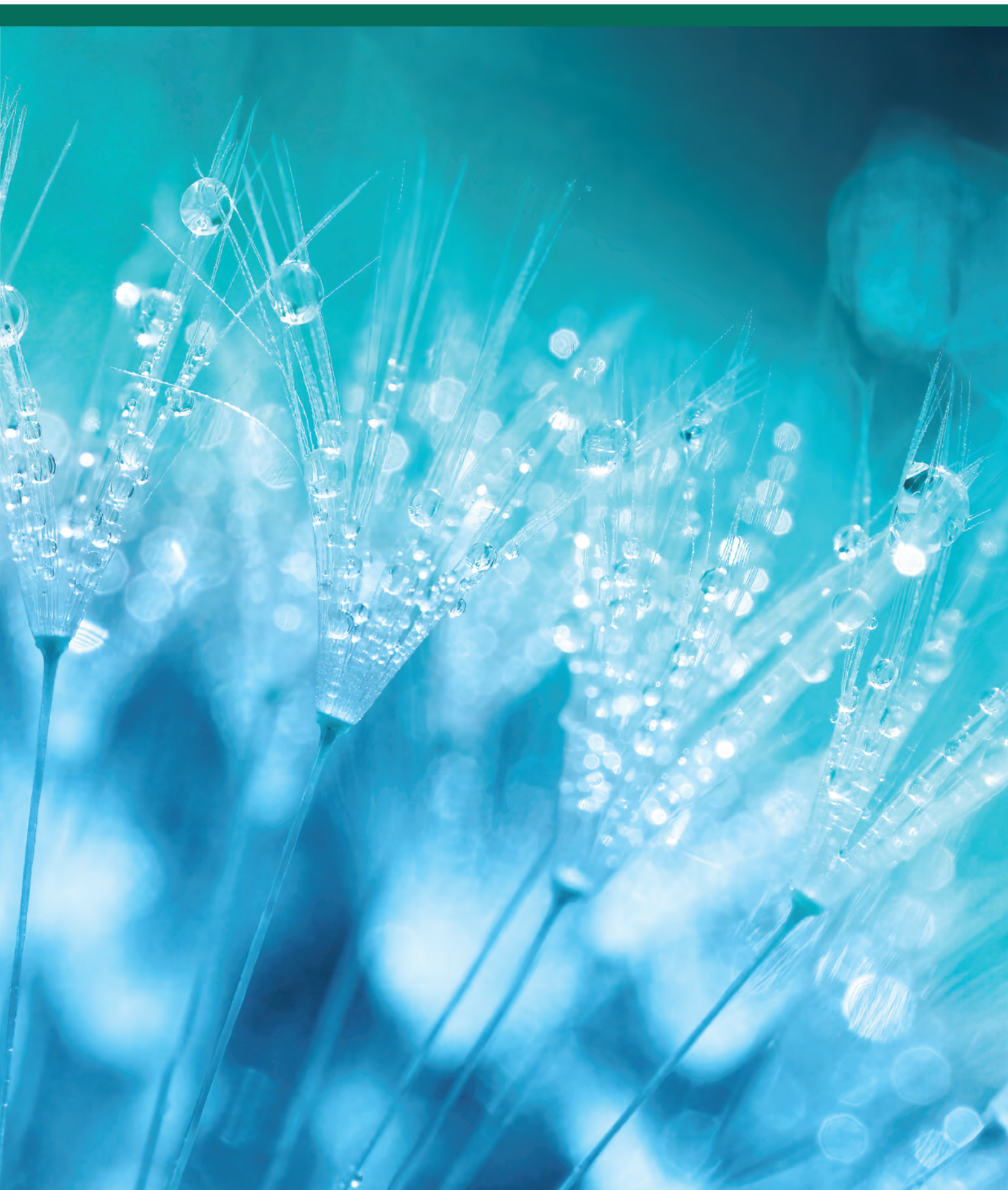




# KAZUISTIKY v diabetologii

**4** | 20  
**22**  
ROČNÍK 20



# Využijte benefity pro různé typy Vašich pacientů, včetně starších a křehkých pacientů s poškozením ledvin<sup>6,7</sup>



## Spolehněte se na své dlouholeté zkušenosti... ...a na konzistentní důkazy v široké populaci pacientů s diabetem 1. a 2. typu<sup>1-9</sup>

### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru, Toujeo 300 jednotek/ml DoubleStar injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Insulinum glarginum 300 jednotek/ml inj. roztoku. Pero SoloStar pero obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, to je 450 jednotek. Pero DoubleStar obsahuje 3 ml injekčního roztoku, to je 900 jednotek. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně kdykoli během dne, přednostně každý den vždy ve stejnou dobu. Aplikace je možná až 3 hodiny před nebo po obvyklé době podání. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Podává se subkutánní injekcí. Doporučená počáteční denní dávka pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je 0,2 jednotky/kg následovaná individuální úpravou dávky. Toujeo DoubleStar předplněné pero je doporučeno pro pacienty, kteří potřebují minimálně 20 jednotek za den. **Zvláštní upozornění:** nepodávat intravenózně. Přípravek nesmí být natažen ze zásobní vložky předplněného pera SoloStar nebo DoubleStar do injekční stříkačky pro možné závažné předávkování. Před každým podáním injekce musí být vždy zkontrolován štítek inzulinu, aby nedošlo k záměně mezi přípravkem Toujeo a dalšími inzulinu. Před každým podáním injekce musí být připevněna nová sterilní jehla. Pacienti musí být také poučeni, aby jehly nepoužívali opakovaně. Převod pacienta z jiného typu nebo inzulinu jiné značky má proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Nesmí se mísit nebo ředit s žádnými jinými inzulinu nebo přípravky. Přípravek Toujeo a inzulin glargin 100 jednotek/ml nejsou bioekvivalentní a nejsou přímo zaměnitelné. Nutná opatrnost při kombinaci s pioglitazonem. **Pediatrická populace:** Přípravek Toujeo mohou používat dospívající a děti od 6 let, stejně jako dospělí pacienti. Pokud se přechází z bazálního inzulinu na přípravek Toujeo, je třeba na základě individuálního posouzení zvážit možnost snížení dávky bazálního a bolusového inzulinu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Toujeo u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Toujeo není inzulinem volby pro léčbu diabetické ketoacidózy. Místo něj se v takových případech doporučuje použití humánního inzulinu typu regular podávaného intravenózně. V případě nedostatečné úpravy glykemie nebo sklonu k hyper- nebo hypoglykemickým epizodám je nezbytné zkontrolovat dodržování předepsaného léčebného režimu pacientem, místa aplikace, správnou injekční techniku a všechny ostatní relevantní faktory předtím, než je zvážena úprava dávky. Interakce s jinými léčivými přípravky: Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří jiné antidiabetické léčivé přípravky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory monoaminooxidázy (MAO), pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidy. Mezi látky, které mohou snížovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika (např. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin), thyreoidní hormony, atypická antipsychotika (např. klopazin a olanzapin) a inhibitory proteáz. Běhotenství a kojení: Běhotenství a kojení: V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku během těhotenství. Není známo, zda je inzulin glargin vylučován do mateřského mléka. Nepředpokládá se po požití inzulinu glargin žádný metabolický účinek na kojeného novorozence/kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být zhoršena následkem hypoglykémie, hyperglykémie nebo např. následkem poruchy zraku. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo při obsluze strojů). **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypoglykémie. Časté: reakce v místě vpichu, lipohypertrofie, Méně časté: lipodistrofie, Vzácné: alergické reakce, zhoršení zraku, retinopatie, edém. **Předávkování:** Předávkování inzulinem může vést k těžké a někdy dlouhodobé a život ohrožující hypoglykémii. Mírné epizody lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (1 mg./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Balení:** 3 pera k jednorázovému použití se zásobními vložkami, které jsou uzavřeny v předplněných perech. Zásobní vložka pera SoloStar obsahuje 1,5 ml roztoku. Zásobní vložka pera DoubleStar obsahuje 3,0 ml roztoku. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití může být přípravek uchováván až 6 týdnů při teplotě do 30 °C a mimo dosah přímých zdrojů tepla nebo světla. Používaná pera se nesmí uchovávat v chladničce. **Doba použitelnosti:** Toujeo SoloStar 30 měsíců, Toujeo DoubleStar 24 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/133/033-041. **Poslední revize textu:** 9. 7. 2020. Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese: sanofi – aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222.

### Reference:

1. Riddle M et al *Diabetes Care*. 2014;37:2755–2762 2. Yki-Järvinen H et al *Diabetes Care*. 2014;37:3235–3243 3. Bolli GB et al *Diabetes Obes and Metab*. 2015;17(4):386–394 4. Home PD et al *Diabetes Care* 2015;38(12):2217–2225 5. Rosenstock JR et al *Diabetes Care* 2018;41:2147–2154 6. Haluzik M et al *Diabetes* 2019;68(Supplement 1):146-OR 7. Charbonnel B et al Prezentováno jako poster č. 131-LB na kongresu ADA 2019: 7.-11.6.2019, San Francisco, USA 8. Danne T et al Prezentováno jako poster č. P240 na 45. výroční konferenci ISPAD 2019, Boston, USA 9. Danne T et al *Pediatr Diabetes* 2019;20 (Suppl 28): P236. Poster prezentován na 45. výroční konferenci ISPAD 2019, Boston, USA

Určeno pro odbornou veřejnost, MAT-CZ-2000483 – 2.0 – 04/2022.

---

# Zdál se mi sen

## Editorial

Znáte to, uhnízdí se vám v hlavě melodie, a ne a ne se jí zbavit. Řešení je sice jednoduché, ale ne moc praktické. Jak praví Shakespeare ve svém klasickém díle Romeo a Julie – vprav do oka novou otravu, jed staré se ztratí. Ale do toho se mi, popravdě, moc nechtělo – nahrazovat je vhodné vždy lepším, a existuje lepší než Spirituál kvintet ve svém klasickém období? Navíc proč chodit z deště pod okap?

Zdál se mi sen. A ten se mi zněl v hlavě celé dny. V tom snu totiž zněla píseň od Spirituál kvintetu.

Zdál se mi sen,  
že se nebe hrouť.  
Zdál se mi sen  
o poslední pouti.  
Zdál se mi sen,  
že všechno seberou ti  
v ten soudný den.



Máme tu úžasné 21. století. Na smrt i soudný den jsme radostně a hromadně zapomněli. Vytěsnili jsme je. Řešíme green deal, nepodmíněný příjem a své úsilí věnujeme tomu, abychom nesnížili lidskou důstojnost bestiálních sadistických pedofilů. Konec konců jsou to jen lidé s jinými preferencemi, že? A tak nám bylo dovoleno zapomenout. Zapomenout, že jsme smrtelní. Zapomenout, že jednou odevzdáme své napachtěné pozemské statky a otázka bude znít pouze o smysluplnosti našeho předchozího konání. V den smrti totiž o vše pozemské přijdeme.

Nedaleko od nás zuří válka. Dva slovanské státy spolu bojují, ve válečném konfliktu umírají tisíce Rusů i Ukrajinců. Na vině jsou pochopitelně jako vždy politici. A to nejen ti ukrajinští a ruští, kteří se nedokázali dohodnout resp. dodržet vzájemné dohody a upřednostnit opravdové zájmy vlastních občanů před svým egem a zájmy finančního kapitálu, ale i všichni ti, kdo je do války podněcují, štvou a ve válce podporují. Je to už po staletí stejné. Válka není nikdy v zájmu obyčejných lidí. Ti v ní jen umírají. Jen politici, bohatí a mocní se je pokoušejí zmanipulovat, aby si to mysleli. Jejich ženy, děti a vnuci v ní totiž nikdy neumřou. Umírají vždy jen kmáni, které do války naženou. A stejně tak je to s tím, kdo na válce vydělá. Obyčejní lidé u nás, v Rusku nebo na Ukrajině to nebudou. Ti ji jen zaplatí.

Možná proto se mi zdál ten sen. Aby připomněl, že o vše pozemské přicházíme proto, abychom si uvědomili, co je opravdu důležité. Hledám-li na válce na východ od nás něco pozitivního, jediné co nacházím, je právě toto.

Pevně doufám, že se politici u nás i ve světě (ať již američtí, evropští, ruští nebo ukrajinští) umoudří a začnou hledat dohodu a smír, namísto eskalování války. Pánové (a dámy) račte s tím vojáckováním přestat! Mám dvacetiletého syna v odvodovém věku a šestiletého syna v nevinném věku a rozhodně je nehodlám poslat na jatka jen proto, abyste mohli ukázat, jak jste chabří.

Klidný a pokojný Advent a Vánoce přeje

*Karel Vízner*  
šéfredaktor

PS: Nejvyšší státní zástupce ČR JUDr. Igor Stříž pokládal za potřebné v oficiálním vyjádření upozornit, že veřejné vyjádření souhlasu s útokem Ruské federace na Ukrajinu (opačně se podpora vyjadřovat smí) může být stíháno podle paragrafu 365 Trestního zákoníku. Jako listopadový student, který ochutnával obušky pořádkového pluku na řadě demonstrací v roce 1989, jen těžko dokáži najít rozdíl při srovnání s předlistopadovou **cenzurou** a opatřeními nechutného režimu té doby. Pro jistotu tedy pro pana Stříže a jeho cenzurní pluky doplňuji, že můj úvodník není schvalováním **žádného** útoku. A že si myslím, že taková opatření, a takoví lidé, jako pan Stříž, nepatří do slušné a demokratické společnosti, to už je jiná...

PPS: Už slyším milovníky Shakespeara, jak na mne nenechají nit suchou za moderní a populární překlad. Pro ně dodávám: jen do očí si novou nemoc vprav, od otravy staré budeš zdrav. Ale já prostě mám rád tu populární...



časopis pro diabetology,  
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 20.  
Číslo 4/2022

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

Vydává:  
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

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

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

Nová média:  
Klára Nováková  
e-mail: novakova@geum.org

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

Předplatné:  
Bližší informace na www.geum.org

Elektronická verze:  
www.kazuistiky.cz

Foto na titulní straně:  
Shutterstock

## Editorial

**Karel Vízner**

**Zdál se mi sen**

**I had a dream** ..... 1

## Článek / Article

**Anna Šmejkalová, Rastislav Maďar, Michala Lustigová,  
Pavla Krollová, Barbora Pelechová, Veronika Vejtasová,  
Lída Brunerová, Jana Urbanová, Alexandra Romanová,  
Jan Brož**

**Optimální doba očkování proti chřipce nejen u pacientů  
s diabetes mellitus**

**Optimal time for influenza vaccination not only in diabetes  
patients** ..... 8

## Kazuistika / Case report

**Linda Buková**

**Glukózový senzor s potřebou kalibrace – výhoda v léčbě  
pacienta s diabetes mellitus 1. typu s vmedzerenými  
hypoglykémiami**

**Glucose sensor with the need for calibration – an advantage  
in the treatment of a type 1 diabetes mellitus patient with  
intermittent hypoglycaemias** ..... 12

## Kazuistika / Case report

**Milan Kvapil**

**Perorální semaglutid: pokračování úspěchu v přímém přenosu**

**Oral semaglutide: continued success live** ..... 16

## Kazuistika / Case report

**Věra Mikulecká, Milan Kvapil**

**Mysleli jsme to dobře, a málem to dopadlo trochu jinak  
Běžná příčina manifestace syndromu „frailty“ s dobrým koncem  
We meant well, and it almost turned out a little differently  
A common cause of the manifestation of the “frailty” syndrome  
with a good ending** ..... 20

---

---

*Kazuistika / Case report*

**Tomáš Sosna**

**Hypolipidemika v léčbě diabetické retinopatie**

**Hypolipidaemic drugs in the treatment of diabetic retinopathy** ..... 24

*Článek / Article*

**Milan Kvapil**

**Agonisté receptorů pro GLP-1: neobyčejně účinná prevence  
cévních mozkových příhod diabetiků**

**GLP-1 receptor agonists: eminently effective prevention  
of cerebrovascular events in diabetics** ..... 29

*Kazuistika / Case report*

**Sylva Kheirová**

**Sportovní aktivity a bezpečnost inzulinoterapie s bazálním inzulinovým analogem 2. generace**

**Sports activities and safety of insulin therapy with a second generation basal insulin analogue** ..... 33

*Kazuistika / Case report*

**Denisa Janíčková Žďárská**

**Deintenzifikace antidiabetické medikace s použitím fixní kombinace IDegLira u DM 2. typu**

**Deintensification of antidiabetic medication using the fixed combination IDegLira in type 2  
diabetes mellitus** ..... 36

*Kazuistika / Case report*

**Alena Adamíková**

**Kompenzace diabetes mellitus 2. typu: je stále co zlepšovat**

**Type 2 diabetes control: there is always room for improvement** ..... 39

*Sdělení z praxe / Report from practice*

**Milan Kvapil**

**Minikazuistika: příspěvek k pochopení limitů interpretace eGFR odhadnuté pomocí CKD-EPI**

**A mini-case report: contribution to understanding the limits of interpretation of eGFR estimated  
by CKD-EPI** ..... 42

*Článek / Article*

**Anna Procházková, Jana Malinová, Jan Brož**

**Interakce kouření a diabetu a riziko kardiovaskulárních příhod – komentář ke studii  
a základní epidemiologická data z České republiky**

**Interaction of smoking and diabetes and the risk of cardiovascular events – clinical study commentary  
and basic epidemiological data from the Czech Republic** ..... 44

---

---

*Kazuistika / Case report*

**Tomáš Hrdina**

**Dlouhá cesta k nalezení vhodné antidiabetické léčby – příběh pana Josefa**

**A long way to find a suitable antidiabetic treatment – Mr. Josef's story** ..... 47

*Aktualita z klinických studií / News from clinical studies*

**Fixní kombinace perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu (Lipertance)**

**Naplňujeme cíle kardiovaskulární prevence u diabetiků?**

**Fixed combination of perindopril, amlodipine and atorvastatin (Lipertance)**

**Are we fulfilling the goals of cardiovascular prevention in diabetics?** ..... 49

*Aktualita z klinických studií / News from clinical studies*

**Inzulín Lyumjev v dlouhodobém sledování u diabetiků 1. typu**

**Insulin Lyumjev in long-term monitoring in type 1 diabetics** ..... 55

*Zpráva / Report*

**Andrea Bukovská**

**Princípy léčby diabetu a manažment diabetologickej praxe**

**Principles of diabetes treatment and management of diabetology practice** ..... 57

*Seriál / Series*

**Karolína Hlavatá**

**Vánoce a Sylvestr u osob s metabolickým syndromem**

**Christmas and New Year's Eve with metabolic syndrome** ..... 58

*Kapitoly z historie / Chapters from history*

**Josef Švejnoha**

**Erasistratos (310–250 př. n. l.)** ..... 62

*Endokrinologie / Endocrinology*

*Kazuistika / Case report*

**Barbora Havlínová, Jan Čáp**

**Prolaktinom rezistentní na léčbu dopaminerními agonisty**

**Prolactinoma resistant to treatment with dopamine agonists** ..... 63

*Výstava / Exhibition*

**Karel Vízner**

**Byl jsem tu** ..... 68

# Optimální doba očkování proti chřipce nejen u pacientů s diabetes mellitus

Anna Šmejkalová<sup>1</sup>, Rastislav Maďar<sup>2</sup>, Michala Lustigová<sup>3,4</sup>, Pavlína Krollová<sup>1</sup>, Barbora Pelechová<sup>1</sup>, Veronika Vejtasová<sup>5</sup>, Lída Brunerová<sup>6</sup>, Jana Urbanová<sup>6</sup>, Alexandra Romanová<sup>1</sup>, Jan Brož<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Lékařská fakulta OU, Ostrava

<sup>3</sup>Státní zdravotní ústav, Praha

<sup>4</sup>Přírodovědecká fakulta UK, Praha

<sup>5</sup>Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>6</sup>Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

## Souhrn

Očkování proti chřipce je doporučováno především dospělým starším 65 let, dětem ve věku 6 měsíců až 5 let, těhotným ženám, pacientům s chronickým onemocněním, zdravotnickým pracovníkům a těm, kteří přicházejí s těmito rizikovými skupinami do kontaktu. Cílem očkování je zamezit infekci a především snížit riziko závažných komplikací. Doba optimálního načasování očkování proti chřipce je ovlivněna faktory jako doba nástupu a konce chřipkových epidemií, rychlost tvorby protilátek a jejich úbytku s ohledem na individuální typy viru chřipky a rozdílné, zejména starší, věkové kategorie. Září až listopad jsou vyhovující měsíce pro očkování zdravých jedinců. Očkování osob starších 65 let by k zajištění maximální ochrany na chřipkovou sezónu kvůli pomalejší tvorbě a rychlejšímu úbytku protilátek mělo být provedeno v říjnu. V České republice by se především mělo zvyšovat povědomí o závažnosti onemocnění a významu dobře načasovaného očkování.

## Summary

### Optimal time for influenza vaccination not only in diabetes patients

Influenza vaccination is recommended for adults over the age of 65, children aged 6 months to 5 years, pregnant women, patients with chronic illnesses, healthcare professionals and those who come into contact with these high-risk groups. The aim of vaccination is to prevent infection and mainly to reduce the risk of serious complications. The optimal timing of the influenza vaccination is determined by factors such as the time of onset and end of influenza outbreaks, the rate of antibody production and their waning with regard to specific types of the influenza virus as well as different, especially older, age groups. September to November are optimal months for vaccinating healthy individuals. In order to ensure maximum protection for the influenza season, vaccination of people over 65 years of age should be carried out in October due to slower production and a faster decrease of antibodies. In the Czech Republic there should primarily be an increase in awareness of the severity of the disease and the importance of well-timed vaccination.

## Klíčová slova

- chřipka
- očkování
- diabetes
- vyšší věkové kategorie
- těhotné ženy
- chronická onemocnění

## Keywords

- influenza
- vaccination
- diabetes
- older age groups
- pregnant women
- chronic illnesses

## Úvod

V České republice zemřelo v souvislosti s chřipkou v typických chřipkových epidemiích v předcovidovém období ročně přibližně 1 500 osob.<sup>1</sup>

WHO doporučuje každoroční očkování proti chřipce prioritně dospělým starším 65 let, dětem ve věku 6 měsíců až 5 let,

těhotným ženám ve kterékoli fázi těhotenství, pacientům s chronickým onemocněním (asthma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, endokrinní, ledvinná, jaterní, kardiovaskulární, neurologická, metabolická onemocnění včetně diabetes mellitus a imunodeficience) a zdravotnickým pracovníkům.<sup>2</sup> Dále je očkování doporučováno těm, kteří přicházejí s těmito rizikovými skupinami do kontaktu.<sup>3</sup>

Cílem očkování je zamezit infekci, a především snížit riziko závažných, život ohrožujících komplikací (pneumonie, akutní syndrom dechové tísně (ARDS), Guillain-Barre syndrom, pochřipková encefalitida nebo encefalopatie, myokarditida, rhabdomyolýza, tromboembolická nemoc, sepe) a závažné dekompenzace preexistujícího základního onemocnění).<sup>4</sup>

Proočkovanost v roce 2013 byla v české populaci nad 45 let věku 12,4 %<sup>5</sup>, v rámci celkové populace se pohybuje pod 10 %.

Epidemie covid-19 a pravděpodobně s ní související epidemiologická opatření vedla k významnému snížení incidence chřipkového onemocnění v sezóně 2020/2021 v USA i globálně. V USA byl podíl prokázaného chřipkového viru v materiálu od nemocných s respiračním onemocněním 0,2 %, zatímco v předchozích třech sezónách se pohyboval mezi 26,2 a 30,3 %.<sup>6</sup> Aktuální metaanalýza studií věnovaných koinfekci covid-19 s chřipkou neprokázala zvýšenou letalitu a mortalitu u těchto pacientů, ale autoři poukázali na variabilitu tohoto vztahu v různých regionech a doporučili se závěry vyčkat na výsledky dalších studií. Komplexní popis vztahu mezi onemocněním covid-19 a chřipkou přesahuje rámec tohoto článku, proto se mu detailněji nevěnujeme.<sup>7</sup>

Článek je věnován optimální době pro očkování proti chřipce, za kterou je rámcově dlouhodobě považováno období září až listopad, nicméně existují specifika pro různé subpopulace. Faktory, které optimální dobu ovlivňují, jsou zejména období chřipkových epidemií, výkonnost imunitního systému očkováného a tím pádem kvantita a rychlost tvorby protilátek.

## Období chřipkových epidemií

Chřipkové epidemie na severní polokouli většinou probíhají v měsících listopad až duben. Nejvyšší chřipková aktivita trvá obvykle 5–13 týdnů s vrcholem nejčastěji v měsících leden a únor. Poslední sezóny chřipkové epidemie (2016–2020) v Evropě začínaly mezi 45. a 49. týdnem roku a skončily do 19. týdne roku následujícího s epidemickou chřipkovou aktivitou od poloviny prosince do konce března (schematicky na obr. 1). Během těchto let se doba trvání epidemie postupně zkracovala z 27 na 20 týdnů (2016/17: 27 týdnů; 2019/20: 20 týdnů). Doba nejvyšší aktivity oscilovala mezi 5 a 12 týdny (2016/17: 5 týdnů; 2017/18: 12 týdnů; 2018/19: 11 týdnů; 2019/20: 10 týdnů). Sezóna 2019/20 ještě nebyla výrazně ovlivněna epidemií covid-19, protože protiepidemická opatření se v ČR objevila až v polovině března. Sezóna 2020/21 již zřejmě v souvislosti s epidemií covid-19 byla velmi neobvyklá. Během ní byla registrovaná chřipková aktivita na stejné nebo pod úrovni intersezónní incidence. V EU nebyly nahlášeny žádné hospitalizace ani úmrtí na chřipku. Pravděpodobně tak tomu bylo kvůli epidemiolo-

Obr. 1: Vizualizace průběhu chřipkových sezón 2016/17–2019/20 v Evropě (sestaveno podle: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu))<sup>8</sup>

průběh sezóny

celkový stav jedince, jeho věk, komorbidity, zejména imunoprese, vakcinační anamnéza a předchozí infekce virem chřipky.<sup>10</sup>

Systematické review v časopise *Journal of Infectious Diseases* z roku 2018 hodnotilo účinnost vakcíny v sezónách 2009–2016 a prokázalo odpovídající klinický dopad poklesu protilátek. Účinnost vakcíny se výrazně snižuje během 180 dní po očkování. Časové období po očkování bylo rozděleno na dva intervaly: 15–90 dní a 91–180 dní. Byl hodnocen rozdíl v poklesu účinnosti vakcíny mezi těmito intervaly. Výrazný pokles v efektivitě v druhém sledovaném období byl pozorován pro virus subtypu A/H3 (rozdíl VE, –33; 95% CI: –57 až –12) a typu B (rozdíl VE, –19; 95% CI: –33 až –6). Pokles byl také pozorován u subtypu A/H1, ale nebyl statisticky významný (rozdíl VE –8; 95% CI: –27 až 21). Snižující se účinnost vakcíny během chřipkové epidemie by mohla souviset i s objevem nových mutací, které nebyly známy během vývoje vakcíny.<sup>11</sup>

V dalších studiích byly porovnávány geometrické průměry titrů (GMT) a séroprotektce titry hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI titry) v závislosti na věku očkováných. Sledovaly se hodnoty protilátek před očkováním a 1, 6 a 12 měsíců po očkování. Ukázalo se, že krátce po očkování se u jedinců všech věkových skupin vytvořilo dostatečné množství protilátek dle kritérií European Medicines Evaluation Agency (HI titry > 1 : 40) proti všem subtypům viru, což zajišťuje dostatečnou ochranu proti onemocnění. Ovšem u dospělých starších 50 let se během šesti měsíců množství protilátek rychle snížilo a jen hraničně dosahovalo ochranné úrovně.<sup>12,13</sup>

Testovalo se i opakované očkování v průběhu jedné sezóny.<sup>14–17</sup> Druhá dávka očkování v jedné sezóně byla testována ve studiích u různě vymezených skupin osob, u pacientů s HIV, u osob s imunodeficiencí, u starších osob ve věku 61–102 let a u pacientů s chronickým renálním onemocněním. Druhá dávka zvýšila ochranu proti onemocnění pouze u starších osob ve věku 61–102 let. HI titry proti subtypům A (H1N1) u osob ve věku 61–75 let a subtypům A (H3N2) a typu B u osob ve věku 61–102 se nesnížily po dobu 22 týdnů od druhé dávky očkování.<sup>16</sup> U zbylých skupin se druhá dávka neprokázala jako účinnější a není doporučována.

## Optimální období pro očkování

Pokud nedojde k výraznějším změnám v čase nástupu epidemie chřipky, mohou očkovací kampaně pokračovat ve stejných měsících jako doposud, tedy září, říjen a listopad. Dokončeny by měly být ideálně do konce prosince, kdy se incidence chřipky začíná zvyšovat a pravděpodobnost nákazy roste. U osob starších 65 let by měl být kladen důraz na včasné očkování, ideálně během října, nejpozději v první polovině listopadu tak, aby byl dostatečný čas na tvorbu protilátek a ty zároveň vydržely v organismu po celou dobu chřipkové epidemie.

Pro osoby mladší platí, že pokud nemohou být očkováni v optimálním časovém úseku, tedy v říjnu, tak se zdá být efektivnější, aby očkování proběhlo spíše dříve, protože u této skupiny nedochází k tak rychlému „vyvanutí“ protilátek a ty tak pokryjí celé chřipkové období.

## Závěr

Optimální načasování očkování závisí na několika faktorech: délce jednotlivých epidemií, vrcholech aktivity chřipkových virů, účinnosti vakcíny, tvorbě protilátek a na jejich úbytku v čase. Délka a vrcholy chřipkové sezóny se na našem území za poslední roky významně nezměnily, a proto by z tohoto hlediska nemuselo ani v letech příštích dojít k velkým změnám v době vhodné pro očkování. Očkování osob starších 65 let by mělo směřovat do měsíce října, aby byly protilátky vytvořeny do počátku chřipkové epidemie, ale rovněž z důvodu jejich rychlejšího úbytku k zajištění maximální ochrany na celou chřipkovou sezónu. Zdraví jedinci by mohli být očkováni stejně jako doposud od září do konce listopadu. V České republice by se především mělo zvyšovat povědomí o závažnosti onemocnění a významu včasného očkování. Informace o přednostech očkování je nutno dostat nejen k ohroženým skupinám, ale i k široké veřejnosti. V tomto směru by měly působit dobře načasované vakcinační kampaně.

## Literatura

1. Kynčl, J. Chřipka v kontextu aktuálních opatření u koronaviru. Státní zdravotní ústav, 2020. (online: <http://www.szu.cz/tema/prevence/je-koronavirus-jako-chripka>) [cit. 15.2.2022]
2. Influenza (Seasonal). World Health Organization, 2018. (online: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))) [cit. 10.3.2021]
3. Kynčl, J., Havlíčková, M. Význam očkování proti chřipce a jeho optimální načasování. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie* 28, 9: 360–362, 2019.
4. Novotný, P., Hedlová, D. Influenza and its complications. *Med Praxi* 17, 1: 13–17, 2020.
5. Brož, J., Novak, L., Urbanová, J. et al. Celoživotní a jednoletá prevalence očkování proti chřipce v populaci České republiky nad 45 let věku s ohledem na pacienty s diabetes mellitus na pozadí jednoleté prevalence ve vybraných zemích Evropské unie téže věkové skupiny. *DMEV* 24, Suppl. 1: 29, 2021.
6. 2020–21 Flu Season Summary. Centers for Disease Control and Prevention, USA. (online: [https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#anchor\\_1627000307956](https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#anchor_1627000307956)) [cit. 15.1.2022]
7. Guan, Z., Chen, C., Li, Y. et al. Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 9: 773130, 2021.
8. Influenza season summaries. European Centre for Disease Prevention and Control. (online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/seasonal-overviews>) [cit. 6.5.2021]
9. Caini, S., Schellevis, F., El-Guerche Séblain, C., Paget, J. Important changes in the timing of influenza epidemics in the WHO European Region over the past 20 years: virological surveillance 1996 to 2016. *Eurosurveillance* 23, 1: 17, 2018.
10. Ferdinands, J. M., Fry, A. M., Reynolds, S. et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–12 through 2014–2015. *Clinical Infectious Diseases* 64, 5: 544–550, 2017.
11. Young, B., Sadarangani, S., Jiang, L. et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *The Journal of Infectious Diseases* 217, 5: 731–741, 2018.
12. Song, J. Y., Cheong, H. J., Hwang, I. S. et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 28, 23: 3929–3935, 2010.
13. Young, B., Zhao, X., Cook, A. R. et al. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 35, 2: 212–221, 2017.

- 
- 
14. Liao, Z., Xu, X., Liang, Y. et al. Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: A systematic literature review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 12, 11: 2909–2915, 2016.
  15. Caldera, F., Mercer, M., Samson, S. I. et al. Influenza vaccination in immunocompromised populations: Strategies to improve immunogenicity. *Vaccine* 39: A15–A23, 2021.
  16. Matsushita, M., Takeuchi, S., Kumagai, N. et al. Booster influenza vaccination confers additional immune responses in an elderly, rural community-dwelling population. *American Journal of Infection Control* 46, 4: 462–463, 2018.
  17. Cooper, C., Thorne, A., Klein, M. et al. Immunogenicity Is Not Improved by Increased Antigen Dose or Booster Dosing of Seasonal Influenza Vaccine

in a Randomized Trial of HIV Infected Adults. *PLoS ONE* 6, 3: e17758, 2011.

---

Korespondující autor  
As. MUDr. Jan Brož  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha  
V Úvalu 84  
150 00 Praha  
*e-mail: zorb@seznam.cz*

---

# TIRZEPATID

Duální inhibice GLP-1 a GIP

Tirzepatid je duální inhibitor GIP a GLP-1, velmi slibné a potentní antidiabetikum, které je určeno k podání jednou týdně. Vzhledem k tomu, že je ve vysoké fázi klinického zkoušení, je o něm referováno na nejvýznamnějších odborných konferencích a je tématem řady statí v prestižních mezinárodních odborných časopisech. Vzhledem k jeho významu jsme na našem odborném portálu **Kazuistiky v diabetologii online** připravili samostatný modul – Téma pro Vás, věnované výhradně tirzepatidu. Aktuálně v tématu najdete rozsáhlý článek profesora Jana Škrhy o patofyziologii a klinických perspektivách tirzepatidu a také základní informaci o programu klinických studií SURPASS. V následujících měsících budeme tento modul doplňovat o výsledky klinických studií a další informace a novinky. V plánu je každý měsíc nový článek. Výsledky klinických studií s tirzepatidem z fáze III klinického zkoušení jsou vskutku velmi impozantní.

# Glukózový senzor s potrebou kalibrácie – výhoda v liečbe pacienta s diabetes mellitus 1. typu s vmedzerenými hypoglykémiami

Linda Buková

Diabetologická ambulancia, Interná klinika, FNŠP F.D.R., Banská Bystrica

## Súhrn

46-ročný pacient s pravidelnými športovými aktivitami a s diabetes mellitus 1. typu v trvaní 23 rokov mal dlhodobý problém s veľkou variabilitou glykémii a hypoglykémiami kvôli ktorým začal používať glukózový senzor s potrebou kalibrácie. Za pomoci glukózového senzoru sa vie chrániť pred hypoglykémiami, ktoré spôsobovali, že začal zabúdať.

## Kľúčové slová

- diabetes mellitus 1. typu
- veľká variabilita glykémii
- glukózový senzor s potrebou kalibrácie

## Summary

### Glucose sensor with the need for calibration – an advantage in the treatment of a type 1 diabetes mellitus patient with intermittent hypoglycaemias

A 46-year-old patient with regular sports activities suffering from type 1 diabetes mellitus for 23 years had a long-term problem with a large variability of glycaemia and hypoglycaemia, due to which he started using a glucose sensor with the need for calibration. With the help of a glucose sensor, the patient can protect himself against hypoglycaemias, which were causing his incipient forgetfulness.

## Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- high glycaemic variability
- calibration glucose sensor

## Úvod

Meranie glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) neodráža intra- a interdenne glykemické výkyvy, ktoré môžu viesť k akútnym príhodám (ako sú hypoglykémie, čo bol prípad nášho pacienta), alebo postprandiálnej hyperglykémii, ktoré sú spojené s mikrovaskulárnymi aj makrovaskulárnymi komplikáciami.<sup>1</sup> Pomocou kontinuálneho monitorovania glykémie možno používateľov varovať pred blížiacou sa hypoglykémiou alebo hyperglykémiou nastavením alarmu. Pacienti si vedia tieto varovné hraničné hodnoty individuálne predvoliť v glukózovom senzore a identifikovať tak problémové časti dňa. K zásadám správnej kalibrácie glukózového senzoru patrí: senzor kalibrujeme vtedy, keď sa glykémia nameraná glukomerom veľmi nelíši od glykémie nameranej senzorom. Glykémia počas kalibrácie by mala byť stabilná v odporúčanom rozmedzí medzi 4 – 10 mmol/l a mal by byť predpoklad, že by sa najbližších 15 minút nemala meniť.<sup>2</sup> Ak je senzor nakalibrovaný chybné, je možné v niektorých zariadeniach vymazať históriu kalibrácie.

## Kazuistika

46-ročný pravidelne športujúci pacient s diabetes mellitus 1. typu (DM 1. typu) v trvaní 23 rokov bez kardiovaskulárnej anamnézy je dispenzarizovaný na našej diabetologickej ambu-

lancii 10 rokov. Z mikrovaskulárnych komplikácií bola prítomná neproliferatívna diabetická retinopatia a senzitivná diabetická polyneuropatia. V marci 2022 mu bol navrhnutý glukózový senzor s potrebou kalibrácie minimálne každých 12 hodín. Dôvodom bola veľká variabilita glykémii podľa self-monitoringu aj postprandiálnych glykémii (namerané za pomoci glukomeru s najnižšou glykémiou 2,1 mmol/l a najvyššou 21 mmol/l) a subjektívny pocit zabúdania. Tento pocit pacient spájal s frekventnejším výskytom hypoglykémii, ktoré však nevedel verifikovať glukomerom. Hodnota  $HbA_{1c}$  vyšetreného metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) bola v tom čase 5,7 % resp. 7,4 %. Prandiálny analóg inzulínu užíval pacient v dávkach 12-14-14 U a bazálny analóg inzulínu v dávke 24 U o 21:00 hodine.

Body mass index (BMI) bol dlhodobý rovnaký 28,1 kg/m<sup>2</sup>, nakoľko pacient pravidelne športoval. Hodnoty krvného tlaku boli dlhodobé optimálne bez potreby antihypertenzívnej liečby.

Pacient dlhodobý nedosahoval cieľové hodnoty liečby pre LDL-cholesterol – tab. 1 a tab. 2.

Ciele liečby dyslipidémie by mali byť podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre aterosklerózu z roku 2019 na základe výsledkov štúdií IMPROVE-IT, FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES pre pacientov s vysokým kardiovaskulárnym

**Tab. 1: Kompenzácia DM 1. typu pred používaním glukózového senzoru s potrebou kalibrácie**

| Mesiak/rok                         | marec 2019                                                                                                                               | august 2020                                                                                                                              | *marec 2022                                                                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HbA <sub>1c</sub> (%)<br>IFCC/DCCT | 6,6/8,2                                                                                                                                  | 5,9/7,5                                                                                                                                  | 5,7/7,4                                                                                                                                  |
| LDL (mmol/l)                       | 2,68                                                                                                                                     | 3,07                                                                                                                                     | 3,76                                                                                                                                     |
| FPG (mmol/l))                      | 18,6                                                                                                                                     | 15,5                                                                                                                                     | 21                                                                                                                                       |
| Liečba inzulínom                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IIT 4× denne</li> <li>prandiálny analóg 12-13-13 U</li> <li>bazálny analóg 28 U o 21 h</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>IIT 4× denne</li> <li>prandiálny analóg 12-14-14 U</li> <li>bazálny analóg 32 U o 21 h</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>IIT 4× denne</li> <li>prandiálny analóg 12-14-14 U</li> <li>bazálny analóg 24 U o 21 h</li> </ul> |

HbA<sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT – glykovaný hemoglobín vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC), resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

LDL – malý denzný lipoproteín s nízkou hustotou

FPG – glykémia nalačno

IIT – intenzifikovaný inzulínový režim

**Tab. 2: Kompenzácia DM 1. typu počas používania glukózového senzoru s potrebou kalibrácie**

| Mesiak/rok                         | júl 2022                                                                                                                                | október 2022                                                                                                                                  |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HbA <sub>1c</sub> (%)<br>IFCC/DCCT | 5,7/7,4                                                                                                                                 | 5,8/7,5                                                                                                                                       |
| LDL (mmol/l)                       | 2,52                                                                                                                                    | 2,12                                                                                                                                          |
| FPG (mmol/l))                      | 10,6                                                                                                                                    | 7,4                                                                                                                                           |
| Liečba inzulínom                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IIT 4× denne</li> <li>prandiálny analóg 2-14-14 U</li> <li>bazálny analóg 24 U o 21 h</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>IIT 4× denne</li> <li>prandiálny analóg 12-14-14 U</li> <li>bazálny analóg 27 – 28 U o 21 h</li> </ul> |

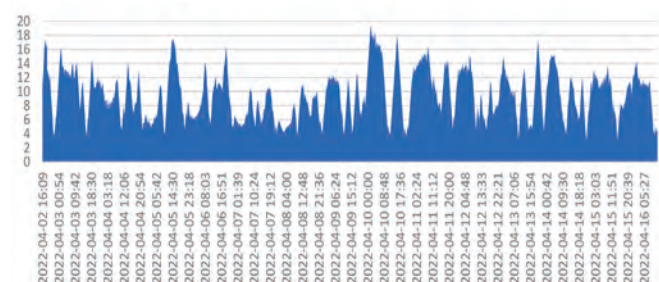
HbA<sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT – glykovaný hemoglobín vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC), resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

LDL – malý denzný lipoproteín s nízkou hustotou

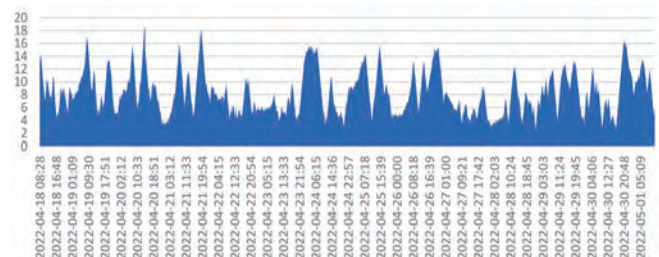
FPG – glykémia nalačno

IIT – intenzifikovaný inzulínový režim

**Obr. 1: Meranie glykémie pacienta 2. – 16. apríla 2022**



**Obr. 2: Meranie glykémie pacienta 18. apríla – 1. mája 2022**



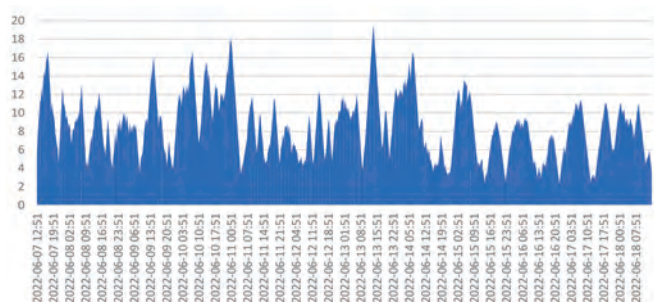
**Tab. 3: Vyhodnotenie merania 2. – 16. apríla 2022**

| Rozsah meraní glykémie | Počet | Podiel |
|------------------------|-------|--------|
| Všetky merania         | 6 657 | 100 %  |
| Medzi 3,9 a 10 mmol/l  | 3 562 | 54 %   |
| Viac ako 10 mmol/l     | 3 032 | 45 %   |
| Menej ako 3,9 mmol/l   | 63    | 1 %    |

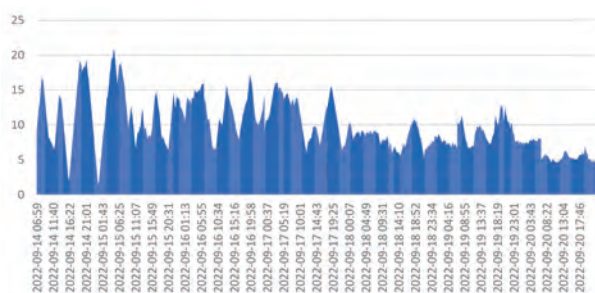
**Tab. 4: Vyhodnotenie merania 18. apríla – 1. mája 2022**

| Rozsah meraní glykémie | Počet | Podiel |
|------------------------|-------|--------|
| Všetky merania         | 6 327 | 100 %  |
| Medzi 3,9 a 10 mmol/l  | 4 327 | 68 %   |
| Viac ako 10 mmol/l     | 1 700 | 27 %   |
| Menej ako 3,9 mmol/l   | 300   | 5 %    |

Obr. 3: Meranie glykémie pacienta 7. – 18. júna 2022



Obr. 4: Meranie glykémie pacienta 14. – 20. septembra 2022



rizikom (náš pacient bol bez KV anamnézy): hladina triacylglyceridov (TAG) pod 1,7 mmol/l, hladina HDL-cholesterolu u mužov nad 1 mmol/l a u žien nad 1,2 mmol/l a LDL-cholesterolu menej ako 1,8 mmol/l, predtým 2,5 mmol/l (alebo zníženie hodnoty aspoň o 50 % oproti východiskovej hodnote).<sup>3</sup>

V hypolipidemickej liečbe užíval simvastatín v dávke 20 mg, ktorý dobre toleroval. Vyšetrenie mikroalbuminúrie, ako aj pomeru albumínu/kreatinínu v moči bolo v marci 2022 negatívne, preto pacient bez potreby užívania inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Glomerulárna filtrácia u pacienta v marci 2022 bola 1,73 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>.

## Diskusia

Náš pacient používa glukózový senzor s potrebou kalibrácie minimálne každých 12 hodín (na monitore sa zobrazí upozornenie pre potrebu kalibrácie) ktorý zobrazuje aktuálnu glykémiu každú minútu po dobu 14 dní.<sup>4</sup> Najlepší čas pre kalibráciu glukózového senzora je keď sa glykémia najmenej menia t. j. pred jedlom, pred spaním alebo pred aplikáciou inzulínu alebo kedykoľvek, keď sú glykémie stabilné.

Pacient využíva smartfón s aplikáciou pre glukózový senzor. V úvode sa mu nedarilo poslať údaje do cloudu. Výsledky sme vyhodnotili za pomoci Microsoft Excelu – obrázok 1 až 4. U starších pacientov s DM 1. typu bez zručností s informačnými technológiami, ktorý nepoužívajú smartfóny je vhodnejší bezkalibračný glukózový senzor s čítačkou. Náš pacient mal dlhodobu podľa selfmonitoringu glukomerom a HbA<sub>1c</sub> relatívne uspokojivú kompenzáciu DM 1. typu avšak s frekventnejším výskytom subjektívnych hypoglykémii v súvislosti so športovými aktivitami, ktoré však nevedel verifikovať glukomerom. V tabuľke 5 je uvedený kratší čas merania do

Tab. 5: Vyhodnotenie merania 7. – 18. júna 2022

| Rozsah meraní glykémie | Počet | Podiel |
|------------------------|-------|--------|
| Všetky merania         | 5 319 | 100 %  |
| Medzi 3,9 a 10 mmol/l  | 3 387 | 64 %   |
| Viac ako 10 mmol/l     | 1 650 | 31 %   |
| Menej ako 3,9 mmol/l   | 282   | 5 %    |

Tab. 5: Vyhodnotenie merania 7. – 18. júna 2022

| Rozsah meraní glykémie | Počet | Podiel |
|------------------------|-------|--------|
| Všetky merania         | 3 196 | 100 %  |
| Medzi 3,9 a 10 mmol/l  | 1 843 | 58 %   |
| Viac ako 10 mmol/l     | 1 316 | 41 %   |
| Menej ako 3,9 mmol/l   | 37    | 1 %    |

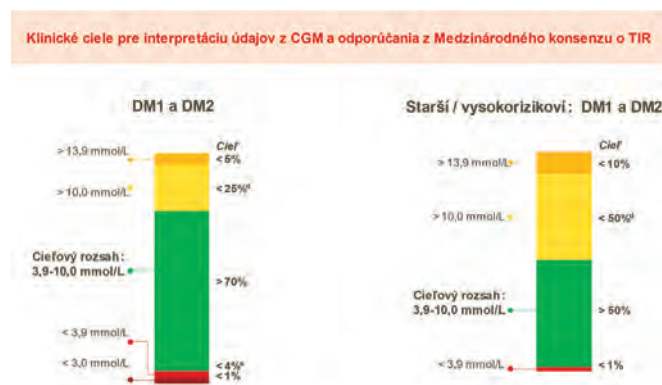
doby, keď sa počas športovania pacientovi odtrhol chip. V klinickej praxi sa často stretávame, že výsledky selfmonitoringu pre a postprandiálnych glykémií za pomoci glukomeru nekorreľujú s hodnotou HbA<sub>1c</sub>, a tak kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM) výrazne zlepšuje možnosť posúdenia stavu kompenzácie pacienta a identifikáciu problémových častí dňa.

Vzťah medzi HbA<sub>1c</sub> a Time In Range (TIR) je predmetom štúdií. Podľa údajov zo štyroch randomizovaných štúdií zahŕňajúcich 545 dospelých s diabetom 1. typu, ktorí mali centrálné laboratórne merania HbA<sub>1c</sub> a TIR (3,9 – 10,0 mmol/l) 70 %, u 50 % z nich bola hodnota HbA<sub>1c</sub> vyšetreného metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) približne 5,3 %/7 % a 6,4 %/8 %. Zvýšenie TIR o 10 % (2,4 h za deň) zodpovedalo zníženiu HbA<sub>1c</sub> približne o 0,5 %.<sup>5</sup> Asociácia medzi TIR a progresiou diabetickej retinopatie (DR) a rozvojom mikroalbuminúrie bola predmetom štúdie, ktorá ukázala, že miera nebezpečenstva progresie retinopatie sa zvýšila o 64 % pri každom 10% znížení TIR. Miera nebezpečenstva rozvoja mikroalbuminúrie sa zvýšila o 40 % pri každom 10% znížení TIR.<sup>6</sup>

V Slovenskej republike je liečba glukózovým senzorom u všetkých pacientov s diabetes mellitus 1. typu hrazená zdravotnými poisťovňami až od 1. januára 2022. Podľa indikačných obmedzení má pacient nárok ročne na 9 ks senzorov s potenciálom zlepšenia kompenzácie alebo jej udržania či iného medicínskeho benefitu deklarovaného navrhujúcim lekárom.

Podľa Medzinárodného konsenzu o čase v cieľovom rozmedzí t. j. Time In Range (TIR) počas kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM) sú glykemické ciele u mladších pacientov bez kardiovaskulárnej anamnézy, ku ktorým patrí aj náš, prísnejšie, ako u starších a vysoko rizikových pacientov s DM

## Obr. 5: Klinické ciele pre interpretáciu údajov z CGM a odporúčania z Medzinárodného konsenzu o TIR<sup>7</sup>



1. typu a DM 2. typu (obr. 5). Náš 46-ročný pacient s DM 1. typu bez KV príhody v anamnéze by mal byť v cieľovom rozsahu glykémii 3,9 – 10 mmol/l > 70 % času, čo zatiaľ nedosahuje, na hypoglykémie < 3,9 mmol/l by malo pripadať < 4 %, k čomu sa náš pacient podľa výpisu z glukózového senzoru približuje, u neho na hypoglykémie < 3,9 mmol/l pripadá < 5 % (tab. 4 a 5). V hyperglykémiiach > 10 mmol/l by mal stráviť < 25 % času a z tohto času na hyperglykémie > 13,9 mmol/l by malo pripadať menej ako 5 %.<sup>7</sup>

**CGM sa v Slovenskej republike vykazuje ako výkon 1A02009.**<sup>8</sup> CGM je dnes štandardom v modernej diabetológii. Jeho vyhodnotenie je časovo náročnejšie, ako vyhodnotenie selfmonitoringu pre aj postprandiálnych glykémii glukomerom.

Budúcnosť možno prinesie aj vývoj inteligentných hodínok, ktoré budú mať implementovaný neinvazívny glukomer s využitím technológie Ramanovej spektroskopie, ktorá pomocou rozptylu laserového svetla dokáže identifikovať chemické zloženie látky napr. aj hladinu glykémie.

## Záver

Odkedy pacient používa glukózový senzor, vie nastavením alarmu predvídať hypoglykémie. Podľa CGM na hypoglykémie < 3,9 mmol/l pripadá < 5 % z celkového merania. Pacient sa cíti subjektívne lepšie, pri športových aktivitách bezpečnejšie a vrátila sa mu lepšia pamäť.

**RAMAN CHANDRASEKHARA VENKATA (1888–1970)** – byl indický fyzik. Byl známý svou prací v oblasti rozptylu světla. Ve svých třinácti letech dokončil vyšší střední vzdělání na Anglo-indické střední škole svatého Aloysia. V 16 letech složil s vyznamenáním bakalářskou zkoušku na Madráské univerzitě z fyziky na Presidency College. Od roku 1917 byl jmenován prvním Palitovým profesorem fyziky Ashutoshem Mukherjeem na Rajabazar Science College spadající pod Kalkatskou univerzitu. Se svým studentem roku K. S. Krishnanem v roce 1925 zjistil, že když světlo prochází průhledným materiálem, mění se jeho vlnová délka a frekvence. Na tomto jevu byl založen obor Ramanovy spektroskopie. Raman za tento objev obdržel v roce 1930 Nobelovu cenu za fyziku a stal se prvním Asiatem, který získal Nobelovu cenu v jakémkoli vědním oboru. (zdroj informací: archiv redakce)

## Literatúra

1. Danne, T., Nimri, R., Battelino, T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40, 12: 1631–1640, 2017.
2. Mydialife. Kalibrácia diabetickeho senzora // Ako správne nakalibrovat senzor na meranie glykémie. YouTube.com (online: [HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=RD3TF65ROCQ](https://www.youtube.com/watch?v=RD3TF65ROCQ))
3. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 1: 111–188, 2020.
4. Senzor GlucoMen Day. Lorex, 2022. (online: [HTTP://LOREX.SK/SK/GLUCOMEN-DAY-CGM](http://lorex.sk/sk/glucomen-day-cgm))
5. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Cheng, P. et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 13, 4: 614–626, 2019.
6. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Riddlesworth, T. D. et al. Validation of Time In Range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 42, 3: 400–405, 2019.
7. Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42, 8: 1593–1603, 2019.
8. Technologie v ambulancií diabetologa – Čo sa zmenilo od 1. 1. 2022. Slovenská diabetologická spoločnosť. (online: <https://diaslovakia.sk/content/technologie-v-ambulancii-diabetologa-co-sa-zmenilo-112022>)

MUDR. LINDA BUKOVÁ, PHD.  
Diabetologická ambulancia  
Interná klinika FNŠP F.D.R.  
Nám. L. Svobodu 1  
974 00 Banská Bystrica  
e-mail: [linda.bukova@gmail.com](mailto:linda.bukova@gmail.com)

# Perorální semaglutid: pokračování úspěchu v přímém přenosu

Milan Kvapil

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

## Souhrn

Kazuistika prezentuje případ 69letého diabetika ve vysokém kardiovaskulárním riziku, který byl odeslán pro neuspokojivou kompenzaci (vstupní HbA<sub>1c</sub> 114 mmol/mol) k převzetí do péče. Pro fobii z injekční terapie byl k metforminu přidán orální semaglutid výměnou za gliptin. Terapii toleroval velmi dobře, během roku redukoval tělesnou hmotnost o 16 % (19 kg), HbA<sub>1c</sub> se stabilizoval na hodnotě až 73 mmol/mol. Léčba nebyla provázena komplikacemi, občasné dyspepsie toleruje dobře. Paralelně po vyšetření zintenzivněna prevence recidivy kardiovaskulárních komplikací a vyloučen souběh s malignitou. Kvalitu života hodnotí jako zlepšenou.

## Summary

### Oral semaglutide: continued success live

The case report presents the case of a 69-year-old diabetic at high cardiovascular risk, who was referred for admission due to unsatisfactory diabetes control (entry HbA<sub>1c</sub> 114 mmol/mol). For the patient's injection phobia, oral semaglutide was added to metformin in exchange for gliptin. The patient tolerated the therapy very well, within a year he reduced his body weight by 16 % (19 kg) with HbA<sub>1c</sub> stabilized at a value of up to 73 mmol/mol. The treatment was not accompanied by any complications, and the occasional dyspepsia he tolerates well. In parallel, after the examination, the prevention of recurrence of cardiovascular complications was intensified and the coincidence with malignancy was ruled out. The patient evaluates his quality of life as improved.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kardiovaskulární riziko
- neuspokojivá kompenzace
- fobie z injekční terapie
- perorální semaglutid

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- cardiovascular risk
- unsatisfactory diabetes control
- injection phobia
- oral semaglutide

## Úvod

Kazuistika pacienta publikovaná v časopise *Kazuistiky v diabetologii* pod názvem „Semaglutid: jednoduché řešení časté překážky intenzifikace léčby diabetu“ má pokračování v reálném světě. Protože pro naše pracoviště byl další průběh až překvapivý nabízím popis dalšího vývoje případu.

## Kazuistika

69letý pacient navštívil diabetologickou ordinaci Geriatrické interní kliniky v polovině roku 2021 na doporučení svého přítele s prosbou o pomoc při léčbě diabetu, pro který byl sledován 15 let. Při odběru anamnézy se vbrzku ukázalo, že doposud byly vyzkoušeny všechny možné léčivé látky ze skupiny antidiabetik v různých kombinacích, včetně pioglitazonu a dapagliflozinu (který zásadně odmítl pro nežádoucí účinky). Před prvním vyšetřením byl léčen jedinou kombinací antidiabetik, kterou toleroval (metformin, gliptin). Při vstupní hodnotě glykemie nalačno 18,4 mmol/l a při přítomnosti klinických symptomů dekompenzace diabetu (polyurie, polydipsie, ztráta tě-

lesné hmotnosti o 16 kg během půl roku) bylo zřejmé, že pomoc může být jednoduchá, bezpečná a účinná prostřednictvím fixní kombinace inzulínu degludek a liraglutidu.

Z anamnézy vybíráme důležité údaje pro další postup – léčen pro hypertenzi, hyperlipoproteinemii, ischemickou chorobu srdeční manifestovanou akutním infarktem myokardu.

V objektivním nálezů při první návštěvě bez klinicky závažných patologií. Tělesná hmotnost 114 kg, tělesná výška 176 cm, krevní tlak (TK) 124/81 mmHg.

V laboratorním vyšetření většina hodnot v normálním, věku odpovídajícím rozmezí, nalezeny byly očekávané patologické hodnoty v souvislosti s metabolickou dekompenzací diabetu. Glykovaný hemoglobin 116 mmol/mol, C-peptid 1 235 pmol/l, eGFR 1,32 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, LDL-cholesterol 3,42 mmol/l, HDL-cholesterol 0,91 mmol/l, triacylglyceroly 3,11 mmol/l, TSH 2,153 mIU/l, biochemické vyšetření moči: glukóza 3, bílkovina 0, ketolátky 0, poměr albumin/kreatinin 0,88 mg/mmol.

Při prvním rozhovoru jsme zjistili u pacienta nepřekonatelnou fobii z aplikace jakékoliv injekce. Proto se znalostí C-peptidu (současně se zohledněním závažných komorbidit a při manifestované ateroskleróze), byla zvolena perorální formu

semaglutidu<sup>1</sup>, kterým byl nahrazen dosud užívaný gliptin, a ponechání metforminu ve stávající dávce. V intervalu čtyř týdnů byla dávka navyšována z iniciálních 3 mg denně až do současných 14 mg denně.

Pro posouzení celkového zdravotního stavu pro navržení optimálních cílů terapie byla provedena doplňková vyšetření. *Echokardiografie*: EF LK 45–50 %, hypokineze septa a spodní stěny, hrot levé komory akinetický, hraniční tloušťka levé komory (zadní stěna 11 mm, septum 10 mm), mitrální insuficience I. stupně, dilatace levé síně, lehká plicní hypertenze. *DUS*: karotidy – ateromy s max. šíří 2 mm, bez hemodynamicky významných stenóz. *Oční vyšetření*: bez diabetických změn, katarakta.

K poslední kontrole v ambulanci se dostavil 12. října 2022. *Objektivní nález při kontrole*: Ve velmi dobré náladě, zlepšena pohyblivost, chůze až svižná, bezu opory, plně orientovaný, celkově pozitivní ladění. Tělesná hmotnost 95 kg. *Aktuální terapie*: semaglutid per os 14 mg denně, bisoprolol, fenofibrát, rosuvastatin, ezetimib, anopyrin, metformin, telmisartan.

*Laboratorní hodnoty 5. září 2022*: glykovaný hemoglobin 73 mmol/mol (vývoj v čase viz obr. 1), C-peptid 1 456 pmol/l, eGFR 1,40 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, TSH 2,965 mIU/l, LDL-cholesterol 2,8 mmol/l (probráno s nemocným „zapomněl“ na hypolipidemika, LDL-cholesterol ze dne 18. ledna 2022 1,53 mmol/l po doplnění terapie o ezetimib), triglyceridy (TG) 1,1 mmol/l, HDL-cholesterol 0,84 mmol/l, ACR 0,6 mg/mmol.

## Diagnostický závěr

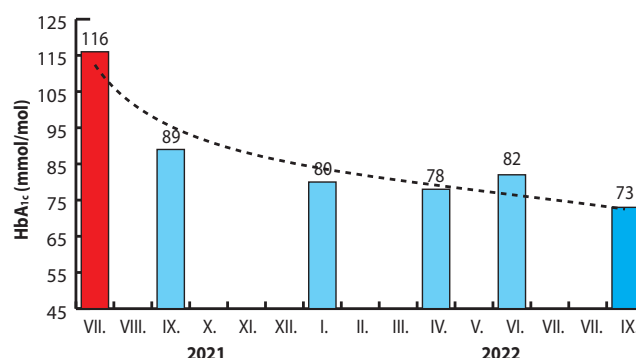
Diabetes mellitus 2. typu, makrovaskulární komplikace; ICHS, st. p. infarktu myokardu, HFmrEF; esenciální hypertenze; hyperlipoproteinemie (diabetická dyslipidemie).

## Plán dalšího postupu

Kontrola naplánována na únor 2023. Při nedosažení cílové kompenzace případně zkusit okamžité monitorování glykemie s cílem vyhodnotit přesně podíl postprandiální glykemie (samozřejmě ve vztahu k doposud relativně volné dietě) na aktuální hodnotě glykohemoglobinu. Kontrolní odběr C-peptidu na lačno a po standardizované snídani. Zvážení extenze medicace o flexibilní prandiální sekretagog (při zachycené postprandiální hyperglykemii očekávaný přínos snížení o 5 mmol/mol glykohemoglobinu). Při zhoršování kompenzace diabetu připadá v úvahu malá dávka pioglitazonu (15 mg) s pečlivou monitorací retence tekutin. Dobrý efekt je očekávaný pro přítomnost typické diabetické dyslipidemie (nízký HDL-cholesterol, vyšší TG na vstupu modifikovány akutní metabolickou dekompenzací, ale zřetelná inklinace je přítomna, aktuálně s vlivem fenofibrátu). Byť by se jednalo o menší dávku, než byla použita ve studii PROACTIVE přece jenom pozitivní ovlivnění inzulínové rezistence by mohlo mít příznivý dopad na progresi aterosklerotických komplikací.

Dále plánováno kontrolní vyšetření kardiologické, prevence syndromu diabetické nohy, vyšetření na přítomnost autonomní neuropatie, kontrolní vyšetření očního pozadí.

Obr. 1: Změny glykovaného hemoglobinu v čase



Po shromáždění výsledků návrh jednotlivých opatření s cílem dosáhnout optimální kompenzace. Cílová hodnota glykohemoglobinu do konce jara 2023 je okolo 65 mmol/mol (s tolerancí pod 60–65 mmol/mol), kterou považují za plně dostačující. Mikrovaskulární komplikace nejsou zatím vyjádřeny, makrovaskulární komplikace jsou známy, diagnostikovány a komplexně залечены. Při předpokládané době dožití není pravděpodobné, že by tato úroveň kompenzace mohla být příčinou rozvoje specifických komplikací a jejich vývoje do terminálního, invalidizujícího stadia. Těsnější kompenzace diabetu nebude mít s vysokou pravděpodobností vliv na progresi již přítomných a plně manifestovaných makrovaskulárních komplikací. Cílové hodnoty jsou, podle mého názoru, také dostatečně bezpečné z hlediska jakéhokoliv rizika hypoglykemie (nutno mít vždy na paměti – to že aktuální léčba semaglutidem nezvyšuje riziko v porovnání s placebem, neznamená, že nemůže přispět k manifestaci i klinicky symptomatické hypoglykemie).

## Diskuse

### K terapii

Perorální semaglutid je registrován k léčbě diabetu 2. typu.<sup>1,2</sup> V souboru randomizovaných studií prokázal dostatečnou účinnost i bezpečnost u pacientů s diabetem 2. typu. Významně lepší účinnost dosahuje v porovnání s placebem.<sup>3</sup> Významně větší snížení glykohemoglobinu bylo zaznamenáno po orálním semaglutidu v porovnání se sitagliptinem.<sup>4,5</sup> V přímém porovnání s liraglutidem prokázal orální semaglutid noninferioritu z hlediska účinnosti.<sup>6</sup> U pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem byl perorální semaglutid účinnější v porovnání s empagliflozinem.<sup>7</sup> Redukce tělesné hmotnosti nebyla v této head-to-head studii rozdílná ve 26. týdnu, významný rozdíl ve prospěch semaglutidu byl nalezen po 52. týdnech terapie (-4,7 vs. -3,8 kg; p = 0,0114). Dopad na glykovaný hemoglobin byl nejen statisticky, ale i klinicky významně větší ve větvi léčené orálním semaglutidem (odhadovaný rozdíl v léčbě (ETD) ve prospěch orálního semaglutidu 5 mmol/mol ve 26. týdnu a 6 mmol/mol v 52. týdnu). Perorální semaglutid je účinnou aditivní terapií u pacientů léčených inzulínem (s metforminem i bez něj), snižuje efektivně glykovaný hemoglobin v porovnání s placebem.<sup>8</sup>

Perorální semaglutid prokázal kardiovaskulární bezpečnost ve studii PIONEER 6, ve které byli randomizováni diabetici 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem.<sup>9</sup> Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody se vyskytly u 61 z 1 591 pacientů (3,8 %) ve skupině s perorálním semaglutidem a u 76 z 1 592 (4,8 %) ve skupině s placebem (HR 0,79; 95% CI 0,57 až 1,1;  $P < 0,001$  pro noninferioritu). Výsledky pro složky primárního sledovaného cíle byly následující: úmrtí z kardiovaskulárních příčin 15 z 1 591 pacientů (0,9 %) ve skupině s perorálním semaglutidem a 30 z 1 592 (1,9 %) ve skupině s placebem (HR 0,49); nefatální infarkt myokardu 37 ze 1 591 pacientů (2,3 %) a 31 z 1 592 (1,9 %), (HR 1,18; 95 % CI 0,73 až 1,9); a nefatální cévní mozková příhoda 12 z 1 591 pacientů (0,8 %) a 16 z 1 592 (1,0 %) (HR 0,74; 95% CI 0,35 až 1,57). Úmrtí z jakékoli příčiny nastalo u 23 z 1 591 pacientů (1,4 %) ve skupině s perorálním semaglutidem a u 45 z 1 592 (2,8 %) ve skupině s placebem (HR 0,51; 95% CI 0,31 až 0,84). Recentně publikovaná poolovaná analýza studie PIONEER 6 a SUSTAIN 6 prokázala významné snížení rizika vzniku cévní mozkové příhody při léčbě semaglutidem.<sup>10</sup>

Vedle vlastního vlivu na snížení glykemie (efekt analogický nativnímu GLP-1) je semaglutid potentním anorektikem. Prokazatelně snižuje příjem energie u pacientů s uvolněnou dietou, pokud mají možnost přijímat potravu ad libitum.<sup>11</sup> Vlastní zlepšení kompenzace je tak zprostředkováno i významným snížením tělesné hmotnosti (pokles hmotnosti o 1 kg snižuje glykohemoglobin o 1 mmol/mol).

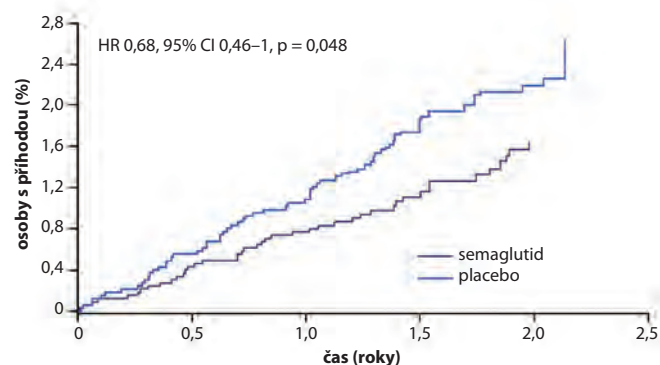
### Cílové hodnoty kompenzace diabetu

Jak uvedeno výše, pacient nemá t. č. prokazatelné známky specifických (mikrovaskulárních) komplikací diabetu. S ohledem na známý „exponenciální“ vztah mezi kompenzací diabetu hodnocenou glykohemoglobinem a rizikem specifických komplikací, je zřejmé, že pokud se podaří udržet dobrou kompenzaci okolo 65 mmol/mol glykohemoglobinu není ohrožen jejich recentní manifestací (snaha o dosažení těsnější kompenzace nepřinese v tomto případě v reálném čase žádný efekt). Toto se netýká diabetické neuropatie, jejíž výskyt je krom glykohemoglobinu závislý na délce trvání nemoci. Protože pacient t. č. nevykazoval klinické příznaky periferní neuropatie, je podrobné vyšetření stran této komplikace racionálně plánováno až na delší dobu po zlepšení kompenzace. Pro symptomatickou léčbu není důvod, léčba kyselinou thioktovou, která ovlivňuje patofyziologii, má smysl až právě po zlepšení kompenzace.

### Prevence recidivy akutního infarktu myokardu

Vliv snížení glykemie na riziko kardiovaskulárních komplikací je studován desetiletí s rozporupnými výsledky. Pragmaticky (racionálně, při nedostatku validních studií pro EBM) je možné normalizaci glykemie považovat za preventivní krok v primární prevenci (ovlivnění zejména endoteliální dysfunkce a časných stadií aterosklerózy), vliv na progresi již existujících aterosklerotických plátů lze považovat za sporný. Kriticky důležitou prevencí je snížení LDL-cholesterolu, cílové hodnoty bylo u paci-

**Obr. 2:** Čas do vzniku jakékoliv cévní mozkové příhody při léčbě semaglutidem proti placebu (sdružená analýza dle Strain et al. 2022)<sup>10</sup>



enta jednou téměř dosaženo, nutná je snaha o dosažení hodnot pod 1,4 mmol/l (setrvale!). Antiagregační terapii užívá ve standardní dávce. Je také zaléčen telmisartanem. S redukcí hmotnosti zvýšil toleranci pohybu, nedílnou součástí prevence je v současnosti i chůze.

### Prevence cévní mozkové příhody

Základním preventivním opatřením je léčba hypertenze, z tohoto hlediska je pacient v optimální pozici. V souvislosti s podanou antidiabetickou terapií jistě není bez zajímavosti již citovaný výsledek recentní poolované analýzy studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6.<sup>10</sup> Semaglutid snížil riziko cévních mozkových příhod, což je impozantně zobrazeno na obr. 2.

### Prevence manifestace levostranného srdečního selhání

Pacient byl a je samozřejmě ohrožen manifestací symptomatické levostranné srdeční slabosti. Snížení glykemie vedlo k vymizení masivní glykosurie, následná retence tekutin by při rychlé kompenzaci jistě u tohoto nemocného iniciovala manifestní srdeční selhání, a to zejména v případě akutní intervence inzulinem, který by přispěl i svým natriumretenčním účinkem. Pomalé snižování glykemie v závislosti na postupně se zvyšující dávce perorálního semaglutidu bylo bezpečné, k čemuž přispěla i skutečnost, že analoga GLP-1 mají natriuretický efekt.<sup>12</sup> Se znalostí anamnézy a nálezů na periferním arteriálním systému je zřejmé, že pacienta ohrožuje více akutní ischemická příhoda než srdeční selhání, neboť přestože je přítomen ložiskový výpadek funkce levé komory srdeční, jedná se o klinicky asymptomatický stav, který se dle echokardiografického nálezu pohybuje na pomezí zachovalé a mírně snížené ejekční frakce. Nejčastější příčinou smrti u těchto nemocných není srdeční selhání, ale jiné orgánové komplikace.

### Prevence CKD

Aktuálně nevykazuje pacient laboratorní známky ani snížení eGFR, ani zvýšení UACR, základní prevenci proto považují za dostatečnou (normotenze, telmisartan), plně bude postačovat každoroční kontrola laboratorních výsledků.

## Kvalita života

Při prvním setkání byl pacient subdepresivně laděný, negativistický. Omezovala ho únavnost (dekompenzace diabetu) a omezení pohybu z důvodu pokročilé artrózy. Chůze pomalá, s oporou. Při poslední kontrole po všech stránkách popisoval subjektivní zlepšení kvality života (čemuž jistě napomohlo i operační řešení katarakty). Adaptoval se velmi dobře na snížený příjem potravy, občas se vyskytující dyspepsie nevadí.

## Akutní dekompenzace diabetu a redukce hmotnosti jako první příznak malignity

S ohledem na velmi rychlý pokles hmotnosti byl proveden základní preventivní screening na přítomnost malignity. RTG plic bylo negativní, sonografie orgánů břišní dutiny bez ložiskového nálezu, laboratorně bez známek obstrukce žlučových cest, PSA a další onkomarkery negativní, sérové amylázy a lipáza v normě. Malignita je tedy nepravděpodobná, a to i s ohledem na skutečnost, že se pokles tělesné hmotnosti zastavil na 95 kg.

## Závěr

Předkládaná kazuistika je modelovým případem velmi dobrého účinku moderní terapie u nemocného, který ještě v nedávné době byl pro symptomatickou dekompenzaci diabetu obvykle hospitalizován, léčen inzulinem se všemi průvodními riziky (manifestace srdečního selhání, život ohrožující hypoglykemie). Výsledek roční léčby je nadějný a dovoluje předpokládat, že se může udržet po dlouhou dobu.

## Literatura

1. Rybelsus. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf))
2. Granhall, C., Donsmark, M., Blicher, T. M. et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 58, 6: 781–791, 2019.
3. Davies, M., Pieber, T. R., Hartoft-Nielsen, M. L. et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic

control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 318, 15: 1460–1470, 2017.

4. Pieber, T. R., Bode, B., Mertens, A. et al.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 7: 528–539, 2019.
5. Rosenstock, J., Allison, D., Birkenfeld, A. L. et al.; PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 321, 15: 1466–1480, 2019.
6. Pratley, R., Amod, A., Hoff, S. T. et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 394, 10192: 39–50, 2019.
7. Rodbard, H. W., Rosenstock, J., Canani, L. H. et al.; PIONEER 2 Investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 42, 12: 2272–2281, 2019.
8. Zinman, B., Aroda, V. R., Buse, J. B. et al.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 42, 12: 2262–2271, 2019.
9. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
10. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A. et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 53, 9: 2749–2757, 2022.
11. Gibbons, C., Blundell, J., Hoff, S. T. et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 23, 2: 581–588, 2021.
12. Lovshin, J. A., Barnie, A., DeAlmeida, A. et al. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38, 1: 132–139, 2015.

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

# Mysleli jsme to dobře, a málem to dopadlo trochu jinak

## Běžná příčina manifestace syndromu „frailty“ s dobrým koncem

Věra Mikulecká<sup>1</sup>, Milan Kvapil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení následné péče, Krajská nemocnice Liberec

<sup>2</sup>Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Souhrn

Smyslem snahy o dosažení normálních hodnot glykemie je prevence zejména specifických komplikací diabetu. U pacientů ve vyšších věkových skupinách je však třeba vždy zvážit poměr přínosu intenzivní terapie a případných nežádoucích účinků léčby. Kazuistika dokumentuje případ pacientky seniorského věku s kognitivním deficitem a diabetem 2. typu, kdy chvályhodné, a nutno dodat, že i úspěšné úsilí o kompenzaci diabetu, zapříčinilo rychlý rozvoj geriatrického syndromu křehkosti (frailty). Díky intervenci geriatra došlo ke změně plánu léčby diabetu volbou vhodné náhrady léčiva způsobujícího nechutenství a úbytek tělesné hmotnosti a byla i přehodnocena cílová hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>). Rodina pacientky byla geriatrem edukována ohledně specifik péče o pacienta s kognitivním deficitem. Díky této změně medicace a efektivnější spolupráci rodiny v oblasti správné životosprávy, došlo při hodnocení syndromu křehkosti během tří měsíců ke zlepšení o tři body na non-frailty. Byl zastaven pokles tělesné hmotnosti, a naopak byl zaznamenán její mírný nárůst. Zmírnila se tím subjektivně vnímaná únava a vyčerpanost a zároveň se zlepšila úroveň pohybové aktivity pacientky. Naše kazuistika dokládá, že vyšetření frailty je užitečným indikátorem deondice seniorů, poskytuje kvantifikovatelné varovné příznaky a rovněž ukazuje na důležitost multioborové spolupráce.

### Summary

**We meant well, and it almost turned out a little differently**

**A common cause of the manifestation of the “frailty” syndrome with a good ending**

The purpose of effort to achieve normal blood sugar levels is to prevent specific complications of diabetes. However, for patients in older age groups, the ratio of the benefit of intensive therapy and possible adverse effects of treatment must always be considered. The case report documents the case of an elderly patient with cognitive deficits and type 2 diabetes, where a successful effort to compensate for diabetes caused the rapid development of a geriatric frailty syndrome. Thanks to the intervention of a geriatrician, the diabetes treatment plan was changed by choosing a suitable substitute for the drug causing anorexia and weight loss, and the target value of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was reassessed. The patient's family was educated by a geriatrician regarding the specifics of caring for a patient with a cognitive deficit. Thanks to this change in medication and the more effective cooperation of the family in the area of proper lifestyle, the assessment of the frailty syndrome improved by three points to non-frail within three months. The decrease in body weight was stopped, and on the contrary, its slight increase was noted. This reduced the subjectively perceived fatigue and exhaustion, and at the same time improved the patient's level of physical activity. Our case report proves that the examination of frailty is a useful indicator of deconditioning in the elderly, provides quantifiable warning signs and also points to the importance of multidisciplinary cooperation.

### Klíčová slova

- syndrom geriatrické křehkosti
- diabetes mellitus 2. typu
- kompenzace diabetu
- kognitivní deficit
- multioborová spolupráce

### Keywords

- geriatric frailty syndrome
- type 2 diabetes mellitus
- diabetes control
- cognitive deficit
- multidisciplinary cooperation

## Úvod

Považujeme za prokázané, že pozdní (chronické) komplikace jsou přímým důsledkem nedostatečně léčeného diabetu, přičemž se jejich první příznaky objevují (podle průběžné úrovně kompenzace a genetické predispozice) mezi 5–20 roky od začátku diabetu 2. typu (DM 2. typu). Diagnostické zvýšení glykemie ale nemusí být totožné s dobou, kdy byla verifikována diagnóza, proto často probíhá nediagnostikovaný, asymptomatický, a tudíž i neléčený DM 2. typu 5–8 let před klinickým stanovením diagnózy. Chronické komplikace DM 2. typu výrazně snižují kvalitu života, mají negativní dopady na celkový zdravotní stav, kondici a v neposlední řadě i závažné sociální důsledky.<sup>1</sup>

Pozdní komplikace diabetu mohou různými cestami akcelarovat rozvoj pokročilého syndromu křehkosti, který vyvrcholí v obrazu terminální geriatrické deteriorace. Závažnost a aktuálnost problému vyplývá i ze skutečnosti, že v populaci pacientů s diabetem je nadpoloviční většina osob seniorního věku.<sup>1</sup>

Obecným cílem léčby diabetu/hyperglykemie je normalizace glykemie. Individuálně je vždy třeba hodnotit přínos těsné kompenzace s ohledem na výše uvedenou dobu potřebnou k rozvoji specifických komplikací. Obezřetnosti je zejména zapotřebí u geriatrických pacientů, jejichž očekávanou dobu dožití nelze počítat v dekadách. Nové třídy antidiabetik nejsou prosty nežádoucích účinků, jejichž negativní dopad násobně převyší možný očekávaný efekt dosažené cílové kompenzace. Předkládaná kazuistika popisuje případ, kdy výborný antidiabetický efekt léčby byl provázen nechutenstvím s následným rozvojem syndromu křehkosti. Současně dokládá na jedné straně nutnost mezioborové spolupráce a na straně druhé pozitivní výsledek této spolupráce.

## Syndrom geriatrické (stařecké) křehkosti (frailty)

Zejména v posledních letech je velká pozornost zaměřena na jeden z geriatrických syndromů – syndrom frailty neboli geriatrické křehkosti, na který by měli pomyslet lékaři všech odborností.<sup>2</sup> Jeho definice není jednoduchá, obvykle se uvádí tato: jedná se o věkem podmíněný pokles potenciálu zdraví, zdat-

Obr. 1: Přehled kritérií pro frailty syndrom dle Friedové<sup>9,10</sup>

### Jak poznáme křehkého pacienta?

Přítomnost tří z pěti symptomů

- Nechtěný úbytek hmotnosti o více než 4,5 kg/rok
- Subjektivně vnímaná únava a vyčerpání
- Svalová slabost, nízká hodnota stisku ruky – **handgrip: pozitivní: muži < 27 kg, ženy < 16 kg**
- Pomalá chůze – 4 m, rizikový je čas > 4 s
- Hypomobilita (nízká úroveň pohybové aktivity) – **TUG Test „vstaň a jdi“ čas > 20 s**

Obr. 2: Progresivní změny, které vedou k syndromu terminální geriatrické deteriorace

### Spirála důsledků

Deficit sociální interakce → deprese → snížení chuti k jídlu → snížení příjmu energie a bílkovin  
→ sarkopenie → snížení pohyblivosti → zvýšení nechuti k pohybu → snížení podnětů z okolí → rozvoj kognitivního deficitu → zvýšení rizika pádu → zvýšení disability → funkční deteriorace → ztráta sebeobsluhy  
→ syndrom imobilizace → terminální geriatrická deteriorace → **smrt**

nosti, odolnosti a adaptability lidského organismu. Možná o něco jasněji tento syndrom vystihují tzv. kritéria podle Friedové, která ve třech základních oblastech cílí na změny: mentální – zejména snížená výkonnost, apatie, subjektivně vnímaný silný pocit únavy a vyčerpání atp.; pohybové – zejména hypomobilita, pomalá chůze, nestabilita či obava z pádu, jejichž příčinou jsou hlavně sarkopenie (úbytek svalové hmoty) a osteoporóza; nutriční – zejména dochází k hubnutí, aniž by byla známa konkrétní příčina, nechtěný úbytek tělesné hmotnosti přitom činí alespoň 4,5 kg za rok (podrobněji viz obr. 1).

Souhrnně lze říci, že senior trpící syndromem geriatrické křehkosti intenzivně pociťuje ztrátu pocitu zdraví, přibývají mu najednou závažné klinické obtíže a funkční deficit, v jejichž důsledku nepřiměřeně chátrá, aniž by byla známa choroba, která to způsobuje. Velmi výstižně lze shrnout obsah jinak špatně uchopitelného pojmu „*frailty*“ takto: „**kontinuum zdravotního a funkčního stavu, které je opakem vitality**“.<sup>3,4</sup>

Prognóza pacientů se syndromem frailty je nepříznivá. Nicméně i s takto nemocným je možné pracovat a je možné se u něj vyhnout syndromu terminální geriatrické deteriorace, který je charakterizován imobilitou, závažnou inkontinencí, delirantními stavy, apatií a ireverzibilním zhoršováním nutričního stavu, což vede až ke smrti. Zdánlivě nevinné jevy a symptomy na počátku mohou vyústit v neodvratný konec, jestliže není včas syndrom křehkosti rozpoznán a není nemocnému pomoheno (obráz. 2).

## Kazuistika

### Rok 2020

Pacientka 77 let, doprovázející osoba vnučka, syn. První návštěva v geriatrické ambulanci: dle praktického lékaře zhoršená komunikace, chápání výzev, pokynů, obsahové stránky úkonů, diabetička 2. typu léčená perorálními antidiabetiky a inzulínem. Dle vnučky byl již nutný dohled i dopomoc. Pacientka potíže s pamětí popírala, chuť k jídlu měla dobrou, bez psychických obtíží. Indikováno komplexní geriatrické vyšetření, CT mozku (v prosinci 2020 CT mozku nativně se závěrem: Bez přesvědčivého ložiskového nálezu, střední struktury bez dislokace. Po-

čínající difuzní atrofie s lehkým postižením drobných cév.). Diagnostikována mírná kognitivní porucha, non-frailty.

## Rok 2021

Při vyšetření v geriatrické ambulanci zjištěno zhoršení kognitivního výkonu Mini Mental State Examination (MMSE) pokles z 26 na 24 bodů, Addenbrookský kognitivní test (ACE) 70 bodů, Barthelův test základních všedních činností (ADL) – lehká závislost, Test instrumentálních všedních činností (IADL) – částečná nesoběstačnost. Nově byl nasazen donepezil. Tělesná hmotnost stabilní, non-frailty. Doplněno neurologické vyšetření se závěrem: Objektivní neurologický náález bez jasné lateralizace, lehký polyneuropatický syndrom. Duplexní ultrasonografické vyšetření karotid neurologem neindikováno.

Podle dokumentace měla pacientka nastavenou léčbu diabetu v říjnu 2021 takto: repaglinid (Repaglinide Accord 1 mg) tbl. 0-1-0, empagliflozin/metformin (Synjardy 5 mg/1 000 mg) tbl. 1-0-1, gliklazid (Glyclada 60 mg) tbl. 1-0-0 při HbA<sub>1c</sub> 88 mmol/mol. Pro zhoršení kompenzace diabetu při kontrolní návštěvě diabetologické ambulance byla upravena terapie s cílem intenzifikace. Léčba byla extendována dulaglutidem (Trulicity). Výsledná kombinace byla tato: metformin (Glucophage XR 750 mg) tbl. 1-0-1, gliklazid (Glyclada 30 mg) tbl. 1-0-0, dulaglutid (Trulicity 1,5 mg) 1× týdně s.c. V době nasazení Trulicity byla hladina C-peptidu v normě (1 398 pmol/l).

## Rok 2022 (květen)

Výsledek kontroly v diabetologické ambulanci: kompenzace diabetu zcela zlepšena, HbA<sub>1c</sub> 49 mmol/mol, doporučen cílový HbA<sub>1c</sub> do 53 mmol/mol.

Při návštěvě geriatrické ambulance pacientka udávala nechutenství, zvláště na maso. Meziroční pokles tělesné hmotnosti o 7 kg (z 52 kg na 45 kg), sipping nutričních doplňků dle diabetologa nevhodný. Při objektivním vyšetření potvrzen syndrom geriatrické křehkosti, 3 body (neúmyslná ztráta tělesné hmotnosti o 7 kg za poslední rok, subjektivně vnímaná únava a vyčerpanost, nízká úroveň pohybové aktivity).

Vývoj klinického stavu projednán s diabetologem, přičemž byla zdůrazněna specifika geriatrického pacienta s kognitivním deficitem. Následně došlo ke změně plánu léčby diabetu, vhodná náhrada léčiva způsobujícího nechutenství a úbytek tělesné hmotnosti. Postupně vysazen dulaglutid (Trulicity), ke stávající léčbě antidiabetiky (gliklazid, metformin) přidán linagliptin (Trajenta). Před vysazením Trulicity byla hladina C-peptidu zvýšena (2 535 pmol/l).

Rodina byla edukována o pravidelnosti stravování, diabetické diety s důrazem na dostatek plnohodnotných bílkovin, doporučen vhodný nutriční doplněk pro diabetiky, zdůrazněna nutnost dohledu na optimální příjem tekutin, to vše s ohledem na možnost konfabulace, která často bývá průvodním znakem kognitivního deficitu.

## Rok 2022 (srpen)

Pacientka přišla ke kontrole v doprovodu syna. Subjektivně: cítí se dobře, „Od té doby, co si nepíchám inzulin, mám větší chuť k jídlu, někdy i chuť na maso“. Od poslední kontroly přírůstek tělesné hmotnosti o 5 kg. Syn potvrdil, že pacientce více chutná, 1× denně vypije sipping (Diasip) nebo sní nutriční krém. Rodina denně dohlíží na léky, pacientku přiměřeně aktivizuje a celkově dopomáhá. Při hodnocení syndromu geriatrické křehkosti došlo k významnému zlepšení – non-frailty (tab. 1). Kontrola u ambulantního diabetologa podle plánu na začátek září 2022. Hodnota glykemie 13,7 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 113 mmol/mol, tělesná hmotnost 50 kg. Navržena změna medikace na: gliklazid (Glyclada 60 mg) tbl. 1-0-0, pioglitazon (Novapio 30 mg) tbl. 1-0-0, linagliptin (Trajenta 5 mg) tbl. 1-0-0, metformin (Glucophage XR 750 mg) tbl. 1-0-1. Cílové hodnoty: HbA<sub>1c</sub> do 60 mmol/mol, glykemie nalačno 7 mmol/l. Tato změna vedla ke zlepšení glykemie, což bylo potvrzeno laboratorním vyšetřením již v říjnu 2022: glykemie ráno nalačno 10,5 mmol/l, postprandiálně po obědě za 2 hodiny 9,1 mmol/l, bez hypoglykemií, subjektivně bez potíží. Kontrola v diabetologické poradně naplánována na listopad 2022 a leden 2023.

## Diskuse

Smyslem snahy o dosažení normálních hodnot glykemie je prevence zejména specifických komplikací diabetu. Od první manifestace však trvá při průměrné kompenzaci (HbA<sub>1c</sub> 60–80 mmol/mol) přibližně 15–20 let do dosažení terminálního stadia (selhání ledvin, reálná slepota...). U pacientů ve vyšších věkových skupinách je proto vždy třeba zvážit poměr přínosu intenzivní terapie a případných nežádoucích účinků. Samozřejmě, jiná je situace u 75letého diabetika s již těžkou formou diabetické neuropatie (která sama o sobě ohrožuje jeho život z důvodu rizika syndromu diabetické nohy, omezení v pohybu s rizikem pádu ...) a pacienta téhož věku, který je léčen teprve 4–5 let a nemá žádné aktuální známky svědčící pro přítomnost specifických komplikací diabetu.

Specifickou otázkou je pak přítomnost demence, kterou je možno u většiny diabetiků považovat také za projev mikrovask-

Tab. 1: Porovnání klinických nálezů před úpravou léčby a po její změně

| Datum       | ADL | MMSE | Úroveň pohybové aktivity | 4,6 m chůze (s) | Handgrip (kg) | Únava (subj.) | Hmotnost (kg) | Úbytek hmotnosti (kg/rok) | Frailty skóre   |
|-------------|-----|------|--------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|-----------------|
| Květen 2022 | 85  | 24   | nedostatečná             | 4,6             | 20,3          | ano           | 45            | -7                        | frailty (3)     |
| Srpen 2022  | 95  | 25   | dostatečná               | 5,8             | 19,9          | ne            | 50            | -2                        | non-frailty (0) |

kulární specifické komplikace.<sup>5,6</sup> V současnosti nejsou přímé důkazy pro klinicky významné zlepšení kognitivního deficitu prostřednictvím velmi intenzivní terapie diabetu, nicméně labilita diabetu a neuspokojivá kompenzace se na rozvoji demence jistě podílí.<sup>7,8</sup> Je ale velmi pravděpodobné, že důvodem nedostatku důkazů o terapeutickém efektu intenzivní terapie diabetu u pacientů s již manifestovanou demencí je již pokročilá morfológická destrukce mozkové tkáně. Současně jistě není odvážný předpoklad, že dlouhodobě vedená bezpečná intenzivní léčba s praktickou normalizací glykémie by mohla být prevencí klinické manifestace demence u diabetiků. Proto se domníváme, že v našem konkrétním případě je správné stanovení cílového glykovaného hemoglobinu právě okolo 70 mmol/mol.

Kazuistika současně dokladuje, jak svízelné je z hlediska léčby diabetu udržet přijatelnou kompenzaci při procesu návratu z „frailty“ do „non-frailty“ klinického stavu. Vyšetřením C-peptidu byl u pacientky vyloučen subtyp LADA. S ohledem na dobrou reakci na pioglitazon je pravděpodobné, že i přes nízkou tělesnou hmotnost je přítomna klinicky významná inzulinová rezistence. Inzulín u této pacientky považujeme za velmi nebezpečnou terapii (kognitivní deficit), i když není vyloučeno, že jej bude v brzké době nutno zavést do terapie. Pak bude kriticky důležitá prevence hypoglykémie, i když naopak můžeme doufat, že se projeví jeho antikatabolický efekt. V léčebném schématu diabetu je v tomto případě zřejmě nejsložitější zajistit dodržení dietního režimu. S pokračující demencí se obvykle akcentuje náklonnost ke sladkostem, což by mohlo i zčásti vysvětlit výrazné zhoršení glykovaného hemoglobinu po vysazení dulaglutidu, na čemž se jistě podílel i obvyklý „rebound“ fenomén (agonisté receptoru pro GLP-1 jsou léčbou „na doživotí“ pokud je nezbytné udržet dosažené snížení hmotnosti). Významnou informaci v tomto směru podává i glykémie dvě hodiny po obědě (zřejmě kontrolovaný obsah sacharidů v hlavním jídle). Konečně považujeme kazuistiku i za příklad, který by měl pohled na léčbu diabetu držet „nohama na zemi“. Antidiabetika z aktuálně nejnadějnějších lékových skupin byla buď nedostatečně účinná (empagliflozin) nebo mohla přivést pacientku ke zhoubě svým dokonalým anorektickým efektem (dulaglutid); v současnosti se jeví být u nemocné ideální kombinace molekul „vousatých“.

## Závěr

Díky odborně vedené léčbě a edukaci rodiny ohledně správné životosprávy došlo během tří měsíců nejen k zastavení poklesu, ale naopak k přírůstku tělesné hmotnosti. Zmírnila se tím subjektivně vnímaná únava a vyčerpanost, zároveň se zlepšila úroveň pohybové aktivity pacientky. Následně se přírůstek hmot-

nosti a chuti k jídlu projevil zpomalením poklesu soběstačnosti, zachováním mobility, zlepšením hodnot BMI, snížením rizika pádů, zlepšením psychického stavu, zpomalením progresu kognitivního deficitu.

Dalšími oprávněně předpokládanými příznivými důsledky revize léčby diabetu jsou nižší riziko vzniku komplikací v rámci fyzické dekonidice, nižší pravděpodobnost hospitalizace, snížení čerpání ambulantní péče, prevence následné polypragmatie. Naše kazuistika dokládá, že vyšetření frailty je užitečným indikátorem dekonidice seniorů, poskytuje kvantifikovatelné varovné příznaky, které hrozí přechodem až ve spirálu důsledků: **zvýšení disability → funkční deteriorace → ztráta sebeobsluhy → syndrom imobilizace → terminální geriatrická deteriorace → smrt.**

## Literatura

1. Kvapil, M. et al. Diabetologie 2022. Praha: Triton, 2022.
2. Nováková, M. Specifika péče o seniory diabetiky. Acta medicae 11, 1–2: 42–46, 2022.
3. Gobbens, R. J. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., Schols, J. M. G. A. Frail elderly. Identification of a population at risk. Tijdschr Gerontol Geriatr 38, 2: 65–76, 2007.
4. Kalvach, Z., Holmerová, I. Geriatrická křehkost – významný klinický fenomén. Med Praxi 5, 2: 66–69, 2008.
5. Kim, H. G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. Yeungnam Univ J Med 36, 3: 183–191, 2019.
6. van Sloten, T. T., Sedaghat, S., Carnethon, M. R. et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. Lancet Diabetes Endocrinol 8, 4: 325–336, 2020.
7. Zheng, B., Su, B., Price, G. et al. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: results from a large U.K. cohort study. Diabetes Care 44, 7: 1556–1563, 2021.
8. Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Albert, M. S. et al. The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: The ARIC Study. Diabetes Care 42, 7: 1248–1254, 2019.
9. Fried, L. P., Young, Y., Rubin, G., Roche-Bandeen, K.; WHAS II Collaborative Research Group. Self-reported preclinical disability identifies older women with early declines in performance and early disease. J Clin Epidemiol 54, 9: 889–901, 2001.
10. Geriatrické syndromy I. Ošetřovatelství v geriatрии. Technická univerzita v Liberci, Fakulta zdravotnických studií (online: <https://www.fzs.tul.cz/skripta/data/2019-12-02/09-25-48.pdf>)

MUDr. VĚRA MIKULECKÁ  
Krajská nemocnice Liberec  
Oddělení následné péče  
Husova 357/10  
460 63 Liberec

# Hypolipidemika v léčbě diabetické retinopatie

Tomáš Sosna<sup>1,2</sup>, Hedvika Polodnová<sup>2</sup>, Magdalena Netuková<sup>3</sup>, Miroslav Veith<sup>3</sup>,  
Kateřina Myslík Manethová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oční ambulance centra diabetologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Oční oddělení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

*Předneseno na XXIII. mezioborovém sympoziu Diabetes mellitus – oční komplikace, 14. října 2022*

## Souhrn

Diabetická retinopatie (DR) je jednou z nejčastějších příčin poklesu zrakové ostrosti ve vyspělých zemích, a to především změnou životního stylu. Její zvládnutí je založeno na prevenci, optimální kompenzaci diabetu, ale i dalších rizikových faktorů. Současná léčba počítá s laserovou terapií, aplikací intravitreálních anti-VEGF látek či kortikosteroidů a pars plana vitrektomií. Farmakoterapie se, až na malé výjimky, ukazuje jako málo účinná. Článek se zabývá kontroverzemi a novými poznatky o léčbě DR hypolipidemiky. Upozorňuje na nelipidový mechanismus účinku fibrátu na DR. Článek je doprovázen dvěma kazuistikami.

## Summary

### Hypolipidaemic drugs in the treatment of diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common causes of visual acuity impairment in developed countries, mainly due to the change of lifestyle. Its management is based on prevention, optimal diabetes control, but also other risk factors. Current treatment includes laser therapy, application of intravitreal anti-VEGF substances or corticosteroids and pars plana vitrectomy. Pharmacotherapy, with few exceptions, proves to be ineffective. The article deals with controversies and new findings about hypolipidaemic treatment of DR. It points out the possibilities of hypolipidaemic drugs affecting DR. The article is accompanied by two case reports.

## Klíčová slova

- diabetická retinopatie
- léčba
- hypolipidemika

## Keywords

- diabetic retinopathy
- therapy
- hypolipidaemic drugs

## Úvod

Diabetická retinopatie (DR) je nejčastější příčinou slepoty pacientů v produktivním věku prakticky ve všech industriálně vyspělých zemích. Přes veškeré pokroky, které byly učiněny v diagnostice i léčbě, je nárůst slepoty následkem DR stálý a dosud dramatický. Zvládnutí DR je založeno především na její prevenci, tedy včasné optimální kompenzaci diabetu i dalších rizikových faktorů. Současné léčebné možnosti představují ošetření laserem, intravitreální operace – pars plana vitrektomie, intravitreální aplikace kortikosteroidů a látek proti cévnímu růstovému endoteliálnímu faktoru (anti-VEGF). Medikamentózní léčba venotoniky, venofarmaky, antiagregancii, antikoagulancii, hemoreologiky, vazodilatancii, hemostatiky, hemostyptiky, resorbencii, antioxidanty a scavengery nepřinesla zatím jasné výsledky. V současné době probíhají studie i s dalšími látkami, jako jsou inhibitory cytokinů, chemokinů, membránových receptorů intergrinů a anti angiogenních látek. Přímou do patogeneze DR zasahují výrazným způsobem i hypolipidemika jejichž studium dlouhodobě pokračuje.<sup>10,12</sup> Výsledky studií jsou často kontroverzní.

## Projevy diabetické retinopatie na sítnici

Prvou známkou DR jsou mikroaneurysmata. Jejich dekompenzací či prasknutím diabetem změněných kapilár sítnice vznikají mikrohemoragie a větší hemoragie, které jsou umístěny v různých vrstvách sítnice. Inkompetence mikroaneurysmat, ale i kapilární stěny vede k transsudaci tekutin s lipoproteiny a vzniku exsudátů. Exsudáty jsou precipitáty proteinů plazmy, které prosakují z diabetem poškozených sítnicových cév. Typické exsudáty jsou ostře ohraničené žlutobělavé léze přibližně velikosti mikroaneurysmat, které se později mohou zvětšovat, splývat a vytvářet rozsáhlé konglomeráty. Exsudáty se vyskytují jednotlivě nebo ve skupinách a mohou být uspořádány koncentricky kolem bodu prosakování a vytvářet prstence (obr. 1). U většiny očí jsou exsudáty doprovázeny edémem, který má destruktivní vliv na neuronální tkáň sítnice. Důvodem je pravděpodobně mechanismus poškození kapilár diabetika změnami kapilárního koloidně onkotického tlaku, který se řídí Starlingovým zákonem. Výrazná je i inflamatorní reakce okolní tkáně. Poškození neurální tkáně spolu s edémem způsobeným záně-

**Obr. 1: Tvrdé lipoproteinové exsudáty v makulární oblasti doprovázené krvácením a edémem**



Zdroj obrázku: archiv autora

tem vede mnohdy k ireverzibilnímu poškození zrakových funkcí. Důležitým zjištěním je, že lipoproteinová ložiska nemusí vždy korelovat se zvýšenými plazmatickými hladinami lipidů. Hyperlipoproteinemie per se má ale vliv na vznik a především na rozvoj DR.<sup>3</sup> Výsledky populačních studií nás upozorňují na fakt, že zvýšený celkový cholesterol, triglyceridy a LDL-cholesterol zdvojnásobují riziko vzniku tvrdých exsudátů a makulárního edému ve srovnání s normálními hodnotami lipidového panelu.<sup>12</sup>

## Studie

Jak již bylo řečeno souvislosti mezi plazmatickými hladinami lipidů a tvrdými lipoproteinovými ložisky, které charakteristicky doprovázejí diabetický makulární edém, jsou známy z množství observačních studií. Jednalo se především o průřezové studie (cross-sectional) a studie případ a kontrola (case-control). Výsledky kohortových studií nejsou jednoznačné a ukazují, že v univariétní analýze je hyperlipoproteinemie rizikovým faktorem, zatímco v multivariáčním hodnocení není tento vzájemný vztah jasně patrný.<sup>5,9,12,17,18,21</sup>

Menší intervenční studie s hypolipidemií, v té době s klobifibrátem, se začaly provádět již v 60. letech minulého století. Jednalo se ale převážně o nekontrolované studie, které pro-

kázaly, že se tvrdé exsudáty po léčbě hypolipidemií resorbují, ale léčba nemá vliv na zrakovou ostrost. Pilotní randomizovaná a kontrolovaná studie se simvastatinem neměla klinicky signifikantní výsledky. Důležité jsou z hlediska medicíny založené na důkazech dvě intervenční studie FIELD a ACCORD.

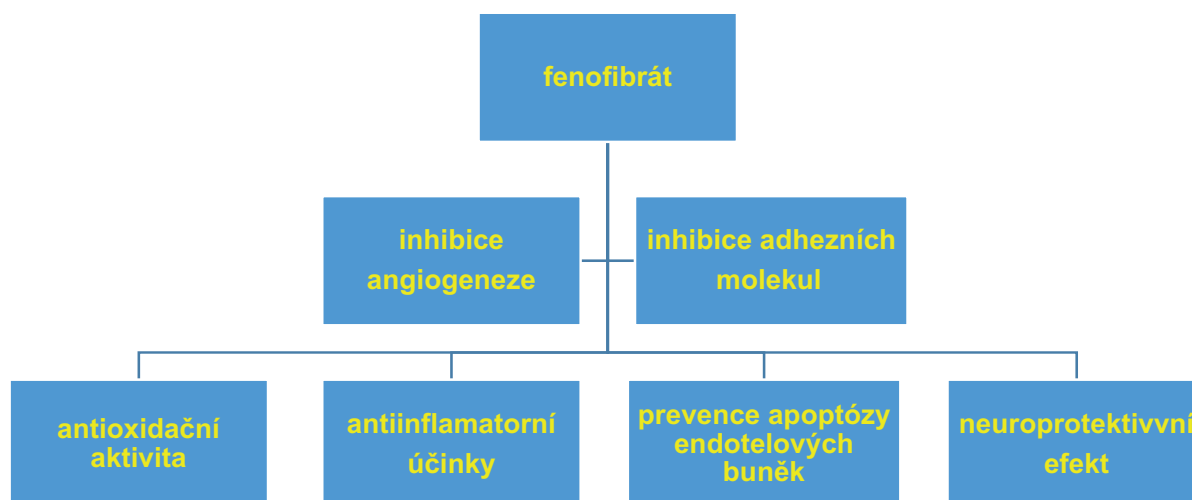
## Studie FIELD a ACCORD

O kvantifikaci účinku fenofibrátu na retinopatii se pokusili autoři intervenční studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). Cílem jedné z větví studie bylo zhodnocení potenciálního vztahu mezi dlouhodobým podáváním fenofibrátu a možným zpomalením rozvoje, respektive progresu diabetické retinopatie, společně s potřebou laserové léčby. FIELD byla mezinárodní studie s randomizovaným uspořádáním provedená u 10 000 pacientů ve věku 50–75 let s diagnózou diabetes mellitus (DM) 2. typu.<sup>1</sup> Po rozdělení pacientů do skupin bylo v jedné skupině podáváno placebo, ve druhé fenofibrát v denní dávce 200 mg. Při následných pravidelných kontrolách oftalmolog hodnotil stav očního pozadí. U podskupiny 1 012 pacientů byla provedena stereoskopická fotodokumentace sítnice v sedmi standardních polích a získané snímky byly hodnoceny podle kritérií ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Potřeba laserové léčby byla výrazně častější u osob, které měly hůře kontrolovanou glykémii či krevní tlak. Studie prokázala protektivní účinky fenofibrátu na rozvoj diabetické retinopatie. U pacientů léčených fenofibrátem se výrazně snížila potřeba první laserové terapie pro diabetickou makulopatii o 31 % ( $p = 0,002$ ), pro proliferativní formu DR o 30 % ( $p = 0,015$ ) a celkově o 31 % ( $p = 0,0002$ ). Užití laseru per se se snížilo o 37 % ( $p = 0,0002$ ), pro makulopatii o 36 % ( $p = 0,003$ ), pro proliferativní retinopatii celkově o 38 % ( $p = 0,009$ ), a dokonce o 49 % ( $p = 0,0003$ ) u pacientů, kteří na počátku studie neměli známky DR! Celkově byla progres DR zpomalena v 79 % případů. Zajímavé je, že nebyla prokázána žádná přímá souvislost mezi ovlivněním lipidogramu a ovlivněním retinopatie. To svědčí o nyní již prokázaném nelipidovém mechanismu působení fibrátů na DR. Je to především jejich protizánětlivá a antioxidační aktivita, inhibice adhezních molekul, prevence endoteliální apoptózy prevence porušení hematookulární bariéry a v experimentu dokázaný sítnicový neuroprotektivní efekt<sup>7,8,11,14</sup> (obr. 2). Lze tedy shrnout, že dlouhodobé užívání fenofibrátu u pacientů s diabetem 2. typu ve studii FIELD významnou měrou snížilo potřebu laserové léčby u DR i zpomalilo průběh onemocnění, ačkoliv mechanismus tohoto jevu nebyl v přímé korelaci s hodnotami lipidů v krvi nemocných. Studie potvrdila též obecně známý fakt, že vznik retinopatie koreluje s kompenzací diabetu a s krevním tlakem. Léčba fenofibrátem v této studii byla první velkou intervencí s přímým působením na lipidy, která pozitivně ovlivnila DR.<sup>15,16,20</sup>

Součástí studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) byla velká podskupina diabetiků 2. typu, u nichž byl sledován vliv těsné kompenzace glykémie, krevního tlaku a plazmatických koncentrací lipidů regulovaných hypolipidemií na DR (ACCORD EYE).<sup>2</sup> Z počtu 4 065 nemocných bylo v konečné fázi vyhodnoceno 2 856 pacientů. Tento počet

**STARLING ERNEST HENRY** (1866–1927) – britský fyziolog. Narodil se a vystudoval v Londýně, pracoval také řadu let v Německu a Francii. Jeho nejvýznamnějším spolupracovníkem byl sir William Maddock Bayliss. Zabýval se výměnou tekutiny mezi cévou a tkání a v této souvislosti formuloval (1896) Starlingovu hypotézu o rovnováze. Spolu s Baylissem objevili střevní peristaltiku. V roce 1902 izoloval a pojmenoval sekretin. V roce 1905 opět spolu s Baylissem definoval hormon jako působek vytvářený v endokrinních žlázách, přenášený krví do vzdálených oblastí těla, kde i v malé koncentraci je schopen ovlivnit funkci daného orgánu či tkáně. Věnoval se také studiu řízení srdeční činnosti, formuloval Frankův-Starlingův srdeční zákon (1915, upraveno 1919). Studoval funkci ledvin. Významnou odbornou literární prací byly *Principles of Human Physiology*. (zdroj informací: archiv redakce)

**Obr. 2: Současné názory na mechanismus účinku fibrátů**



ve srovnání s ostatními obdobnými studiemi lze považovat za dostatečný, i když propad počtu probandů je významný. Z oftalmologických hledisek jsou zvolené posuzovací parametry dle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) správné a v oftalmologii standardně používané. Příznivý vliv těsné kompenzace diabetu na DR v této studii jistě nebyl překvapením. Snížení progresy DR o 33 % ve skupině s intenzivní úpravou glykemie ( $HbA_{1c}$  7,3 %) oproti standardní léčbě ( $HbA_{1c}$  10,4 %) v relativně krátkém období čtyř let lze považovat za velmi významné a potvrzuje zásadní důležitost kompenzace diabetu jako prevence rozvoje DR. Lze také předpokládat, že by výsledek byl ještě lepší, kdyby studie trvala déle. Ostatně studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a následná studie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) u pacientů s diabetem 1. typu toto zjištění rovněž dokládají.

Nejzajímavější je ale významný vliv léčby fenofibrátem v kombinaci se simvastatinem na DR. Studie ACCORD přinesla povzbudivé výsledky. Skupina pacientů užívající fenofibrát v kombinaci se simvastatinem měla o 40 % nižší relativní riziko progresy DR než placebová skupina, zde ale ve shodě s poklesem hladiny triglyceridů. Naskytá otázka, proč studie FIELD neprokázala žádnou přímou souvislost mezi ovlivněním lipidogramu a retinopatií. Plausibilním vysvětlením je spojitost s výběrem pacientů studie ACCORD, kteří byli všichni před vstupem do studie léčeni statiny a následně randomizováni přidáním placebo či fenofibrátu, na rozdíl od studie FIELD, kde zařazení nemocní nesměli být léčeni statiny. Relativní vadou na kráse použití statinů je zvýšené riziko vzniku katarakty.

Tyto dvě velké studie prokázaly, že systémové podávání hypolipidemik snižuje riziko i progresi DR. Na základě tohoto výzkumu již v roce 2013 schválili v Austrálii podávání fenofibrátů v léčbě DR. Obdobně je užití fibrátů pro zpomalení progresy DR využíváno stále více i v USA.<sup>3,4,8,9,13,19</sup> Výsledky zjištěné ve studiích FIELD a ACCORD byly částečně verifikovány multivariační regresní analýzou v práci japonských autorů z roku 2021: Effects of fibrates on risk of development of diabetic re-

tinopathy in Japanese working age patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: a retrospective cohort study.<sup>6</sup>

## Závěr

I když existuje řada menších studií, které nepotvrzují jednoznačný léčebný potenciál hypolipidemik na DR, přikláníme se k vhodnosti použití fibrátů v prevenci a léčbě DR. Co je limitem jejich standardního využití je nedostatečný efekt pro snížení kardiovaskulárního rizika. Proto je vhodná kombinace fibrátů se statiny, u nichž se předpokládá také příznivý vliv na DR. Je třeba nezapomínat i na to, že i léčba hypertenze snižuje riziko vzniku a progresy DR. Dlouhodobé užívání fenofibrátu u pacientů s diabetem 2. typu ve studiích FIELD a ACCORD EYE, významnou měrou snížilo potřebu laserové léčby u diabetické retinopatie i zpomalilo její průběh. Mechanismus tohoto jevu u fibrátů není patrně přímým korelátem s hodnotami lipidů v krvi nemocných! Z mnoha dalších studií dále vyplývá, že dyslipidemie a hypertenze jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku i progresy DR. Hypolipidemická léčba fibráty v monoterapii i kombinaci fibrát/statin má příznivý vliv na vývoj DR, a to i v případě normálních hladin lipidů. Od probíhajících dalších studií očekáváme další potvrzení vztahu mezi i hyperlipidemií a diabetickou retinopatií.

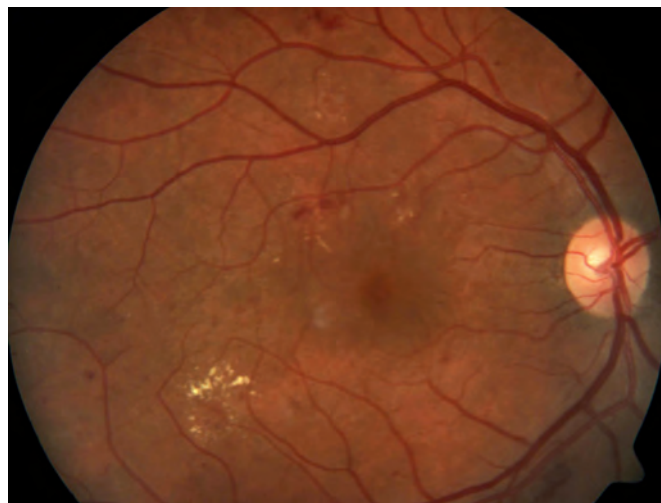
## Dva příklady předpokládaného působení hypolipidemik na diabetickou retinopatii.

### Kazuistika 1: Lipidový mechanismus účinku

Diabetik 1. typu dlouhodobě subkompenzovaný s vyššími hodnotami LDL-cholesterolu, triglyceridů, před a za rok po nasazení statinů.

Kompenzace diabetu a hypertenze nadále špatná, zlepšení lipidů téměř k normě.

**Obr. 3:** V oblasti celého zadního pólu sítnice tvrdá ložiska doprovázená krvácením



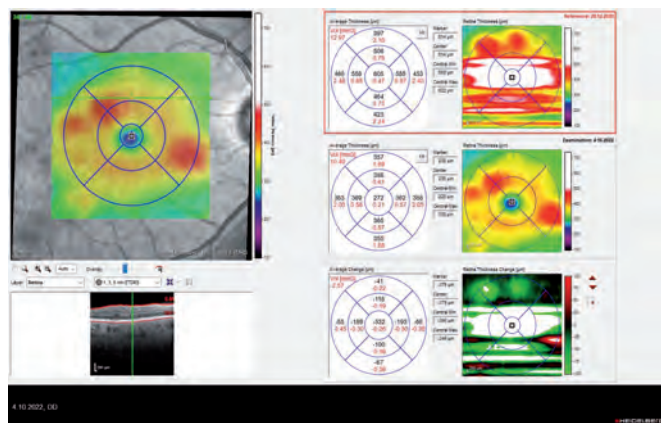
Zdroj obrázku: archiv autorů

**Obr. 4:** Tvrdá žlutavá lipoproteinová ložiska se prakticky vstřebala, stejně tak ustoupil i doprovázející edém v oblasti makuly



Zdroj obrázku: archiv autorů

**Obr. 5:** Optická koherenční tomografie (OCT) téhož pacienta dokládá i klinicky významný pokles edému sítnice na obou očích o 118 resp. 125  $\mu\text{m}$



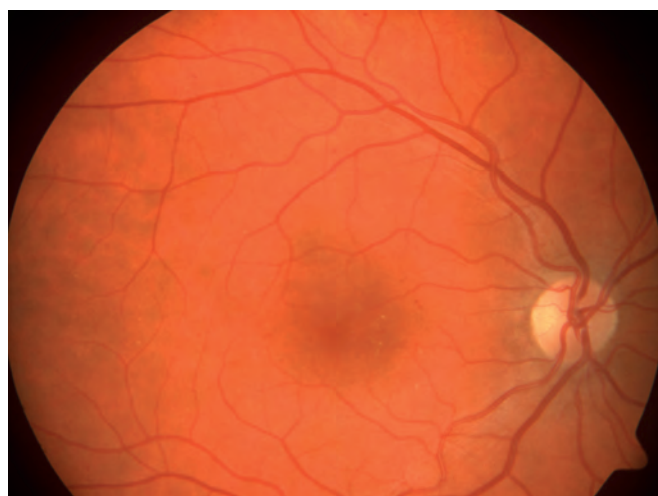
## Kazuistika 2: Nelipidový mechanismus účinku

Dle ETDRS klasický KSME indikovaný k laserové terapii (před anti-VEGF léčbou), kterou pacient odmítl. Dobře kompenzovaný diabetik.  $\text{HbA}_{1c}$  mezi 40 a 52 mmol/mol. Dobře korigovaná hypertenze, bez známek diabetického onemocnění ledvin, lipidy v normě. Terapie fenofibrátem (Lipanthyl) v dávce 200 mg 1x denně 1 rok.

**Obr. 6 a 7:** Úplná resorpce tvrdých žlutavých lipoproteinových exsudátů na sítnici



Zdroj obrázku: archiv autorů



Zdroj obrázku: archiv autorů

## Literatura

1. Keech, A. C., Mitchell, P., Summanen, P. A. et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 370, 9600: 1687–1697, 2007.
2. Chew, E. Y., Ambrosius, W. T., Dais, M. D. et al.; Accord Study Group; ACCORD Eye Stud Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363, 3: 233–244, 2010.
3. Busik, J. V. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy. *J Lipid Res* 62: 100017, Epub 2021.
4. Vail, D., Callaway, N.F., Ludwig, C. A. et al. Lipid-lowering medications are associated with lower risk of retinopathy and ophthalmic interventions among United States patients with diabetes. *Am J Ophthalmol* 207: 378–384, 2019.

5. Morein, J., Uvarov, A., Spaic, T et al. Low prevalence of fibrate use in adults with type 1 and type 2 diabetes and established diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 56, 6: 394–395, 2021.
6. Akimoto, H., Takahashi, Y., Asaia, S. Effects of fibrates on risk of development of diabetic retinopathy in Japanese working age patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: a retrospective cohort study. *Yakugaku Zasshi* 141, 5: 761–769, 2021.
7. Modjtahedi, B. S., Bose, N., Papakostas, T. D. et al. Lipids and diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 31,1–2: 10–18, 2016.
8. Kawasaki, R., Konta, T., Nishida, K. Diabetes lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab* 20, 10: 2351–2360, 2018.
9. VanderBeek, B. L., Bavinger, J. C., Yu, Y. Fenofibrate and statin use and the risk of progression to vision threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60, Abstract Issue 9: 1083, 2019.
10. Chatziralli, I. P. The role of glycemic control and variability in diabetic retinopathy. *Diabetes Ther* 9, 1: 431–434, 2018.
11. Ilyina, Y., Bezditko, P., Mohamed, A. S. et al. Statins and fibrates as the treatment of nonproliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Spektrum Augenheilkd* 30: 111–116, 2016.
12. Jeng, C.-J., Hsieh, Y.-T., Yang, C.-M. et al. Diabetic Retinopathy in patients with dyslipidemia: development and progression. *Ophthalmol Retina* 2, 1: 38–45, 2018.
13. Jenkins, A. J., Grant, M. B., Busik, J. V. Lipids, hyperreflective crystalline deposits and diabetic retinopathy: potential systemic and retinal-specific effect of lipid-lowering therapies. *Diabetologia* 65, 4: 587–603, 2022.
14. Mozetic, V., Gomes Freitas, C., Riera, R. Statins and fibrates for diabetic retinopathy: protocol for a systematic review. *JMIR Res Protoc* 6, 2: e30, 2017.
15. Knickelbein, J. E., Abbott, A.B., Chew, E.Y. Fenofibrate and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 16, 10: 90, 2016.
16. Lin, Y.-C., Chen, Y.-C., Horng, J.-T., Chen, J.-M. Association of fenofibrate and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: A population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicina (Kaunas)* 56, 8: 385, 2020.
17. Chou, Y., Ma, J., Su, X., Zhong, Y. Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy. *Lipids Health Dis* 19, 1: 241, 2020.
18. Mozetic, V., Leonel, L., Pacheco, R. L. et al. Reporting quality and adherence of randomized controlled trials about statins and/or fibrates for diabetic retinopathy to the CONSORT checklist. *Trials* 20, 1: 729, 2019.
19. Mozetic, V., Pacheco, L. R., Latorraca, C. O. C., Riera, R. Statins and/or fibrates for diabetic retinopathy: a systematic review and meta analysis. *Diabetol Metab Syndr* 11: 92, eCollection 2019.
20. Ioannidou, E., Tseriotis, V.-S., Tziomalos, K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 8, 1: 1–6, 2017.
21. Chou, Y., Ma, J., Su, X., Zhong, Y. Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy. *Lipids Health Dis* 19, 1: 241, 2020.

DOC. MUDR. TOMÁŠ SOSNA, CSc.  
Centrum diabetologie IKEM  
Videňská 1958  
140 21 Praha 4

## anotace



MUDr. Helena Vávrová

# Diagnostika a léčba poruch štítné žlázy u dětí Otázky, odpovědi a příběhy dětí

Štítná žláza ovlivňuje vývoj dítěte jak prenatálně, tak postnatálně. Hormony štítné žlázy jsou nezbytné po celý život. U dětí mají nezastupitelnou úlohu v mentálním vývoji a růstu. Včasná diagnostika poruchy umožní dítěti zcela přiměřený růst a vývoj. Opožděná diagnostika pak může způsobit ireparabilní poškození a dítě tak nikdy nenaplní svůj intelektuální a růstový potenciál. Úloha praktického dětského lékaře je v tomto ohledu nenahraditelná. Zná dítě, zná jeho rodinu. Právě jim je určena nejnovější kniha známé moravské autorky, endokrinoložky oceněné cenou doc. Kopeckého za celoživotní přínos dětské endokrinologii.

A5, 150 stran, ISBN 978-80-87969-62-5.  
Vyjde v lednu 2023 v Nakladatelství GEUM

# Agonisté receptoru pro GLP-1: neobyčejně účinná prevence cévních mozkových příhod diabetiků

Milan Kvapil

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

## Souhrn

Cévní mozkové příhody (CMP) stojí přibližně za jednou třetinou úmrtí kardiovaskulární etiologie. Rizikových faktorů CMP je více, ale za nejvýznamnější považujeme hypertenzi, aterosklerózu a jejich společného jmenovatele diabetes mellitus. Podle diabetologického registru byly v roce 2017 CMP častější příčinou smrti (7,7 %) než srdeční selhání (4,7 %), celkově byly čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí diabetiků. Přes diferencované statistické ne/významnosti ve studiích kardiovaskulární bezpečnosti hodnotících léčbu agonisty receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA) jsou ve všech krom jediné jasné pozitivní trendy ke snížení rizika CMP. Recentní metaanalýza ukázala snížení relativního rizika o 23 % (HR 0,85; CI 0,77 to 0,94). Metaanalýza zahrnující pacienty pouze v primární prevenci na asijské populaci prokázala, že největší efekt terapie GLP-1RA se projevil u pacientů, u nichž byla terapie vedena déle než 251 dnů (snížení rizika riziko hospitalizace pro CMP o 78 % (!) (HR 0,28 [95 % CI 0,11–0,71];  $p = 0,0031$ ). Tyto výsledky upozorňují na možnost zintenzivnění prevence CMP v populaci pacientů s diabetem prostřednictvím dlouhodobé terapie GLP-1RA.

## Summary

### GLP-1 receptor agonists: eminently effective prevention of cerebrovascular events in diabetics

Cerebrovascular events account for approximately one third of deaths of cardiovascular aetiology. There are several risk factors of cerebrovascular events, but the most significant ones are considered to be hypertension, atherosclerosis, and their common denominator diabetes mellitus. According to the diabetes registry, in 2017, cerebrovascular events were a more frequent cause of death (7.7%) than heart failure (4.7%), and overall the fourth most frequent cause of death in diabetics. Despite differential statistical non-/significance in the cardiovascular safety studies evaluating GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) treatment, there are clear positive trends toward reduced risk of cerebrovascular events in all but one. A recent meta-analysis showed a relative risk reduction by 23% (HR 0.85, CI 0.77 to 0.94). A meta-analysis including patients only in primary prevention in Asian population demonstrated that the greatest effect of GLP-1RA therapy was seen in patients in whom therapy was conducted for more than 251 days (reduction in the risk of hospitalization for cerebrovascular events by 78% (HR 0.28 [95% CI 0.11 to 0.71];  $p=0.0031$ ). These results highlight the possibility of intensifying prevention of cerebrovascular events in the diabetic patient population through long-term GLP-1RA therapy.

## Klíčová slova

- agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA)
- cévní mozkvé příhody

## Keywords

- GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA)
- cerebrovascular events

## Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou přibližně v jedné třetině příčinou úmrtí kardiovaskulární etiologie. Rizikových faktorů CMP je mnoho, položíme-li stranou embolizační etiologii u nemocných s fibrilací síní, je to zejména hypertenze (jakékoliv

etiologie) a ateroskleróza (přesvědčivý pozitivní přínos terapie statiny)<sup>1</sup> a společný jmenovatel diabetes mellitus.

Účinná prevence CMP prostřednictvím terapie antihipertenzivy byl první velký úspěch farmakologické intervence kardiovaskulárních onemocnění. Protože se datuje do doby před 50 lety, je současná situace vnímána jako samozřejmost. Po pe-

riodě vývoje a implementace nových antihypertenziv byla řešena ideální cílová hodnota pro terapii. V kontextu tohoto úsilí považují za symptom nedocení závažnosti problematiky opomíjení přínosu studie ACCORD.<sup>2</sup> Byla to poslední velká studie, ve které se autoři pokusili prokázat celkem samozřejmou věc, a to prospěšnost normalizace krevního tlaku (cílová hodnota v intervenované větvi 120/80 mmHg). Patrně mylná představa, že hypertenze sama o sobě stojí etiologicky za většinou infarktů myokardu, vedla k závěru, že tento přísný terapeutický cíl (< 120/80 mmHg) není smysluplný, protože neovlivnil významně sdružený kardiovaskulární endpoint (MACE; úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP). Statisticky významné snížení rizika CMP bylo odsunuto do zapomnění s tím, že převažují nežádoucí účinky (hypotenze). I naše standardy ČDS ČLS JEP, které jsou (na současné poměry) velmi imunní proti aktuálně převažujícím ideologickým názorům, uvádějí jako cílový krevní tlak (TK) pro pacienty s diabetem 2. typu (DM 2. typu) nižší než pouze 130/80 mmHg. V citované studii byl průměrný TK skutečně po většinu doby sledování v jednotlivých větvích stabilně diferencovaný, po roce byl střední TK 119,3 mmHg a 133,5 mmHg. Výsledkem bylo významné snížení rizika CMP o 41 % (!). Roční incidence CMP byla 0,32 % a 0,53 % (poměr rizik(HR) 0,59; 95% interval spolehlivosti (CI) 0,39–0,89;  $p = 0,01$ ). Rozdíl byl statisticky významný pro fatální i nefatální příhody. V intenzivně intervenované větvi byla diagnostikována CMP 36× a v „konzervativně“ léčené větvi se manifestovala CMP v 62 případech. Podle přehledu závažných nežádoucích účinků lze soudit, že většina z nich byla způsobena přímo terapeutickými skupinami antihypertenziv, kterým by se dalo při pečlivější indikační rozvaze předejít (bradykardie – beta-blokátory, hyperkalemie – ACEi). Největší část rozdílu připadla na hypotenzi (patrně bez závažných následků). Podle mého názoru jediný relevantní a zřetelný závažný nežádoucí účinek byl častější výskyt synkop (12 proti 5,  $p = 0,1$ ). Nežádoucí účinky se neprojevovaly ani v mortalitě, ani ve výskytu terminálního selhání ledvin.

Pro pochopení významu prevence CMP resp. jejich následků považují za velmi důležitý aspekt obvyklého průběhu **po** akutní CMP. Ve většině případů pacient, pokud přežije, odchází z nemocnice s motorickým deficitem, který zásadně ovlivňuje kvalitu jeho života (s dopadem na blízké okolí), schopnost sám o sebe pečovat a často je nutná sociální péče či dlouhodobá hospitalizace na lůžku následné péče. Toto vše výrazně zvyšuje i negativní dopady ekonomické. Nemám k dispozici přesná statistická čísla, ale z osobního pozorování mohu oprávněně předpokládat, že většina hospitalizovaných pro akutní infarkt (pokud se dostavili včas) nebo pro akutní dekompenzaci kardiální se mohou vrátit v relativně dobrém zdravotním stavu zpět do svého života. Tento předpoklad je v přímém kontrastu s aktuální mírou pozornosti, která je věnována účinku nových antidiabetik zejména na riziko manifestace obou příhod s pozorností, která je věnována v odborném (diabetologickém) tisku právě možnosti prevence CMP. I z tohoto důvodu považují za základní východisko k dalším úvahám porovnání reálné statistické významnosti mortality v důsledku CMP nebo srdečního selhání a prevalenci těchto diagnóz u pacientů s diabetem.

## CMP jako častější příčina smrti u diabetiků než srdeční selhání

V roce 2016 byla diagnóza cévní onemocnění mozku (MKN; I60–I69) uvedena u 9,3 % pacientů a srdeční selhání (MKN-10; I50) u 5,5 %. Zdroj dat: NRHVS 2016; *pacienti se záznamem potvrzujícím DM v roce 2016* ( $N = 970\,450$ ).

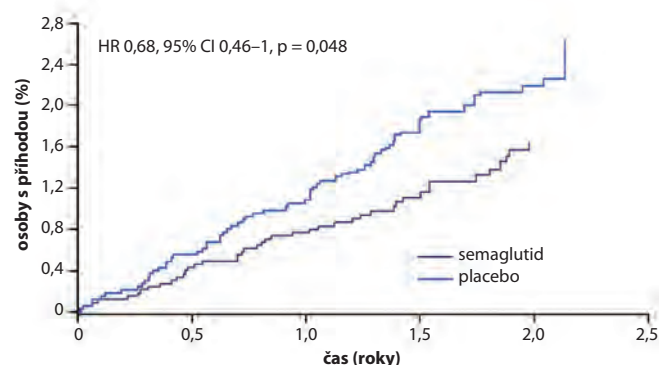
Data z registru uvádějí, že v roce 2017 byly CMP (bez rozlišení) častější příčinou smrti (7,7 %) než srdeční selhání (4,7 %). Zdroj dat: LPZ 2017 + NRHVS 2015–2017; *osoby zemřelé z libovolné příčiny v roce 2017 se záznamem potvrzujícím DM;  $n = 35\,943$ ; 100 % = osoby zemřelé v roce 2017 se záznamem v NRHVS potvrzujícím DM.*

V roce 2021 byl podíl selhání srdce příčinou úmrtí prakticky stejný (4,8 %). Covid-19 se podílel jistě na relativním poklesu úmrtí na CMP (4,9 %), neboť byl vlastní příčinou úmrtí u rizikových osob. V roce 2017 byly CMP čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí, v roce 2021 se dostal na první místo covid-19, CMP tak tvoří pátou nejčastější příčinu smrti diabetiků, srdeční selhání je na šestém místě.

## Prevence cévních mozkových příhod prostřednictvím agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA): kriticky důležité výsledky studií kardiovaskulární bezpečnosti

Pro rozdílnost populací je obtížné přímé srovnání jednotlivých GLP-1RA, proto jsem připravil souhrnnou tabulku (tab. 1). Lepší orientaci podávají metaanalýzy. Recentní potvrzuje snížení rizika CMP o statisticky významných 15 %.<sup>10</sup> Podrobnější vzhled do potenciálu této terapie jako preventivní intervence snižující riziko CMP nabízí poolovaná analýza studií se semaglutidem.<sup>11</sup> Aktivní terapie semaglutidem neovlivnila riziko CMP vzniklé v korelaci s přítomnou fibrilací síní. Naopak, dominantní efekt byl zjištěn u CMP způsobených tzv. uzavřením drobných arterií, což je klinický korelát specifické komplikace diabetu (mikrovaskulární komplikace), kterou lze dobře rozpoznat pomocí CT. Další důležitý parametr, který definuje vý-

**Obr. 1:** Čas do manifestace první CMP ve skupině léčených semaglutidem proti placebu



Tab. 1: Přehled efektu GLP-1RA na snížení rizika CMP ve studiích hodnotících kardiovaskulární bezpečnost<sup>3-12</sup>

| Studie                                        | Účinná látka     | Poměr rizik (HR) a interval spolehlivosti (CI) | P         | poznámka                |
|-----------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------|-----------|-------------------------|
| REWIND                                        | dulaglutid       | HR 0,76<br>(95% CI 0,61–0,95)                  | p = 0,017 |                         |
| SUSTAIN 6                                     | semaglutid s. c. | HR 0,61<br>(95% CI, 0,38–0,99)                 | p = 0,04  |                         |
| PIONEER 6                                     | semaglutid p. o. | HR 0,74; 95%<br>(95% CI 0,35 to 1,57)          | ns        | trend pozitivní         |
| LEADER                                        | liraglutid       | HR 0,89<br>(95% CI, 0,72–1,11)                 | ns        | trend pozitivní         |
| HARMONY                                       | albiglutid       | HR 0,86<br>(95% CI 0,66–1,14)                  | ns        | trend pozitivní         |
| EXSCEL                                        | exenatid QW      | HR 0,86<br>(95% CI 0,70–1,07)                  | ns        | trend pozitivní         |
| ELIXA                                         | lixisenatid      | HR 1,12<br>(CI 95% 0,79–1,58)                  | ns        | fatální a nefatální CMP |
| Metaanalýza                                   |                  | HR 0,85<br>(CI 0,77 to 0,94)                   | p = 0,001 | fatální a nefatální CMP |
| Poolovaná analýza<br>PIONEER 6<br>a SUSTAIN 6 | semaglutid       | HR 0,68<br>(CI 95% 0,46–1,00)                  | p = 0,048 | jakákoliv první CMP     |

znamnost preventivní intervence, nabízí opět recentní metaanalýza, v níž bylo prokázáno, že největší efekt terapie GLP-1RA se projevil u pacientů, u nichž byla terapie vedena déle než 251 dnů.<sup>12</sup> V této podskupině **snížila léčba GLP-1RA riziko hospitalizace pro CMP o 78 % (!)** (HR 0,28 [95% CI 0,11–0,71]; p = 0,0031). Limitem této studie pro naši populaci je skutečnost, že zahrnovala pouze Asiaty. Naopak zásadní je skutečnost, že se jednalo o pacienty v primární prevenci, tedy bez známé anamnézy kardiovaskulárního onemocnění.

## Co je třeba?

CMP jsou kritickou komplikací diabetu ze všech úhlů pohledu. Myslím, že došel čas k implementaci všech možností snížení prevalence i incidence. Níže si dovoluji navrhnout několik relativně jednoduchých nenáročných postupů.

1. EKG každoročně u všech pacientů s DM 2. typu. Cíl: Identifikace všech nemocných s fibrilací síní a následná trvalá antikoagulační terapie.
2. Intenzivní podpora ze strany odborné společnosti dosahování cílových hodnot TK. Cíl: Osvěžení obecných znalostí přínosu této terapie pro prevenci CMP.
3. Propracování „návodu“ k identifikaci nejrizikovějších skupin nemocných a akcentací intenzivní prevence a rozpoznání rizik nežádoucích účinků terapie. Cíl: Stratifikace rizika CMP a individualizace přístupu s cílem optimalizovat efektivitu postupu a minimalizaci rizik léčby.
4. Důsledná terapie hypolipidemiky se snahou dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu nejméně u 80 % pacientů.

Cíl: Využití potenciálu zejména statinů, jelikož z doposud dostupných dat je zřejmé, že většina pacientů cílových hodnot nedosahuje.

5. Připravit jednotlivé postupy pro prevenci a léčbu komplikací specifických (mikrovaskulárních), infarktu myokardu, CMP, srdečního selhání a CKD. Cíl: Implementovat do praxe způsoby komplexní intervence se zohledněním reálného přínosu jednotlivých intervencí.
6. Související s předchozím bodem je kvantifikace z dat Diabetologického registru definujících množiny pacientů, kteří jsou ohroženi jednotlivými zmíněnými kardiovaskulárními komplikacemi, případně jejich kombinacemi s následnou analýzou cílenou na popis profilu typicky rizikového pacienta pro CMP. Cíl: Zlepšení možnosti pro aplikaci personalizované medicíny.
7. Navázat intenzivní spolupráci s neurology. Cíl: Mezioborová spolupráce jistě zlepší výsledky všech snah o zlepšení prevence CMP.
8. Častější využívání možností duplexní ultrasonografie (DUS) karotid. Cíl: Včasné odhalení vysoce rizikových pacientů.
9. Prosadit vnímání kognitivního deficitu/demence jako jedné z typických specifických (mikrovaskulárních) komplikací diabetu. Cíl: Přestože souvisí s tématem pouze nepřímo, lze využít aktuálních možností diagnostiky pro identifikaci vysoce rizikových pacientů pro CMP.
10. V neposlední řadě považuji za vhodné připravit „mediální kampaň“ pro laickou veřejnost, pozitivně naladěnou, cílenou zejména na pravidelné preventivní kontroly TK, domácí měření TK a cílové hodnoty TK.

---

## Závěr

Předmětem předkládaného textu není rozbor možných etiopatogenetických efektů terapie GLP-1RA, ale podněcení diskuse o možnostech plného využití potenciálu této farmakologické skupiny. Výsledky klinických studií jsou impresivní, se zřetelem k závažnosti problematiky CMP z hlediska epidemiologického soudím, že nazrála doba k intenzivní diskusi. Byl bych velmi rád, kdyby efektem byla iniciace specifických opatření, propagace problematiky, a možná i „malého doporučeného postupu“ (třeba ve formě „position statement“) s možným výsledkem snížení incidence tak závažné komplikace, jako je CMP.

## Literatura

1. Collins, R., Armitage, J., Parish, S. et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361, 9374: 2005–2016, 2003.
2. Cushman, W. C., Evans, G. W., Byington, R. P. et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362, 17: 1575–1585, 2010.
3. 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.
4. 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.
5. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
6. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.
7. Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S. et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392, 10157: 1519–1529, 2018.
8. Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J. et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377, 13: 1228–1239, 2017.
9. Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R. et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373, 23: 2247–2257, 2015.
10. Qin, J., Song, L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord* 22, 1: 125, 2022.
11. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A. et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: Post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 53, 9: 2749–2757, 2022.
12. Yang, Y. S., Chen, H. H., Huang, Ch. N. et al. GLP-1RAs for ischemic stroke prevention in patients with type 2 diabetes without established atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 45, 5: 1184–1192, 2022.
13. Diabetes mellitus. Zdravotní péče v datech NRHZS. ÚZIS, IBA, 2017. (online: <https://www.ceskenovinky1.eu/wp-content/uploads/2019/01/DA%C4%8CR-Diabetes-v-%C4%8D%C3%ADslech.pdf>)

---

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

---

---

# Sportovní aktivity a bezpečnost inzulinoterapie s bazálním inzulinovým analogem 2. generace

Sylva Kheirová

Diabetologická ambulance, Brno

## Souhrn

V této kazuistice je prezentována situace z běžné denní praxe, kdy se většina našich pacientů nepravidelně a neplánovaně věnuje pohybovým aktivitám. Opakovaně jsou edukováni, jak případně řešit a upravit dietní režim a inzulinoterapii. Bohužel řada z nich toto neřeší nebo zapomene na rizika snížené glykemie během nebo po sportovní aktivitě. Proto je na místě využít bezpečnější inzulinová analoga 2. generace s benefitem titrace a flexibility v čase a dosáhnout tak významného úbytku hypoglykemizujících atak, které limitují v denním režimu.

## Summary

### Sports activities and safety of insulin therapy with a second generation basal insulin analogue

This case report presents a situation from normal daily practice as the manner in which most of our patients engage in physical activities is irregular and unplanned. They are repeatedly educated on how to handle and adjust the diet and insulin therapy, if necessary. Unfortunately, many of them do not address this issue at all or forget about the risks of reduced glycaemia during or after sports activity. Therefore, in this case scenario, it is appropriate to use second generation insulin analogues, which are safer and offer the benefit of titration as well as time flexibility. This helps achieve a significant decrease in hypoglycaemic attacks that limit the daily regimen.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inzulinoterapie
- fyzická aktivita
- inzulin glargin

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insulin therapy
- physical activity
- insulin glargine

---

## Úvod

Pohybová aktivita je jednou z přirozeností člověka, pravidelná fyzická aktivita u diabetiků 1. a 2. typu je jedním z pilířů léčby diabetes mellitus. Rizikem zůstává hypoglykemie, která limituje a je překážkou aktivního přístupu pacienta k pohybové aktivitě.

Většinou se v našich ordinacích setkáváme s tím, že velká řada našich pacientů má nedostatek pohybu z mnoha důvodů. V životním stylu převažuje sedavý způsob zaměstnání, mnozí tráví hodiny času za volantem aut, u starších pacientů převažují komorbidity, které limitují i při běžných denních fyzických aktivitách, ale také v neposlední řadě je to i určitá pohodlnost s nezájmem vyvíjet vůbec nějakou fyzickou aktivitu spojenou často s přejídáním. S tímto se vyvinul i nový pojem tzv. „gauching“, který bývá u některých pacientů celodenní náplní. Nedostatek pohybu není jen problém diabetiků, ale troufám si říct i celé vyspělé společnosti 21. století.

## Kazuistika

Pro kazuistiku jsem vybrala pacienta, kterým je 40letý muž, svobodný, bezdětný, má diagnózu diabetes mellitus (DM) 2. typu od svých 24 let (od roku 2006), kdy skokově přibral během jednoho roku (poté co přišel o práci) asi 25–30 kg. Má středoškolské (SŠ) vzdělání ekonomického směru, byl zaměstnán v marketingu potravinářské firmy. V rodině se vyskytuje DM 2. typu u matky, otce a také u všech prarodičů, všichni jsou léčeni perorálními antidiabetiky (PAD), prozatím bez kardiovaskulárních (KV) komplikací. Do naší ambulance poprvé přišel v roce 2015, kdy byl bez jakékoliv trvalé medikace, s dekompenzací diabetu provázenou polyurií, polydipsií, hubnutím, poklesem krevního tlaku (TK) s příznaky dehydratace. Z anamnézy jsme se dozvěděli, že pro neuspokojivou kompenzaci DM mu byl již v roce 2013 navržen režim inzulinoterapie ke stávající kombinací terapii PAD (metformin + gliptin + glipepid). Toto bylo pro našeho pacienta zcela nepřijatelné, dis-

penzární péči přerušil a následně doporučenou medikaci PAD vysadil. Z dalších anamnestických dat uvedl, že je sledován v psychiatrické ambulanci pro polymorfní psychotickou poruchu se symptomy schizofrenie, stále dochází na pravidelné kontroly a nastavenou medikaci užívá (olanzapin 15 mg 0-0-1 + citalopram 20 mg 1-0-0). Pobírá plný invalidní důchod a žije s rodiči. Největší strach má z hospitalizace a také, že si nezvládne aplikovat inzulín.

## Vstupní data

Při vyšetření byla zjištěna tato vstupní data: hmotnost 86,3 kg (udával, že za poslední rok zhubl, ale neví přesně kolik, pravidelně se neváží), výška 182 cm, BMI 26,0 kg/m<sup>2</sup>, obvod pasu 94 cm, glykemie dvě hodiny po jídle 26,0 mmol/l, TK 143/103 mmHg, TF 98 reg. Dle laboratorního vyšetření glykemie nalačno (FPG) 15,88 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 111,0 mmol/mol, C-peptid nalačno 696 pmol/l – v normě, protilátky proti GAD, IA-2, ICA, GAD 65 – negativní, TSH 1,570 mU/l, fT4 17,0 pmol/l – v normě, urea 3,9 mmol/l, kreatinin 94 μmol/l, CKD-EPI 1,420 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, minerály – v normě, celkový cholesterol 7,93 mmol/l, triglyceridy 5,69 mmol/l, LDL-cholesterol 6,28 mmol/l, nonHDL-cholesterol 5,66 mmol/l, CH/HDL 6,5. Jaterní testy – ALT, AST, ALP, GMT – vše v normě, AMS, AMP, LPS – norma. Alb/U 26,5 mg/l, index: albumin/kreatinin 4,8, glukóza v moči 4, ketony stopově, bakterie 1 – hraniční nález, asymptomatický.

Vyšetření očního pozadí – nitrooční tlak v normě, opakující se záněty spojivek, ODS – nález *angiopathia retinae hypertonica* (antihypertenzivní medikaci pacient dosud nikdy nebral) a nově záchyt neproliferativní diabetické retinopatie (NPDR) (OD – ojedinělá tečkovitá hemoragie, OS – více hemoragií pod centrální krajinou), dle sdělení očního lékaře při posledním vyšetření, které měl naposledy v roce 2015, nebyl nález diabetické retinopatie.

Neurologické vyšetření prokázalo poruchu čítí na akrech obou dolních končetin (DKK), dle elektromyografie (EMG) ale nebyl prokázán nález polyneuropatie na DKK ani na horních končetinách (HKK).

EKG vyšetření – bez ložiskových a ischemických změn, bez arytmií, jen sklony k tachykardii, zjištěn inkompletní blok pravého Tawarova raménka (iRBB).

Cévní vyšetření – s nálezem incidentní periferní angiopatie cév DKK, bez stenóz, ultrazvukové vyšetření karotid v normě. UZ břicha – steatóza jater, jinak bez patologie.

U pacienta po dlouhé edukaci zahájena inzulinoterapie v intenzifikovaném režimu, 3× denně prandiální inzulinový analog inzulin lispro v předplněném peru, 1× denně dlouhodobý inzulinový analog 1. generace glargin (Lantus) v předplněném

peru SoloStar 20 U s.c. pro úvod empiricky s aktuální úpravou jednotlivých denních dávek dle selfmonitoringu, na který byl pacient zacvičen a opět dlouze edukován. Během 14 dnů pacient denně docházel na kontroly s glukometrem, s inzulinovými pery a nebyl v té době hospitalizován. Překonal strach z inzulinoterapie i z denního měření glykemií. Při každé návštěvě byl opakovaně edukován. Do trvalé medikace byl přidán rosuvastatin, perindopril s indapamidem a malá dávka beta-blokátoru – nebivololu, pro mírnou tachykardii v rozmezí 90–100/min.

Během roku pacient pečlivě docházel na kontroly, tělesnou hmotnost udržoval kolem 90 kg a jeho BMI byl 27,2 kg/m<sup>2</sup>.

Po postupném zlepšení kompenzace DM, kdy se ale stále hodnoty HbA<sub>1c</sub> pohybovaly nad 60,0 mmol/mol, byl přidán do kombinační léčby metformin a gliflozin, které byly tolerovány bez potíží. Pacient začal i s pravidelnou denní fyzickou aktivitou, která mu dle jeho sdělení začala přinášet radost do života, dobrou náladu i více klidu a vyrovnanosti. Oblíbil si cyklistiku, prodlužoval si trasy a postupně zvyšoval svoji kondici. Vše mělo blahodárný vliv na dlouhodobou kompenzaci, kdy hodnoty HbA<sub>1c</sub> začaly být i pod 53 mmol/mol, bohužel však za cenu hypoglykemií, které byly ale vždy lehké a on vše zvládl příjmem rychlých sacharidů. Proto mu byla nabídnuta změna inzulinoterapie na bazální inzulinový analog 2. generace glargin 300 U/ml (Toujeo). Po prvních dvou týdnech nedůvěry s nutností titrace dávky (postupná úprava dle ranních glykemií nalačno na 50 U s.c. ve 21 hodin) se již v dalších měsících žádná hypoglykemie nedostavila ani po zátěži. Podotýkám, že jeho cyklistické výjezdy jsou někdy nárazové i přes 50 km, nejsou s denní pravidelností, a náš pacient tuto dávku bazálního inzulinového analoga již neupravuje, protože jak říká, neví, kdy vyrazí zase na kolo. Ideální pro monitoring takových pacientů skýtá možnost FGM – FreeStyle Libre (naš pacient si toto z ekonomických důvodů zakoupit nemůže), proto se v posledních měsících otevírá možnost využití dalšího monitoringu pomocí CGM, který je pro naši praxi velkým pomocníkem, po zaškolení a schválení monitoringu alespoň 4× ročně zdravotní pojišťovnou. Naš pacient zatím toto ještě nevyužil.

V současné době pacient užívá inzulin lispro 200 U/ml v dávce 12-12-10 U s.c. a glargin 300 U/ml (Toujeo DoubleStar) v dávce 50 U s.c. ve 21 hodin, empagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg 1-0-1, další medikace zahrnuje rosuvastatin 10 mg 1× denně, nebivolol 5 mg ½ tbl. večer a perindopril 10 mg s indapamidem 2,5 mg ráno. Za poslední dva roky hodnoty TK srovnány v rozmezí 120–135/70–80 mmHg, TF v rozmezí 65–80 za min., tělesná hmotnost 87 kg, BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup>. Nález na očním pozadí stabilizován, s regresí nálezu, není porucha hlubokého ani povrchového čítí na akrech DKK, nejsou známky ischemické choroby dolních končetin – riziko rozvoje syndromu diabetické nohy (dle IWGDF 0) je velmi nízké, celkový cholesterol 3,45 mmol/l, triglyceridy 1,00 mmol/l, LDL-cholesterol 1,5 mmol/l, nonHDL-cholesterol 2,20 mmol/l, CH/HDL 2,7, hodnoty glykemií celodenně v rozmezí 4–12 mmol/l a hodnoty HbA<sub>1c</sub> 50–55 mmol/mol.

Pacient tedy prospíval z používání inzulinu glargin 300 U/ml (Toujeo), který v souladu s posledními výsledky studie ULTRAFLEXI-1<sup>1</sup> (ačkoli byla provedena se skupinami diabetiků

**TAWARA SUNAO** (1873–1952) – japonský patolog. Tawara se narodil v Aki a studoval na Císařské univerzitě v Tokiu. V letech 1903–1906 studoval patologii v Marburgu u Luwiga Aschoffa. Po návratu do Japonska pracoval na univerzitě Kyushu ve Fukuoce, zde získal v roce 1908 profesuru. Ve svých pracích se zabýval především studiem stavby srdce. Jeho jméno nese Tawarovo raménko, součást převodního srdečního systému, které zajišťuje vznik a převod vzruchu po srdečních oddílech. (zdroj informací: archiv redakce)

---

---

1. typu) poskytl další benefit kratšího času v hypoglykemii u pacientů s neplánovanou fyzickou aktivitou oproti inzulínu degludek v situaci, kdy dávky těchto inzulínů nebyly snižovány. I proto je z důvodu bezpečnosti výhodné nastavit pacienty, kteří mají jakoukoli pravidelnou či spontánní sportovní aktivitu, na bazální inzulínový analog 2. generace glargin 300 U/ml (Toujeo). Bezpečnou titrací a flexibilitou v čase lze dosahovat zlepšení kompenzace bez rizik hypoglykemií a lépe tak dosáhnout léčebného cíle.

## Závěr

Pravidelná pohybová aktivita je více než nutností k zachování kondice, zdraví, pozitivního myšlení, prevencí civilizačních chorob, a především motivuje jedince k lepší spolupráci. Cílem

je stále se zlepšovat, a tak intenzivně bránit vzniku a hlavně rozvoji pozdních komplikací diabetu.

## Literatura

1. Moser, O., Mueller, A., Aberer, F. et al. A comparison of insulin Glargine U300 and insulin Degludec around spontaneous exercise sessions in people with type 1 diabetes – The ULTRAFLEXI-1 Study. Diabetes 71, Supl. 1: 39-LB, 2022.

---

MUDR. SYLVA KHEIROVÁ  
Diabetologická ambulance  
Vinohrady 484/16  
639 00 Brno

---

# Deintenzifikace antidiabetické medikace s použitím fixní kombinace IDegLira u diabetes mellitus 2. typu

Denisa Janíčková Žďárská

Ústřední vojenská nemocnice, Praha

## Souhrn

Níže uvedená kazuistika prezentuje deintenzifikaci léčby diabetes mellitus 2. typu u kardiaka po bypassu léčeného intenzifikovaným inzulinovým režimem (IIT). Jeho metabolická kompenzace byla uspokojivá, ale spíše relativně. Vykazoval sice nízké hladiny HbA<sub>1c</sub>, nicméně s vysokou labilitou glykemií a značným množstvím reportovaných hypoglykemií (4 % času dle selfmonitoringu), což může při současně přítomném syndromu nerozpoznání hypoglykemie u kardiaka přinést závažné komplikace. Kompletně jsme vysadili prandiální inzulin, zahájili terapii fixní kombinací IDegLira s navýšením dávky metforminu. Na této terapii došlo k zásadnímu vyrovnaní glykemických profilů, hypoglykemie neměřil nemocný žádné, navíc mu tato léčba přináší jednoduchý režim v porovnání s IIT a přídavný kardiovaskulární benefit.

## Summary

### Deintensification of antidiabetic medication using the fixed combination IDegLira in type 2 diabetes mellitus

The case report below presents the deintensification of type 2 diabetes mellitus treatment in a post-bypass cardiac patient treated with the intensive insulin regimen (IIT). His metabolic compensation was satisfactory, but rather relatively so. Although he showed low HbA<sub>1c</sub> levels, he had high glycaemic lability and a considerable amount of reported hypoglycaemia (4% of the time according to self-monitoring), which can lead to serious complications in the case of a simultaneously present hypoglycaemia unawareness syndrome in a cardiac patient. We completely stopped prandial insulin therapy and initiated therapy with the fixed combination IDegLira with an increase in the dose of metformin. With this therapy, the glycaemic profiles were significantly balanced, and the patient did not experience any more hypoglycaemia. Moreover, this treatment provides the patient with a simple regimen compared to IIT and additional cardiovascular benefits.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- syndrom nerozpoznání hypoglykemie
- deintenzifikace léčby
- IDegLira

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- hypoglycaemia unawareness syndrome
- therapy deintensification
- IDegLira

## Úvod

Cílem léčby diabetes mellitus (DM) 2. typu je zvládnutí hyperglykemie, oddálení pozdních komplikací diabetu se zachováním kvality života. IIT a použití krátkodobého inzulinu jsou jednoznačnou indikací ke korekci akutní hyperglykemie, a to zejména při vystupňované katabolické reakci naznačující inzulinovou deficienci. Po stabilizaci toxického efektu hyperglykemie je třeba inzulinovou léčbu přehodnotit a pacienta převést na medikaci, která je v souladu s moderními doporučeními pro léčbu DM 2. typu.<sup>1</sup> To v praxi znamená převod na perorální antidiabetika (metformin!) s vysazením zejména prandiálního inzulinu, které se velmi dobře daří po implementaci GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1RA). Nicméně se tak vždy neděje

a řada nemocných zůstává na komplikovanějších inzulinových režimech (bazál-bolus, premixy) léta. Tato cesta s sebou nese řadu negativ jako nárůst tělesné hmotnosti, zvýšené riziko hypoglykemií, náročnost selfmonitoringu, zhoršení kvality života. Zařazení GLP-1RA do léčby tyto negativní dopady minimalizuje a navíc přináší přídavný kardiovaskulární benefit.<sup>2</sup> Dostupné studie demonstrují 55–60% úspěšnost deintenzifikace IIT po přidání GLP-1 RA.<sup>3,4</sup> Specifikují také faktory, které by mohly předurčit úspěšnost změny.

Predisponující faktory pro úspěšnou deintenzifikaci:

- kratší trvání DM
- nižší glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)
- nepřítomnost mikrovaskulárních komplikací
- nižší inzulinové dávky

Níže uvedená kazuistika prezentuje úspěšné přerušení léčby režimem bazál-bolus po náhradě fixní kombinací IDegLira (inzulínový analog degludek s GLP-1RA liraglutidem) s metforminem.

## Kazuistika

72letý nemocný je léčen pro DM 2. typu od roku 2010. Zpočátku na terapii perorálními antidiabetiky (PAD), v posledních sedmi letech aplikoval lispro (Humalog) 7-7-7 U, glargin (Lantus) 28 U ve 22 hodin, k tomu užíval metformin v dávce 1 000 mg/den. Měl přítomny pozdní orgánové komplikace, kde dominovalo makrovaskulární postižení prezentované ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Byl po opakovaných intervencích na koronárních tepnách, postižení vyústilo v roce 2021 k trojnásobnému aortokoronárnímu bypassu. Z dalších komplikací DM byl přítomen makulární edém, lehká polyneuropatie dolních končetin (DK), dále nutno upozornit na syndrom nerozpoznání hypoglykemie (Gold skóre 5, Clarkovo skóre 3). Současně byl sledován pro arteriální hypertenzi a dyslipidemii.

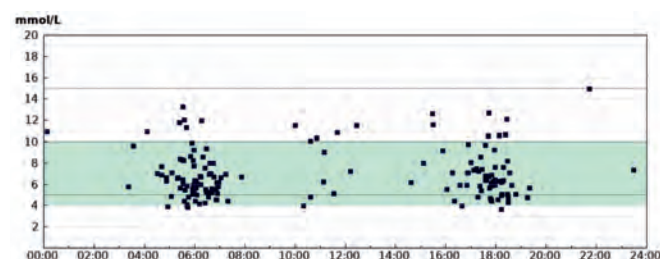
Konkomitanti medikace mimo antidiabetika: indapamid 2,5 mg 1-0-0, losartan 50 mg 1-0-1, alirokumab 150 mg 1× za 14 dní, lerkanidipin 20 mg 1-0-0, metoprolol sukcinát 25 mg 1-0-0, kyselina acetylsalicylová 100 mg 0-1-0.

### Vývoj glykovaného hemoglobinu (mmol/mol) v průběhu 5 let:

2018: 63 mmol/mol (březen)..59 mmol/mol (srpen)..64 mmol/mol (listopad)  
2019: 53 mmol/mol (květen)..54 mmol/mol (srpen)..61 mmol/mol (říjen)  
2020: 50 mmol/mol (červenec)  
2021: 56 mmol/mol (duben)..56 mmol/mol (srpen)..64 mmol/mol (prosinec)  
2022: 56 mmol/mol (únor)..60 mmol/mol (květen)..43 mmol/mol (červenec)..49 mmol/mol (říjen)

Na terapii lispro (Humalog) 7-7-7 U + glargin (Lantus) 28U + metformin 1 g/den byla zachycena labilita glykemií (směrodatná odchylka – SD 2,2 mmol/l), časté hypoglykemie (4 % času pod cílovou hodnotu). Jednalo se o dokumentované hypoglykemie při selfmonitoringu. U pacienta byl, jak řečeno dříve, přítomen syndrom nerozpoznání hypoglykemie. Při použití kontinuálního monitorování by jich mohlo být i více. Tento moment u velmi rizikového kardiaka jsem viděla jako zásadní. Cílem léčby zde není ani tak výše HbA<sub>1c</sub>, ale spíše absence hypoglykemií. V květnu 2022 jsme vysadili intenzifikovanou inzulinovou terapii (IIT) a zahájili léčbu preparátem Xultophy (liraglutid/inzulín degludek) v kombinaci s minimálně navýšenou dávkou metforminu a s postupnou titrací dávky. Průběh terapie a výsledků je demonstrován v tab. 1 a na obr. 1, 2, 3.

**Obr. 1: Hodnoty selfmonitoringu na kombinaci Humalog 7-7-7 U, Lantus 28 U, metformin 1 g/den**



Průměrná glykemie 6,9 mmol/l, SD 2,2 mmol/l, minimum 3,7 mmol/l, maximum 14,9 mmol

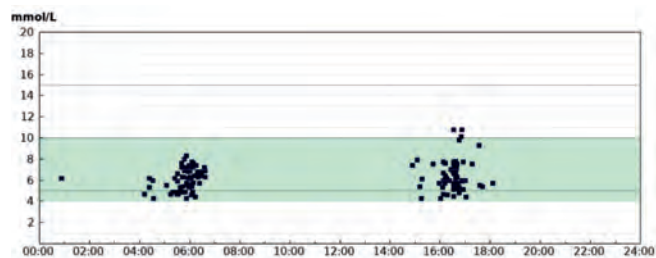
**CLARK LELAND C.** (1918–2005) – byl americký biochemik narozený v Rochesteru. Svou profesionální kariéru začal jako odborný asistent biochemie na své alma mater Antioch College, kde získal také titul Ph.D. v oboru biochemie a fyziologie. Od roku 1955 do roku 1958 působil jako vedoucí výzkumný pracovník v oboru pediatrie a chirurgie na univerzitě v Cincinnati. Roku 1962 vynalezl svůj první biosenzor. Tento muž je považován za „otce biosenzorů“ a moderního glukózového senzoru. Od roku 1968 zastával pozici profesora výzkumné pediatrie v Cincinnatijské dětské nemocnici a svou funkci opustil při odchodu do důchodu v roce 1991. (zdroj informací: archiv redakce)

**Tab.1: Průběh změny medikace a základních parametrů**

|                              | -3. měsíc                              | 0. měsíc (změna)                                            | 3. měsíc                                                    | 6. měsíc                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                              | únor 2022                              | květen 2022                                                 | červenec 2022                                               | říjen 2022                                                  |
| Antidiabetická léčba         | IIT 48 U/den<br>metformin 1 000 mg/den | Xultophy 22 jednotek<br>s titrací<br>metformin 1 500 mg/den | Xultophy 26 jednotek<br>s titrací<br>metformin 1 500 mg/den | Xultophy 24 jednotek<br>s titrací<br>metformin 1 500 mg/den |
| HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) | 56                                     | 60                                                          | 43                                                          | 49                                                          |
| Hmotnost (kg)                | 93                                     | 94                                                          | 86                                                          | 86                                                          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 28,7                                   | 29,0                                                        | 26,5                                                        | 26,5                                                        |
| TK (mmHg)                    | 168/89                                 | 159/79                                                      | 133/77                                                      | 130/76                                                      |

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; BMI – body mass index; TK – krevní tlak

**Obr. 2: Hodnoty selfmonitoiningu s preparátem Xultophy + metformin**



Průměrná glykemie 6,3 mmol/l, SD 1,3 mmol/l, minimum 4,0 mmol/l, maximum 11,2 mmol/l

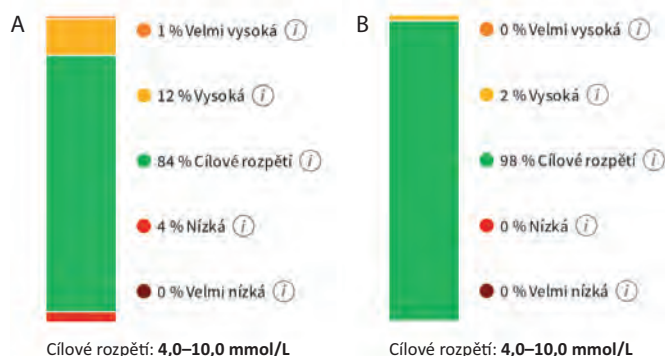
## Závěr

U nemocných s DM 2. typu, kteří mají režim bazál-bolus či premixované inzulíny, jejichž indikace vznikla před lety, je třeba zvážit přehodnocení terapie v souladu s moderními trendy. Jedná se zejména o vysazení prandiálního inzulínu po implementaci GLP-1RA pro své neskonalé benefity – snížení hmotnosti, redukce hypoglykemií, zjednodušení režimu, zlepšení kvality života a snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Uvedená kazuistika je toho zářným příkladem.

## Literatura

1. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 12: 1925–1966, 2022.
2. Mannucci, E., Dicembrini, I., Nreu, B., Monami, M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 22, 2: 203–211, 2020.

**Obr. 3: Srovnání času v cílovém pásmu (4–10 mmol/l) při terapii IIT + metformin (sloupec A) a při terapii Xultophy + metformin (sloupec B)**



3. Taybani, Z., Bótyik, B., Katkó, M., Gyimesi, A., Várkonyi, T. Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 10, 5: 1869–1878, 2019.
4. Price, H., Blüher, M., Prager, R. et al.; EXTRA study group. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab* 20, 4: 954–962, 2018.

DOC. MUDR. DENISA JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, PH.D.  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200  
162 00 Praha 6  
e-mail: janickovazdarska.denisa@uvn.cz

# Kompenzace diabetes mellitus 2. typu: je stále co zlepšovat

Alena Adamíková

Diabetologické centrum, KNTB a.s. Zlín

## Souhrn

Kazuistika prezentuje pacienta s diabetes mellitus 2. typu se solitární ledvinou a úskalí jeho kompenzace s využitím intenzifikovaného inzulínového režimu s inzulínovými analogy a kontinuálním monitorováním glykemií. Změnou bolusového analogu na ultrarychle působící inzulín lispro k jídlu se podařilo ještě posunout do lepších hodnot původně již velmi dobrou kompenzací s TIR (time in range) 90 %.

## Summary

### Type 2 diabetes control: there is always room for improvement

The case report presents a patient with type 2 diabetes mellitus with a solitary kidney and the difficulties of diabetes control using an intensified insulin regimen with insulin analogues and continuous glucose monitoring. It was possible to further improve the initially very good compensation with a TIR (Time In Range) of 90% by changing the bolus analogue to the fast-acting mealtime insulin lispro.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- postprandiální glykemie
- kontinuální monitorování
- rychle působící lispro k jídlu

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- postprandial glycaemia
- continuous glucose monitoring
- fast-acting mealtime insulin lispro

## Úvod

Time in range (TIR), čas v cílovém rozmezí získaný při kontinuálním monitorování glykemií, patří mezi nové parametry hodnocení kompenzace diabetu. Většině pacientů s diabetem 1. a 2. typu je doporučováno pohybovat se při kontinuálním monitorování glykemií 70 % a více procent času za dané sledované období v cílovém rozmezí 3,9–10 mmol/l a do 5 % pod cílovou hodnotou 3,9 mmol/l.<sup>1</sup> U rizikových a křehkých pacientů jsou cílová rozmezí volnější, nad 50 % v cílovém rozmezí 3,9–10 mmol/l a pod 1 % času ve sledovaném období pod 3,9 mmol/l.<sup>2</sup> Hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) používaná pro hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu má limitace ve zdravotním stavu pacienta zvláště při anemiích, hemoglobinopatiích, nedostatku železa, v graviditě i některých dalších stavech.<sup>3</sup> Intenzifikovaný inzulínový režim je léčba, kterou lze pomocí kontinuálního monitorování velmi efektivně kontrolovat. Ve studiích se prokázal i velmi úzký vztah TIR k výskytu mikrovaskulárních komplikací.<sup>4</sup>

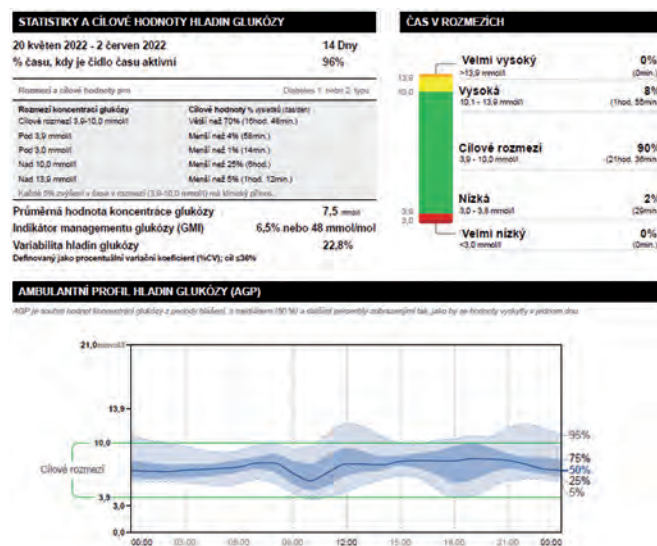
## Kazuistika

54letý pacient se léčí s diabetes mellitus 2. typu 21 roků od roku 2001. V osobní anamnéze měl stav po nefrektomii po autohavárii v 90. letech minulého století a dlouhodobou léčbu hypertenze. Diagnóza poruchy metabolismu sacharidů byla stanovena na základě glukózotolerančního testu 3. dubna 2001.

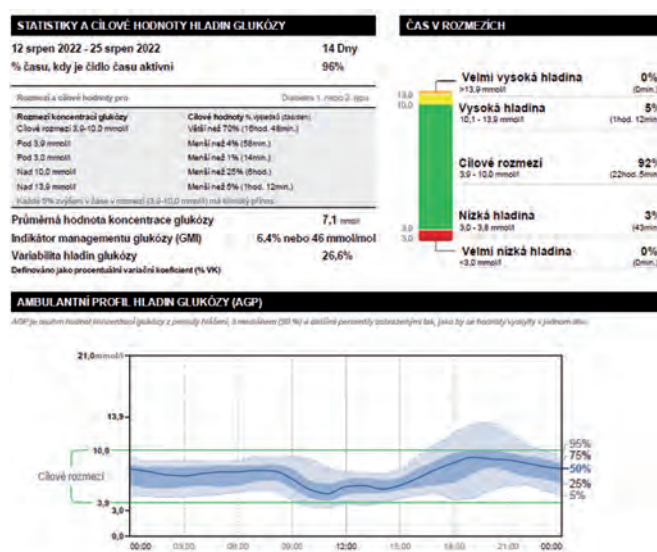
BMI při stanovení diagnózy byl 33,8 kg/m<sup>2</sup>. Metformin pro dyspeptické potíže netoleroval, přechodně byl léčen pioglitazinem, a to i v kombinaci s gliklazidem. V roce 2009 se spolupráce s pacientem značně zhoršila, měl řadu osobních problémů a nemedikoval pravidelně antidiabetika, což vedlo ke zhoršení parametrů krátkodobé i dlouhodobé kompenzace. Nalačno měl glykemie přes 12 mmol/l. Koncem roku byl pro dekompenzaci diabetu hospitalizován. Byl nastaven na intenzifikovaný inzulínový režim kombinující střednědobý inzulín ve dvou dávkách a krátkodobý humánní analog lispro k jídlu. Kompenzace diabetu nebyla uspokojivá – HbA<sub>1c</sub> 73 mmol/mol, pacient prováděl selfmonitoring jen velmi omezeně. Dávku inzulínu bylo nutno postupně navyšovat. Pro solitární ledvinu a řadu rizikových faktorů byl dlouhodobě sledován nefrologem. V roce 2018 byl pro neuspokojivou kompenzaci a hodnotu HbA<sub>1c</sub> 83 mmol/mol znovu hospitalizován, v intenzifikovaném inzulínovém režimu byl střednědobý inzulín vyměněn za bazální dlouhodobý analog glargin 100 U/ml. V roce 2015 byla stále vysoká hodnota HbA<sub>1c</sub> 70 mmol/mol, při stažení dat z glukometru se zjistilo, že se měřil jen 7× za měsíc. Opakovaně byl edukován o nutnosti selfmonitoringu a úpravách dávek. V roce 2016 pro poměrně vysokou spotřebu bolusů k jídlu i bazálního inzulínu byla provedena změna na lispro 200 U/ml a glargin 300 U/ml se snahou o lepší vstřebávání inzulínu a šetření podkoží. V roce 2018 absolvoval další hospitalizaci pro hyperglykemie při infektu se zdrojem v chronických bérceových vředech. V roce 2019 ještě před epidemií covid-19 infekce přišel s glykemickým profilem

8,6..9,4..5,7..6,0 mmol/l, ale HbA<sub>1c</sub> dosahoval dokonce 109 mmol/mol při dávce 27 jednotek inzulínu glargin 300 U/ml v bazálu a lispro 200 U/ml 14-10-8 jednotek v bolusech. Následně se na kontroly přestal dostavovat a až v prosinci 2020 telefonicky sdělil, že byl půl roku v nemocnici a má nastaveny dávky inzulínu glargin 24 jednotek a lispro 14-12-12 jednotek. Dle propouštěcích zpráv měl progredující erysipel s nutností discize v oblasti pravé nohy pro fluktuaci. Bral kombinace antibiotik. Došlo i progresi nálezu na solitární ledvině, s progresí renální insuficience, proteinurie byla již v pásmu nefrotických hodnot, kreatinin byl 119 µmol/l. Patologický nálezu v krevním obraze neměl. Dávka inzulínu byla postupně upravována. Ještě v březnu 2022 měl HbA<sub>1c</sub> 82 mmol/mol a nebyl si ani jistý, kolik vlastně aplikuje k jídlu bolusového inzulínu, snad kolem 20 jednotek ke každému jídlu. Znovu byl edukován, především bylo

**Obr. 1: Kontinuální monitorování pacienta s DM 2. typu**

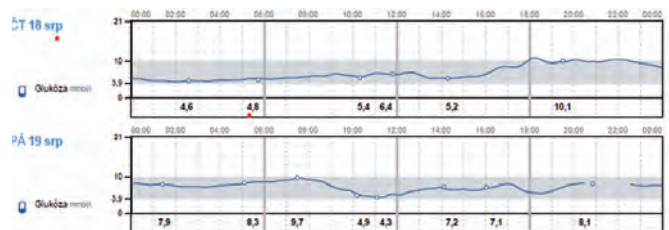


**Obr. 2: Kontinuální monitorování pacienta s DM 2. typu po změně léčby**



zdůrazňováno riziko progresu selhání ledvin při neuspokojivé kompenzaci diabetu. V květnu 2022 se HbA<sub>1c</sub> zlepšil na 64 mmol/mol. Pacienta jsme vybavili kontinuálním monitorováním FreeStyle Libre při dávkování inzulínového analogu glargin 300 U/ml večer 32 jednotek a lispro 200 U/ml 22-12-14 jednotek. Výstupy kontinuálního monitorování pacienta velmi motivovaly. Ve 14denním výstupu měl průměrnou glykemii 7,5 mmol/l, variační koeficient 22,8 %, čas v cílovém rozmezí (TIR) 90 %, 2 % hypoglykemií 3–3,9 mmol/l (obr. 1). Kontrolní hodnota HbA<sub>1c</sub> byla 62 mmol/mol. Vzhledem k mírným rezervám především v postprandiálních glykemiích jsme se rozhodli pokusit se ještě vylepšit kompenzaci změnou bolusového inzulínu za ultrarychlý analog lispro (Lyumjev). V kontrolním monitorování ubylo hyperglykemií a čas v cílovém rozmezí byl 92 % při prakticky stejném času pod cílovým rozmezím. Průměrná glykemie se zlepšila na 7,1 mmol/l, variační koeficient byl stále v cílovém rozmezí pod 36 % při dávkování 20-10-14 jednotek v bolusech a 34 jednotek v bazálním inzulínu (obr. 2). Hyperglykemie přetrvávaly hlavně kolem večere, což vedlo k úpravě dávky večerního bolusu (obr. 3).

**Obr. 3: Kontinuální monitorování pacienta po další úpravě léčby**



## Diskuse

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají často velmi kolísavou motivaci k dodržování režimových opatření i dosahování cílových hodnot kompenzace svého onemocnění, a to přes opakovanou edukaci zaměřenou na riziko vývoje a progresu pozdních diabetických komplikací. Pacient prodělal opakovanou edukaci stran selfmonitoringu a úpravy dávek inzulínu a stále měl parametr dlouhodobé kompenzace HbA<sub>1c</sub> v pásmu neuspokojivých hodnot. Teprve kontinuální monitorování pomocí FreeStyle Libre ovlivnilo pacienta natolik, že zlepšil kompenzaci a měl čas v cílovém rozmezí (time in range) 90 % mezi 3,9–10,0 mmol/l. I takto dobré výsledky je možné se pokusit zlepšit, a to především se zaměřením na to, co je u pacienta největší problém. V tomto případě se jednalo o postprandiální glykemie. Změna krátkodobého analogu na ultrarychle působící lispro k jídlu prakticky ve stejném dávkování vedla ještě k dalšímu zlepšení času v cílovém rozmezí. Navíc lze předpokládat, že zde má pacient největší rezervy. Časem je možné zase očekávat zhoršení motivace a bude třeba upravit dávkování bolusového inzulínu k jídlům (hlavně k večeri, jak ukazuje i kontrolní křivka monitorování), což ultrarychle působící inzulín lispro umožní.

## Závěr

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají velmi kolísavou motivaci ke zlepšení svého onemocnění. Využití kontinuálního monitorování může podstatně zlepšit jejich kompenzaci a také pomůže odhalit rezervy v terapii intenzifikovaným inzulínovým režimem. V kazuistice se jednalo o postprandiální glykemie, které zlepšilo použití ultrarychle působícího inzulínu lispro. Tím se ještě dále zlepšil čas v cílovém rozmezí a pacient dosáhl až 92 % v cílovém rozmezí mezi 3,9–10 mmol/l s nízkým výskytem hypoglykemických příhod a nízkým variačním koeficientem. Práce s inzulínem ve vztahu ke všem výsledkům, které lze získat z kontinuálního monitorování, je i pro pacienty s diabetem druhého typu zásadním postupem, který může ovlivnit prognózu vývoje pozdních komplikací.

## Literatura

1. Batellino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the

international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42, 8: 1593–1603, 2019.

2. Flekač, M. Time in range: nový parametr v diabetologii. *Vnitř Lék* 68, 5: 315–323, 2022.
3. Beck, R. W., Connor, C. G., Mullen, D. M. et al. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 40, 8: 994–999, 2017.
4. Rodbard, D. Glucose variability: a review of clinical applications and research developments. *Diabetes Technol Ther* 20, Supl. 2: s25–s215, 2018.

MUDr. ALENA ADAMÍKOVÁ, Ph.D.  
Diabetologické centrum, KNTB a.s. Zlín  
Havlíčkovo nábřeží 600  
762 75 Zlín

# VÝŽIVA VE ZDRAVÍ I NEMOCI

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.

VE SPOLUPRÁCI S PŘEDNÍ ČESKOU ODBORNICÍ  
NOVĚ POUZE NA

[WWW.KAZUISTIKY.CZ](http://WWW.KAZUISTIKY.CZ)



# Minikazuistika: příspěvek k pochopení limitů interpretace eGFR odhadnuté pomocí CKD-EPI

Milan Kvapil

Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol

## Úvod

Význam stanovení stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetiků se zvyšuje úměrně skutečnosti, jak se rozšiřují možnosti účinné terapeutické intervence, ta v současnosti prokazatelně snižuje rychlost progresu úbytku glomerulární filtrace, a tedy oddaluje přechod do „terminálního stadia“. Zabránění přechodu do ESRD (terminálního stadia renálního onemocnění, nověji užívaná zkratka korelující nové názvosloví ESKD – terminální stadium onemocnění ledvin) má zásadní dopad na nejen na kvalitu života pacienta (udržení života je možné pouze s využitím eliminačních metod), ale také na životní prognózu. Ještě v nedávných dobách bylo průměrné přežití pacientů s diabetem v chronickém hemodialyzačním programu okolo pěti let. S progredujícím snižováním glomerulární filtrace (GFR) a souběžně se zvyšující albuminurií se také zvyšuje pravděpodobnost závažné kardiovaskulární příhody, resp. úmrtí. Proto, se zjištěním pozitivního vlivu gliflozinů právě na progresi CKD, je nutné pravidelné vyšetřování parametrů, které umožní posoudit přítomnost či nepřítomnost snížené funkce ledvin případně efekt terapie.

Základní funkcí ledvin je detoxikace. K zabezpečení této funkce je třeba udržet dostatečnou glomerulární filtraci, což je objem ultrafiltrátu, který vzniká filtrací při průtoku krve glomeruly za časovou jednotku. GFR lze chápat také jako objem krve, který je za časovou jednotku očištěn od kompletně filtrovatelných sloučenin, které nejsou ani vylučovány ani vstřebávány v tubulech. GFR nelze zaměňovat s clearance („očišťováním“). Organismus se může zbavit látek i sekrecí v tubulech (v tomto případě by byla clearance vyšší než GFR). Oba procesy mohou, ale nemusí být totožné ve svém výsledku.

Z klinického hlediska je dostatečně validní vyšetření clearance kreatininu, která za běžných podmínek dost přesně koreluje s reálnou hodnotou glomerulární filtrace. Pro přesné stanovení clearance kreatininu je však zapotřebí přesný sběr moči (přesnost by měla být v řádu mililitrů/24 hodin)<sup>1</sup>, jehož možnost realizace v běžné klinické praxi je poměrně těžce zvládnutelná (osobní zkušenosti autora). U ambulantních pacientů to bylo zase velmi obtěžující, když kdysi s sebou museli pacienti ke kontrole nosit tři PET lahve, protože málokdo má doma k dispozici odměrný válec. Snaha byla proto derivovat vzorec pro výpočet „odhadnuté“ GFR pouze ze sérové koncentrace kreatininu. Avšak, kromě toho, že jeho vylučování není odvozeno pouze od glomerulární filtrace, je kreatinin nositelem ještě jedné překážky. Je to totiž tak trochu vedlejší produkt metabolismu, jehož denní produkce odvisí od dvou (tří) základních veličin, kterými jsou zjednodušeně objem požitého dobrého

masa a objem svaloviny (pacienta; resp. rychlosti jejího metabolismu). Tudíž do vzorců byla pro zpřesnění výpovědi vložena i tělesná hmotnost (která alespoň částečně souvisí s objemem svaloviny). Na tomto principu byl postaven výpočet podle Cockcrofta (například: <http://touchcalc.com/calculators/cg>)<sup>2</sup>. Dobře přející racionalizaci a zjednodušení však vzorec nepřál, protože buď musela být hmotnost pacienta vložena do žádanky o laboratorní vyšetření, nebo si jej musel lékař vypočítat sám. Snad s cílem získat informaci o GFR při každém laboratorním vyšetření sérové koncentrace kreatininu byl definován na základě analýz velkého souboru pacientů vztah podle MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).<sup>3</sup> Ten byl pro nepřesnost v oblasti hodnot blízkých normě nahrazen vztahem CKD-EPI. Rovnici publikoval v roce 2009 Levey.<sup>4</sup> Byla odvozena na základě dat z 10 studií s celkem 8 254 účastníky. Je určena k odhadu glomerulární filtrace ze čtyř proměnných (standardizovaný sérový kreatinin, věk, pohlaví, rasová příslušnost).

Aktuálně je v České republice používán parametr eGFR (odhad glomerulární filtrace) vypočtený právě podle CKD-EPI. eGFR je v současnosti nejlepším klinicky dostupným ukazatelem funkce ledvin. Na základě eGFR (spolu s albuminurií) zařazujeme pacienta do stadia chronického onemocnění ledvin, při zohlednění albuminurie také do rizikových skupin (např. riziko kardiovaskulárních komplikací). Alternativou ekonomicky náročnější je stanovení GFR pomocí sérového cystatinu C.<sup>5</sup>

Při hodnocení vypočtené eGFR, která obvykle přichází z laboratoře společně se sérovým kreatininem, je třeba vždy pomyslet na uvedené patofyziologické souvislosti a porovnat je s klinickým stavem pacienta. Ilustrací, jak je tento postup lékaře nezbytný, je předkládaná kazuistika.

## Minikazuistika

73letý pacient s metabolickým syndromem (prediabetes, léčená hypertenze, dyslipidemie) v trvalém sledování si nechal provést na své náklady základní laboratorní vyšetření. Tělesná hmotnost v době vyšetření 95 kg, výška 186 cm, BMI 27,4 kg/m<sup>2</sup>, povrch těla 2,22 m<sup>2</sup>.

Výsledky prvního vyšetření (27. května 2022): urea 9,0 mmol/l, sérový kreatinin 143 μmol/l, eGFR dle MDRD 0,74 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR dle CKD-EPI 0,69 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (G3b). Bílkovina v moči semikvantitativně negativní. Vyšetření bylo provedeno v laboratoři AGELLAB.

Pacient je vysokoškolsky vzdělaný, sám nastudoval problematiku, a proto si objednal ještě druhé vyšetření, a to clearance kreatininu vypočtenou z přesného sběru moči.

*Výsledky druhého vyšetření (11. července 2022):* urea 7,2 mmol/l, sérový kreatinin 131 µmol/l, eGFR dle MDRD 0,82 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR dle CKD-EPI 0,77 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Clearance kreatininu 1,95 ml/s. Vyšetření bylo provedeno v laboratoři AGELLAB.

Pro potvrzení svého úsudku se objednal k vyšetření do naší ambulance. To bylo provedeno v rámci Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, laboratorní výsledky z Oddělení klinické biochemie FN Motol. *Výsledky laboratorního vyšetření (11. července 2022):* urea 7,2 mmol/l, sérový kreatinin 131 µmol/l, eGFR dle MDRD 0,82 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR dle CKD-EPI 0,77 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. *Výsledky kontrolního laboratorního vyšetření (27. října 2022; FN Motol):* urea 7,1 mmol/l, sérový kreatinin 125 µmol/l, eGFR dle CKD-EPI 0,81 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Poměr albumin/kreatinin v moči nebylo možno stanovit, protože koncentrace albuminu v moči byla nižší než 3 mg/l, tedy pod hranici detekovatelnosti. Orientační výpočet clearance kreatininu 2 ml/s.

Pacient neměl žádné klinické příznaky ani anamnestické údaje, které by vedly k podezření na akutní či subakutní příčinu onemocnění ledvin, jehož korelátem by byl první laboratorní výsledek. Se znalostí habitu a aktivit nemocného (tříkrát týdně intenzivní posilování, dostatek i jiných pohybových aktivit) jsem výsledek eGFR (CKD-EPI) hodnotil jako falešně pozitivní. Kontrolní výsledek z laboratoře ve FN Motol potvrdil, že se jedná o zdravého, plně aktivního seniora, jehož biologický věk je nižší nejméně o 15 let proti kalendářnímu.

## Diskuse

Podle dat z Diabetologického registru, která jsou aktuálně zpracovávána k publikaci, nebyl vyšetřen sérový kreatinin v roce 2021 pouze u 11 % pacientů ze všech léčených antidiabetiky. Dosažitelnost výsledků je tedy velmi dobrá. Považuji proto za důležité připomenout i problematiku interpretačních úskalí. A to zejména se znalostí faktu, že téměř 70 % všech diabetiků jsou ve věku vyšším než 65 let. U seniorů je přítom vysoká prevalence sarkopenie. Ta může být příčinou podhodnocení závažnosti reálně přítomné závažné poruchy funkce ledvin vyjádřené pomocí eGFR a hodnocené výpočtem podle CKD-EPI. U těchto nemocných tak z důvodu podcenění závažnosti stavu může dojít k opomenutí indikace léčby glifloziny.

Předkládaná minikazuistika poukazuje na opačný extrém. Při iracionálním a formalistickém postupu založeném pouze na hodnotě eGFR by byl pacient naprosto nevhodně zařazen do skupiny s pokročilým úbytkem funkce ledvin (formálně splňoval kritéria pro CKD G3b A1). Efekt podání gliflozinu by byl v tomto případě politicky korektně nejméně otazný, realisticky bych spíše uvažoval přímo o kontraindikaci (není sebemenší důvod předepsat). Po stránce kardiální – nebyly přítomny ani klinické, ani laboratorní, ani echokardiografické známky srdečního selhávání (NT-proBNP 95,6 ng/l). Diabetes nebyl přítomen. Tedy proč předepsat?

Aktuálně je schválena indikace intervence CKD (nejen diabetické etiologie) pro dapagliflozin.<sup>6</sup> V této indikaci je také hrazen. Opomenutí využití potenciálu nové skupiny „antidiabetik“ by bylo zahoezení možnosti, které nabízí současná medicína, které jsme dlouho dobu očekávali. Stejně jako nepochopení limitů klinické interpretace parametru eGFR, které by mohlo nesprávnou indikací pacienta zatížit nežádoucími účinky nevhodně indikované terapie.

## Literatura

1. Kreatinin. WikiSkripta (online: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu))
2. Cockcroft, D. W., Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 1: 31–41, 1976.
3. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 130, 6: 461–470, 1999.
4. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 9: 604–612, 2009.
5. Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H. et al.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367, 1: 20–29, 2012.
6. Forxiga 5 mg potahované tablety, Forxiga 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv (online: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

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

# Interakce kouření a diabetu a riziko kardiovaskulárních příhod – komentář ke studii a základní epidemiologická data z České republiky

Anna Procházka, Jana Malinovská, Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

*Počátkem tohoto roku (2022) byla publikována čínská studie, jejímž cílem bylo prokázat vzájemné ovlivnění kouření a diabetu jako rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních příhod (CVD).*

## Metody

Jednalo se o celostátní populační, prospektivní, kohortovou studii. Data byla získána z 20 komunit z různých geografických oblastí Čínské lidové republiky. Sledováno bylo 126 181 dospělých ve věku 40 let a více v letech 2011–2012, follow-up se konal v letech 2014–2016. Všichni účastníci studie vyplnili dotazník a podstoupili klinické vyšetření, na počátku studie byli všichni bez kardiovaskulárních onemocnění.

## Výsledky

Ze 126 181 účastníků studie kouřilo 15,4 %, 4,8 % byli bývalí kuřáci a 79,8 % nikdy pravidelně nekouřilo. Průměrné věkové rozmezí se pohybovalo mezi 55,8 a 60,7 lety věku.

Mezi kuřáky byl podstatně vyšší podíl mužů (94 %), častěji byli vystaveni pasivnímu kouření v dětství, dále konzumovali méně ovoce a zeleniny, méně byli fyzicky aktivní a více užívali alkohol. Exkuřáci měli horší glukózový profil a vyšší krevní tlak než současný kuřáci a nekuřáci.

Během 455 726 osob-roků sledování bylo zdokumentováno 3 422 CVD příhod: 679 účastníků zemřelo z kardiovaskulární příčiny, 514 prodělalo infarkt myokardu, 2 055 mozkovou mrtvici a 251 srdeční selhání (účastník mohl mít více než jednu příhodu).

U účastníků s diabetem bylo riziko onemocnět kardiovaskulárním onemocněním mezi kuřáky oproti nekuřákům relativně více zvýšené než v populaci bez diabetu. Dále byla pozorována interakce mezi intenzitou kouření a diabetem; silní kuřáci měli ve srovnání s nekuřáky více zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění mezi diabetiky než mezi nediatetiky.

Zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s diabetem nebo se zvýšeným glykovaným hemoglobinem ( $HbA_{1c}$ ) bylo vyšší mezi kuřáky či exkuřáky, než mezi nekuřáky.

Dalším výsledkem studie je, že kouření působí proti pozitivnímu vlivu kompenzovaných rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění u diabetiků. Za tyto ovlivnitelné rizi-

kové faktory jsou považovány fyzická aktivita, konzumace ovoce a zeleniny, krevní tlak a hodnoty LDL-cholesterolu a  $HbA_{1c}$ .

Dřívější studie ukázaly, že u diabetiků, kteří mají pod kontrolou pět nebo více rizikových faktorů, je riziko kardiovaskulárního onemocnění podstatně snižené a je srovnatelné s nediatetiky. Nicméně tento příznivý vliv kontroly rizikových faktorů nebyl pozorován mezi kuřáky a exkuřáky. Kouření tedy, ať současné nebo v minulosti, působí proti tomuto vlivu kontroly rizikových faktorů a snižuje jeho pozitivní dopad.

Tab. 1: Intenzita kouření a kardiovaskulární příhody

| Kategorie                  | HR (95% CI)*,**  | p (interakce) |
|----------------------------|------------------|---------------|
| <b>Diabetes</b>            |                  | 0,006         |
| Nekuřáci                   | 1,0 (reference)  |               |
| Kuřáci – intenzita kouření |                  |               |
| lehká†                     | 0,91 (0,62–1,33) |               |
| středně těžká††            | 1,27 (0,96–1,67) |               |
| těžká†††                   | 1,45 (1,17–1,78) |               |
| <b>Bez diabetu</b>         |                  |               |
| Nekuřáci                   | 1,0 (reference)  |               |
| Kuřáci – intenzita kouření |                  |               |
| lehká†                     | 1,27 (0,99–1,62) |               |
| středně těžká††            | 1,29 (1,05–1,58) |               |
| těžká†††                   | 1,20 (1,01–1,42) |               |

\*Hazard ratio, 95% konfidenční interval

\*\*HR byl adjustován na věk, pohlaví, dosažené vzdělání, rodinnou anamnézu diabetu, rodinnou anamnézu kardiovaskulárních chorob, konzumaci alkoholu, BMI při vstupu, změny BMI během sledování a pasivní kouření během dětství a dospívání.

† kouří <10 cigaret denně

†† kouří 10–<20 cigaret denně

††† kouří >20 cigaret denně

**Tab. 2: Zanechání kouření a kardiovaskulární příhody**

| Kategorie                | HR (95% CI)*, ** | p (interakce) |
|--------------------------|------------------|---------------|
| <b>Diabetes</b>          |                  | 0,86          |
| Současní kuřáci          | 1,0 (reference)  |               |
| Bývalí kuřáci            |                  |               |
| přestali před <4 lety    | 1,14 (0,83–1,56) |               |
| přestali před 4– <8 lety | 0,84 (0,50–1,42) |               |
| přestali před >8 lety    | 0,78 (0,57–1,06) |               |
| <b>Bez diabetu</b>       |                  |               |
| Současní kuřáci          | 1,0 (reference)  |               |
| Bývalí kuřáci            |                  |               |
| přestali před <4 lety    | 1,10 (0,84–1,43) |               |
| přestali před 4– <8 lety | 0,84 (0,52–1,37) |               |
| přestali před >8 lety    | 0,63 (0,46–0,85) |               |

\*Hazard ratio, 95% konfidenční interval

\*\*HR byl adjustován na věk, pohlaví, dosažené vzdělání, rodinnou anamnézu diabetu, rodinnou anamnézu kardiovaskulárních chorob, konzumaci alkoholu, BMI při vstupu, změny BMI během sledování a pasivní kouření během dětství a dospívání.

**Tab. 3: Riziko kardiovaskulární příhody s ohledem na přítomnost diabetu a kontrolu rizikových faktorů**

| Skupina                                           | HR (95%CI)*, **  |
|---------------------------------------------------|------------------|
| <b>Nediabetici</b>                                | 1,0 (reference)  |
| <b>Diabetici</b>                                  |                  |
| <b>2 nebo méně kontrolované rizikové faktory</b>  |                  |
| kuřák                                             | 2,33 (1,88–2,86) |
| exkuřák                                           | 1,92 (1,39–2,64) |
| nekuřák                                           | 1,67 (1,50–1,86) |
| <b>3 kontrolované rizikové faktory</b>            |                  |
| kuřák                                             | 1,99 (1,59–2,50) |
| exkuřák                                           | 1,43 (1,02–2,02) |
| nekuřák                                           | 1,41 (1,25–1,59) |
| <b>4 kontrolované rizikové faktory</b>            |                  |
| kuřák                                             | 1,37 (0,99–1,89) |
| exkuřák                                           | 1,57 (1,09–2,28) |
| nekuřák                                           | 1,18 (1,01–1,39) |
| <b>5 a více kontrolovaných rizikových faktorů</b> |                  |
| kuřák                                             | 1,28 (0,77–2,14) |
| exkuřák                                           | 1,22 (0,66–2,28) |
| nekuřák                                           | 0,93 (0,71–1,22) |

\*Hazard ratio, 95% konfidenční interval

\*\*HR byl adjustován na věk, pohlaví, dosažené vzdělání, rodinnou anamnézu diabetu, rodinnou anamnézu kardiovaskulárních chorob, konzumaci alkoholu, BMI při vstupu, změny BMI během sledování a pasivní kouření během dětství a dospívání.

## Komentář

### Nejdůležitější výsledky studie

Tato kohortová studie poskytuje nová data o souhře kouření cigaret s diabetem a managementem kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Výsledky podporují stávající názor, že existuje obousměrný vztah mezi kouřením a diabetem jako rizikový faktor kardiovaskulárních příhod.

Zatímco se starším studiím nepodařilo prokázat, že kardiovaskulární riziko kouření je silnější u lidí s diabetem, tato studie dokazuje, že kouření i diabetes mohou navzájem zesilovat svůj škodlivý účinek na kardiovaskulární systém.

U osob s diabetem je vliv intenzity kouření na riziko kardiovaskulárních příhod silnější než u těch bez diabetu. Zatímco u nediabetiků nebyla pozorována souvislost mezi počtem vykouřených cigaret za den a výskytem kardiovaskulárních příhod, u diabetiků riziko jasně stoupá s intenzitou kouření (tab. 1).

Rozdíly byly také nalezeny v souvislosti s přestáním kouřením. Po přestání se riziko kardiovaskulárních příhod u lidí bez diabetu po přechodném mírném zvýšení snižuje lineárně s dobou nekuřáctví. U diabetiků se riziko více než čtyři roky po přestání už dále výrazně nesnížilo. Dočasně zvýšené kardiovaskulární riziko méně než čtyři roky po přestání kouřením bylo popsáno v obou skupinách (tab. 2).

Dále se potvrdilo, že kouření je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění u diabetu a omezuje příznivý vliv kontroly ostatních rizikových faktorů (tab. 3).

Tímto studie zdůrazňuje zásadní význam nekouření nebo přestání kouření pro efektivní prevenci kardiovaskulárních příhod, a to zejména pro osoby s diabetem. I vystavení pasivnímu kouření by mělo být minimalizováno.

Přesné mechanismy vysvětlující tyto poznatky ale zůstávají neobjasněny.

### Výhody a limitace studie

Síla této studie spočívá ve velikosti a obsáhlosti vzorku, dané celostátností a prospektivním charakterem. Dále v detailním sledování kuřáckých návyků, měření glykemických rysů účastníků a jasné definice kardiovaskulárního onemocnění.

Studie má samozřejmě i své limitace, mezi které patří samotné udávání kuřáckého chování/návyku, což by mohlo podhodnocovat prevalenci kouření. Dále se nebraly v úvahu neměřené zavádějící faktory jako užívání aspirinu nebo metforminu, které by mohly ovlivňovat riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění.

Díky velikosti vzorku studie a omezenému věku nad 40 let nemusí statisticky významný výsledek nutně znamenat i populační signifikanci.

Na neposledním místě je nutné zmínit, že podíl kuřáků byl extrémně nízký mezi čínskými ženami, takže nebyla k dispozici statisticky významná data ke stratifikaci rizika v závislosti na pohlaví.

Obecně je na místě opatrnost co se týče generalizace výsledků na jiné populační skupiny než tu vyšetřenou, tj. čínští dospělí středního a staršího věku, z řad kuřáků z největší části muži.

## Vybrané údaje o kouření týkající se České republiky

Podle zprávy Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti ([www.drogy-info.cz](http://www.drogy-info.cz)) je stran kouření v České republice situace následující.

Studie realizované v roce 2020 ukazují, že v současnosti (tj. v posledních 30 dnech) kouří v ČR 30–34 % dospělé populace (38–45 % u mužů a 18–23 % u žen). Denní (nebo téměř denní) kouření uvádí 17–23 % osob (21–31 % mužů a 12–14 % žen). Míra denního kouření je výrazně nižší mezi respondenty ve věku 15–24 let a 65+ let. Současní kuřáci (denní a příležitostní) vykouří nejčastěji 15–24 cigaret denně.

Zkušenost s e-cigaretami v životě uvádí cca 18 % lidí (mírně více mužů než žen). Užívání e-cigaret v posledních 30 dnech uvádí kolem 5 % dospělé populace (mírně více mužů než žen), nejvíce ve věkové skupině 15–24 let (10 %). Denní užívání e-cigaret uvádí cca 2 % populace starší 15 let (6 % ve věku 15–24 let).

Míra kouření klesá se vzděláním respondentů – mezi respondenty se základním vzděláním je v různých studiích 2–7× vyšší než mezi vysokoškoláky.

Zahřívání tabákové výrobky zkusilo alespoň jednou v životě kolem 7–15 % dospělé populace (více mužů než žen), v posledních 30 dnech je užívala přibližně 2 % populace.

Trendem posledních 10 let je mírný pokles výskytu současného i denního kuřáctví v dospělé populaci, který potvrzují různé řady realizovaných populačních studií. K největšímu poklesu došlo (zejména podle studie NAUTA) v letech 2012–2015, od roku 2015 zůstává situace přibližně na stejné úrovni. Pokles současného i denního kuřáctví je patrný zejména u žen. Dlouhodobě klesá zejména prevalence kuřáctví ve věkové skupině 15–24 let.

Při očištění trendových prevalenčních dat různých studií od vlivu rozdílné a měnící se věkové struktury se však ukazuje, že prevalence kouření v ČR se v posledních cca 15 letech spíše udržuje na stabilní úrovni a v některých studiích dokonce roste, zejména u mužů.

Kouření je poměrně rozšířené i v průběhu těhotenství. Celkem 13 % žen uvedlo, že kouřilo někdy během těhotenství – před jeho zjištěním 8 % a zbylých 5 % kouřilo dále i v průběhu těhotenství.

## Zdravotní důsledky kouření

Kouření je v ČR zodpovědné za přibližně pětinu úmrtí. Na nemoci způsobené kouřením v ČR ročně zemře cca 16–18 000 osob, především na kardiovaskulární nemoci, nemoci dýchací soustavy a zhoubné novotvary. V průměru připadá na jednoho zemřelého kuřáka 15 ztracených let života.

Kromě závislosti na tabáku, u které je tabák nezbytnou příčinou vzniku, je kouření rozhodujícím faktorem u zhoubného novotvaru průdušnice, průdušek a plic (rakoviny plic) a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), u kterých způsobuje cca 80 % případů onemocnění.

Zhoubný novotvar průdušnice, průdušek a plic je u mužů i u žen třetím nejčastějším nádorovým onemocněním a vůbec nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné novotvary. Ročně je v posledních letech v ČR diagnostikováno necelých 7 tisíc nových případů onemocnění a přes 5 tisíc úmrtí na rakovinu plic.

Nejvíce případů rakoviny plic je diagnostikováno lidem ve věkové skupině 60–69 let, k významnějšímu nárůstu incidence dochází po 55. roce věku. Více než 70 % nově diagnostikovaných onemocnění rakoviny plic je zachyceno v pozdních stadiích.

U mužů je incidence rakoviny plic dvakrát vyšší než u žen, incidence i úmrtnost u mužů dlouhodobě klesá. U žen incidence i úmrtnost mírně roste. Nejnižší incidence rakoviny plic i úmrtnost na ni je dlouhodobě ve Zlínském kraji, nejvyšší je v Ústeckém a Karlovarském kraji.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v ČR ročně příčinou více než 30 tisíc hospitalizací a přes 3 tisíce úmrtí. Úmrtnost na CHOPN dlouhodobě roste.

V roce 2020 řešilo Toxikologické středisko VFN v Praze celkem 45 případů, kdy bylo dítě v ČR intoxikováno nebo vystaveno náplni do e-cigaret, 70 % z nich byly děti do dvou let. Na otravu nikotinem jsou však v ČR léčeny jednotky případů ročně.

## Literatura

1. Yang, Y., Peng, N., Chen, G. et al. Interaction between smoking and diabetes in relation to subsequent risk of cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 21, 1: 14, 2022.
2. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. *Drogy-info*. (online: <https://www.drogy-info.cz/nms/o-nas/narodni-monitorovaci-stredisko-pro-drogy-a-zavislosti/>)

MUDR. JAN BROŽ

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 00 Praha 5

e-mail: ZORB@seznam.cz

# Dlouhá cesta k nalezení vhodné antidiabetické léčby – příběh pana Josefa

Tomáš Hrdina

Diabetologická ambulance Opočno

## Souhrn

Důležitým prvkem v moderní léčbě diabetu 2. typu je možnost individualizovat léčebné schéma a tzv. „ušít ho pacientovi na míru“. V případě našeho pacienta jsme ke zlepšení jeho kompenzace použili léky tradiční metformin i léky moderní – koncentrovaný inzulin s nízkou variabilitou glykemií a GLP-1 agonistu (GLP-1RA) v jednotýdenní formě s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. Kombinace těchto léků je příslibem dlouhodobého stabilního účinku, který bude znamenat nejen zlepšení kompenzace diabetu, ale i snížení výskytu makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací diabetu, což bude ve svém důsledku spojeno se zlepšením kvality pacientova života.

## Summary

### A long way to find a suitable antidiabetic treatment – Mr. Josef's story

An important element in the modern treatment of type 2 diabetes is the possibility of individualizing the treatment scheme and “tailoring it to the patient's needs”. In the case of our patient, to improve his diabetes control, we used traditional drugs (metformin) as well as modern drugs – concentrated insulin with low glycaemic variability and a GLP-1 agonist (GLP-1RA) in a one-week form with a proven cardiovascular benefit. The combination of these drugs promises a long-term stable effect, which will not only improve diabetes control, but also reduce the occurrence of macrovascular and microvascular complications of diabetes, which will ultimately be associated with an improvement in the patient's quality of life.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inzulinoterapie

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insulin therapy

## Úvod

Více než 900 000 obyvatel České republiky trpí diabetem druhého typu. Dávno pryč je doba, kdy jsme v léčbě tohoto onemocnění mohli použít jen metformin, některý z derivátů sulfonylurey a inzulin. V současné době je výčet terapeutických možností v terapii cukrovky mnohem širší. Zahrnuje jak preparáty s prokázaným kardiovaskulárním benefitem (GLP-1 receptorové agonisty, SGLT2 inhibitory), tak moderní koncentrované inzulíny s nízkým rizikem hypoglykemií a minimální variabilitou účinku.

## Kazuistika

Pan Josef je diabetik 2. typu narozený v roce 1950, je mu tedy 72 let. Diabetem trpí 17 let. Je typickým příkladem pacienta, kterého vidáme dnes a denně v našich ordinacích. Je obézní (jeho BMI se pohybuje kolem 35 kg/m<sup>2</sup>), je léčen pro hypertenzi (monoterapie kandesartanem 16 mg). Dále užívá 20 mg simvastatinu v léčbě hyperlipoproteinemie a venotonika pro léčbu chronické žilní insuficience. Z mikrovaskulárních diabetických

komplikací u něj byla zjištěna neproliferativní diabetická nefropatie. Pacient též trpí makrovaskulárními komplikacemi diabetu. Několikrát prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu charakteru tranzitorní ischemické ataky a absolvoval též perkutánní transluminální angioplastiku stehenních tepen pravé dolní končetiny. S ohledem na makrovaskulární komplikace užívá dlouhodobě kyselinu acetylsalicylovou (ASA) v dávce 100 mg denně. Pacient kouřil do roku 2015, po diagnóze ischemické choroby dolních končetin kouření zanechal.

## Antidiabetická léčba

Do mé diabetologické poradny byl pacient odeslán ihned po diagnóze diabetu v roce 2005. Pacient byl od počátku neuspokojivě kompenzován, hodnoty glykovaného hemoglobinu se pohybovaly od 65 do 75 mmol/mol. Postupně mu byla navržována perorální medikace, v roce 2016 byl pacient léčen kombinací sitagliptin 100 mg denně + metformin 2 000 mg denně ve fixní kombinaci a glimepiridem 4 mg denně. Glykovaný hemoglobin při této medikaci měl v červnu 2016 hodnotu 69 mmol/mol. Pacient měl po celou dobu sledování v naší

poradně velké rezervy v dodržování dietních a režimových opatření. S glukometrem nebyl „příliš kamarád“. Měřit se moc nechtěl když chodil do zaměstnání (pracoval jako úředník) ale ani v době, kdy již odešel na zasloužený odpočinek do důchodu. Na konci roku 2016 jsem se rozhodl udělat v léčbě jeho diabetu změnu – nasadil jsem bazální inzulin detemir ke stávající léčbě perorálními antidiabetiky (tehdy byla ještě hrazena kombinace gliptinu s inzulinem). Pacienta jsem edukoval o titraci bazální dávky inzulinu. Během dvou let se pacient s mou pomocí do-titroval na dávku 40 jednotek inzulinu detemir rozdělených do dvou denních dávek. Bohužel glykovaný hemoglobin byl stále vysoký, v prosinci 2018 dosahoval hodnoty 78 mmol/mol. Proto jsem se rozhodl udělat změnu v medikaci. Z perorálně užívaných léků jsem ponechal jen metformin 2 000 mg a přidal prandiální inzulin aspart v celkové denní dávce 24 jednotek. Vzhledem k vyšší dávce bazálního inzulinu jsem tento nahradil koncentrovaným inzulinem glargin 300 U/ml (Toujeo), který jsme postupně vytitrovali na 48 U s.c. denně. Chtěl jsem tím ochránit podkoží pacienta a snížit jeho glykemickou variabilitu. Vzhledem k tomu, že pacient již dříve opakovaně prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP) charakteru tranzitorní ischemické ataky (TIA) a byla mu provedena perkutánní transluminální angioplastika tepen dolních končetin, zvažoval jsem léčbu s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. Proto jsem se v roce 2019 rozhodl zaměnit prandiální inzulin aspart za GLP-1RA s podáváním jednou týdně s.c., který jsme postupně vytitrovali až na maximální možnou dávku 1 mg týdně. Inzulin glargin 300 U/ml (Toujeo) v dávce kolem 50 U s.c. jsem pacientovi v kombinaci s metforminem 2 000 mg ponechal. Při posledních třech kontrolách v mé ambulanci měl pacient hodnoty glykovaného hemoglobinu 58..62..61 mmol/mol, glykemie nalačno 6–8 mmol/l a po jídlech většinou do 10–11 mmol/l, ojediněle při dietních chybách kolem 12–13 mmol/l. Pacient i přes léčbu poměrně vysokou dávkou inzulinu zhubnul 4 kg za poslední rok léčby. Dodržování dietních a režimových opa-

tření je bohužel pro pacienta nadále i přes opakované edukace složité, proto dosažení výše zmíněných výsledků při zavedené léčbě považuji za poměrně uspokojivé. Pacientovy glykemie jsem dvakrát posuzoval i měřením nezaslepeným senzorem. Toto měření potvrdilo větší výkyvy glykemií po jídlech po dietních chybách, ale jinak poměrně nízkou glykemickou variabilitu. Pacient též nezaznamenal těžší hypoglykemie, zejména v nočních hodinách, které se dříve opakovaně objevovaly při užívání glimepiridu (4 mg) a bazálního inzulinu detemir.

## Závěr

Vhodný výběr medikace je zásadní pro dlouhodobou adherenci k léčbě a další kvalitu života pacienta. Bazální inzulin glargin 300 U/ml (Toujeo) poskytuje nízkou variabilitu glykemií a nízké riziko hypoglykemií, které pacienti mívali u bazálních inzulinů 1. generace. Inzulin Toujeo dobře koriguje ranní glykemie nalačno a má pouze minimální účinek na hmotnost. Dle studie Roussela et al. (2020) pacienti užívající inzulin glargin 300 U/ml (Toujeo) mají výrazně delší setrvání na léčbě než např. u inzulinu detemir.<sup>1</sup>

Náš pacient užívá inzulin Toujeo už od roku 2018 a vzhledem ke spokojenosti a dobrým výsledkům pokračuje v zavedené medikaci, která mu umožňuje žít plnohodnotný život.

## Literatura

1. Roussel, R., Detournay, B., Boulitif, Z. et al. Persistence with basal insulin and frequency of hypoglycemia requiring hospitalization in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 11, 8: 1861–1872, 2020.

MUDR. TOMÁŠ HRDINA  
Diabetologická ambulance Opočno

# Fixní kombinace perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu (Lipertance)

## Naplnujeme cíle kardiovaskulární prevence i u diabetiků?

Hlavními ovlivnitelnými rizikovými faktory vzniku a rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jsou (dle shody renomovaných odborníků reprezentovaných v dokumentech mezinárodních guidelines) dyslipidemie (především **zvýšený LDL-cholesterol** v krvi), **hypertenze**, **kouření** a **diabetes mellitus**. Dalším důležitým rizikovým faktorem je pak adipozita, která zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění jak prostřednictvím hlavních konvenčních rizikových faktorů, tak i dalšími mechanismy.<sup>1</sup>

Systematické posouzení globálního rizika kardiovaskulárních onemocnění se doporučuje u všech osob s významným rizikovým faktorem (kterým je i diabetes mellitus).<sup>1</sup>

### Riziko kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků

Většina dospělých diabetiků 2. typu má vysoké nebo velmi vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO), zejména od středního věku. Diabetes mellitus (DM) 2. typu v průměru zdvojnásobuje riziko KVO a zkracuje očekávanou délku života o 4–6 let, přičemž absolutní riziko je nejvyšší u osob s jakýmkoliv poškozením cílových orgánů (TOD). Diabetes mellitus 2. typu rovněž zvyšuje riziko kardiorespiračních následků, zejména srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin (CKD). U všech osob s DM 2. typu se doporučuje zanechat kouření a osvojit si zdravý životní styl a u všech osob s DM, **přínejmenším** u osob starších 40 let, by měla být zvážena léčba rizikových faktorů.<sup>1</sup>

Pacienti s DM 2. typu jsou zařazeni ve vysokém riziku (a nikoliv ve velmi vysokém riziku) jen pokud nemají rozvinuté aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (asKVO), závažné poškození orgánů v důsledku diabetu a nemají další závažný rizikový faktor (jako je dyslipidemie, hypertenze...). Do kategorie středního rizika mohou být zařazeni jen pacienti s krátké trvající diabetem (do 10 let), bez jakýchkoliv poškození orgánů a jakýchkoliv dalších rizikových faktorů asKVO, tedy jen na prosté minimum pacientů s diabetem. **Prakticky všichni diabetici tak spadají do vysokého a velmi vysokého rizika rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění.**

Reklasifikaci rizika je navíc třeba provést v případě výskytu CKD, nádorů, CHOPN, spánkové apnoe, mentálních poruch a některých dalších stavů, které riziko KVO většinou zvyšují.

### Jak intervenovat a k jakým metabolickým cílům?

Česká i mezinárodní guidelines se shodují, že **u diabetiků je s ohledem na vysoké kardiovaskulární riziko třeba provádět komplexní intervenci všech rizikových faktorů.**<sup>1,2</sup>

Například česká doporučení pro léčbu hypertenze jmenovitě zmiňují u diabetu 2. typu jako nejdůležitější preventabilní faktory snížení hmotnosti, omezení příjmu sodíku, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu a dobrou kontrolu glykemie.<sup>2</sup>

Dlouhodobě nižší LDL-cholesterol je spojen s nižším rizikem kardiovaskulárních onemocnění kontinuálně (čím níže, tím lépe) a to i při relativně nízkých hladinách. Absolutní přínos snížení LDL-cholesterolu závisí na absolutním riziku asKVO a absolutním snížení LDL-cholesterolu, takže i malé absolutní snížení LDL-cholesterolu může být u pacienta s vysokým nebo velmi vysokým rizikem přínosné.<sup>1</sup>

Hypertenze je dle řady longitudinálních studií rizikovým faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, cerebrovaskulárních onemocnění, ischemické choroby dolních končetin, chronického onemocnění ledvin (CKD) a fibrilace síní. Riziko se zvyšuje již od hranice 90/75 mmHg, absolutní přínos snížení systolického krevního tlaku (sTK) závisí na absolutním riziku a absolutním snížení sTK s tím, že dolní hranice sTK jsou dány hledisky snášenlivosti a bezpečnosti.<sup>1</sup>

Kouření cigaret je zodpovědné za polovinu úmrtí kuřáků (kterým bylo možné se vyhnout), z toho 50 % jde na úkor asKVO. Riziko kardiovaskulárního onemocnění u kuřáků ve věku do 50 let je pětikrát vyšší než u nekuřáků.<sup>1</sup>

Doporučení diabetologických guidelines pokládají za rozumnou cílovou hladinu HbA<sub>1c</sub> pro většinu netěhotných dospělých s dostatečnou očekávanou délkou života přibližně 53 mmol/mol (tj. 7 %) nebo méně. Vyšší cílové hodnoty mohou být vhodné v případě omezené očekávané délky dožití, pokročilých komplikací, případně u křehkých pacientů. Imperativem je pochopitelně individuálnost posouzení. V případě využívání kontinuální monitorace glykemie může být adekvátním alternativním cílem čas v cílovém rozmezí (time in range, TIR, 3,9–10 mmol/l) nad 70 % denní doby při současném omezení času v hypoglykemii (time below range, TBR pod 3,9 mmol/l, resp. pod 3,0 mmol/l) pod 4 % resp. 1 % dne.<sup>4</sup>

Mezinárodní kardiologická guidelines doporučují u diabetiků 2. typu postup úpravy rizikových faktorů ve dvou následných krocích a rozlišují pacienty dle úrovně rizika.<sup>1</sup>

### Pacienti ve vysokém riziku

#### 1. krok

- Zanechání kouření
- Optimalizace životního stylu
- Snížení sTK na 140–130 mmHg, pokud je tolerováno
- Snížení LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l
- Snížení HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol

#### 2. krok

- Snížení sTK pod 130 mmHg, pokud je tolerováno
- Snížení LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l a redukce o více než 50 % výchozí hodnoty
- Léčba SLGT2 inhibitory nebo GLP-1RA

### Pacienti ve velmi vysokém riziku

#### 1. krok

- Zanechání kouření
- Optimalizace životního stylu
- Snížení sTK na 140–130 mmHg, pokud je tolerováno
- Snížení LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l
- Snížení HbA<sub>1c</sub> pod 64 mmol/mol
- Léčba SLGT2 inhibitory nebo GLP-1RA
- Protidestičková léčba

#### 2. krok

- Snížení sTK pod 130 mmHg, pokud je tolerováno
- Snížení LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l a redukce o více než 50 % výchozí hodnoty

Terapie statiny by měla být zvážena i u osob s diabetem ve středním riziku (s cílovou hladinou 2,6 mmol/l). Ke snížení LDL-cholesterolu guidelines doporučují v první volbě vysoce

intenzivní léčbu potentním statinem k dosažení cílových hladin. Při její nedostatečnosti připadá do úvahy přidání ezetimibu do terapie, ev. rozšíření terapie o inhibitory PCSK9.<sup>1</sup>

Terapie hypertenze by měla u většiny hypertoniků začínat minimálně dvojkombinací, spíše než jediným antihypertenzivem (důkaz úrovně I/B). Kombinace by měla preferenčně zahrnout kombinaci RAS inhibitoru (tj. ACE inhibitor nebo sartan) s blokátorem kalciových kanálů nebo diuretikem (ale mohou být užity i další kombinace) (důkaz I/A). U pacientů s hypertenzí je doporučena současně terapie statiny pro snížení KV rizika.<sup>1</sup>

Obdobná doporučení v terapii hypertenze nabízejí u diabetiků i česká národní guidelines: cílový sTK by měl být snížen pod 130/80 mmHg (nikoliv však pod 120/70 mmHg), preferovanou farmakoterapií první volby je kombinace RAS blokátoru (ACE inhibitor nebo sartan) s blokátorem kalciových kanálů. Albuminurie či proteinurie by měla být indikací pro ACE inhibitor či sartan i u diabetiků bez hypertenze.<sup>2</sup>

## Fixní kombinace statinu a antihypertenziv

Potřeba komplexního ovlivnění všech faktorů kardiovaskulárního rizika u diabetiků nás vede ke dvojímu úkolu pro terapeuty – **intenzivní edukaci a podpoře pacienta k ovlivnění životního stylu** (redukce hmotnosti, nekouření, dostatek pohybu, změna stravy) **i udržení dostatečné compliance a adherence k farmakologické léčbě**. Farmakologická léčba diabetiků 2. typu v kardiovaskulárním riziku zahrnuje celou řadu léků, což zpětně může negativně ovlivňovat compliance s léčbou. Jednou z cest, jak snížit toto riziko je využívání fixních kombinací léků, jejichž význam roste s počtem farmak, která musí pacient užívat.

V antidiabetické i antihypertenzní medikaci jsou fixní kombinace léků již běžné a jsou hojně využívány v praxi. Zajímavou fixní kombinací je i trojkombinace atorvastatin/perindopril/amlodipin (Lipertance), tedy spojení potentního statinu a dvou antihypertenziv (ACE inhibitoru a blokátoru kalciových kanálů) z preferovaných antihypertenzních skupin. Indikován je k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií.<sup>3</sup>

Důkazů pro účinnost a bezpečnost užití jednotlivých složek této kombinace pro ovlivnění rizikových kardiovaskulárních faktorů i kardiovaskulární mortalitu a morbiditu máme více než dostatek z velkých randomizovaných klinických studií, na nichž jsou postavena guidelines terapie hypertenze, dyslipidemie a ischemické choroby srdeční. Tyto studie byly široce publikovány a jejich výsledky jsou dostatečně známé.<sup>6–10</sup> Informace o synergickém působení kombinace perindopril/amlodipin/atorvastatin na krevní tlak přinesly již posthoc analýzy studie ASCOT-LLA.<sup>13</sup>

Zajímavé výsledky z terapie kombinací perindopril/amlodipin + statin byly publikovány také v samostatných analýzách studií PERSPECTIVA a PAPA-CAD.

**Tab. 1: Doporučení cílových hodnot krevního tlaku pro osoby s diabetem<sup>1</sup>**

| Systolický krevní tlak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• V prvním kroku snížit systolický krevní tlak pod 140 mmHg, cílového krevního tlaku by mělo být dosaženo do tří měsíců.</li><li>• V následném kroku jsou následující cíle sTK v závislosti na věku:<br/>18–69 let: 120–130 mmHg<br/>≥ 70 let: 130–140 mmHg</li><li>• Nižší sTK je přijatelný, pokud je tolerován.</li><li>• Je třeba zohlednit biologický věk při zařazení do příslušné věkové kategorie (např. zdatná osoba starší 70 let může být léčena podle strategie pro mladší osoby, a u křehké velmi slabé osoby pak volit léčbu pro osoby vyšší věkové kategorie).</li></ul> |
| Diastolický krevní tlak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Diastolický krevní tlak by měl být pod 80 mmHg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## PERSPECTIVA

PERSPECTIVA byla dvouměsíční, otevřená, observační, multicentrická studie ve které bylo sledováno 732 dospělých pacientů s dosud neléčenou nebo nedostatečně kontrolovanou hypertenzí.<sup>5</sup>

V rámci studie PERSPECTIVA byli všichni pacienti rozděleni podle vstupního krevního tlaku a dosavadní terapie hypertenze. Pacientům s TK 160/100 až 200/120 mmHg a současně dosud neléčeným antihypertenzivou byla v otevřeném režimu nasazena fixní kombinace perindopril/amlodipin v dávce 5 mg/5 mg denně, pacientům s TK 140/90 až 200/120 mmHg dosud na monoterapii (mimo perindopril) byl předepsána dávka 10 mg/5 mg fixní kombinace a pacientům s TK 140/90 až 200/120 mmHg dosud na duální nebo triple terapii antihypertenziv (mimo perindopril) byla nasazena fixní kombinace perindopril/amlodipin v dávce 10 mg/10 mg denně. Studie trvala 60 dní s následnými dodatečnými návštěvami za 7, 15, 30 a 60 dní.<sup>5</sup>

Vylučovací kritéria zahrnuje TK nad 200/120 mmHg, cerebrovaskulární příhodu v předchozích třech měsících, infarkt myokardu v předchozích šesti měsících, užívání antianginózní terapie, poruchy rytmu, srdeční selhání NYHA II a vyšší, CHOPN, diabetes, renální onemocnění (GFR pod 60 ml/min), onemocnění jater a kontraindikace k užívání statinů, ACE inhibitorů nebo blokátorů kalciových kanálů, dále pak těhotenství a kojení.<sup>5</sup>

Na vstupu do studie 73,7 % mělo ACE inhibitor, 36,7 % diuretikum, 29,7 % beta-blokátor, 20,6 % blokátor kalciových kanálů a 7,2 % sartan. 17 % bylo dosud bez léčby antihypertenzivem.<sup>5</sup>

V rámci této studie byla podskupina 587 pacientů se současně přítomnou hypertenzí a hypercholesterolemií. Velmi zajímavé výsledky přinesla analýza právě této skupiny, kterou publikoval Sirenko et al.

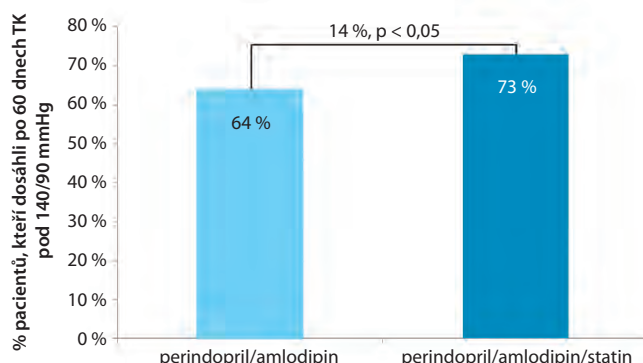
Ve skupině pacientů se současně přítomnou hypertenzí a hypercholesterolemií 226 (38,5 %) osob bralo na počátku studie statin a 361 (61,5 %) nikoliv (statin+ a statin- skupina). Průměrný věk těchto pacientů činil  $56,7 \pm 0,54$  let, 48 % byli muži. Mezi těmito skupinami (statin +/-) nebyl signifikantní rozdíl v zastoupení pohlaví, BMI, kuřáctví, hladině HDL-cholesterolu, TG ani sérovém kreatininu. Hladina LDL-cholesterolu byla dle očekávání nižší ve skupině statin+. Na vstupu do studie měli pacienti již léčení statinem nižší průměrný diastolický krevní tlak. Pacienti ve skupině statin- byli mírně mladší a měli nižší četnost ventrikulární hypertrofie.<sup>5</sup>

Cílem samostatné analýzy bylo zjistit, zda kombinace duální antihypertenzní léčby se statinem může mít nějaký aditivní či synergický efekt na krevní tlak.

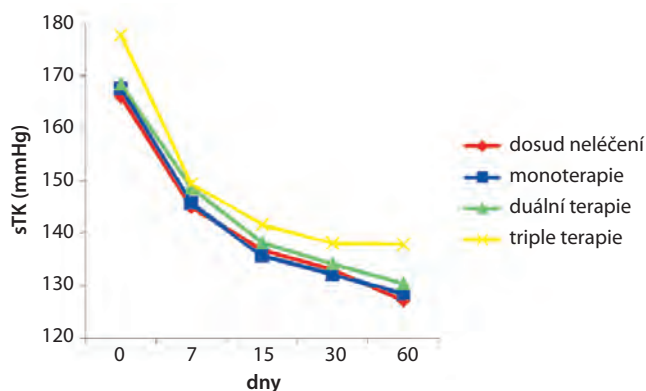
V obou skupinách (statin +/-) bylo dosaženo snížení krevního tlaku. Po 60 dnech studie bylo ve skupině statin+ dosaženo častěji normalizace krevního tlaku než ve skupině bez statinu (73 % vs. 64 %,  $p < 0,05$ ) a to při obdobné dávce antihypertenziv.<sup>5</sup>

Hodnotíme-li samostatně pacienty, kteří dostali kombinaci perindopril/amlodipin k stávající léčbě statinem, bylo dosaženo snížení krevního tlaku bez ohledu na vstupní terapii – u pacientů dříve neléčených (18 osob), léčených dříve monoterapií

Obr. 1: Dosažení kontroly TK ve studii PERSPECTIVA<sup>5</sup>



Obr. 2: Snížení sTK u pacientů s kombinací perindopril/amlodipin/statin ve studii PERSPECTIVA<sup>5</sup>



(97 osob), duální terapií (93 osob) a pacientů dosud léčených trojkombinací antihypertenziv (18 osob) bylo dosaženo snížení krevního tlaku o 38,8/20 mmHg, resp. 39,1/20,1 mmHg, resp. 38/19,4 mmHg, resp. 39,9/18,3 mmHg ( $p < 0,001$ ). Nejvyšší redukce bylo dosaženo během prvních sedmi dnů a ta pokračovala v průběhu celé studie.<sup>5</sup>

Léčba byla dobře tolerována a ve skupině se statinem i bez něj byla zaznamenána podobná četnost nežádoucích účinků (0,9 % ve statin+ skupině a 2,5 % ve statin- skupině, jednalo se celkem o 11 nezávažných nežádoucích účinků).<sup>5</sup>

Autoři studie dovozují, že by výsledný aditivní efekt na snížení krevního tlaku u pacientů se současnou léčbou statinem by mohl jít na vrub vlivu statinů na zlepšení funkce endotelu cév a tím ovlivnění vazodilatace (prostřednictvím působením na kaskádu dějů, jež zahrnuje vyšší expresi ACE, zvýšení produkce angiotenzinu II a ovlivnění produkce tkáňového NO).<sup>5</sup>

V této studii ukázala kombinace perindopril/amlodipin se statinem dobrou toleranci a efektivitu ke snížení hypertenze bez ohledu na původní antihypertenzní terapii. Kombinace ACE inhibitoru a blokátoru kalciových kanálů se statinem měla aditivní efekt na snížení krevního tlaku. Výsledky naznačují, že rutinní nasazování této trojkombinační terapie jako úvodní léčby u pacientů s hypertenzí a současně hypercholesterolemií by mohlo být dobrou terapeutickou strategií.

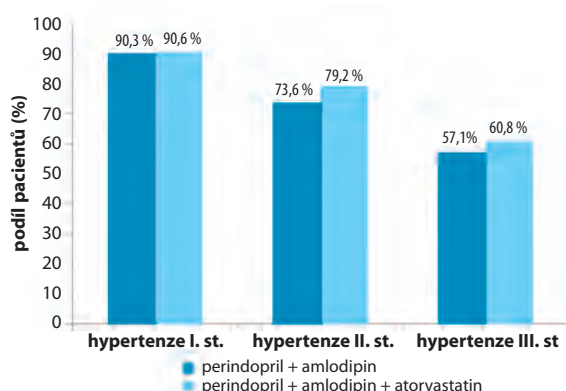
## PAPA-CAD

PAPA-CAD byla observační, otevřená, multicentrická studie provedená u 3 472 pacientů s hypertenzí a již přítomnou ischemickou chorobou srdeční. Jejím cílem bylo vyhodnotit krátkodobý kardioprotektivní efekt kombinace perindopril/amlodipin ve fixní kombinaci u těchto pacientů.<sup>11</sup> V samostatné analýze autoři studie zkoumali výsledky u skupiny pacientů, kteří ve studii k fixní kombinaci perindopril/amlodipin brali také atorvastatin.

Analyzovaná skupina zahrnuje 1 130 pacientů (493 žen a 637 mužů) průměrného věku  $63,5 \pm 8,8$  roku, průměrného BMI  $29,1 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. Průměrný krevní tlak měřený v ambulanci na počátku studie byl  $156,8 \pm 12,9/93,0 \pm 8,6$  mmHg a průměrná doba od diagnostikování hypertenze činila  $12,7 \pm 7,9$  let. Incidence individuálních rizikových faktorů a přidružených onemocnění se lišila mezi oběma skupinami (atorvastatin +/-).

Ve skupině užívající perindopril/amlodipin + atorvastatin klesl během šesti měsíců sledování krevní tlak ze  $156,8 \pm 12,4/93,0 \pm 8,4$  mmHg na  $130,6 \pm 7,9/79,6 \pm 5,8$  mmHg, tj. o  $26,3 \pm 12,3/13,4 \pm 9,1$  mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Obr. 3: Dosažení kontroly TK ve studii PAPA-CAD<sup>12</sup>



Autoři analýzy zjistili, že ve skupině, která k antihypertenzní terapii užívala také atorvastatin, bylo dosaženo cílového krevního tlaku (pod 140/90 mmHg) častěji než u pacientů, kteří statin nebrali (82,5 % vs. 78,8 %).

I autoři této studie apelují na časné zařazení statinu do fixní antihypertenzní terapie, vyzdvihují synergické působení trojkombinace perindopril/amlodipin/atorvastatin a vhodnost užití v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční.

## Literatura

1. Visseren, F. L. J., Mach, E., Smulders, Y. M. et al.; ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42, 34: 3227–3337, 2021.
2. Widimský, J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Verze 2022. (online: [www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz)) [cit. 17. 10. 2022]
3. Lipertance. Souhrn údajů o přípravku. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)) [cit. 21. 10. 2022]
4. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022, Sep. 24 (in print). (online: [www.easd.org](http://www.easd.org)) [cit. 21. 10. 2022]
5. Sirenko, Y., Radchenko, G.; PERSPECTIVA Study Group. Impact of statin therapy on the blood pressure-lowering efficacy of a single-pill perindopril/amlodipine combination in hypertensive patients with hypercholesterolemia. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 24, 1: 85–93, 2017.
6. Dahlöf, B., Sever, P. S., Poulter, N. E. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 366: 9489, 895–906, 2005.
7. Gupta, A., Mackay, J., Whitehouse, A. et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 392, 10153: 1127–1137, 2018.
8. Knopp, R. H., d'Emden, M., Smilde, J. G., Pocock, S. J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29, 7: 1478–1485, 2006.
9. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364, 9435: 685–696, 2004.
10. Sever, P. S., Poulter, N. R., Dahlöf, B. et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 28, 5: 1151–1157, 2005.
11. Forster, T., Dézsi, C. A. Short-term cardioprotective effects of the original perindopril/amlodipine fixed-dose combination in patients with stable coronary artery disease: results of the PAPA-CAD study. *Adv Ther* 33, 10: 1771–1781, 2016.
12. Dézsi, C. A. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J Int Med Res* 46, 5: 1902–1909, 2018.
13. Sever, P., Dahlöf, B., Poulter, N. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 27: 2982–2988, 2006.

# Inzulín Lyumjev v dlouhodobém sledování u diabetiků 1. typu

Inzulín ultra rychlé lispro (URLi, Lyumjev) je indikován pro léčbu diabetes mellitus (1. i 2. typu) u dospělých osob, které potřebují léčbu prandiálním inzulínem. Přípravek Lyumjev obsahuje kromě inzulínu také citrát a treprostinil. Citrát lokálně zvyšuje permeabilitu cév a treprostinil lokálně indukuje vazodilataci, čímž urychluje absorpci inzulínu lispro. Inzulínový analog Lyumjev je určen k subkutánní injekci a má být podáván nula až dvě minuty před zahájením jídla, je však možné jej podat až 20 minut po zahájení jídla.<sup>1</sup>

Clampové studie ukázaly, že přípravek Lyumjev je ekvipotentní s přípravkem Humalog v poměru 1 : 1, jeho účinek je však rychlejší s kratší dobou účinku. Lépe se tak přibližuje fyziologické sekreci inzulínu – nástup účinku se objevuje 20 minut po podání dávky (o 11 minut rychleji než u přípravku Humalog), v průběhu prvních 30 minut po podání inzulínu Lyumjev je účinek na snižování glykemie 3× vyšší než v případě Humalogu. Pozdní účinek, pozorovaný od čtyř hodin po aplikaci, byl u inzulínu Lyumjev o 54 % nižší než v případě inzulínu Humalog a účinek trval o 44 minut méně.<sup>1</sup>

Na stránkách našeho časopisu jsme postupně představili hlavní studie fáze III klinického zkoušení s tímto inzulínem (PRONTO-T1D, PRONTO-T2D, PRONTO-PUMP, PRONTO-PUMP-2).<sup>8–10</sup> Z nich studie PRONTO-T1D srovnávala bezpečnost a efektivitu inzulínu lispro a URLi (Lyumjev) u dospělých diabetiků 1. typu ve 26týdenním sledování.

Výsledky studie ukázaly, že URLi (Lyumjev), pokud byl podáván jako prandiální inzulín před jídlem v kombinaci s bazálním inzulínem u diabetiků 1. typu, poskytoval dobrou kontrolu glykemie a lepší postprandiální ovlivnění glykemie ve srovnání s lispro, aniž by při tom zvyšoval riziko hypoglykemie.<sup>2–7</sup> V nedávné době byly publikovány výsledky extenze této studie, reprezentované prodloužením sledování o dalších 26 týdnů.<sup>11</sup>

V základní části studie PRONTO-T1D bylo na počátku sledování v rámci osmitýdenní fáze optimalizováno dávkování bazálního inzulínu (glargin nebo degludek) a poté byli pacienti (1 222 osob) randomizováni k zaslepenému podání URLi v čase jídla (451 osob), inzulínu lispro v čase jídla (442 osob) nebo k otevřenému podávání URLi 20 minut po začátku jídla (329 osob). Studie trvala 26 týdnů.<sup>2,3</sup>

Výsledky extenze studie PRONTO-T1D hodnotí 893 pacientů, kteří byli v původní části studie randomizováni k podání inzulínu lispro nebo inzulínu URLi v čase jídla a analyzuje efektivitu a bezpečnost podání za období 52 týdnů.

Průměrná hmotnost pacientů při vstupu do studie činila  $77,4 \pm 16,7$  kg, BMI  $26,6 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>, v průměru měli diabetes  $18,9 \pm 12$  let. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> při vstupu do studie činila  $64,3 \pm 7,1$  mmol/mol, při randomizaci  $56,7 \pm 7,1$  mmol/mol.<sup>2,3</sup>

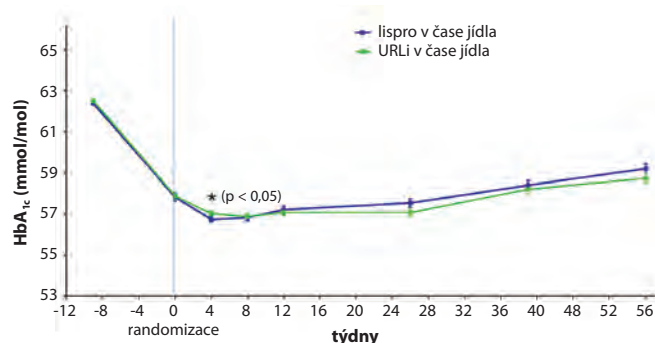
Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu klesla v obou skupinách z výchozí 67 mmol/mol při screeningu na 57

mmol/mol při počátku studie (po 8týdenní lead-in fázi) a stabilizovala se ve 26. týdnu na hodnotě 55 mmol/mol (v případě URLi) resp. 56 mmol/mol (lispro). V extenzi studie (týden 26–52) vzrostl HbA<sub>1c</sub> pouze marginálně na hodnotu 58 mmol/mol (URLi) resp. 59 mmol/mol (lispro), nedošlo tak k signifikantní změně v ovlivnění HbA<sub>1c</sub>. V 52. týdnu studie nebyl pozorován signifikantní rozdíl inzulínem URLi a inzulínem lispro (podávanými na počátku jídla) v podílu pacientů, kterým se podařilo dosáhnout cílové hladiny HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol (26,8 % vs. 24,5 %) resp. menší nebo rovno 48 mmol/mol (12,2 % vs. 11,3 %).

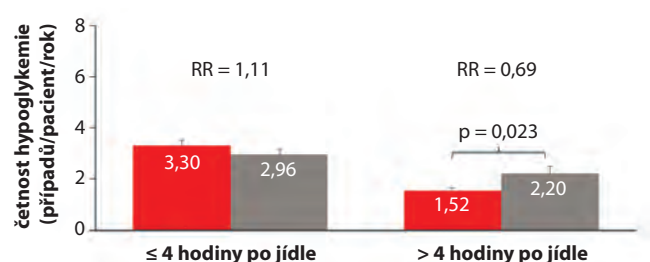
V 52. týdnu studie vykazoval inzulín URLi signifikantně vyšší ovlivnění průměrné postprandiální glykemie za jednu nebo dvě hodiny po jídle. Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v potřebné bazální nebo celkové denní dávce inzulínu. Podíl prandiálního inzulínu na celkové denní dávce činil v 52. týdnu přibližně 52 % v každé ze skupin.

Četnost závažných hypoglykemií byla v obou hodnocených skupinách podobná (7,3 % pacientů na URLi a 8,6 % pacientů na lispro). Také nebyly zaznamenány rozdíly v incidenci nočních nebo dokumentovaných hypoglykemií mezi oběma skupinami. V pozdním postprandiálním období (tj. více než 4 hodiny po jídle) byla léčba inzulínem URLi spojena se signifikantní redukcí hypoglykemií vůči inzulínu lispro (relativně o 31 %,  $p = 0,023$ ).

Obr. 1: Vývoj HbA<sub>1c</sub> ve studii PRONTO-T1D a její extenzi<sup>11</sup>



Obr. 2: Rozdíly ve výskytu postprandiální hypoglykemie v extenzi studie PRONTO-T1D<sup>11</sup>



Incidence závažných nežádoucích účinků i nežádoucích účinků vedoucích přerušení léčby byla obdobná v obou hodnocených skupinách. Ve skupině léčené inzulínem URLi byla častěji než v případě inzulínu lispro zaznamenána reakce v místě vpichu (3,3 % vs. 0,9 % pacientů), jednalo se o reakce mírné nebo střední intenzity a ani v jednom případě nevedly k přerušení léčby.

**I v případě dlouhodobé léčby ukazuje inzulín URLi podávaný v čase jídla u diabetiků 1. typu léčených pomocí intenzifikované inzulínové terapie schopnost udržet kontrolu glykemie a ve srovnání s inzulínem lispro také lepší výsledky postprandiální glykemie. Výsledky studie naznačují, že dobrá účinnost i bezpečnostní profil URLi zůstávají zachováni i při dlouhodobém hodnocení.**

## Literatura

1. Lyumjev 100 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 16. 11. 2022]
2. Klaff, L., Cao, D., Dellva, M. A. et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* 22, 10: 1799–1807, 2020.
3. A study of LY900014 in participants with type 1 diabetes (PRONTO-T1D). NCT03214367. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03214367?term=pronto-T1D&draw=2&rank=1>) [cit. 16. 11. 2022]
4. Malecki, M. T., Cao, D., Liu, R. et al. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONTO-T1D continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technol Ther*, Epub 10. 6. 2020.
5. Valleskey, J.-B., Klaff, J.-L., Cho, J. I. et al. Long-term safety and efficacy of ultra rapid lispro (URLi) in PRONTO-T1D. 232-OR. 80th Annual Scientific Sessions, Chicago, USA, 12.–16. 6. 2020.
6. Klaff, L. J., Cao, D., Dellva, M. A. et al. Ultra rapid lispro (URLi) improves postprandial glucose (PPG) control vs. Humalog (lispro) in T1D: PRONTO-T1D study. Abstrakt 144-OR. *Diabetes* 68, suppl. 1, 2019.
7. Bode, B. W., Cao, D., Liu, R. et al. Ultra rapid lispro (URLi) improves postprandial glucose (PPG) control and time in range (TIR) in T1D compared with Humalog (lispro): PRONTO-T1D continuous glucose monitoring (CGM) substudy. 1089-P. *Diabetes* 68, suppl. 1, 2019.
8. Lyumjev – ultra rychlé lispro. *Kazuistiky v diabetologii* 18, 3: 7–8, 2020.
9. Lyumjev v inzulínových pumpách. Stručně o studii PRONTO-Pump. *Kazuistiky v diabetologii* 18, 4: 10, 2020.
10. Lyumjev (ultrarychlé lispro) v inzulínových pumpách. Výsledky studie PRONTO-Pump-2. *Kazuistiky v diabetologii* 20, 3: 11–12, 2020.
11. Bue-Valleskey, J., Klaff, L., Cho, J. I. et al. Long-term efficacy and safety of ultra rapid lispro (URLi) in adults with type 1 diabetes: The PRONTO-T1D extension. *Diabetes Ther* 12, 2: 569–580, 2021.

## anotace



Alexandra Jirkovská (ed.) et al.

# Syndrom diabetické nohy – prevence, diagnostika a terapie

Syndrom diabetické nohy (SDN) je závažný medicínský i společenský problém. Péče o pacienty se SDN vyžaduje multidisciplinární přístup, důsledná preventivní opatření a včasná adekvátní léčba mohou velice významně snížit procento komplikací diabetu včetně rizika amputace končetiny.

Mezi základní východiska pro tvorbu publikace *Syndrom diabetické nohy – prevence, diagnostika a terapie*, adaptovaného doporučeného postupu na základě mezinárodních guidelines, patří vzrůstající potřeba zajištění kvalitní podiatrické péče o diabetiky, jichž stále přibývá, a rozšíření poznatků ze stávajících doporučených postupů České diabetologické společnosti ČLS JEP.

Tento doporučený postup je českou adaptací mezinárodních guidelines, které byly vytvořeny mezinárodní pracovní skupinou pro diabetickou nohu (International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF) a aktualizovány v letech 2019–2020.

Publikace je určena odborným zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na péči o pacienty se SDN (diabetologové, internisté, chirurgové, angiologové, protetici, praktičtí lékaři ad.) Jednotlivé kapitoly se zaměřují na prevenci vzniku ulcerací, možnosti odlehčení defektů nohou, diagnózu, prognózu a management ischemické choroby dolních končetin u pacientů s ulcerací, dále se zabývají problematikou infekce u SDN, přinášejí přehled možných intervencí zaměřených na hojení chronických ulcerací nohou diabetiků, představeny jsou možnosti klasifikace SDN. Text je doplněn schémata, grafy a přehlednými tabulkami. Součástí publikace je také užitečná příručka *Syndrom diabetické nohy, praktická doporučení pro prevenci a léčbu*, která shrnuje hlavní zásady prevence SDN, popis a klasifikaci ulcerací na nohou diabetika, zásady léčby SDN a obsahuje praktické přílohy.

1. vydání, 2022, 180+32 stran, A5, brožovaná, ISBN 978-80-87969-61-8

K objednání za cenu 290 Kč (bez placení poštovného a balného) v eshopu nakladatelství GEUM na [www.geum.org](http://www.geum.org)

Publikace se skládá ze dvou brožur – česká verze doporučeného postupu a praktická doporučení pro prevenci a léčbu.

# Princípy liečby diabetu a manažment diabetologickej praxe

Tak znel oficiálny názov už 5. seminára praktických diabetológov Slovenska, ktorý sa uskutočnil od piatka 14. októbra 2022 do soboty 15. októbra 2022 v kongresovom centre Praslička Kongres Hotela Chopok v horskom prostredí Demänovskej doliny. Seminár odborne garantoval predseda Sekcie praktických diabetológov Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) **MUDr. Marek Macko** (Prešov), ktorý spolu s organizačným výborom v zložení **MUDr. Ľubomír Barák, CSc.** (Bratislava), **MUDr. Katarína Černá, PhD., MBA, MPH, MHA** (Bratislava), **MUDr. Klára Jakubíková** (Banská Bystrica), **MUDr. Jozef Lacko, PhD., MBA** (Trnava) a hlavný odborník MZ SR pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** (Moldava nad Bodvou) zostavili pre súčasné potreby diabetológie aktuálny a zaujímavý odborný program. Seminára sa zúčastnilo viac ako 100 účastníkov z celého Slovenska a vystavujúce farmaceutické spoločnosti a partneri Boehringer Ingelheim, Sandoz, Novartis, Swixx BioPharma, Astra Zeneca, Servier, Medtronic, Egis, CeraVe, Abbott, Compek Medical Services, Heaton SK, Lorex, A.IM-PORT.SK, Berlin-Chemie, Ardez, Teva a Roche, ktoré prezentovali novinky vo svojom portfóliu na výstavných stánkoch. Organizačno-technické zabezpečenie realizovala EDUprofiPHARM pod vedením **Mgr. Janky Osuskej** (Bratislava).

Piatkový program bol rozdelený na tri samostatné časti. Prvý blok prednášok bol zameraný na empagliflozín, ktorý poskytuje ďalšiu šancu na lepšiu a dlhšiu život diabetikov. Blok viedla **MUDr. Ingrid Bugánová** (Žilina). Jeho konkrétny efekt na kompenzáciu diabetikov 2. typu postupne predstavili **MUDr. Katarína Černá, PhD., MBA, MPH, MHA** (Bratislava), **MUDr. Marek Macko** (Prešov) a **doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD.** (Bratislava). Druhý blok prednášok bol zameraný na aktuálne problémy v diabetologických ambulanciách. Pohľad najväčšej zdravotnej poisťovne predstavila **MUDr. Beata Havelková, MPH, MBA** (Bratislava) zo Všeobecnej zdravotnej poisťovne. Aktuálnu problematiku fungovania diabetologickej ambulancie od začiatku prezentoval **MUDr. Viliam Vaník** (Svidník) a diabetologickej ambulancie dnes **MUDr. Eva Žákovíková, PhD.** (Bratislava). Tretí blok prednášok bol zameraný na nové injekčné antihyperlipidemikum inkalisiran. Prvé skúsenosti s jeho podávaním na Slovensku interdisciplinárne prezentovali diabetológ a internista **MUDr. Marek Macko** (Prešov) a kardiológ **MUDr. Peter Kalist, MPH** (Bratislava).

Po skončení odborného programu prebehla členská/plenárná schôdza SDS, ktorú viedla predsedníčka SDS **doc.**

**MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA** (Košice). V spolupráci s podpredsedom SDS **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** (Moldava nad Bodvou) a vedeckým sekretárom SDS **MUDr. Jozefom Lackom, PhD., MBA** (Trnava) pripravili náročný 15-bodový program, ktorého súčasťou boli aj zmeny v základných dokumentoch SDS. Diskusia ukázala možnosti na riešenie problémov súčasnej diabetológie na Slovensku.

Sobotný program prezentoval novinky v diabetologickej praxi. **MUDr. Martina Merčiaková, MBA** (Prešov) prezentovala nielen výsledky klinickej štúdie, ale aj vlastné skúsenosti a porovnávala Time In Range pri používaní inzulínov glargin 300 U/ml (Gla-300) a degludek 100 U/ml (IDeg-100) u diabetikov 1. typu. Duálnu hypolipidemickú liečbu u diabetikov od morfológie až ku klinickému významu predniesol kardiológ **doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.** (Praha). Význam gliklazidu MR v manažmente diabetikov 2. typu prezentovali **MUDr. Katarína Černá, PhD., MBA, MPH, MHA** (Bratislava) a **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** (Moldava nad Bodvou). V ďalšej časti **MUDr. Marek Macko** (Prešov) predniesol najnovšie výsledky klinickej štúdie DIAEXPLORER a kardiorenálny syndróm ako súčasť diagnostiky a liečby diabetes mellitus. **MUDr. Miriam Avramovová** (Bratislava) v on-line prednáške predstavila novinku v kontinuálnej monitorácii glukózy (CGM) a to senzor Guardian 4. Manažment hyperurikémie z pohľadu diabetológa predniesla **MUDr. Adriana Ilavská, PhD., MBA, MPH** (Bratislava). Starostlivosť o pokožku diabetikov a možnosti efektívnej liečby lokálnymi a cenovo dostupnými emolienami predstavila **MUDr. Katarína Černá, PhD., MBA, MPH, MHA** (Bratislava). Skúsenosti s FreeStyle Libre v klinickej praxi prezentovala **doc. MUDr. Dana Prídavková, PhD.** (Martin). Záverečná prednáška odborného programu v podaní **doc. MUDr. Evy Goncalvesovej, CSc.** (Bratislava) upozornila na potrebu pátrania, včasnej diagnostiky a efektívnej liečby srdcového zlyhávania u diabetikov.

Diskusia umožnila výmenu praktických skúseností pri liečbe diabetikov v súlade s medicínou založenou na dôkazoch. **5. seminár praktických diabetológov Slovenska vyčerpal svoj oficiálny názov v plnom rozsahu.** Ukončil ho odborný garant **MUDr. Marek Macko** (Prešov), ktorý poďakoval za aktívnu aj pasívnu účasť a vyjadril nádej, že budúci rok bude vzdelávanie organizované Sekciou praktických diabetológov SDS pokračovať.

*PhDr. Andrea Bukovská, MHA, MPH  
Martin*

# Vánoce a Silvestr u osob s metabolickým syndromem

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Vánoce jsou za dveřmi a s nimi vedle radosti i starost, jak obstát bez „ztráty kytičky“, rozuměj bez zásadních hmotnostních přírůstků a dekompenzace cukrovky. Není divu, téměř každý přibere přes vánoční svátky 2–3 kilogramy, někteří „stateční“ se dokáží obohatit i o 5 a více kilogramů. Příčina je jasná – je jí přejídání. V přiměřeném množství nevádí ani smažený kapr s majonézovým salátem, máslové cukroví, čokoláda, ořechy, alkohol, ale problémem je, že většinou nezůstane u pár kousků oblíbeného cukroví, ale zpravidla to „odnese“ celý talířek. A nejlépe vleže při sledování televize. Vánočnímu přejídání nahrává také stres (nejčastěji v podobě: nemám naklizen, nestíhám shánět dárky, přijde tchýně apod.), časté ochutnávání při přípravě jídel a mylná, byť zakořeněná představa, že nic se nesmí vyhodit. Taková škoda! Kilo sem, kilo tam, hlavně že nic nenechám. Samozřejmě není nutné asketicky popíjet vodu a žvýkat ovesnou sušenku, leč není ani potřeba všechno hodit za hlavu a bezuzdně se poddat jídelním vášním a relaxaci na kanapi. Přece jen pro osoby s metabolickým syndromem je dodržování režimu zásadní a komplikace vyplývající z rizik s metabolickým syndromem patří mezi život ohrožující. Na následujících řádcích možná najdete nějakou inspiraci, jak pojmout Vánoce a oslavy příchodu Nového roku trochu zdravěji.

## Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) je popisován jako soubor patofyziologických a biochemických faktorů, jejichž kombinace významně zvyšuje riziko vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací. V současnosti je celá řada definic MS, přičemž z praktického pohledu je nejvýhodnější definice stavící na snadno měřitelných rizikových faktorech.

Pro přehled rizikových složek MS uvádím definici IDF/AHA/NHLBI z roku 2009. Abychom mohli vyslovit diagnózu MS, je třeba splnit alespoň tři z níže uvedených pěti kritérií.

Tab. 1: Definice metabolického syndromu

| Kritérium                 | Hodnota                              |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Obezita (obvod pasu)      | Muži $\geq 94$ cm, ženy $\geq 80$ cm |
| Krevní tlak (mmHg)        | $\geq 130/85$ (Rx)                   |
| Triacylglyceroly (mmol/l) | $\geq 1,7$ (Rx)                      |
| HDL-cholesterol (mmol/l)  | Muži $< 1,03$ , ženy $< 1,29$ (Rx)   |
| Glykemie nalačno (mmol/l) | $\geq 5,6$ (Rx)                      |

Poznámka: Rx = farmakologická léčba

## Zásady dietoterapie při metabolickém syndromu

Přestože se jedná o řadu na první pohled nesouvisejících odchylek, hlavní zásady dietních opatření jsou totožné. V popředí stojí redukce tělesné hmotnosti stavící na úpravě stravovacích a pohybových návyků. Vzhledem k tomu, že v ohrožení je především kardiovaskulární systém, měla by mít výživa i ochranný efekt, což zajišťuje velký podíl rostlinné stravy v jídelníčku.

Nutriční doporučení lze zjednodušeně shrnout do několika málo bodů:

- Omezit příjem nasycených tuků z tučných druhů masa, uzenin, mléčných výrobků, sýrů a cukrovinek – v praxi to znamená preferovat libové maso, z uzenin šunku nejvyšší jakosti, polotučné mléčné výrobky, sýry do 30 % tuku v sušině a cukrovinky bez použití palmového, kokosového či palmojádrového tuku; máslo a sádlo nahradit rostlinnými oleji.
- Ve výběru tuků upřednostňovat potraviny s převahou mono- a vícenenasycených mastných kyselin – olivový a řepkový olej, potraviny s jejich obsahem, rozumné množství ořechů a semen, avokádo.
- Omezit příjem cukru ze sladkostí, a především ze slazených nápojů, přemíry ovoce a džusů, nesladit.
- Zvýšit příjem vlákniny ze zeleniny, luštěnin a celozrnných obilovin.
- Zařazovat co nejvíce do jídelníčku různé druhy zeleniny a ovoce.
- Zajistit dostatečný příjem bílkovin z vhodných zdrojů – méně tučné mléčné výrobky typu skyr, řecký jogurt bez tuku, tvaroh, zakysané mléčné výrobky, ryby a libové maso, luštěniny a výrobky z nich.
- Jíst pravidelně 3–5× denně, dle osobních preferencí.
- Omezit konzumaci alkoholu.
- Dbát na pestrost ve výběru potravin.
- Volit vhodné způsoby tepelné úpravy s omezeným použitím tuku.
- Číst informace na obale potravin a vzdělávat se v oblasti výživy.

V kontextu výše uvedeného je jasné, že vánoční svátky a Silvestr svým výběrem a zejména pak množstvím konzumovaných potravin do daného konceptu příliš nezapadají. Jak tedy uzpůsobit jídelníček, aby se takřikajíc vlk nažral a koza zůstala celá?

**Tab. 2: Srovnání nekontrolovaného příjmu jídla a umírněná konzumace**

|                     | Jak raději ne (ad poznámka)                                                                      | Lepší varianta                                                                                       |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Snídaně             | 3 plátky vánočky s máslem, kakao                                                                 | 2 plátky vánočky, bílá káva                                                                          |
| Přesnídávka         | 200 ml džus, 3 kousky vánočního cukroví                                                          | 200 g ovocný salát, hrstka ořechů                                                                    |
| Oběd                | 5 ks chlebičky obložené, 300 ml cola                                                             | 200 g houbový kuba, 200 g salát z červené řepy                                                       |
| Svačina             | uzobávání – 2 kousky cukroví, hrstka ořechů, 1 chlebiček, sklenka vína                           | cappuccino, 3 kousky vánočního cukroví                                                               |
| Večeře              | 200 ml vermut, polévka rybí s opečenými kostičkami, 300 g bramborový salát, smažený kapr 2 porce | 100 ml vermut, polévka rybí s opečenými kostičkami, 150 g odlehčený bramborový salát, 1 porce lososa |
| Po večeři           | 500 ml víno, 4 chlebičky obložené, 10 ks cukroví, závin jablčný                                  | 200 ml víno, 2 chlebičky obložené                                                                    |
| Nutriční zhodnocení | energie: 24 618 kJ<br>bílkoviny: 189 g<br>tuky: 253 g<br>sacharidy: 624 g                        | energie: 8 937 kJ<br>bílkoviny: 86 g<br>tuky: 77 g<br>sacharidy: 217 g                               |

Poznámka: Jedná se o skutečný zápis jednoho z klientů obezitologické ambulance.

## Spočítejte si to

Výbornou pomůckou pro kontrolu energetického příjmu jsou nejrůznější aplikace. Nejrozšířenější a nejznámější je pravděpodobně aplikace Kalorické tabulky. Možná si řeknete, že zapisovat si do tabulek o Vánocích může jen cvok, ale berte v potaz, že jde o Vaše zdraví, a právě odsuzovaný zápis může být pomyslnou brzdou v nemístném pojídání a popíjení.

Z uvedeného přehledu je jasné patrné, že pokud se člověk trochu „drží zpátky“ a přemýšlí nad tím, kolik čeho sní, může si vcelku dobře pochutnat, nezůstane ochuzen ani o typicky sváteční pokrmy a jídelníček bude stále více méně odpovídat požadavkům na racionální, resp. léčebné stravování. Jídelníček

připomínající svým energetickým obsahem menu polárníka v akci by také jako jednorázový úlet tolik nevadil, ale pravděpodobně u jednoho dne nezůstane. Štědrý den plynule přejde v další dny sváteční, Silvestra a? A pak si mnozí při pohledu na ručičku váhy řeknou, že to stejně nemá cenu nebo se stydí navštívit svého ošetřujícího lékaře, a tak nevýslovně zanedbají své zdraví.

## Alkohol

K Vánocům a především k Silvestru neodmyslitelně patří alkohol. Jeho nadměrná konzumace je však spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem, přispívá k rozvoji hypertriglyceridemie, hypertenze a srdečního selhání. Vyznačuje se také vysokou energetickou hodnotou (1 g alkoholu poskytuje energii 29 kJ) a devastujícím vlivem na naše původně bohubilá předsevzetí. Doporučováno je proto pít pouze střídavě, a pokud o sobě člověk ví, že u jedné sklenky zůstane stěží, je nejlepší nepít vůbec.

## Cukroví

Okolo cukroví se vedou žhavé diskuse, zda je lepší péct tradiční nebo odlehčené cukroví, či se jej vzdát úplně? Osobně zastávám názor, že klasika je klasika a není nutné se nutit do zdravějších variant, pokud vám nechutnají. Na druhou stranu se nebojte inovací, třeba vás nízkokalorické cukroví osloví. Nepečte však kvanta, stačit by mělo cukroví jen z jedné dávky, možná i jen z poloviční a pro každého člena rodiny připravit jeden oblíbený druh. Vhodnými variantami jsou především druhy sušenkového typu slepované džemem namísto máslových krémů. Kalorie můžete ušetřit také tím, že nebudete máčet cukroví v čokoládě, ale třeba je jen čokoládou „pocákáte“. Na stůl cukroví nachystejte jen ve chvílích, kdy tam opravdu patří, a pak ho zase uklidte, aby vás nelákalo k celodennímu užívání.

**Tab. 3: Energetická hodnota vybraných alkoholických nápojů**

| Druh alkoholu      | Energetická hodnota (kJ) | Množství nápoje (ml)  |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| víno bílé suché    | 527                      | 200                   |
| víno bílé sladké   | 787                      | 200                   |
| víno červené suché | 619                      | 200                   |
| víno portské       | 1 339                    | 200                   |
| pivo 10°           | 750                      | 500                   |
| pivo 12°           | 950                      | 500                   |
| destiláty          | 370                      | 40                    |
| cola s rumem       | 710                      | 200 ml cola 40 ml rum |
| vaječný koňak      | 314                      | 40                    |

(zdroj: <https://www.kaloricketabulky.cz/>)

## Ryby

Ryb se v Česku v porovnání s jinými zeměmi konzumuje málo, průměrný Čech sní ročně zhruba 5 kg ryb. Štědrý večer je však výjimkou, jelikož ve většině domácností se štedrovečerní večere skládá z tradiční rybí polévky, smaženého kapra a bramborového salátu. V některých rodinách je servírován i houbový kuba, kapr na černo nebo opečená či smažená vinná klobása. Kapa mnohdy nahrazuje populárnější losos nebo smažený řízek, zpravidla drůbeží. Losos se vzhledem k vysokému obsahu tuku nesmaží, nejvhodnějším způsobem tepelné úpravy je opékání. Lososa před tepelnou úpravou nesolte ani jinak nekořeňte, ani jen neoplachujte. Pokud použijete rozmraženou rybu, osušte ji ubrouskem. Lososa začněte opékat kůží naspod, ryba pustí poměrně velké množství tuku. Po opečení z obou stran rybu vyjměte a osolte. Můžete pokapat rozpuštěným máslem s citrónovou šťávou a posypat jemně nasekanou petrželkou.

Tradiční rybí polévka bývá oblíbená celou rodinou, pro přípravu opečených houstiček využijte troubu. Ukrátíte si čas u plotny, ušetříte tuk a výsledek je prakticky stejný. Jen si hlídejte čas, okamžik mezi křupavostí houstiček a jejich spálením je velmi krátký! Beze stop rybího pachu je krémová polévka připravená z filé.

## Slazené nápoje

Slazené nápoje včetně džusů jsou skrytou energetickou bombou. Přemíra cukru, především fruktózy, je spojena s hromaděním tuku a se vzestupem plazmatických triacylglyceridů. Pokud se nechcete vzdát sladké chuti nápojů, volte výrobky slazené nekalorickými náhradními sladidly, a i tak se snažte nevypít více než 500 ml/den. Džusy ředte vodou v poměru 3 : 1 ve prospěch vody a vyhýbejte se nektarům. Mohou klamat obalem, jelikož jsou téměř k nerozeznání od 100% džusů, jde však v podstatě jen o slazenou vodu bez přidané nutriční hodnoty. Ideální volbou jsou čaje, které můžete i vychladit a podávat s ledem a plátky citrusů namísto limonád.

Několik tipů na závěr, aby letošní Vánoce nebyly svátky obžerství, ale klidu a příjemných setkání.

- Dejte si za cíl udržet přes Vánoce svou hmotnost, popř. příbrat pouze kilogram.
- Udělejte si hezkou výzdobu bytu již začátkem adventu. Vánoce nejsou o jídle, ale o atmosféře.
- Oživte tradice. Lijte olovo, pouštějte si lodičky ze skořápek ořechů, rozkrajujte jablíčka. Vánoce přece nejsou jen o sledování televizních pořadů, jídle a pití.
- Nakupujte pouze takové množství potravin, které jste schopni bez problémů sníst. Vařte jen tolik porcí, kolik potřebujete. Přebytky zamrazte, rozdejte nebo vyhoďte. Ano, vyhoďte. Větší lítost byste pocítovali po Vánocích při pohledu na ručičku váhy.
- Nejezte bezmyšlenkovitě. Pokud máte chuť např. na cukroví nebo chlebičky, oddělte si několik kousků na talířek a v klidu si je vychutnejte. Naproti tomu ujídaní při sledování pohádky nebo při čtení je téměř nevědomé a vy tak zbytečně přijmete velké množství energie.

- Na návštěvách se nepřejídejte. Pokud vás hostitel nutí do jídla, v klidu odmítněte, požádejte o menší porci nebo si nechte jídlo zabalit s sebou.
- Chodte na procházky. Není nic krásnějšího než hezká procházka v mrazivém vzduchu se svými blízkými. Dejte si nějaký cíl, cestou se zastavte na čaj a uvidíte, že to budou jedny z nejhezčích zážitků Vánoc.

## Silvestr

Silvestrovské pohoštění bývá po nutriční stránce dost brutální. Tučné pomazánky, chlebičky s majonézou, chipsy, zbývající cukroví, slazené nápoje, alkohol. Naštěstí jde jen o jeden den, ale i ten dokáže napáchat značné škody, například v podobě pokazeného žaludku.

Vzhledem k tomu, že při oslavách je těžké se stravovat podle plánu, snažte se alespoň o následující:

- Při přípravě občerstvení neochutnávejte, popř. uzobávejte pouze zeleninu.
- Namísto uzenin, paštik a tučných sýrů připravte tvarohové pomazánky s nejrůznějšími příchutěmi (česneková, pikantní, papriková, zeleninová, provensálská). Výborné jsou i luštěninové pomazánky, například čočková.
- Vytvořte si zeleninové jednohubky (plátky okurky proložte sýrem a ozdobte černou olivou; kolečka mrkve potřete křenovou pomazánkou a posypte červenou paprikou, cherry rajčata napíchněte s mini mozzarellou a zelenou olivou).
- Zeleninu (mrkev, řapíkatý celer, okurku) nakrájejte na proužky, dejte do nižší sklenice a podávejte s dobře ochuceným dipem připraveným ze sýru, tvarohu nebo řeckého jogurtu bez tuku.
- Omezte konzumaci pochutin typu buráky, chipsy a slané pečivo. Sami dobře víte, že je člověk mnohdy jí jen ze setrvačnosti a podobné pochutiny tedy na stůl ani nedávejte. K uspokojení „uzobávacího reflexu“ dobře poslouží právě zelenina. Kromě čerstvé je dobrou volbou i sterilovaná, například nakládané cibulky, nebo pečená v troubě s kořením a malým množstvím olivového oleje. Na pečení se hodí vedle kořenové zeleniny také červená řepa a dýně hokaido.
- Zbytečně nemlseyte, dejte si raději ovoce nebo vytvořte pro sebe a své přátele ovocné jednohubky (na špejli napichujte kousky různých druhů ovoce, které můžete částečně namočit do kvalitní hořké čokolády).
- Nepřehánějte to s alkoholem a vyhýbejte se tvrdému alkoholu.
- Udělejte si lepší program, než sledování televize – jděte do divadla, pozvěte si přátele nebo rodinu a hrajte deskové hry nebo vyrazte během dne na pořádný výšlap.

## Nový rok

Říká se: „jak na Nový rok, tak po celý rok“. Vykročte tedy do Nového roku pravou nohou a s odhodláním zlepšit či udržet své zdravější stravovací a pohybové zvyklosti a jako bonus lepší zdraví a silnější sebevědomí. Jídelníček by měl již tento den odpovídat zásadám správné výživy. K obědu nezapomeňte na

---

čočku, která vám zajistí nejen dostatek peněz, ale také kvalitních bílkovin rostlinného původu a vlákniny.

## A na co nezapomenout?

Základem každé změny je vnitřní motivace, tedy rozhodnutí, že změnu chcete vy sami. Motivace pomáhá nejen nastartovat celý proces, ale dodává i potřebnou sílu pro překonání případných potíží. Zamyslete se také nad tím, co vám úprava stravovacích a pohybových zvyklostí přinese a o co přicházíte (večerní hody, časté návštěvy fast foodu, slazené nápoje). Určitě zjistíte, že pozitiva jednoznačně převažují. Odměňujte se za své úspěchy, netlačte zbytečně na sebe, ale pokuste se být důslední.

Ze srdce Vám přeji krásné a požehnané Vánoce, vřelý sebezpřijetí a pevné zdraví.

Karolína Hlavatá

## Inspirace na závěr

### Celozrnné perníčky

400 g žitné celozrnné mouky, 2 vejce, 130 g Hery, 4 lžice medu, 150 g moučkového cukru, 10 g jedlé sody, lžice perníkového koření (badyán, hřebíček, mletá skořice, špetička nového koření), možno přidat lžici kakaového prášku.

Z uvedených surovin vypracujeme těsto, které necháme alespoň dva dny rozležet při pokojové teplotě. Těsto pak vyválíme na plát o tloušťce cca 3–4 mm a vykrajujeme různé tvary. Po upečení potřeme rozšlehaným vejcem.

### Houbový kuba

250 g čerstvých hub nebo 30 g sušených hub, 300 g trhaných kroupek, 40 g vepřového sádla, 1 cibule, sůl, kmín, česnek, majoránka.

Postup: Krupky propláchneme vodou a necháme okapat. Cibuli nakrájíme najemno a osmahneme ji na sádle. Přidáme okapané krupky, krátce je opražíme, zalijeme vodou, přikryjeme pokličkou a do měkka vaříme. Čerstvé houby nakrájíme a na 20 g sádla je 15–20 minut dusíme s kmínem. Sušené houby den předem namočíme, pak vodu slijeme, houby vymačkáme

a upravujeme stejným způsobem jako čerstvé houby. Do uvařených kroupek vmícháme podušené houby, rozetřený česnek, majoránku a sůl. Promícháme a vložíme do sádlem vymaštěného pekáčku. Povrch pokropíme rozpuštěným sádlem a zapékáme asi 25 minut v horké troubě.

Houbového kubu můžete podávat buď jako předkrm nebo jako lehčí oběd. Kroupy na přípravu černého kupy se dříve nepoužívaly pouze ječné, ale i špaldové nebo pohankové. Zejména kuba z pohanky je vynikající a vhodný i pro osoby s nesnášenlivostí lepku.

### Lehký bramborový salát

Základ: 7 menších salátových brambor, půl celeru, 2–3 mrkve, 1 petržel, 1 cibule, sterilované okurky, 1 vejce, 2 bílky, hořčice, sůl, pepř, ocet, zakysaná smetana.

Můžete přidat: sterilovaný hrášek, šunku nebo šunkový salám. Možná trochu nezvyklé, ale v mnoha krajích oblíbené je přidat do bramborového salátu nastrohané kyselé jablko, například Ontario. Salát ochuťte pouze trochou octa, oleje, soli a pepře. Je to příjemná změna.

Postup: Brambory uvařte den předem v osolené vodě. Zeleninu očistěte a uvařte v osolené a mírně okyselené vodě. Cibuli nakrájejte a spařte horkou vodou. Brambory, zeleninu, vejce, bílky a okurky nakrájejte na kostičky, přidejte spařenou cibuli, lžičku hořčice a podle chuti osolte a opepřete. Dobře promíchejte a nechte v lednici dobře rozležet.

### Literatura

1. Hainer, V. et al. Základy klinické obezitologie. 3. vydání. Praha: Grada, 2022.
2. Tuka, V. et al. Preventivní kardiologie pro praxi. NOL, 2018.
3. Kohout, P., Havel, E., Matějovič, M., Šenkyřík, M. Klinická výživa. Praha: Galén, 2021.

---

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

---

# Erasistratos

## (310–250 př. n. l.)

### Kapitoly z historie

Erasistratos je po **Herophilovi** (325–280 př. n. l.) druhým nejvýznamnějším představitelem tzv. „alexandrijské lékařské školy“, která trvala do 2. st. našeho letopočtu. Můžeme v této souvislosti připomenout, že Alexandrie byla v té době centrem vzdělanosti a kromě významných lékařů zde působili také další významní vědci, jakými nesporně byli **Euklidés** (asi 3. st. př. n. l.) nebo **Archimédés ze Syrakus** (287–212 př. n. l.).

Narodil se v Julisi na ostrově Keu (Keós), který leží velmi blízko řecké pevniny. Jeho učiteli prý byli **Meteorodoros**, **Theofrastos** a **Chrysippos**. Jeho strýci **Médiovi** se přičítá, že to byl právě on, kdo jej poslal do Alexandrie. Tam se stal osobním lékařem zdejšího panovníka a získal si všeobecnou a značnou vážnost. Rakouský historik medicíny **Hugo Glaser** ve své zajímavé publikaci „*Objevitelé člověka*“ píše, že se o něm vypráví, že jednoho dne musel na královo přání vyšetřit jeho syna, u něhož vznikla jakási záhadná choroba. Nemohl však nalézt nic, co by svědčilo o nějaké nemoci. V tom okamžiku vstoupila do pokoje králova otrokyně **Stratonike** a Erasistratovi bylo jasno. Z princova změněného chování a z jeho zrychleného pulsu, který právě vyšetřoval, učinil správnou diagnózu, že princ se do krásné otrokyně zamiloval, a že nemoc byla způsobena milostným konfliktem. Sdělil svou diagnózu králi a přiměl ho, aby ukončil princovu chorobu tím, že mu krásku přenechal. Dodejme, že tento příběh umělecky zpracoval náš spisovatel **Julius Zeyer** (1841–1901) ve své historické povídce „Stratonika“.

Slovenský historik medicíny **doc. MUDr. Ján Junas** uvádí ve své knize „*Průkopníci medicíny*“, že Erasistratos je považován za lékaře, který pomocí pitev dospěl k prvním patologicko-anatomickým poznatkům. Na základě závěrů známého řeckého filozofa **Demokrita z Abdér** (460–370 př. n. l.) tvrdil, že se tělo skládá z malých částecek (atomů), které se oživují teplotou duchovní silou (pneumou), jež přichází do těla ze vzduchu. Objevil rozdíl mezi senzitivními a motorickými nervy, zkoumal cévní systém v němž rozpoznal tepny a žíly, které údajně rozvádějí po těle pneumu. Na rozdíl od primitivní humorální teorie o původu chorob, vyslovil jako první názor, že podstatou chorob jsou změny na orgánech. Například dokázal změny na játrech při břišní vodnatelnosti.

Věnoval svůj hlavní zájem těm problémům, které dodnes platí v anatomii za nejdůležitější. Především se snažil zjistit úlohu lidského mozku. Byl už značně stár, když se mu podařilo zjistit výstupy smyslových nervů z mozku a tím obohatit učení o účelu a poslání nervů vůbec. Stejně jako u Herophila, i o něm se vyprávělo, že pitval živé lidi – prováděl prý vivisekce na zločincích odsouzených k smrti. Nelze však dokázat, zda toto tvrzení je pravdivé. Naproti tomu bylo prokázáno, že Erasistratos



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

společně s Herophilem poprvé nazvali jeden orgán umístěný ve středu břicha výrazem „pankreas“ – slinivka břišní.

Slavný lékařský historik **Puschmann** ve svých pracích zdůrazňuje, že Erasistratos byl první starověký lékař, který stál na stanovisku moderní fyziologie. Erasistratos pokládal přírodu za velkého umělce, produkujícího své výtvořky sice pečlivě, ale také účelně. Poněkud ukvapeně tvrdil (a spolu s ním i lékaři v následujících stoletích), že orgány, jejichž vlastní význam mu nebyl znám, jsou zcela zbytečné (tvrdil to např. o slezině). Rovněž nebyl přítelem vědecké zvědavosti a nesnažil se odhalit přírodní zázraky tak, jak to má každý přírodovědec, lékař a hlavně fyziolog činit.

Usuzoval, že není třeba pátrat po tom, kde a nač se tvoří ty nebo ony tělesné šťávy. Tvrdil například, že je lhostejné, zda žlutá žluč vzniká v žaludku nebo jestli se do těla dostává potravou. To prý nemusí lékaře zajímat. Tvrdil rovněž, že neexistuje přirozené či vrozené teplo. Byl odpůrcem pouštění žilou. Snažil se vystačit s jednoduchou léčbou – s úpravou diety, koupelemi, obklady, pocením, masáží a prostocviky.

Napsal celkem 63 děl, z nichž jsou velmi známé – „*O horečce*“, „*O ochrnutí*“ a „*O léčbě a jedech*“. Svůj život údajně ukončil na ostrově Samos sebevraždou, když zjistil, že trpí nevléčitelným nádorem.

Mgr. Josef Švejnoha

## Prolaktinom rezistentní na léčbu dopaminergními agonisty

Barbora Havlínová, Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

### Souhrn

Prolaktinomy jsou nejčastější hormonálně aktivní adenomy hypofýzy. U žen je obvyklým příznakem onemocnění amenorea či jiná porucha menstruace. Diagnostika je založena na zjištění hyperprolaktinémie s verifikací adenomu v oblasti tureckého sedla pomocí magnetické rezonance. Ve většině případů má dobrý efekt samostatná farmakoterapie kabergolinem. Léčbu makroprolaktinomu je nutné individuálně zvažovat, uplatňuje se kombinace více modalit, například operace nebo ozáření gama nožem následované farmakoterapií.

### Summary

#### Prolactinoma resistant to treatment with dopamine agonists

Prolactinomas are the most common hormonally active pituitary adenomas. For women, amenorrhea or other menstrual disturbances are common symptoms of the disease. Diagnosis is based on the detection of hyperprolactinaemia with verification of the adenoma in the region of the Turkish saddle using magnetic resonance imaging. In most cases, cabergoline alone has a good effect. The treatment of macroprolactinomas must be individually considered; a combination of several modalities, such as surgery or gamma-knife irradiation followed by drug therapy, is applied.

### Klíčová slova

- adenom hypofýzy
- hyperprolaktinémie
- amenorea
- kabergolin
- gama nůž

### Keywords

- pituitary adenoma
- hyperprolactinaemia
- amenorrhea
- cabergoline
- gamma-knife

### Úvod

Prolaktinom je nejčastější hypofyzární tumor (funkční adenom). Má stejnou frekvenci výskytu u mužů a žen. Tvoří 50–60 % všech adenomů hypofýzy, 2/3 představují mikroprolaktinomy. Prolaktinomy jsou nejčastější příčinou patologické hyperprolaktinémie, která se též vyskytuje při poškození hypotalamu a stopky hypofýzy. Patologickou hyperprolaktinémii odlišujeme od fyziologické a polékové hyperprolaktinémie. Shrnutí základních příčin hyperprolaktinémie je uvedeno v tabulce 1.<sup>1</sup>

#### Prolaktinom

Většina prolaktinomů je sporadických, jen kolem 5 % má familiární výskyt, poté jsou součástí MEN 1 syndromu. Mají stejnou frekvenci výskytu u mužů a žen. Klinické příznaky se odlišují v závislosti na pohlaví, věku a velikosti tumoru. U žen je diagnostikován dříve, ve třetím až čtvrtém deceniu pro ná-

padnější projevy, kterými jsou poruchy menstruačního cyklu, sterilita, galaktorea. Naproti tomu u mužů bývá odhalen později, ve vyšším věku, kvůli méně specifickým příznakům jako jsou bolesti hlavy, pokles potence a libida, výjimečně gynekomastie a galaktorea.<sup>2</sup> Stupeň antigonadotropního účinku prolaktinu (PRL) je úměrný výši hyperprolaktinémie. Jako pseudoprolaktinom se označuje zvýšení PRL v důsledku útlaku stopky expanzí jiné etiologie. Dochází tak ke ztrátě inhibičního vlivu dopaminu z hypotalamu a nadprodukcí PRL zdravou hypofyzární tkání. Od pravého prolaktinomu se pseudoprolaktinom liší menším vzestupem PRL.<sup>1</sup> Při mírném nadbytku PRL je u žen krátká luteální fáze nebo anovulace, vyšší hypersekrece PRL způsobí oligoamenoreu až amenoreu. Jako makroprolaktinom označujeme tumor překračující v největším rozměru 10 mm, mikroprolaktinomy mají průměrnou velikost 10 mm a méně. Není neobvyklé zjištění až supraselárně a paraselárně expandujícího makroprolaktinomu s projevy lokálně invazivního růstu. Jedná se zejména o bolesti hlavy, výpadky zorného

Tab. 1: Příčiny hyperprolaktinémie<sup>1</sup>

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fyziologická hyperprolaktinémie | spánek, stres, těhotenství, laktace, orgasmus, stimulace mamil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Poléková hyperprolaktinémie     | <b>blokátoři dopaminových receptorů</b> (fenothiaziny: chlorpromazin, plegomazin, prochlorperazin, perfenazin, thioridazin; deriváty tiapridu: tiaprid, sulpirid, metoklopramid, cisaprid, domperidon; butyrofenony: haloperidol, pimozid, fluspirilen, melperon), <b>tricyklická antidepresiva</b> (imipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin, desipramin, klomipramin, lofepramin), <b>inhibitory syntézy dopaminu</b> ( $\alpha$ -metyldopa), <b>inhibitory zpětného vychytávání serotoninu</b> (fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin, paroxetin), <b>opiáty</b> , <b>parenterálně podávané H<sub>2</sub> blokátory</b> , <b>antagonisté Ca kanálu</b> , <b>estrogeny</b> |
| Patologická hyperprolaktinémie  | <b>poškození hypotalamu</b> a <b>stopky hypofýzy</b> , <b>hypofyzární onemocnění</b> (prolaktinomy, kraniofaryngeomy, Rathkeho cysty, hamartomy, gliomy, meningeomy), <b>hypofyzární tumory utlačující stopku hypofýzy bez ohledu na hormonální aktivitu</b> (pseudoprolaktinomový mechanismus), <b>granulomatózní onemocnění</b> (sarkoidóza, histiocytóza X), <b>karotická aneurysmata</b> , <b>empty sella</b> , <b>ozáření</b> oblasti hypotalamu a hypofýzy, <b>primární hypotyreóza</b> , <b>syndrom polycystických ovarií</b> , <b>neurogenní příčiny</b> (poškození míchy, onemocnění hrudní stěny), <b>chronické renální selhání</b> , <b>jaterní cirhóza</b>                      |

pole a poruchy vizu při infarzaci chiasmatu.<sup>3</sup> Komprese hypofyzární tkáně společně s přerušným uvolňováním hypotalamických hormonů do hypofýzy vede k rozvoji hypopituitarismu.<sup>4</sup>

## Kazuistika

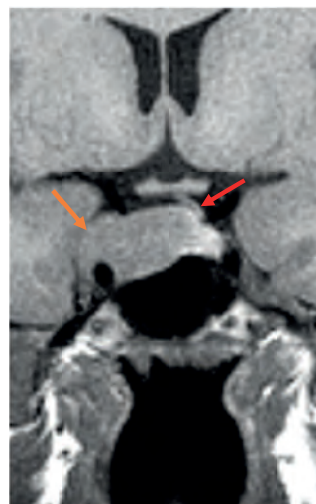
Prezentujeme kazuistiku pacientky, která podstoupila léčbu gama nožem po neúspěšné léčbě prolaktinomu dopaminergními agonisty (DA). Jedná se o 24letou ženu vyšetřovanou od roku 1998 pro amenoreu a galaktoreu po vysazení antikoncepce.

Obr. 1: MR červen 1999, obraz T1 hypointenzní



Oranžová šipka ukazuje **mikroadenom adenohypofýzy** o velikosti 8 × 6 mm v laterálních partiích tureckého sedla vpravo. Mikroadenom otláčuje normální adenohypofýzu i průběh infundibula doleva, má těsný vztah k dorzální části kavernózního sinu. Není poškozen průběh zkrvové dráhy ani konfigurace supraselárních cisteren.

Obr. 2: MR květen 2001, obraz T1 hypointenzní



Oranžová šipka ukazuje **makroadenom adenohypofýzy** – prolaktinom o velikosti 30 × 16 × 18 mm penetrující do kavernózního sinu vpravo a jednoznačným paraselárním šířením vpravo. Adenom má minimální supraselární propagaci, jeho horní okraj je vzdálen asi 2 mm od chiasmatu, které není deviováno. Červená šipka znázorňuje výraznou dislokaci infundibula doleva.

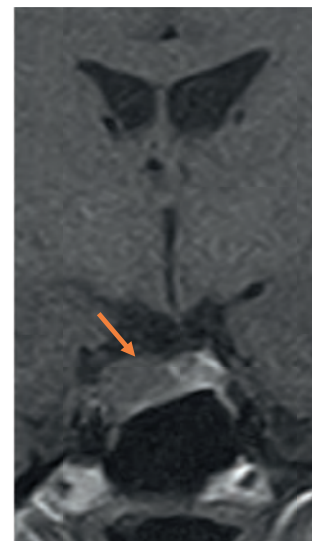
**RATHKE MARTIN** (1793–1860) – německý embryolog a anatom. Vystudoval medicínu a přírodní vědy na univerzitě v Göttingenu, profesorem fyziologie na univerzitě v Tartu (tehdy Prusko, dnes Estonsko) od roku 1828. V letech 1832–3 se účastnil vědecké expedice do Finska a na Krym. 1835–1860 profesorem zoologie v Königsbergu. Svou pozornost zaměřil na mořské organismy a ontogenezi pohlavních orgánů. Embryonální strukturu, dnes známou jako R. výchlípka popsal v roce 1839. (zdroj informací: archiv redakce)

cepce. Laboratorně byla zjištěna hyperprolaktinémie a magnetickou rezonancí (MR) ozřejmen mikroadenom adenohypofýzy o velikosti 8 × 6 mm v laterálních partiích tureckého sedla vpravo, bez supraselární propagace (viz obr. 1). Zahájili jsme léčbu dopaminergními agonisty. V období let 2000 až 2001 došlo k poklesu PRL, naměřena hladina 52 ng/ml (referenční hodnoty u žen 4,86–23,60 ng/ml), spontánně však pacientka neotěhotněla, až následně po dvou letech pomocí in vitro oplodnění (IVF).

Obr. 3: MR T1, r. 2012

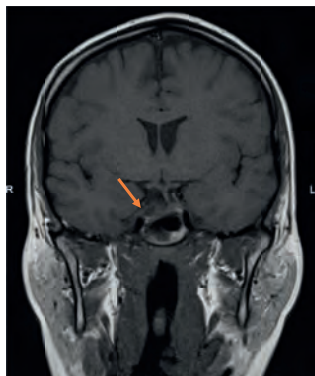


Obr. 4: MR T1, r. 2018

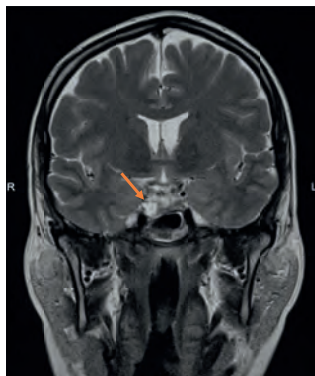


**Obr. 3–5: Vývoj velikosti prolaktinomu v průběhu dlouholetého sledování**  
Velikost v roce 2012 změřena 9 × 8 × 3 mm, od 2012 stacionární velikost přibližně 8 × 14 × 14 mm; adenom je vždy označen oranžovou šipkou, MR obraz T1 hypointenzní obr. 3–5A, MR obraz T2 hyperintenzní obr. 5B.

Obr. 5A: MRT1, r. 2021



Obr. 5B: MR T2, r. 2021



Zdroj obrázku: Nemocniční informační systém AMIS<sup>®</sup>,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

V těhotenství se adenom při přerušené terapii dopaminergními agonisty zvětšil na  $30 \times 16 \times 18$  mm, propagoval se paraselárně a penetroval do kavernózního sinu vpravo (viz obr. 2). Po porodu byl proto znovu nasazen kabergolin (Dostinex), jehož dávku bylo nutné zvyšovat až na 0,5 mg každý den. Adenom se po porodu při terapii zmenšil na velikost  $9 \times 8 \times 3$  mm, a poté se dlouhodobě podstatně neměnil, pouze v letech 2012–2018 došlo k nepatrnému zvětšení do rozměru  $8 \times 14 \times 14$  mm (viz obr. 3 a 4). Nepodařilo se však docílit PRL nižšího než 60 ng/ml. V důsledku těchto změn jsme zjistili hypogonadotropní hypogonadismus. Substituci estrogeny nemocná netolerovala. Pro hraniční tyroxin při vzniku centrální hypotyre-

ózy byla do medikace přidána substituce levothyroxinem 50 µg denně. V období let 2016 až 2018 jsme opakovaně naměřili vysoké hladiny PRL 120–170 ng/ml přes trvající terapii kabergolinem a mírné zvětšení adenomu. Vzhledem k zjevné rezistenci na farmakologickou léčbu byla indikována terapie gama nožem v dávce 68,2 Gy. Vývoj hladin PRL při pravidelných kontrolách znázorňuje graf 1. Kolísání hladin bylo v souvislosti se změnou dávkování kabergolinu.

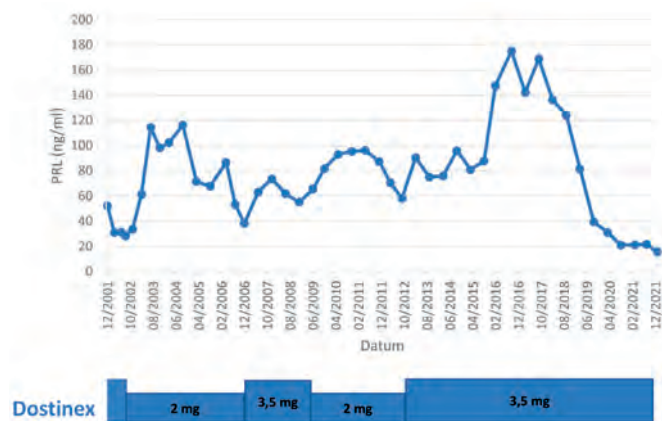
Po terapii gama nožem užívala nemocná kabergolin (Dostinex) ve stejné dávce. V druhém roce od ozáření gama nožem překvapivě rychle poklesl PRL, normalizovala se prolaktinémie a obnovila se spontánní menstruace s ovulačními cykly, což nebývá obvyklé. Na poslední MR mozku 2021 došlo k úplné regresi prolaktinomu v pravé části tureckého sedla s přeměnou na pseudocystu (viz obr. 5A, 5B). Aktuálně (v roce 2022) pacientka užívá původní dávku kabergolinu 0,5 mg každý den. Přetrvává dobrý léčebný efekt, proto bude medikace snížena.

## Diskuse

U žen působí prolaktinomy hypersekrecí prolaktinu výraznou klinickou symptomatologií: poruchy menstruačního cyklu, sterilitu a galaktoreu. Jedná se obvykle o tumor, který postihuje dívky a ženy od puberty do 40 let věku. Léčba ve fertilním věku je vzhledem k případnému plánování těhotenství zásadní. Prolaktinom pouze s mírně zvýšenou sekrecí PRL může interferovat s otěhotněním, ale neovlivňuje ještě pravidelné menstruační krvácení. Galaktorea se vyskytuje u prolaktinomu asi v 60 %. S prolaktinomem jako incidentalomem se setkáváme především po klimakteriu. Žena, která již nechce otěhotnět, si přítomnost prolaktinomu nemusí uvědomit. Léčba je v těchto případech zahajována při progresi velikosti adenomu, normalizace prolaktinémie není nezbytně nutná.

První volbou v léčbě prolaktinomu je farmakoterapie, při neúspěchu následuje chirurgické odstranění, nebo ozáření.<sup>4</sup> Většinou je dostatečně účinná dlouhodobá medikamentózní terapie. Dopaminergní agonisté selektivní k  $D_2$  receptorům snižují sekreci prolaktinu, což vede ke zmenšení a rozpadu adenomu. Příkladně 1. generace – bromokriptin (Medocriptine), 2. generace – kabergolin (Dostinex), který se nejsilněji váže na  $D_2$  dopaminergní receptory a vzhledem k velmi dlouhému eliminačnímu poločasu trvá jeho účinek na hladiny PRL při jednorázovém podání více než 14 dní, což znamená výhodné uží-

Graf 1: Vývoj hladin PRL v průběhu 20 let



Kabergolin (Dostinex) v dávce 3,5 mg/týden od prosince 2001 do října 2002, poté 2 mg/týden až do konce roku 2006. Změna dávky na 3,5 mg/týden v roce 2007 až do poloviny roku 2009. Následně 2 mg/týden do října 2012. Dále vzestupný trend PRL. Vrchol prolaktinémie v září 2016, nejvyšší hodnota 175 ng/ml (3 500 mIU/l), opakované hyperprolaktinémie v březnu 2017 (142,35 ng/ml), září 2017 (169 ng/ml), březnu 2018 (136,5 ng/ml), září 2018 (124 ng/ml) bez normalizace hladiny při dávce 3,5 mg/týden. Setrvalý pokles PRL od konce roku 2018 (po léčbě gama nožem), v září 2020 dosaženo normálních hodnot (20,875 ng/ml, 417,5 mIU/l) na trvající dávce kabergolinu (Dostinex) 3,5 mg/týden.

**Referenční hodnoty PRL u žen** (mimo těhotenství): 4,86–23,60 ng/ml  
**IGF** bylo vždy v normálním rozmezí: 71–241 µg/l  
**PRL vývoj viz graf 1, normy:** 102–496 mIU/l; 5,18–26,53 ng/ml  
 pozn.: od září 2020 normální hladina PRL  
 přepočet mIU/l → ng/ml => hodnotu v mezinárodních jednotkách násobit koeficientem 0,05

**LEKSELL LARS** (1907–1986) – švédský chirurg. Vystudoval Karolinska Institute, v roce 1958 se stal profesorem chirurgie na univerzitě v Lundu. V letech 1960–1974 působil jako profesor neurochirurgie na Karolinska Institute ve Stockholmu. V roce 1951 spolu s fyzikem a radiobiologem Borje Larssonem využili protonových paprsků pro ozáření jednoho místa v mozku, napřed v experimentu na zvířatech, později i k léčbě lidí. Dali tak základ radiochirurgii, tuto techniku nazvali "strålkniven" (paprskové nože). V roce 1968 sestavil L. Leksell přístroj využívající gamma záření z kobaltových zářičů, nazvaný gamma nůž.

**GRAY LOUIS HAROLD** (1905–1965) – britský lékař. Věnoval se převážně účinku záření na biologické systémy. Mimo jiné definoval jednotku dávky záření, která byla později zapsána do mezinárodní soustavy jednotek SI pod jeho jménem Gray – Gy. (zdroj informací – archiv redakce)

**Tab. 2 a 3: Porovnání normalizace hyperprolaktinémie a regrese klinické symptomatologie mezi chirurgickou léčbou a farmakoterapií<sup>9</sup>**

**Tab. 2: Efekt léčby – chirurgie**

| Chirurgie              | Makroprolaktinom | Mikroprolaktinom |
|------------------------|------------------|------------------|
| Normalizace po operaci | 10–40 %          | 71 %             |
| Recidivy               | vysoké %         | 17 %             |
| Dlouhodobá normalizace | 0–20 %           | 54 %             |

**Tab. 3: Efekt léčby – dopaminergní agonisté**

| Dopaminergní agonisté     | Makroprolaktinom | Mikroprolaktinom |
|---------------------------|------------------|------------------|
| 1. generace – normalizace | 70 %             | 90 %             |
| 2. generace – normalizace | 80 %             | 95 %             |

vání pouze jednou či dvakrát za týden s nejméně nežádoucími účinky.<sup>5</sup>

Cílem léčby je normalizace hyperprolaktinémie a regrese klinické symptomatologie. Pouze u malé části prolaktinomů (častěji makroprolaktinomů) pozorujeme rezistenci na léčbu. Jedná se o stav, při němž navyšování DA (kabergolin až 0,5–1 mg/den) nevede k uspokojivé supresi hyperprolaktinémie a zmenšení tumoru. Poté jsou zvažovány léčebnými modalitami neurochirurgická intervence (při kontaktu adenomu se zrakovou dráhou) nebo ozáření Leksellovým gama nožem (není-li kontakt se zrakovou dráhou, jako tomu bylo v případě naší pacientky).

Rezistence k farmakologické léčbě u nemocné s maligním prolaktinomem je pro příklad uveden v jiném kazuistickém článku, v tomto případě byla nutná kombinace endoskopické endonazální resekce tumoru s frakcionovaně aplikovanou stereotaktickou radioterapií o celkové dávce 57,35 Gy na zbytkovou masu tumoru.<sup>6</sup> Pouze u 10–20 % pacientů s mikroprolaktinomem a u 20–30 % s makroprolaktinomem je farmakologická léčba neúčinná a tito pacienti jsou považováni za farmakologicky rezistentní.<sup>2</sup> Porovnání efektivity chirurgické léčby a farmakoterapie je uvedeno v tabulkách 2 a 3.

Léčba prolaktinomu obecně trvá více let. Vynecháváme ji pozvolna, řídíme se stupněm poklesu hladin PRL a regresí adenomu na MR v kombinaci s případnou úpravou klinické symptomatologie. U mikroprolaktinomů po tříleté léčbě můžeme kabergolin vynechat bez recidivy u 1/3 nemocných, u makroprolaktinomů pouze u 10 %. V těhotenství obvykle pozorujeme zvětšení hypofýzy, čímž se zvyšuje hladina PRL. Po porodu dojde u 20 % žen s mikroprolaktinomem k určité regresí adenomu. To se opakuje při každém jejich dalším porodu.

K normalizaci prolaktinémie po terapii gama nožem dochází většinou za dlouhou dobu. V souboru Ježkové a spol. sledovali 28 pacientů indikovaných k léčbě gama nožem pro: 1. rezistenci na DA, 2. nesnášenlivost léku, 3. pokus o snížení dávky a/nebo zkrácení délky léčby DA. Při kombinované léčbě byl medián 152 měsíců do normalizace u 82,1 % patientek, z toho hormonální remise (normoprolaktinémie po vysazení DA) bylo dosaženo u 46,4 % a hormonální kontroly (normoprolaktinémie při DA) u 35,7 % patientek. Ve všech případech ozáření zastavilo růst adenomu, nebo zmenšilo jeho velikost. U 8,3 % se po gama noži rozvinul hypopituitarismus.<sup>7</sup> Zda mají být vysazeny před radioterapií dopaminergní agonisté je sporné.<sup>8</sup> Do tří let dle Ježkové nenastala normoprolaktinémie nikdy. V našem případě tomu bylo ve druhém roce od ozáření gama nožem, kabergolin vysazen nebyl a efekt terapie byl výrazný.

## Závěr

U většiny pacientů s prolaktinomy je nutná individuálně volená léčba včetně kombinace více modalit. V naší kazuistice u pacientky s dvacetiletou anamnézou amenorey překvapivě rychle došlo k poklesu hladiny PRL a obnově ovulačního menstruačního cyklu po terapii gama nožem.

## Literatura

- Kršek, M. Hyperprolaktinémie a prolaktinomy. *Int Med Praxi* 4, 11: 530–536, 2002.
- Netuka, D., Masopust, Beneš, V. Léčba adenomů hypofýzy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 74, 3: 240–253, 2011.
- Hána, V., Seidl, Z., Vaněčková, M. et al. Náhodně zjištěná expanze v selání oblasti. *Vnitř Lék* 53, 7–8: 816–820, 2007.
- Ježková, J., Marek, J. Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 4, 2: 135–142, 2009.
- Marek, J. Hyperprolaktinémie v praxi. *Intern Med Praxi* 10, 12: 549–554, 2008.
- Menclová, K., Novák, T., Netuka, D. et al. Maligní prolaktinom – lze ovlivnit dlouhodobě přežívání? *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 84/117, 3: 274–276, 2021.
- Ježková, J., Hána, V., Kosák, M. et al. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary* 22, 4: 411–421, 2019.
- Sheplan, O. L. J., Robles, I. L., Chao, S. T. et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumor. *Pituitary* 15, 2: 135–145, 2011.
- Marek, J. Prolaktinom. Jak tato diagnosa ovlivní život pacienta? *International Family Doctors Association* (online: <https://slideplayer.cz/slide/1887813/>)

MUDr. BARBORA HAVLÍNOVÁ  
4. interní hematologická klinika,  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové



# Byl jsem tu

Na některých starých hradních zříceninách a skalkách najdete univerzální heslo českých vandalů „byl jsem tu“, třeba i s datací z poloviny 19. století. Dokonce jsou u nás i místa, kde tato pokleslá vyjádření dávno mrtvých poutníků už jsou tak stará, že mají památkovou ochranu. Jde totiž o stopy našich předků. Konec konců našimi předky nebyli jen Hus, Mácha, Palacký a Tyrš, ale také otec Kondelík a ženich Vejvara. Současné graffiti následuje obojí tradici a platí to nejen pro naši českou kotlinu.

Stopy „byl jsem tu“ zanechává také duch jménem BANKSY. Svěbytný umělec, jehož skutečná identita není veřejnosti známa, je takovým tím „duchem“, o kterém uvažujeme při poruchách systému. Přístroj, zařízení či systém má duchy a tak nepracuje bezvadně. Banksy hází písek do soukolí našich představ o růžovém světě feudalismu/kapitalismu/socialismu, který vidíme kolem sebe. Vidí i to, co většina z nás vidět nechce.



Navíc svému pouličnímu vandalství v podobě graffiti a street art dal uměleckou úroveň a proměnil jej v novou kvalitu. Překročil tenkou linku oddělující umění a obyčejné hulvátství. Ale především nese hrdou vlajku nespoutané kritiky všeho, co ponižuje člověka, ať už je to ve prospěch čehokoliv a kohokoliv. Nikdo s ním nedokáže ve všem a vždy souhlasit, ale každý z nás by měl chránit jeho možnost nést tento prapor.

Banksy je umělec, který patří na ulici, ale v italském Bari mu uspořádali výstavu v kamenné výstavní síni (Teatro Margherita, duben až červen 2022). Smutný osud největších rebelů je, že se po čase dobře prodávají. Asi si také něco od něj koupím...

*Karel Adámek*