a vědecké práce byly také po zásluze oceňovány. V roce 1985 získal Státní cenu za pokroky v diagnostice a terapii karcinomu štítné žlázy, v roce 1996 pak Cenu ministra zdravotnictví za velmi úspěšné řešení výzkumného úkolu *Tyreoidální onkologie*.

A jaký byl profesor Jan Němec jako člověk? To nám zajímavým způsobem přibližuje jeho kolega **prof. MUDr. Josef Koucký, DrSc.** v jeho laudaci, zveřejněné v časopisu *Pelikán* č. 11/2003. Dejme mu tedy slovo:

„Jako každý z nás, i on hřešil. Kouřil 100 cigaret denně. Před 25 lety přestal kouřit ze dne na den. Necítil se tehdy zrovna moc dobře, byl nervózní, ale cítil se hrdinou. Když si rodina, samozřejmě hlavně paní choť, ničeho nevšimla, asi po týdnu se pán domu zeptal: „Nevšimla jsi si na mně ničeho?“. Manželka si ho přeměřila několikrát od hlavy k patě a lakonicky poznamenala: „No jo, byl jsi u holiče“.

Dalším vztahem je důležitý vztah k jídlu. Pan profesor Němec se rád a se vším všudy zabývá rodinnou výživou. Rád potraviny nakupuje, rád je zpracovává. Je rozkošnickým kuchařem, který celý život rád připravoval a požíval maso v nejrůznějších podobách. Teď mu v té konzumaci, po vážné nemoci, manželka brání, právě tak jako v pití jím vždycky oblíbené whisky. Pokud v té masné složce teď něco zbyde, jistě to ocení domácí miláči. Pan profesor má totiž v domácnosti tři psy, z toho dvě dogy, a kočku.

Když jsem se ho zeptal, co čte, odpověděl, že všechno, co mu přijde do ruky. Když jsem se ho zeptal, jakou hudbu rád poslouchá, odpověděl, že Bacha. Ten vztah souhlasí, protože Bachova hudba má ve svém kontrapunktu něco podobného jako Němcův „krokový diagnostický systém“ v tyreoidologii. Také ho těší projevy miniaturního výtvarného umění. Celý život sbírá známky...“.

Mgr. Josef Švejnoha