

# KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 3

Ročník 14

2016





## Otravuje vás reklama?

Inzerce je dnes součástí drtivé většiny periodik. Může se nám to nelíbit, můžeme proti tomu protestovat, ale to je asi tak vše, co se s tím dá dělat. Inzerce je dnes totiž nezbytná pro kofinancování prakticky všech časopisů (a dokonce i deníků). Jen média, která mají zajištěny peníze z daní (například Česká televize či městské a krajské noviny) nebo formou grantu, mohou vycházet bez inzerce či reklamy.

Důležité pochopitelně je, aby zájmy inzerenta nezasahovaly do obsahu média (to platí samozřejmě i pro stát, města či EU v případě financování z daní či grantů) a aby jejich rozsah nebyl tak velký, aby čtenáře či diváka obtěžoval.

Inzerce může jistě hrát i pozitivní roli. V první řadě jde o dobrý zdroj informací. Pochopitelně nikoliv nezávislých, ale v případě informací např. o nově registrovaných lécích, změnách v dostupnosti či úhradě léků a zdravotnické techniky jistě nečekáme nezávislost, spíše důslednou přesnost a pravdivost.

Pravidla pro inzerci ve zdravotnickém tisku, resp. přesněji pravidla pro inzerci léků vázaných na předpis, jsou velmi striktní, drasticky regulovaná a přísně hlídána Státním ústavem pro kontrolu léčiv. V případě léků bychom se tak nikdy neměli setkat s reklamou nepravdivou, nepodloženou nebo zveličující. A popravdě řečeno, nemám pocit, že bych za posledních několik let něco takového ve zdravotnickém tisku viděl. Podílí se na tom jistě jak cílová skupina, kterou tvoří bez výhrady vysokoškolsky vzdělaní lékaři, tak drastické pokuty, které hrozí inzerentům ze strany regulačního úřadu. Zdravotnická reklama v tisku je díky tomu superkorektní, vždy podložená a doplněná SPC, citačními odkazy dokládajícími uváděná tvrzení atd. Je zjevným protipólem reklamy v obecných médiích, která se podle mého názoru až příliš často blíží spíše podvodu než sdělování informací. Základním pracovním nástrojem současné komerční reklamy je „nadsázka“ a současně reklama obvykle neprodává konkrétní produkt a jeho reálné vlastnosti, ale pozornost přátel, uznání rodiny, neodolatelný esprit atd., tedy požitky, které zjevně žádný inzerovaný produkt není schopen nabídnout. Tak nějak jsme si na to „zvykli“, většina z nás to přestala pokládat za klamání a lež a „překládáme“ si jejich obsah každý po svém (asi jako tomu bylo u článků v předlistopadovém Rudém právu).

Specifickou odnoží komerční reklamy je agitace předvolební, kterou v době, kdy píšu tento úvodník, vidím díky nadcházejícím krajským volbám všude kolem sebe. Ta se od reklamy komerční liší jen donebevolajícím primitivismem, obrazovým i obsahovým. Možná se volebním manažerům zdají jejich planě míněné sliby natolik efemerní, že nepokládají za podstatné pokoušet se je ztvárnit jinak, než že k volebnímu heslu přidají na plakát sadu více či méně známých hlav. Výjimky jsou natolik vzácné, že je již řadu let sbírám. A moc jich ve sbírce nemám.

Nicméně si myslím, že ani v tomto případě se nejedná o dno inzertního působení. Víme totiž, jaké zájmy za konkrétní komerční reklamou stojí a máme volbu si onen výrobek nekoupit. Jeden můj kamarád se dokonce snaží cíleně ignorovat právě produkty, které jsou hojně inzerovány, s tím, že nemíní platit v ceně výrobku přemíru reklamy. Jak je úspěšný, nedokážu posoudit...

Na samém bahnitém dně dle mého názoru pak leží reklama, kterou se nás za naše peníze snaží EU, stát, města a kraje ovlivňovat a ohlupovat pro potřeby aktuálně vládnoucí garnitury. Neplatit to nemůžete, nekoupit to nemůžete a čím komerční zájmy za tím stojí...?

Dovolím si skončit, jak jsem začal. Inzerce je dnes součástí drtivé většiny periodik. Buďme rádi, že inzerce na léky je taková, jaká je. Vše ostatní je daleko horší.



*Karel Vízner*  
šéfredaktor

**Předplatné:**

Cena ročního předplatného  
(4 čísla a případná suplementa)  
je 200 Kč/rok v ČR,  
resp. 8 € na Slovensko.  
Předplatné lze objednat na adrese redakce,  
distribuci provádí pověřená společnost.

Foto na titulní straně:  
Shutterstock



|   |    |
|---|----|
| Editorial .....   | 1  |
| Dagmar Langová, Jana Andělová<br><b>Hypoglykemie jako projev sebepoškození</b> .....  | 4  |
| Pavel Tománek<br><b>Empagliflozin nejen jako prostředek vedoucí ke kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, ale současně jako šance k řešení problému těžké obezity</b> .. | 6  |
| Jiřina Pavlíčková<br><b>Cesta diabetika 2. typu bez obezity od metforminu k intenzifikovanému inzulinovému režimu v reálné ambulanci praxi</b> .....                    | 10 |
| Tomáš Brychta, Světlana Hrachovinová<br><b>Toujeo 300 U/ml – překvapivý efekt na tělesné složení</b> .....  | 13 |
| Petr Maule<br><b>Využití nového bazálního analogu inzulinu Toujeo 300 U/ml ke zlepšení kompenzace diabetu při zvýšené bezpečnosti léčby u diabetika 1. typu</b> ....    | 15 |
| Lenka Džmurová<br><b>Vyhodnocení efektu léčby novým inzulinem glargin 300 U/ml (Toujeo) po předchozí léčbě inzulinem inzulinem glargin 100 U/ml (Lantus)</b> .....      | 18 |
| Šárka Slabá, Šárka Svobodová<br><b>Přínos psychologické intervence v rámci interdisciplinárního managementu diabetu 2. typu</b> .....                                   | 21 |
| <i>Zprávy z ADA 2016</i><br>Milan Kvapil<br><b>76<sup>th</sup> Scientific Sessions ADA očima profesora Milana Kvapila</b> .....   | 24 |
| Barbora Doležalová<br><b>Ohlédnutí za kongresem ADA: 76<sup>th</sup> Scientific Sessions, New Orleans, červen 2016</b> .....  | 31 |
| <i>Rozhovor (s MUDr. Pavlem Tománkem a Tomášem Zindlerem)</i><br><b>Doktor Rybka</b> .....  | 34 |
| Karolína Hlavatá<br><b>Redukční diety – 1. část</b> .....   | 36 |
| <i>Kapitoly z historie</i><br>Josef Švejnoha<br><b>Francois Magendie</b> .....  | 39 |
| <i>Endokrinologie</i><br>Jan Krátký, Jan Jiskra<br><b>Familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie jako vzácná příčina hypertyroxinemie s normálním TSH</b> .....       | 41 |
| <b>Newslettery OSDA</b> .....   | 46 |
| <i>Příloha</i><br><b>Mýty, omyly a pravdy v diabetologii – vybrané kazuistiky</b>   |    |

# Hypoglykemie jako projev sebepoškození



**Dagmar Langová, Jana Andělová**

Diabetologické centrum, Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

## Souhrn:

Prezentujeme kazuistiku 47leté dosud zdravé ženy, vyšetřované pro opakované atypické hypoglykemie. Vyšetřením byl vyloučen endogenní hyperinzulinismus, u pacientky jsme prokázali svévolnou exogenní aplikaci inzulínu – pravděpodobně v rámci sebepoškození, resp. Münchhausenova syndromu.

## Summary:

### Hypoglycaemia as a symptom of self-harm

We present a case report of a 47 years old previously healthy woman who was tested for repeated atypical hypoglycemias. The tests ruled out the endogenous hyperinsulinism, and the motiveless administration of exogenous insulin was proven in the patient, most probably as part of self-harm or Munchausen syndrome.

*Langová, D., Andělová, J. Hypoglykemie jako projev sebepoškození. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 4–5, 2016.*

## Klíčová slova

- hypoglykemie
- inzulín
- sebepoškození
- Münchhausenův syndrom

## Keywords

- hypoglycemia
- insulin
- self-harm
- Munchausen syndrome

## Úvod

Hypoglykemický syndrom je velmi heterogenní skupinou stavů – klinicky, etiologicky i patogeneticky. Můžeme je dělit podle etiologie (endogenní nebo exogenní), podle patogeneze (při sníženém přísunu glukózy do krve nebo její zvýšené spotřebě), podle doby projevu (v dětství nebo v dospělosti), podle doby manifestace (nalačno nebo postprandiálně), důležitá je i skutečnost, zda k nim dojde u dosud zdravého jedince nebo u nemocné osoby.

V praxi nejčastěji vycházíme z rozlišování na:

1. *exogenně podmíněné hypoglykemie* (léky a nemoci vyvolávající buď zvýšené uvolnění inzulínu, zvýšenou senzitivitu na inzulín nebo snížený výdej glukózy z jater, ale těž mechanismy kombinované nebo neznámé);
2. *endogenně podmíněné hypoglykemie* – vylučujeme zejména inzulinom (nebo nezidioblastózu), dále pátráme po selhávající kontraregulaci, v dětství též po enzymopatiích, vyšetřujeme poruchy funkce jater a ledvin. Za 2–5 hodin po jídle vznikají hypoglykemie reaktivní. (podrobně viz Škrha et al. 2009)<sup>1</sup>

Vždy je zásadní pečlivý odběr anamnézy, která nás často nasměruje správným směrem a ušetří zbytečné pátrání ve „slepých uličkách“.

## Kazuistika

V květnu 2016 byla přivezena k hospitalizaci na naše interní oddělení 47letá žena pro hypoglykemii (2,2 mmol/l). Anamnesticky byla mimo region v jiné nemocnici opakovaně vy-

šetřována pro těžké symptomatické hypoglykemie i s křečemi. Bylo pomýšleno na inzulinom, CT vyšetření pankreatu patologií neprokázalo. Pacientka byla dosud bez interních chorob, v anamnéze měla syndrom polycystických ovarií s opakovanými gynekologickými výkony, stav po appendektomii, bez trvalé medikace. Byla vdaná, pracovala jako telefonistka, v rodině byla matka diabetička 2. typu léčena perorálními antidiabetiky (PAD). Jediný syn byl diabetik 1. typu (na inzulínu – lispro + glargin).

Poprvé byla pacientka vyšetřována na interní příjmové ambulanci pro kolapsový stav v lednu 2016, ve screeningu bez nápadností, hodnota glykemie byla 5,1 mmol/l. Uzavřeno jako vazovagální synkopa. V březnu 2016 se objevilo 2x hypoglykemické koma – vždy doma, jednou ji našla matka, podruhé ke stavu došlo, když chystala synovi svačinu. Vždy byla volána RZP, pacientka se pokaždé promptně probrala po aplikaci 40% glukózy.

Následně byla vyšetřována v nemocnici dle tehdejšího místa pobytu, bez jednoznačného vysvětlujícího nálezu. Třetí stav hypoglykemie se objevil, když předávala své ošetřující lékařce propouštěcí zprávu – tehdy se vrátila z chodby do ordinace a ztratila vědomí. Opět byla potvrzena hypoglykemie, pacientka byla odvezena na interní oddělení nemocnice Zlín.

Při přijetí byla hodnota BMI 21,6 kg/m<sup>2</sup> – změnu hmotnosti v posledních měsících pacientka negovala. Z laboratorních hodnot byla zjištěna vstupně hypoglykemie 2,1 mmol/l a hypokalemie 3,4 mmol/l, jinak bez nápadností. Současně byl při přijetí zjišťován i C-peptid a imunoreaktivní inzulín (IRI) – obojí s hladinou velmi (!) nízkou (C-peptid 87 pmol/l a IRI dokonce neměřitelně nízký). Tyto nálezy – včetně absence ná-

**von Münchhausen Karl Friedrich Hieronymus (1720–1797)** – německý baron, voják a cestovatel. Sloužil nejprve jako páže, později vstoupil do armády a zúčastnil se několika bitev. Po návratu se proslavil jako vypravěč neuvěřitelných příběhů ze svého života vojáka, lovce a sportovce. Je znám jako baron Münchhausen či jako baron Prášil. Je po něm pojmenována psychická porucha – Münchhausenův syndrom.

(zdroj informací: archiv redakce)

růstu hmotnosti – rozhodně nesvědčily pro endogenní hyperinzulinismus. Nápadná byla i anamnéza – k příhodám nikdy nedošlo nad ránem, resp. po půlnoci, či po velké fyzické aktivitě, vždy proběhly v přítomnosti druhé osoby nebo její snadné dosažitelnosti, interval mezi příhodami byl několik týdnů.

Po vyloučení jiné endokrinní patologie (zejména dystyreózy a hypokorticismu) jsme zahájili za monitorace na JIP test hladověním – s upozorněním lékařského i sesterského personálu na možnost manipulace ze strany pacientky. Současně jsme doplňovali anamnestické údaje ze strany rodiny.

Manžel potvrdil, že 22letý syn je diabetikem od dětství, na inzulínu – nyní lispro a glargin. Všechny edukace s ním absolvovala matka. V rodině jsou závažné existenční problémy (přišli o peníze i byt, museli se odstěhovat k matce pacientky, soužití je komplikované), u pacientky byly referovány depresivní rysy.

Test hladověním probíhal prvních 12 hodin s glykemiemi v rozmezí 4–5 mmol/l, normálními hodnotami C-peptidu i IRI. Až ve 13 hodin prvního dne, poté, co pacientka byla na WC, byl zachycen pokles C-peptidu i IRI, bez poklesu glykemie – stále 4 mmol/l. V té době se po odběru pacientka dotazovala sestry, zda již nemá laboratorně hypoglykemie a byla zjevně zklamaná, že k poklesu nedošlo.

Tento vývoj nás vedl k předpokladu, že si pacientka svévolně aplikuje v nestřeženém okamžiku inzulín, vzhledem k anamnéze patrně krátkodobý analog lispro získaný od syna. (On sám na dotaz udal, že není schopen zjistit, zda mu jeden předplněný dávkovač nechybí). Podání PAD by navýšilo jak hladiny C-peptidu, tak i IRI. Dlouhodobý analog (glargin – též od syna) by nevedl k anamnesticky popisovaným rychlým epizodám hypoglykemie s krátkým trváním (a přístup k humánním inzulínům, které bychom dokumentovali jako měřitelné zvýšené hodnoty IRI s nízkým C-peptidem, pacientka neměla). Personál JIP tedy prohledal box – dávkovač s inzulínem lispro (Humalog) byl skutečně nalezen, schován ve skládacím deštníku.

Mezitím jsme dotazy po celé ČR zjistili, že bohužel aplikaci krátkého analoga nelze laboratorně prokázat (komunikovali

jsme i s firmou Eli Lilly a máme schované 3 inkriminované vzorky), ale považujeme záhadu za vyřešenou.

Přivolanému psychiatrovi nemocná rezolutně aplikaci inzulínu popřela, přítomnost dávkovače v deštníku nevysvětlila, stejně tak neakceptovala výsledky našich laboratorních vyšetření a z nich vyplývající závěr. Stav byl tedy uzavřen jako porucha přizpůsobení v situaci vícečetné stresové zátěže vs. faktitivní či Münchhausenův syndrom.

Protože podle psychiatra nebyla indikace k detenci v psychiatrické léčebně a sama žena by jej neakceptovala, byla propuštěna domů. Rodině byl stav vysvětlen, doporučena observace a dohled nad psychickým rozpoložením.

## Závěr a diskuse

I velmi účinné a životy zachraňující léky mohou být zneužity, aniž bychom takovým situacím mohli předem zabránit. Naše nemocná by nám výrazně zkomplikovala diagnostiku, kdyby místo rychle působícího analoga lispro od svého syna použila derivát sulfonylurey od své matky – diabetičky. Tak bychom spolu s hypoglykemií zachytili i elevované hodnoty endogenního inzulínu a C-peptidu. Tato hypoglykemie by ale byla prodloužená a při podezření na exogenní etiologii bychom mohli prokázat deriváty preparátu v moči.

Správný diagnostický postup a doplnění anamnézy nás rychle zavedlo k diagnóze. Pacientku jsme tak mohli propustit třetí den hospitalizace. Mimo rodiny byla informována i ošetřující praktická lékařka a interní oddělení, které pacientku vyšetřovalo před námi. Uvidíme, zda se s nemocnou setkáme v budoucnu – a pokud ano, s jakou diagnózou.

## Literatura

1. Škrha, J. et al. Diabetologie. Praha: Galén 2009. (s. 148–151)

MUDr. Dagmar Langová  
Interní klinika, Diabetologické centrum  
Krajská nemocnice T. Bati, a.s.  
Havlíčkovo nábřeží 600  
762 75 Zlín



# Empagliflozin nejen jako prostředek vedoucí ke kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, ale současně jako šance k řešení problému těžké obezity



**Pavel Tománek**

Diabetologická ambulance, Poliklinika TheraBon 98, a.s., Kopřivnice

## Souhrn:

Uvedená kazuistika popisuje zprvu solidní kompenzaci obézní diabetičky léčené metforminem, u které však vlivem přirozené progresy metabolické choroby (zhoršení inzulínové rezistence a insuficience sekrece inzulínu) a také zevními vlivy (recidivující interkurentní infekce a stresová zátěž) došlo k postupnému navyšování glykemií preprandiálních i postprandiálních. Vyšší a postupně nevyhovující ukazatel dlouhodobé kompenzace diabetes mellitus (DM) 2. typu přesáhl 60 mmol/mol při terapii gliptinem + metforminem v kombinaci, současně přetrvávala obezita III. stupně, která pacientku psychicky deptala, neboť její předchozí snahy o redukci hmotnosti byly neúspěšné. Po nasazení empagliflozinu k metforminu došlo během deseti měsíců k ideální kompenzaci DM 2. typu se současným výrazným poklesem hmotnosti pacientky.

## Summary:

### **Empagliflozin not only as a remedy leading to a compensation of the type 2 diabetes mellitus but also as a chance to solve a problem of a severe obesity**

The presented case report shows an obese patient treated with metformin with initial good compensation, who due to a natural progress of her metabolic disease (a worsening of insulin resistance and insufficient insulin secretion) and also due to external causes (recurrent intercurrent infections and stress) gradually developed both preprandial and postprandial elevation of glycemia. When treated with a combination of gliptin and metformin a marker of a long lasting compensation of the type 2 diabetes mellitus was elevated and it gradually reached the insufficient value exceeding 60 mmol/mol. The patient simultaneously suffered from the grade III obesity that depressed her, because every previous effort to reduce weight was unsuccessful. After the initiation of a treatment with empagliflozin together with metformin our patient achieved both the ideal compensation of the type 2 diabetes mellitus and simultaneous significant weight reduction during ten months.

*Tománek, P. Empagliflozin nejen jako prostředek vedoucí ke kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, ale současně jako šance k řešení problému těžké obezity. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 6–9, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- obezita
- metformin
- empagliflozin

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- obesity
- metformin
- empagliflozin

## Úvod

Spektrum antidiabetické terapie bylo v České republice v roce 2014 rozšířeno o další skupinu medikamentů, v diabetologii atypicky zacílenou na ledviny – konkrétně na mechanismus tubulární resorpce glukózy, která se uskutečňuje převážně prostřednictvím řízeného transportního systému společně se sodíkem, sodíko-glukózového transportu (sodium glucose linked transport, SGLT). Kotransportéry sodíku a glukózy 1. typu (SGLT-1) se vyskytují v buňkách gastrointestinálního traktu, v ledviných tubulech jsou přítomny kotransportéry 2. typu

(SGLT-2). Kotransportéry SGLT-2 mohou díky velké transportní kapacitě umožnit reabsorbovat cca 90 % glukózy z primární moči a empagliflozin jako specifický inhibitor SGLT-2 tak způsobí ztrátou glukózy močí snížení glykemií, ale také redukci hmotnosti pacienta.

## Kazuistika

Pacientce byl diabetes mellitus diagnostikován v 58 letech věku při odběrech prováděných v době probíhající akutní tracheo-bronchitidy léčené antibiotikem. Internistka v ambulanci spá-

dové nemocnice pacientce nasadila metformin v úvodní dávce 850 mg/den, který zcela bez obtíží snášela, a tak poučena o titraci přišla k první návštěvě diabetologické ambulance s jeho již téměř maximalizovanou dávkou 2 550 mg denně. Patientka měla patnáct let trvající hypertenzi bez anamnézy kardiovaskulárních komplikací – prodělané cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu. Byla léčena trojkombinací losartan (Lozap) 50 mg tbl 1-0-0, rilmenidin (Rilmenidin) 1 mg tbl 1-0-0 a amilorid/hydrochlorothiazid (Loradur mite) tbl 1-0-0). Dále byla léčena pro bronchiální astma budesonidem/formoterolem (Symbicort turbuhaler) 2x denně 2 vdechy. Při prvním kontaktu v květnu 2012 byla zjištěna glykemie nalačno (FPG) 8,4 mmol/l, postprandiální glykemie (PPG) 9,2 mmol/l a hladina glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) 49 mmol/mol. Hmotnost byla 132 kg (BMI 43,1 kg/m<sup>2</sup>). Rozhovorem s pacientkou mi byl ozřejměn její dlouholetý a neúspěšný boj s obezitou, orámovaný mnoha dietními předsevzetími, které však neměly nikdy dlouhého trvání, a jako výraznou brzdou jejího věčného snažení o redukcii hmotnosti jsem vyhodnotil absenci jakékoli pohybové aktivity nad rámec běžného života.

Při standardní kontrole v listopadu 2012 jsem z důvodu navýšení glykemií na 9,4 a 10,2 mmol/l (pacientka se tehdy odmítla zvážit) medikaci metforminu doplnil o pioglitazon v dávce 15 mg večer, třebaže jsem si byl vědom jeho vlivu na retenci tekutin (současné riziko navýšení hmotnosti) – nicméně jsem předpokládal příznivé ovlivnění inzulinové rezistence a tím i kompenzace diabetu. Další kontrola tuto hypotézu potvrdila, neboť pacientce byly naměřeny glykemie 7,4 a 7,6 mmol/l a pacientka radostně přiznala hmotnostní úbytek od minulé návštěvy 4 kg, který byl způsoben velmi asketickým způsobem stravování, a pacientka byla ochotna vstoupit na váhu, která ukázala 131 kg. Rozhodl jsem se pro vysazení pioglitazonu v optimistické naději, že hmotnostní regres bude pokračovat a nechtěl jsem podáváním glitazonu bránit jeho dalšímu postupu. Koncem roku 2013 však došlo ke zhoršení kompenzace DM, neboť pacientka byla po operaci menisku pravého kolene několik týdnů téměř nepohyblivá. Navíc změnila zaměstnání, nově na ni byly kladeny vysoké nároky a nezbýval jí tedy čas na pravidelné stravování, což pak doháněla nadměrným kalorickým příjmem doma navečer. Při glykemiích 10,2 a 9,8 mmol/l (HbA<sub>1c</sub> 61 mmol/mol) a hmotnosti pacientky 135 kg jsem nasadil indikovanou dvojkombinaci vildagliptinu s metforminem (Eucreas 50/1 000 mg tbl 1-0-1) a věřil v úspěch této terapie.

Tento se také dostavil, třebaže ne tak výrazný, jak jsem předpokládal – v červnu 2014 byly zjištěny glykemie 8,9 mmol/l jak před jídlem, tak po něm, došlo k vylepšení hodnoty glykovaného hemoglobinu na 51 mmol/mol při nezměněné hmotnosti. Přelom roku 2014/2015 se u pacientky nesl v duchu opakovaných stresových inzultů (vážné onemocnění bratra, starost o polymorbidní matku a snížení pracovního úvazku), a proto při kontrole v lednu 2015 (glykemie 9,8 a 12,4 mmol/l) jsem zvažoval intenzifikaci terapie diabetu. Rozhodnutí o dalším postupu terapie jsem odložil na kontrolu naplánovanou na úvod dubna 2015, kdy pacientka neudávala žádné interkurentní onemocnění, negovala větší stresovou zátěž a popírala porušování dietních opatření. Ale i tak byly její vý-

sledky neuspokojivé – glykemie nalačno 10,8 mmol/l, po snížení (půl krajíce chleba se sýrem) se postprandiální hodnota navýšila na 12,3 mmol/l a hmotnost pacientky se vyšplhala na 135 kg. Hodnota HbA<sub>1c</sub> se zhoršila na 66 mmol/mol, glykemie nalačno ve venózní krvi korelovala s kapilární – byla 11,0 mmol/l. Laboratorní screening byl bez patologie, a to včetně lipidogramu a hladin hormonů štítné žlázy. Po vysvětlení strategie další terapie pacientce jsem vysadil vildagliptin a při ponechání 2 000 mg metforminu/den jsem do medikace přidal empagliflozin v dávce 10 mg/den a pacientku poučil o jeho možných nežádoucích účincích.

Po třech měsících se pacientka dostavila k běžné kontrole a nadšeně sdělovala, o kolik kilogramů se jí podařilo snížit hmotnost – celkem o 11 kg. Její hmotnost se tedy zredukovala na 124 kg za dodržování doporučeného pitného režimu, ke kterému se přidala pravidelná pracovní aktivita na zahrádce. Urogenitální infekce pacientku nepostihly. Zjištěné glykemie byly výborné: glykemie nalačno 6,6 mmol/l a postprandiálně 7,1 mmol/l (chléb + tvaroh). Předposlední kontrolní vyšetření v diabetologické ambulanci pacientka absolvovala v úvodu února tohoto roku. I když přiznala dietní pochybení o vánočních svátcích a protražovanou infekci horních cest dýchacích (již brala dvoje antibiotika a stále se necítila doléčená), který jí znemožňoval procházky, hmotnost pacientky činila 118 kg (BMI nyní 38,5 kg/m<sup>2</sup>). Pacientka udávala pevné rozhodnutí pokračovat v nastoupené cestě a nadále redukovat obezitu zatěžující pohybový a kardiovaskulární aparát. Glykemie nalačno byla 7,2 mmol/l a postprandiálně došlo k vzestupu na 9,3 mmol/l. Kontrolní glykovaný hemoglobin se dostal na hodnotu 45 mmol/mol. V kontrolním laboratorním vyšetření se kromě očekávané glykosurie neobjevila žádná abnormalita. Na zatím poslední kontrolu se pacientka dostavila v červnu 2016, kdy se glykemie udržely ve vyhovujících mezích (6,9 mmol/l před a 6,8 mmol/l po snídání), přičemž hmotnost zůstala stabilní (119 kg) a dle aktuálního očního vyšetření byl nález na očním pozadí bez známek diabetické retinopatie. Pacientka byla pozvána k další kontrole na konec září tohoto roku s předpokladem, že přes letní měsíce by mohla věnovat svůj volný čas pohybovým aktivitám a tím podpořit velmi úspěšnou redukcii hmotnosti a s ní spojenou vyhovující kompenzací DM 2. typu. Pacientka, nyní vážící o 17 kilogramů méně než před 14 měsíci, kdy byla zahájena léčba empagliflozinem, se rozloučila s optimistickým výhledem do dalších měsíců nikdy nekončícího boje s obezitou.

## Diskuse a závěr

Popsaný případ dosažení optimální kompenzace diabetes mellitus 2. typu u těžce obézní pacientky stvrzuje očekávání, která nastala mezi diabetology po zavedení skupiny gliflozinů do terapeutického spektra. Nejenže byl glykovaný hemoglobin výrazněji snížen, než prokázaly studie (o 21 mmol/mol proti 6–7 mmol/mol průměrně dosaženým), ale respekt vzbuzuje zejména hmotnostní úbytek pacientky. Nepochybně nijak zanedbatelným „bonusem“ jsou pro pacientku potenciálně ohroženou kardiovaskulárními komplikacemi při souběhu hypertenze a DM 2. typu fakta zjištěná studií EMPA-REG

OUTCOME (publikované v roce 2015), která prokázala 38% redukci rizika smrti z kardiovaskulárních příčin, 35% snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a 32% snížení rizika smrti z jakýchkoliv příčin.

### Literatura

1. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2009.
2. Kvapil, M. Nová diabetologie. Praha: Medical Tribune, 2012.
3. Prázný, M. Inhibice kotransportérů SGLT-2: účinný způsob léčby diabetu? – komentář. Medicína po promoci 15, 1: 13–14, 2014.

MUDr. Pavel Tománek  
Diabetologická ambulance  
Poliklinika Therápon 98, a.s.  
Štefánikova 1301/4  
742 21 Kopřivnice  
e-mail: [tomanek.pavel@therapon98.cz](mailto:tomanek.pavel@therapon98.cz)



## Anotace

# Základy obezitologie

Marie Kunešová et al.

Obezita je vnímána jako závažný celosvětový zdravotní problém, v posledních několika desetiletích zažíváme epidemii jejího výskytu. Negativně ovlivňuje kvalitu života jednotlivců a zároveň významně zatěžuje systémy zdravotní péče. O souvislosti s nárůstem dalších závažných onemocnění, jako je např. diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulární onemocnění či hypertenze, není pochyb.

Publikace jedenáctičlenného kolektivu autorů v čele s prof. Marií Kunešovou shrnuje znalosti, které by měl mít lékař, věnující se oboru obezitologie, ale i studenti medicíny nebo zdravotníci dalších specializací, zabývající se prevencí a léčbou obezity.

Kniha je členěna do tří hlavních celků, které jsou dále jednotlivými autory rozpracovány do dalších kapitol a podkapitol.

První část publikace – **Klinické projevy a komplikace obezity** – zpracovává témata jako je etiopatogeneze obezity, její klasifikace a diagnostika, přidružené komplikace a související nemoci. Zvláštní kapitoly jsou věnovány také obezitě v dětství a poruchám příjmu potravy.

**Potraviný a obezitý** je název kapitoly, která se zabývá výživou. Pojednává o doporučených dávkách a složení potravin, věnuje se problematice nahrazování cukru v potravě a rozebírá problematiku tuků. Jedna z částí tohoto celku je věnována hodnocení příjmu potravy a fyzické aktivity za pomoci výpočetní techniky.

V jedenácti kapitolách poslední části monografie, **Léčba obezity**, se autoři zabývají léčebnými postupy – od diet přes pohybovou aktivitu a psychologickou léčbu až po farmakoterapii či bariatrické řešení obezity.

Texty jsou doplněny množstvím tabulek, které přispívají k přehlednosti, publikace obsahuje i několik černobílých názorných ilustrací.

#### Hlavní autorka a pořadatelka:

prof. MUDr. Marie Kunešová, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha;

4. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, Praha

#### Recenze:

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

doc MUDr. Boris Krahulec, CSc.

Vydalo nakladatelství Galén, Praha 2016

První vydání

ISBN 978-80-7492-217-6

Publikaci je možno objednat na [www.galen.cz](http://www.galen.cz) za 390 Kč. (kviz)





# Cesta diabetika 2. typu bez obezity od metforminu k intenzifikovanému inzulínovému režimu v reálné ambulantní praxi



**Jiřina Pavlíčková**

Diabetologická ambulance, DIAPA s.r.o., Pardubice

## Souhrn:

Uvedená kazuistika popisuje postupnou progresi diabetes mellitus (DM) 2. typu bez obezity, zaměřuje se na jeho terapeutické ovlivnění – zahájení inzulino terapie a její intenzifikaci. Jedná se o typický příklad z běžné reálné praxe, kdy navzdory snaze o dodržení doporučených postupů léčby je vzhledem k bariérám pacienta vůči aplikaci inzulínu postup často o jeden až dva kroky pomalejší než by měl být. V případě pacienta z uvedené kazuistiky byla bez problémů zahájena inzulino terapie a vytitrována dávka 32 jednotek bazálního inzulínu detemir (Levemir) dle glykemie nalačno, ale při nutnosti intenzifikace pacient další aplikace inzulínu odmítal. Nakonec se podařilo dosáhnout relativně uspokojivé kompenzace HbA<sub>1c</sub> 59 mmol/mol při celkové denní dávce inzulínu 62 U (NovoRapid 10-10-10 U + Levemir 32 U), ovšem až po vlastním pacientově ověření, že léčbu skutečně potřebuje. Pro tento typ pacientů, kteří jsou léčeni bazálním inzulínem a potřebují intenzifikaci, se v budoucnu jeví jako perspektivní fixní kombinace GLP-1 analoga a bazálního inzulínu podávaná v jednom aplikátoru a vyžadující menší náročnost na dodržení inzulínového režimu.

## Summary:

**The evolution of a treatment in a non-obese patient with the type 2 diabetes mellitus beginning with metformin and ending with the intensified insulin regimen in the real outpatient practice**

The presented case report describes the gradual progression of the type 2 diabetes mellitus (DM) without obesity; it deals with therapeutical interventions – the beginning of insulinotherapy and its intensification. It represents a typical illustration from a common real practice, when despite any effort to follow the recommended guidelines, the process is due to patients' obstacles concerning the administration of insulin often delayed for more than one or two steps than it should optimally be. The insulinotherapy was smoothly initiated and titrated up to the dose of 32 units of basal insulin detemir (Levemir) according to the fasting glycemia in our case report patient, but when the intensification became necessary, the patient refused any additional administration of insulin. Only following the evidence made by the patient himself that the intensified treatment was really needed, the relatively satisfactory compensation (the level of HbA<sub>1c</sub> 59 mmol/mol) with a total daily dose of insulin 62 U (NovoRapid 10-10-10 U + Levemir 32 U) was finally achieved. The fixed combination of GLP-1 analogue and basal insulin that is administered in one applicator and demands less strict compliance with the insulin regimen, seems to be perspective for the treatment of this type of patients who are treated with basal insulin and need the intensification in the future.

*Pavlíčková, J. Cesta diabetika 2. typu bez obezity od metforminu k intenzifikovanému inzulínovému režimu v reálné ambulantní praxi. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 10–12, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inzulínová terapie
- kompenzace
- intenzifikace inzulino terapie

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insulin therapy
- metabolic compensation
- intensification of insulinotherapy

## Úvod

Inzulínová léčba je nedílnou součástí antidiabetické terapie DM 2. typu. Zahájení inzulínoterapie a její intenzifikace je však u některých pacientů spojeno s mnoha problémy, které neumožňují včas (někdy vůbec) dosáhnout uspokojivé kompenzace, jak je zdokumentováno v řadě sledování.<sup>1,2</sup>

## Kazuistika

U pacienta narozeného v roce 1955 byl diabetes mellitus zjištěn v jeho 49 letech, v roce 2004. Stalo se tak v souvislosti s prodělanou virózou, úvodní glykemie nalačno byla 19 mmol/l. V době zjištění diabetu měl BMI 26 kg/m<sup>2</sup> (83 kg). Léčba byla zahájena za hospitalizace, po úvodním zkompenzování diabetu inzulínem byl převeden na tehdy obvyklou kombinaci metformin + glimepirid. Čtyři roky byl pacient dobře kompenzován, ačkoliv jeho léčba vyžadovala ke konci tohoto období již téměř maximální dávky léků – 3 000 mg metforminu a 4 mg glimepiridu. Od roku 2004 je pacient léčen pro hypertenzi, lipidové spektrum je v normě.

V únoru 2009 přes maximální dávku metforminu se ranní glykemie zvýšila na hodnoty kolem 8–10 mmol/l a glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) na 54 mmol/mol. Jako nejvhodnější způsob snížení glykemie nalačno (FPG) byla pacientovi navržena inzulínoterapie, se kterou souhlasil. K dosavadním perorálním antidiabetikům (PAD) byl tedy nasazen středně dlouhodobý humánní inzulín večer – Humulin N, 8 IU s.c. Zhruba rok byl efekt velmi dobrý – HbA<sub>1c</sub> 47 mmol/mol, ranní glykemie mezi 4–7 mmol/l.

V červenci 2010 se glykovaný hemoglobin lehce zvýšil na hodnotu 53 mmol/mol, proto jsme vyměnili střednědobý inzulín za dlouhodobý analog detemir (Levemir), dávku glimepiridu snížili na 2 mg (vysadit se nedaří). Postupně podle ranní glykemie jsme ambulantně vytitrovali dávku inzulínu detemir (Levemir) na 15 U, dosáhli jsme lačné glykemie 5–7 mmol/l, ale stoupaly glykemie po jídle a s tím i HbA<sub>1c</sub> až na 72 mmol/mol. Již v této době byl pacientovi navržen intenzifikovaný inzulínový režim, ten však striktně odmítal.

V červenci 2011 byl do dosavadní kombinace – detemir (Levemir) 15 U, metformin 3 000 mg a glimepirid 2 mg – přidán

sitagliptin 100 mg, pacient byl znovu edukován a poučen o nutnosti dosažení cílové glykemie nalačno. Postupně podle průměrné ranní glykemie pacient sám titroval dávku detemiru (Levemir) na 32 U – ranní glykemie byly v cílovém rozmezí 5–7 mmol/l. Efekt změny terapie byl uspokojivý, HbA<sub>1c</sub> poklesl na 57 mmol/mol.

Další tři roky bylo složení terapie stejné, během těchto let pacient snížil hmotnost z 83 na 77 kg, lačná glykemie se pohybovala v rozmezí 5–7 mmol/l, ale byly zaznamenány zvýšené glykemie po jídle – HbA<sub>1c</sub> postupně stoupl až na 67 mmol/mol. Nemocnému byl opět navrhován intenzifikovaný inzulínový režim, ten opakovaně odmítl – „je stále plně zaměstnaný a ev. změnu odkládá do důchodu“.

V lednu 2015 přišel na kontrolu s výrazným zhoršením – prodělal chřipku, během které měl odpolední a večerní glykemie až kolem 25 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> se zvýšil na 81 mmol/mol. Necítil se dobře a konečně souhlasil s intenzifikací inzulínového režimu. Zkontrolovali jsme ještě C-peptid, výsledné hodnoty potvrdily inzulínodeficienci – 103 pmol/l nalačno, 129 pmol/l po zátěži standardní snídaní (norma 370–1 470 pmol/l). Vysadili jsme glimepirid a sitagliptin, ponechali metformin 3 000 mg a nasadili krátkodobý analog aspart (NovoRapid) v úvodní dávce 8-6-6 U s.c. Pacient byl edukován o titraci krátkodobého inzulínu dle postprandiální glykemie. Během tří týdnů se dávka ustálila na 10-10-10 U s.c., dávka detemiru (Levemir) nadále 32 U s.c. Celková dávka inzulínu byla tedy 62 U.

V říjnu 2015 byla dávka inzulínu stále stejná, HbA<sub>1c</sub> uspokojivý – 59 mmol/mol. Pacient zvýšil hmotnost ze 77 kg na 86 kg („dohnal“ hmotnostní úbytek z let 2010–2015 + další 3 kg).

V průběhu léčby byla pravidelně přešetřována přítomnost mikrovaskulárních komplikací diabetu – dosud nebyla žádná komplikace zjištěna. Po celou dobu léčby jsme nezaznamenali výskyt hypoglykemií.

## Diskuse

Substitucí bazální dávky inzulínu můžeme být úspěšní asi u poloviny nemocných s DM 2. typu, zbylých 50 % vyžaduje léčbu postprandiálního stavu.<sup>4</sup>

Tab. 1: Sledované parametry

|                              | Průběh léčby v čase     |  |  |                                    |   |  |  |  |  |
|------------------------------|-------------------------|--|--|------------------------------------|---|--|--|--|--|
|                              | do 2009                 | únor 2009                                    | 2009–2010                                    | červenec 2010                      | 2010                                    | červenec 2011  | 2011–2013  | leden 2015                                       | říjen 2015                                       |
| <b>Antidiabetická léčba</b>  | metformin<br>glimepirid | metformin<br>glimepirid<br>Humulin N<br>8 IU | metformin<br>glimepirid<br>Humulin N<br>8 IU | metformin<br>glimepirid<br>Levemir | metformin<br>glimepirid<br>Levemir 15 U | metformin<br>glimepirid<br>sitagliptin<br>Levemir 32 U | metformin<br>glimepirid<br>sitagliptin<br>Levemir 32 U | metformin<br>NovoRapid<br>10–10–10<br>Levemir 32 | metformin<br>NovoRapid<br>10–10–10<br>Levemir 32 |
| HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) | do 50                   | 54   | 47   | 53                                 | 72                                      | 57   | 67   | 81   | 59   |
| FPG (mmol/l)                 | 4–7                     | 8–10   | 4–7  | 5–7                                | 5–7                                     | 5–7  | 5–7  | 25   | 4–6  |
| PPG (mmol/l)                 | do 8                    | do 9   | do 9   | do 9                               | nad 9                                   | do 9   | nad 9  | do 9   | 5–9  |
| hmotnost (kg)                | 83                      | 83   | 83   | 83                                 | 83                                      | 83   | 77   | 77   | 86   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 26                      | 26,4   | 26,5   | 26,5                               | 26,5                                    | 26,5   | 24,6   | 24,6   | 27,4   |
| TK (mmHg)                    | 120/70                  | 140/80                                       | 160/80                                       | 160/70                             | 150/80                                  | 150/80   | 130/70   | 130/70   | 145/85   |

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, PPG – postprandiální glykemie, BMI – body-mass index, TK – krevní tlak

V případě pacienta v uvedené kazuistice se jednalo o šedesátiletého muže bez komplikací, u kterého bychom si představovali cílovou hodnotu léčby HbA<sub>1c</sub> do 45 mmol/mol. Pacient souhlasil s navrženou inzulinoterapií, byl edukován a bez problémů postupoval s titrací bazálního inzulínu detemir (Levemir) podle doporučeného titračního schématu dle glykemie nalačno na 32 jednotek při ustálené lačné glykémii 5–7 mmol/l. Ovšem při nutnosti intenzifikace léčby bolusovým inzulínem pacient další aplikace inzulínu opakovaně odmítal. Tyto situace jsou v diabetologické ambulanci naprosto běžným jevem – přes veškeré snahy postupovat dle doporučených postupů narážíme na „pacientské bariéry“, kdy nemocní odmítají naše léčebné návrhy. Pacient více než čtyři roky odmítal intenzifikovaný inzulinový režim, kde se obával velkých nároků na selfmonitoring, složitější dávkovací schéma s nutností dalších úprav prandiální glykemie. S využitím současných dostupných možností terapie se pacienta, byť s určitým opožděním, podařilo relativně dobře zkompenzovat, ovšem se značnou rezervou k jeho stanovenému cíli léčby.

V literatuře nacházíme mnoho důkazů o nízké adhezenci pacientů k inzulinoterapii, kdy až třetina pacientů nedodrží správné dávkování a dobu aplikace inzulínu.<sup>5</sup> Proto bychom se měli snažit pacientům důsledně vysvětlovat výhody inzulinoterapie a opakovaně edukovat v selfmonitoringu (včetně důrazu na nefarmakologická opatření – dietu a pravidelnou fyzickou aktivitu).

Jak víme, intenzifikace léčby inzulínem je většinou spojena s nežádoucím nárůstem hmotnosti – v průběhu necelého roku přibral pacient 9 kg.

Velkou nadějí pro tento typ pacientů se zdá být očekávaná fixní kombinace agonistů GLP-1 s dlouhodobým inzulinovým analogem inzulínu v jednom aplikátoru.<sup>3</sup>

Perspektivně lze očekávat, že právě u těchto pacientů, nespokojivě kompenzovaných při léčbě bazálním inzulínem, bude možno léčbu intenzifikovat použitím výše uvedené fixní kombinace a zvýší se tak adherence pacienta k léčbě i její úspěšnost, a navíc s pozitivním ovlivněním hmotnosti.

## Závěr

Zhruba 10 % diabetiků 2. typu jsou pacienti bez obezity, inzulinodeficientní diabetes mellitus 2. typu se po několika letech od diagnózy podobá diabetu 1. typu a v léčbě se neobejdeme bez intenzifikovaného inzulinového režimu. Uvedená kazuistika šedesátiletého pacienta je typickým příkladem řešení postupné, pomalé progresy inzulinodeficientního diabetu 2. typu, kdy léčba je často o 1–2 kroky pomalejší, než by měla být. Pacient je ale člověk s vlastními názory a potřebami a někdy si prostě potřebuje „na vlastní kůži a glukometr“ ověřit, že už opravdu změnu léčby potřebuje.

## Literatura

1. Blak, B. T., Smith, H. T., Hards, M. et al. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabet Med* 29, 7: 13–20, 2012.
2. Curtis, B., Lage, M. J. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *J Med Econ* 17, 1: 21–31, 2014.
3. Haluzik, M. Fixní kombinace inzulín degludec/liraglutid v léčbě diabetes mellitus 2. typu. *Farmakoterapie* 11, 4: 459–463, 2015.
4. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2012.
5. Polinski, J. M., Smith, B. F., Curtis, B. H. et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 39, 1: 53–65, 2013.

MUDr. Jiřina Pavlíčková  
Diabetologická ambulance  
DIAPA s.r.o.  
Rokycanova 2798  
530 02 Pardubice

## Anotace

### MUDr. Jan Stryja Repetitorium hojení ran 2 – nové vydání

(ISBN 978-80-87969-18-2)

Nové vydání populární monografie pro pregraduální i postgraduální vzdělávání lékařů i sester-specialistek v oboru hojení ran. Praktický přehled problematiky hojení ran je založen na kvalitním teoretickém základu a je doplněn o ilustrativní obrazové kazuistiky a praktické výstupy v podobě přehledu nejdůležitějších materiálů vlhkého hojení ran, jejich charakteristik i doporučení k užití.

A5, vázaná, rozsáhlá barevná příloha, 380 stran, 390 Kč

Knihu je možné objednat na: [eshop.geum.org](http://eshop.geum.org) – poštovné a balné nebude účtováno!



# Toujeo 300 U/ml – překvapivý efekt na tělesné složení



Tomáš Brychta<sup>1</sup>, Světlana Hrachovinová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro léčbu diabetu a obezity, Olomouc

<sup>2</sup>Interní oddělení, Nemocnice Šternberk

## Souhrn:

Naše kazuistika popisuje pacienta s diabetes mellitus 2. typu, léčeného kombinací moderních perorálních antidiabetik a bazálního inzulínového analogu, u kterého došlo po převodu na novou formulaci bazálního inzulínového analogu (Toujeo 300 U/ml) ke zlepšení kompenzace a compliance a také ke změně v poměru tělesného složení s úbytkem tukové tkáně.

## Summary:

### Toujeo 300 U/mL – a surprising effect on a body composition

A patient with the type 2 diabetes mellitus who was treated with a combination of modern oral antidiabetic agents and basal insulin analogue, and who experienced improved diabetes compensation and better compliance as well as a change in proportions of body composition with a reduced fat tissue after the switch to a novel formula of basal insulin analogue (Toujeo 300 U/mL) is described in our case report.

*Brychta, T., Hrachovinová, S. Toujeo 300 U/ml – překvapivý efekt na tělesné složení. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 13–14, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inzulínový analog
- úbytek tukové tkáně

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insulin analogue
- reduced fat tissue

## Úvod

Se stoupajícím počtem diabetiků roste procento těch, kterým dostupné léčebné preparáty nestačí k dosažení optimální kompenzace. Proto jsou vyvíjena nová léčiva, která mohou významně pomoci stále širšímu spektru pacientů. Jedním z nich je i nová formulace inzulínového analogu glargin 300 U/ml (Toujeo) se sníženou variabilitou účinku, prodlouženou dobou účinku a sníženým rizikem hypoglykemií, zejména nočních. Vedle těchto všeobecně známých faktů by mohlo docházet i k úbytku hmotnosti a pozitivnímu vlivu na tělesné složení, jak ukazuje případ našeho pacienta.

## Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku 53letého pacienta, obézního diabetika 2. typu, léčeného od roku 2008. Nejprve byla snaha zvládnout onemocnění změnou režimových stereotypů, tedy dietou a pohybovou aktivitou. Pro nedostatečný efekt byla zahájena terapie metforminem, následně postupně navyšována až do maximální tolerované dávky. Po třech letech bylo nutno léčbu posílit o derivát sulfonylurey (SU), a to o glimepirid 2x3 mg. Kompenzace i compliance byla stále nedostatečná, došlo k částečnému selhání perorálních antidiabetik a nárůstu hmotnosti, reagovali jsme vysazením SU a přidáním DPP-4 inhibitoru (vildagliptin). Efekt byl pouze přechodný, dominovalo zejména pozastavení nárůstu hmotnosti. Po roce došlo k postupnému

zvyšování glykemií nalačno, zejména ranních, proto byl do terapie přidán dlouhodobý inzulínový analog glargin 100 U/ml (Lantus) s celkem dobrým účinkem. Dosáhli jsme poklesu ranních i lačných glykemií a uspokojivé kompenzace ( $HbA_{1c}$  49 mmol/mol), avšak při vysoké dávce 45 jednotek inzulínu glargin 100 U/ml denně.

Vzhledem k takto vysoké dávce inzulínu pacient často neaplikoval dávku celou, došlo k rozvoji lokálních komplikací ve smyslu lipodystrofie, pacient se postupně začal aplikaci takového množství inzulínu bránit a ruku v ruce s tím se zhoršila i kompenzace diabetu ( $HbA_{1c}$  61 mmol/mol).

Před rokem byl pacientovi změněn inzulín glargin 100 U/ml (Lantus) na novou formu inzulín glargin 300 U/ml (Toujeo). Byl poučen o změně koncentrace nového inzulínu a o výhodné aplikaci menšího objemu. Začal si pravidelně aplikovat doporučené dávky a sám si podle selfmonitoringu upravil dávku na 52 U/den, při které dosáhl kompenzace  $HbA_{1c}$  44 mmol/mol. Byl spokojen a motivován k dobré spolupráci a dodržování režimových opatření.

Současně byl stále pravidelně sledován také jako obézní pacient a 2x ročně byla prováděna analýza tělesného složení na přístroji Tanita (typ BC-418 MA), což je široce užívaná a světově uznávaná metoda. Při porovnávání výsledků analýzy tělesného složení neušel naší pozornosti postupný úbytek tukové tkáně a nárůst svalové hmoty při zachování tělesné hmotnosti. Tyto změny je možné vysvětlit několika způsoby a možná i kombinací všech dále uvedených.

1. Dodržování léčebného a dietního režimu (což by mělo vést i k úbytku hmotnosti, který je však vzhledem k dávce inzulínu málo pravděpodobný).
2. Nízká glykemická variabilita a výrazné snížení nočních nepoznaných hypoglykemií.
3. Vzhledem k možnému vlivu hypoglykemií na aktivaci autonomního nervového systému (zvláště sympatiku) mohlo jejich snížení vést k navození relativní parasimpatikotomie, což by mohlo mít pozitivní vliv na změnu tělesného složení.

|                              | před léčbou | po šesti měsících léčby |
|------------------------------|-------------|-------------------------|
| HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) | 61          | 44                      |
| glykemie nalačno (mmol/l)    | 10,5        | 5,8                     |
| hmotnost (kg)                | 138,7       | 137                     |
| výška (cm)                   | 180         | 180                     |
| tělesný tuk (%)              | 57,2        | 50,7                    |
| netučná hmota (%)            | 40,1        | 46,8                    |
| obvod pasu (cm)              | 135         | 132                     |
| TK (mmHg)                    | 135/85      | 134/82                  |
| TF/min                       | 78          | 72                      |

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence

## Diskuse

Ačkoliv koncentrovanější inzulíny přinášejí zlepšení kompenzace diabetu, obvykle dochází díky většímu množství aplikovaných jednotek ke zvýšení anabolického efektu inzulínu, ke snížení glykosurie a tedy k nárůstu tělesné hmotnosti. V několika vědeckých pracích se setkáváme s paradoxem při podání inzulínu Toujeo 300 U/ml, po jehož nasazení do medikace nejenže nedochází k dalšímu nárůstu tělesné hmotnosti, nýbrž dojde spíše k opaku, tedy k hmotnostnímu úbytku. Díky ana-

lyzátoru tělesného složení jsme měli u našeho pacienta možnost sledovat pozitivní vliv inzulínu Toujeo 300 U/ml na úbytek tukové tkáně, a to již po šesti měsících léčby. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se jeví snížení nočních hypoglykemií a tím ovlivnění autonomního nervového systému. V tomto ohledu je zapotřebí dalšího sledování u většího množství pacientů, avšak dosavadní výsledky vypadají přinejmenším velmi slibně.

## Závěr

Nové koncentrované inzulínové preparáty představují další léčebnou modalitu v terapii diabetes mellitus. Vedle všeobecně známých pozitiv se můžeme setkat i s dalšími, které by si zasloužily hlubší pozornost.

## Literatura

1. Lamos, E. M., Younk, L. M., Davis, S. N. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag* 2016, 12: 389–400, 2016.
2. Frohnert, B. I., Alonso, G. T. Challenges in delivering smaller doses of insulin. *Diabetes Technol Ther* 17, 9: 597–599, 2015.
3. Yki-Järvinen, H., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al. Less nocturnal hypoglycemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL: 1-year results in people with T2DM using basal insulin with OADs (EDITION 2). *Diabetes* 63, Suppl.1A: LB23, 2014.

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.  
Centrum pro léčbu diabetu a obezity  
Interní a diabetologická ambulance  
Dlouhá 34  
779 00 Olomouc



# Využití nového bazálního analogu inzulínu Toujeo 300 U/ml ke zlepšení kompenzace diabetu při zvýšené bezpečnosti léčby u diabetika 1. typu



**Petr Maule**

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

## Souhrn:

Uvedená kazuistika ukazuje možnost využití nového bazálního analogu inzulínu glargin 300 U/ml (Toujeo 300 jednotek/ml) u diabetika 1. typu, vedoucí ke snížení variability glykemií se zlepšením kompenzace diabetu, doprovázené vysokou spokojeností pacienta s danou léčbou.

## Summary:

**The use of novel insulin Toujeo 300 U/mL for the improvement of diabetes compensation accompanied with increased safety of treatment in a patient with the type 1 diabetes mellitus**

The presented case report demonstrates a possibility of a use of a novel basal insulin analogue glargine 300 U/mL (Toujeo 300 units/mL) in a patient with the type 1 diabetes mellitus resulting in a reduced variability of glucose levels accompanied with patient's high satisfaction with this treatment.

*Maule, P. Využití nového bazálního analogu inzulínu (Toujeo 300 U/ml) ke zlepšení kompenzace diabetu při zvýšené bezpečnosti léčby u diabetika 1. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 15–17, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- koncentrovaný analog inzulínu
- riziko hypoglykemie
- glykemická variabilita

## Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- concentrated insulin analogue
- risk of hypoglycemia
- variability of glucose levels

## Úvod

Současná doba přináší stále nové možnosti v léčbě pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu, zatímco v případě DM 1. typu jsme si zvykli na ustálenou léčbu intenzifikovaným inzulínovým režimem bez očekávání zásadnějších změn. Výrazným posunem v léčbě diabetu 1. typu bylo v poslední době zavedení prandiálních, ale především bazálních analogů inzulínu, vedoucích nejen ke zlepšení kompenzace diabetu, ale hlavně ke zvýšení bezpečnosti léčby s větší spokojeností ze strany pacientů. Zlepšila se i aplikační technika – máme t.č. k dispozici uživatelsky velmi komfortní inzulínová pera, samozřejmě se staly jednorázové aplikátory. Přes očekávání, že nic zásadnějšího v oblasti inzulínoterapie nás neočekává, se přece jen objevují inovace umožňující opět o trochu více pomoci diabetikům 1. typu (a nejen jim) v jejich zápase s nemocí. Jedním z odlišných faktorů, charakterizujících průběh nemoci a léčby u diabetiků 1. typu proti diabetikům 2. typu, je vyšší míra variability glykemií, která je často provokována běžnými situacemi v životě (pohybová aktivita, infekce, stres, dietní změny atd.). Toto kolísání glykemií se může odrazit nejen ve zhoršení metabolické kompenzace, ale i ve zvýšení rizika hypoglykemie. V současnosti je i variabilita glykemií zvažována jako jeden z parametrů úspěšnosti léčby, i když ji můžeme velmi obtížně měřit

nebo stanovovat. Použití postupů, které by vedly ke snížení variability glykemií, je tak rozhodně namístě. Bylo by tedy dobré mít k dispozici bazální analog inzulínu s dostatečně dlouhým poločasem účinku, nízkou variabilitou působení během dne a dobrou reprodukovatelností účinku mezi jednotlivými dny. Výhody ve stabilitě účinku inzulínového přípravku jsou pak velmi dobře viditelné u labilních diabetiků 1. typu. A takovouto možností může být bazální analog inzulínu glargin 300 U/ml – Toujeo 300 jednotek/ml.

## Kazuistika

U pacienta narozeného v září 1960 byl zjištěn diabetes mellitus 1. typu v roce 1980. Byla zahájena léčba inzulínem dle tehdejších zvyklostí (PUR Interdep 52-0-32 IU). V době diagnózy diabetu byl pacient bez dalších komorbidit, normotenzní, s hmotností 73 kg a výškou 182 cm. Jednalo se o kuřáka (cca 15–20 cigaret denně), bez sportovní aktivity. Uvedená inzulínoterapie pokračovala v proměnlivých dávkách do roku 1996, kdy byla dle dostupných záznamů léčba převedena na Mixtard 30 2x denně (28-0-20 IU). Kompenzace diabetu byla od zjištění diagnózy do roku 1996 neuspokojivá (dle záznamů preprandiální a postprandiální glykemie 10–20 mmol/l, první zjiřitelná hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) z roku 1996 byla

7,0 %). Dle dokumentace pacient i přes opakované apely nepřistoupil na intenzifikovaný režim se čtyřmi dávkami inzulínu během dne.

Po zjištění diabetu se také začaly objevovat obvyklé komorbidity, u nichž byla zahájena příslušná léčba (arteriální hypertenze od listopadu 1996, dyslipidemie od května 2013), dále bylo důležitým údajem stop kouření od roku 1997. V roce 1996 byl zahájen selfmonitoring, který ale často pacient nedodržel, objevovalo se popírání nemoci s bagatelizací léčby. Jedním z hlavních důvodů odmítnutí převodu na klasický intenzifikovaný inzulínový režim byla obava z častých hypoglykemií. V roce 2002 byly poprvé zaznamenány mikrovaskulární komplikace (neproliferativní retinopatie, projevy neuropatie na dolních končetinách), které ale pacienta nepřesvědčily o nutnosti intenzifikace léčby. Kompenzace mezi roky 1996 až 2005 byla neuspokojivá (HbA<sub>1c</sub> 6,2–8,5 %), hypoglykemie se vyskytovaly velmi raritně, pacient je někdy nevnímal (zjištěny dle profilů).

K další změně terapie došlo v roce 2005, kdy byl realizován převod na inzulínový analog (NovoMix 30) ve dvou denních dávkách 30-0-20 U. Na této léčbě s proměnlivými dávkami (souhrnně 50–60 U/den) vydržel pacient až do října 2009, kdy přistoupil na aplikaci tří dávek analoga (NovoMix 30) denně (20-20-20 U). Kompenzace diabetu se poté zlepšila (HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,5 %), bez nárůstu výskytu hypoglykemií, pacient byl s léčbou spokojen. V červenci 2013, krátce po převzetí pacienta, jsem zahájil léčbu klasickým intenzifikovaným režimem bazál-bolus – glargin 100 U/ml (Lantus 100 jednotek/ml 26-0-0 U), aspart (NovoRapid 8-8-8 U). Pacient preferoval aplikaci bazálního analoga v ranní době. Úroveň kompenzace byla od zavedení kombinace glargin 100 U/ml (Lantus) a aspart (NovoRapid) při mírných úpravách dávek uspokojivá (HbA<sub>1c</sub> 5,2–6,2 mmol/mol). Objevovaly se velmi raritní lehké hypoglykemie v důsledku pohybové aktivity (1 až 2x za čtvrtletí), které ale pacienta výrazně demotivovaly v důsledné léčbě diabetu. Problematická byla také glykemická variabilita dle profilů navzdory uspokojivé kompenzaci (hodnoty glykemie 5,7..3,3/7,9..14,2/10,1 mmol/l nebo 11,3..7,1/14,2..7,9/4,2 mmol/l). Tato variabilita, někdy s hodnotami na hranici hypoglykemie, také odrážela pacienta od léčby se snahou udržovat glykemie spíše vyšší.

V listopadu 2015 jsem využil možnosti zařadit do léčby nový koncentrovaný bazální analog inzulínu glargin 300 U/ml

(Toujeo 300 jednotek/ml) s ponecháním prandiálního analoga aspart (NovoRapid). Převod proběhl ve stejné dávce jako u původního analoga inzulínu glargin (Lantus) – tzn. 30 U před snídaní, pacient byl poučen o možnosti titrace, dávkování analoga aspart (NovoRapid) zůstalo beze změny (10-10-10 U). Při převodu byl HbA<sub>1c</sub> 6,2 mmol/mol, hmotnost 86 kg s BMI 26,5 kg/m<sup>2</sup>, krevní tlak (TK) 148/89 mmHg, glykemický profil 5,1..8,3/12,6..3,9/7,4 mmol/l. Po třech měsících léčby došlo ke zlepšení kompenzace (HbA<sub>1c</sub> 5,8 mmol/mol), beze změny hmotnosti (86 kg), bez výskytu hypoglykemií. Pacient sám upravil dávkování prandiálního analoga dle profilů (aspart 12-12-12 U). Dle dostupných výsledků selfmonitoringu došlo ke snížení exkurzí glykemií, s čímž byl pacient velmi spokojen (5,1..4,2/5,7..7,3/9,6 mmol/l nebo 4,3..7,1/9,3..5,2/5,6 mmol/l). Při aplikaci se nevyskytly žádné potíže, pacient byl spokojen s výhodami podávání nového bazálního analoga (menší objem roztoku, časová flexibilita).

Po dalších třech měsících léčby, v květnu 2016, došlo k dalšímu zlepšení kompenzace (HbA<sub>1c</sub> 4,8 mmol/mol), hmotnost opět beze změny (86 kg), TK 132/85 mmHg (upravena předtím antihypertenzní medikace – t.č. kombinace perindopril/indapamid/amlodipin 10 mg/2,5 mg/10 mg 1-0-0). Proběhly dvě lehké hypoglykemie v důsledku pohybové aktivity, které pacient cítil. Glykemické profily byly uspokojivé (hodnoty glykemie 5,1/6,5..7,6/8,2..7,1/6,8 mmol/l nebo 8,7/9,0..7,3/11,6..8,2/10,1 mmol/l). Pacient byl celkově s léčbou spokojen, byl edukován o situacích s rizikem hypoglykemie (pohybová aktivita, změny příjmu potravy atd.), dále bylo probráno řešení hypoglykemie. Inzulinoterapie byla ponechána beze změny – glargin (Toujeo 300 U/ml) 30-0-0 U, aspart (NovoRapid) 12-12-12 U, s možností upravení dávky dle profilů a aktuální situace.

Zjednodušený průběh léčby s vybranými parametry shrnuje tabulka 1.

## Diskuse

Základními parametry, používanými ke zhodnocení úspěšnosti léčby diabetu, jsou v současnosti HbA<sub>1c</sub> a preprandiální a postprandiální glykemie. Dalším faktorem, který musíme při léčbě respektovat, je její bezpečnost, tzn. hlavně výskyt hypoglykemií. Toto riziko je u inzulinoterapie nejvyšší, a proto je určité nutné hledat postupy snižující tento nepřijemný efekt léčby.

Tab. 1: Průběh léčby

| měsíc/rok                    | 8/1996                   | 1/2005                  | 10/2009                  | 7/2013                                     | 11/2015                                       | 5/2016  |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--|---|---|
| antidiabetická léčba         | Mixtard 30<br>28-0-20 IU | NovoMix 30<br>30-0-20 U | NovoMix 30<br>20-20-20 U | Lantus<br>26-0-0 U<br>NovoRapid<br>8-8-8 U | Toujeo<br>26-0-0 U<br>NovoRapid<br>10-10-10 U | Toujeo<br>30-0-0 U<br>NovoRapid<br>12-12-12 U |
| HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) | 70                       | 64                      | 52                       | 70   | 62  | 48  |
| FPG (mmol/l)                 | 8,2                      | 4,3                     | 5,2                      | 8,7  | 5,1   | 5,1   |
| hmotnost (kg)                | 72                       | 80                      | 81                       | 83   | 86  | 86  |
| TK (mmHg)                    | 140/85                   | 157/99                  | 144/93                   | 138/76                                     | 148/89  | 132/85  |

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, TK – krevní tlak

V poslední době je jako jeden z dalších parametrů kompenzace diskutována variabilita glykemií, kterou ale v současnosti umíme obtížně stanovit – např. použitím kontinuálního měření glykemie senzorem, které ale naráží na řadu problémů (především ekonomických). Stejná úroveň kompenzace diabetu charakterizovaná pouze HbA<sub>1c</sub> totiž může být u dvou pacientů dosažena odlišnou variabilitou glykemií. A protože vysoká variabilita v sobě nese vyšší riziko hypoglykemie a vyšší výskyt metabolických komplikací, je vhodné hledat inzulínové přípravky s dostatečnou délkou a stabilitou působení v průběhu celého dne. Druhou stránkou je hledat postupy ke kvantifikaci variability glykemií, kdy se ukazuje nutnost kvalitně vedeného selfmonitoringu glukometrem, popřípadě využití kontinuálního měření glykemickým senzorem.

## Závěr

Tato kazuistika dokládá praktický přínos využití nového bazálního analogu inzulínu glargin 300 U/ml (Toujeo 300 jednotek/ml) – snížení variability glykemií s možným zlepšením kompenzace diabetu, snížení rizika hypoglykemie, vysokou spokojenost pacienta s aplikací. Ze své zkušenosti vím, že inzulínoterapie je rizikovější ohledně selhání ze strany pacienta než léčba perorálními antidiabetiky. Pod vlivem strachu z hypoglykemie, váhového přírůstku, bolestivosti při aplikaci nebo

i nutnosti dodržovat předepsanou dobu aplikace často dochází k manipulaci s dávkami nebo dokonce k jejich vynechávání. Takže přestože se jedná o velmi potentní léčbu bez kontraindikací, je léčebný výsledek mnohdy neuspokojivý. Každá nová možnost toto změnit by tedy měla být vítána. V současnosti představuje jednu z těchto možností nový bazální analog inzulínu Toujeo 300 jednotek/ml, který prošel prověřením v klinickém programu EDITION.

## Literatura

1. Home, P. D., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: A randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 38,12: 2217–2225, 2015.
2. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2010.

MUDr. Petr Maule  
DIEN SERVIS s.r.o.  
Diabetologická a endokrinologická ambulance  
Masarykova 885  
Humpolec  
e-mail: [dienservis@seznam.cz](mailto:dienservis@seznam.cz)



## upoutávka

# 19. sesterské pracovní diabetologické dny 2016 a Fórum členů ČAS sekce diabetologické

25.–26. listopadu 2016

Lázeňská léčebna Mánes, Karlovy Vary

Pořádá: Lázeňská léčebna Mánes  
Odbor lázeňské péče Nemocnice Na Homolce  
Česká asociace sester – sekce diabetologická

Odborný garant: MUDr. Jaroslav Škvor, CSc.  
Dětská klinika UJEP, Masarykova nemocnice,  
Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem

Informace: [ivana.gajova@manes-spa.cz](mailto:ivana.gajova@manes-spa.cz)

Pozvánka viz [www.diapomocnik.cz](http://www.diapomocnik.cz), rubrika Aktuality.



Zdroj obrázku: Wikipedia commons



# Vyhodnocení efektu léčby novým inzulinem glargin 300 U/ml (Toujeo) po předchozí léčbě inzulinem glargin 100 U/ml (Lantus)



**Lenka Džmurová**

Diabetologická a endokrinologická ambulance, Medifin a.s., Praha

## Souhrn:

Jednotlivé kazuistiky popisují první zkušenosti s novým inzulinem glargin 300 U/ml Toujeo po předchozí léčbě inzulinem glargin 100 U/ml (Lantus). V první kazuistice pacientka potvrzuje maximální spokojenost získanou při léčbě inzulinem Toujeo, především pro jeho nízkou intraindividuální variabilitu glykemií v rámci dne a mezi jednotlivými dny a pro významný pokles symptomatických hypoglykemií, včetně nočních. Druhá kazuistika seznamuje s léčbou pacienta, u kterého se podařilo docílit významné redukce hmotnosti. Třetí, poslední kazuistika poukazuje na pokles hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) při absolutní non-compliance pacienta aneb jak ke snížení HbA<sub>1c</sub> pomohlo technické vylepšení aplikátoru.

## Summary:

### An assessment of the efficacy of new insulin Toujeo treatment following the previous treatment with insulin Lantus

The individual case reports describe the first experience with insulin Toujeo following the previous treatment with insulin Lantus. The superior satisfaction achieved with insulin Toujeo, particularly for its small intra-individual variability in diurnal and day to day glycemic patterns and for a significant reduction of symptomatic hypoglycaemia, particularly nocturnal, was confirmed by the patient in the first case report. The second case report informs about the treatment in a patient who achieved a significant weight reduction. And the last case report points out the decrease of HbA<sub>1c</sub> level in a patient with an absolute non-compliance, or how the technical improvement of the applicator helped to decrease the HbA<sub>1c</sub> level.

*Džmurová, L. Vyhodnocení efektu léčby novým inzulinem glargin 300 U/ml (Toujeo) po předchozí léčbě inzulinem glargin 100 U/ml (Lantus). Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 18–20, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- Toujeo
- nízká intraindividuální variabilita
- redukce váhy
- vylepšené technické parametry aplikátoru

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- Toujeo
- small intra-individual variability
- weight reduction
- improved technical parameters of the applicator

## Úvod

V současné době máme pro léčbu diabetes mellitus 2. typu k dispozici širokou škálu moderních přípravků. Přesto jsou stále vyvíjeny další nové léky – s ambicí více respektovat potřeby pacientů, zlepšovat kvalitu jejich života. Naším zodpovědným úkolem je zhostit se role těch, kteří rozlousknou pomyslný oříšek pacientových přání a potřeb a jeho spokojenost s novými léčebnými přípravky ověří v bohaté každodenní praxi.

## Kazuistika 1

Nyní padesátileté pacientce byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 2009. Naši ordinaci navštěvovala od roku 2011, kdy byla zahájena i léčba arteriální hypertenze (ACE-I),

kombinované hyperlipidemie (atorvastatin 20 mg) a substituční léčba periferní hypotyreózy. Z komplikací diabetu jsme usuzovali na diabetickou nefropatii. Pro nedostatečnou kompenzaci při léčbě maximální dávkou metforminu 3 000 mg/den v kombinaci s inhibitorem DPP-IV a glimepiridem 4 mg, při alergii na agonisty GLP-1 receptorů (urtika) byla u pacientky v březnu 2015 zahájena léčba inzulinem Lantus. Laboratorní hodnoty v té době ukazovaly glykémii nalačno 11,5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> 94 mmol/mol. Na kontrole v červnu 2015 jsme zaznamenali pokles ranní glykémie na 7,5 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> na 60 mmol/mol, avšak zaregistrovali jsme i četný výskyt hypoglykemií, zejména nočních, významnou variabilitu glykemií v rámci dne a mezi jednotlivými dny (viz tabulka 1).

Pacientka byla výrazně pracovně vytížena s nepravidelnou pracovní dobou, nepravidelným stravováním většinou po různých bufetech, neměla dostatek pohybové aktivity, neměla

**Tab. 1: Glykemický profil za období březen – červen 2015**

| nalačno (mmol/l) | 2 hodiny po obědě (mmol/l) | 2 hodiny po večeři (mmol/l) | v noci ve 2.00 hod (mmol/l) |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 15,6             | 22,9 (ketony)              | 17,2 (ketony)               | 3,4                         |
| 8,2              | 16,2 (ketony)              | 16,6 (ketony)               | 3,6                         |
| 12,3             | 17,4                       | 11,4                        | 4,6                         |
| 6,7              | 9,5                        | 11,2                        | 3,1                         |

oporu v kolektivu („na mé místo je tady dalších x zájemců“), většinu dne trávila za volantem, měla negativní zkušenost s aplikací agonisty GLP-1 receptorů (alergická reakce). Při významném kolísání glykemií, střídání hypoglykemií a hyperglykemií, se pacientka cítila nekomfortně, byla velice často unavená, ospalá, pozorovala sníženou výkonnost, z toho vyplývala obava ze ztráty pracovního místa. Pacientku, jejíž snahou bylo neztratit zaměstnání a „všechno stíhat“, bylo velice důležité nevystavovat riziku hypoglykemie a zajistit jí léčbu s příznivým bezpečnostním profilem. V červnu 2015 byla proto zahájena léčba inzulinem Toujeo.

Na další kontrole v říjnu 2015 jsme zaznamenali další pokles ranní glykemie na 4,2 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 48 mmol/mol, v prosinci 2015 byla ranní glykemie 7,5 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 51 mmol/mol. Vývoj glykemických hodnot v období mezi těmito kontrolami ukazují tabulka 2.

**Tab. 2: Glykemický profil za období červen – prosinec 2015**

| nalačno (mmol/l) | 2 hodiny po obědě (mmol/l) | 2 hodiny po večeři (mmol/l) | v noci ve 2.00 hod (mmol/l) |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 3,2              | 11,4                       | 12,0                        | 8,5                         |
| 5,1              | 6,3                        | 7,9                         | 5,4                         |
| 7,3              | 9,0                        | 10,5                        | 6,1                         |
| 8,9              | 9,0                        | 8,9                         | 6,2                         |

## Závěr

Vzhledem k nedosažení cílových hodnot kompenzace diabetu i přes maximální PAD intervenci, přes neúspěch při léčbě agonisty GLP-1 receptorů, pacientka s injekční formou léčby diabetu nadále souhlasila. Aplikaci inzulinu Lantus zvládala bez obtíží, došlo k významnému poklesu glykemií, avšak s častým výskytem hypoglykemií a s významnou variabilitou glykemií během dne. Po zahájení léčby inzulinem Toujeo se pacientka cítila maximálně spokojená, nepozorovala symptomatické hypoglykemie, nadšeně potvrzovala nízkou variabilitu glykemií v rámci dne a mezi jednotlivými dny, uváděla předvídatelnější průběh glykemií. Kromě technické stránky aplikátoru také oceňovala i časovou až tříhodinovou flexibilitu v aplikaci inzulinu.

Ve srovnání s předchozí léčbou inzulinem Lantus, lze vyšší spokojenost pacientky připsat na vrub stabilnějšímu inzulinu s prodlouženější farmakokinetickým a farmakodynamickým profilem, inzulinu s pomalejším uvolňováním ze subkutánního depa, s delším biologickým poločasem s následným bezvrcholovým průběhem glykemické křivky – inzulinu Toujeo.

## Kazuistika 2

V druhé kazuistice se jedná o šestapadesátiletého muže, kterému byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 1998, a který je aktuálně na intenzifikované inzulínoterapii v kombinaci s perorálními antidiabetiky (PAD). Jde o pacienta s obezitou II. stupně (BMI 39,2 kg/m<sup>2</sup>) a mnohočetnými diabetickými komplikacemi (diabetická nefropatie, neproliferativní diabetická retinopatie, středně těžká distální, axonálně-demyelinizační polyneuropatie, syndrom diabetické nohy, Charcotova osteoartropatie l. dx.). Dále pacient trpí četnými přidruženými nemocemi: dilatační kardiomyopatie, chronická srdeční insuficience, stav po femoro-popliteo-crurální flebotrombóze pravé dolní končetiny po proběhlé plicní embolizaci, ischemická choroba dolních končetin, kombinovaná hyperlipidemie, chronické onemocnění ledvin CKD 2. stadia dle K/DOQI, hyperurikemie, syndrom karpálního tunelu, *cataracta praesenilis*, je po laparoskopické operaci žlučníku.

Při léčbě diabetu DPP-IV inhibitorem (linagliptin 5 mg), metforminem (metformin XR 500 mg 1-0-1 – maximální tolerovaná dávka), inzulinu Apidra 8-8-8-0 U s.c. a Lantus Solostar 40 U s.c. byly v listopadu 2015 laboratorní parametry neuspokojivé: glykemie nalačno 9,4 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 62 mmol/mol, **hmotnost 134 kg**.

Byla provedena záměna inzulinu Lantus za nový inzulin Toujeo.

Na kontrole v lednu 2016, po Vánocích, byly laboratorní parametry při léčbě inzulinem Toujeo 36 U s.c. uspokojivé: glykemie nalačno 5,8 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 55 mmol/mol, **hmotnost 127 kg**. Na kontrole v dubnu 2016 byly laboratorní parametry a hmotnost při léčbě inzulinem Toujeo 34 U s.c. nadále příznivé: glykemie nalačno 6,1 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol, **hmotnost 128 kg**.

## Závěr

Pacient byl nadšen vylepšenými technickými parametry pera, vyšším komfortem při aplikaci a zejména tím, jak dle vlastních slov „z ničeho nic“ zhubnul. Jako pozitivní výsledek změny terapeutického režimu lze hodnotit nejen zlepšení kompenzace, ale především významné snížení tělesné hmotnosti pacienta.

## Kazuistika 3

V poslední kazuistice představují šestašedesátiletého pacienta s diagnostikou diabetes mellitus 2. typu od roku 1990. Na seznamu objednaných pacientů se mi zhlédnutí jeho jména asociuje ihned s „non-compliance“. V čase převzetí do naší ambulance v září 2011 jsme zjistili, že pacient doposud žádné PAD neužíval z důvodů odmítání „polykání prášků“. Kromě jediného léku – antiagregancia, neužíval ani doporučenou medikaci (ACE-I, beta-blokátory, statiny) přidružených nemocí. Ve výčtu komorbidit se nacházely ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu s provedenou revaskularizací se stentem v roce 2006, arteriální hypertenze, kombinovaná hyperlipidemie, chronické onemocnění ledvin (CKD 3. stadia dle K/DOQI), vertebralgický syndrom bederní páteře. U pacienta

se neprojevovaly diabetické komplikace – preventivní screeningová vyšetření absolvoval pravidelně. S aplikací dlouhodobého inzulínového analogu překvapivě souhlasil bez jakýchkoliv výhrad.

Při léčbě inzulínem **Lantus Solostar 40-0-0-40 U s.c.** byly laboratorní parametry pacienta **z října 2015** dlouhodobě neuspokojivé: glykemie nalačno 15,4 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 127 mmol/mol.

**V říjnu 2015** byla provedena záměna za inzulín **Toujeo 80 U s.c. ráno**.

Laboratorní parametry **v lednu 2016** byly následující: glykemie nalačno 10,1 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 103 mmol/mol. Na poslední kontrole **v dubnu 2016** byla glykemie nalačno 8,7 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 93 mmol/mol (viz tab. 3). Celkově za období šesti měsíců došlo k významnému poklesu HbA<sub>1c</sub> o 34 mmol/mol, přičemž pacient nadále „hrdě“ hlásil, že dietu neдрží žádnou, PAD i nadále odmítl.

**Tab. 3: Vývoj glykemie nalačno a HbA<sub>1c</sub> v období říjen 2015 – duben 2016**

|            | glykemie nalačno<br>(mmol/l) | HbA <sub>1c</sub><br>(mmol/mol) |
|------------|------------------------------|---------------------------------|
| říjen 2015 | 15,4                         | 127                             |
| leden 2016 | 10,1                         | 103                             |
| duben 2016 | 8,7                          | 93                              |

## Závěr

Pacient je spokojený, že už si nemusí aplikovat inzulín 2x denně, oceňuje vylepšené technické parametry aplikátoru – „ani nevím, zda jsem se už píchnul“.

Lze konstatovat, že vylepšené technické provedení aplikátoru spolu s aplikací o 2/3 menšího injekčního objemu inzulínu Toujeo (ve srovnání s inzulínem Lantus), umožňuje pacientům významně komfortnější aplikaci inzulínu 1x denně a to i u vyšších dávek, zvyšuje tak compliance a celkovou důvěru pacientů k aplikaci inzulínu oproti aplikaci inzulínu 2x denně a v neposlední řadě díky nízké intraindividuální variabilitě glykemií v rámci dne a mezi jednotlivými dny snižuje obavy výskytu hypoglykemií, zejména nočních.

MUDr. Lenka Džmurová  
Medifin a.s.  
Diabetologická a endokrinologická ordinace  
Šustova 1930/2  
148 00 Praha 4 – Chodov  
e-mail: [ordinace@diabetology.cz](mailto:ordinace@diabetology.cz)



## upoutávka

### XVII. mezioborové sympozium: Diabetes mellitus – oční komplikace

21. října 2016

Autoklub, Opletalova 29, Praha 1

Pořádá: Centrum diabetologie IKEM

Určeno pro oční lékaře, diabetology, endokrinology, praktické lékaře, internisty a zdravotní sestry.

Akce probíhá pod záštitou České diabetologické společnosti ČLS JEP, České oftalmologické společnosti ČLS JEP a České vitreoretinální společnosti.

Odborný garant: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.  
doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.



Informace: [www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)

# Přínos psychologické intervence v rámci interdisciplinárního managementu diabetu 2. typu



Šárka Slabá, Šárka Svobodová

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

## Souhrn:

Naše kazuistika demonstruje přínos psychologické intervence po tříleté diabetologické dispenzarizaci, kdy již byly zcela vyčerpány terapeutické možnosti a nepodařilo se dlouhodobě udržet uspokojivé kompenzace diabetu. K dlouhodobému celkovému udržení uspokojivé kompenzace diabetu významně přispěla až krátkodobá psychologická intervence.

Tato kazuistika rovněž potvrzuje význam multidisciplinární péče o diabetika, která zahrnuje nejen profesionálně vyškolený edukační tým, ale především přínos klinického psychologa. Až po jeho intervenci se podařilo zlepšit spolupráci pacienta, která následně vedla k dlouhodobému udržení uspokojivé kompenzace diabetu.

## Summary:

### The benefits of psychological intervention in an interdisciplinary management of the type 2 diabetes mellitus

Our case report demonstrates the benefits of the psychological intervention after 3-year management of the diabetic patient. All the available approaches have been already used with no significant effect on long term satisfactory diabetic outcomes. Psychology intervention has significantly contributed on the diabetic improvement.

Our case report confirms the benefits of the multidisciplinary approach in the management of diabetes. This process involves the professional education team, but also the participation of the professional clinical psychologist. The patient's compliance has significantly improved after the enrollment of the psychological intervention into the management of diabetes. It resulted in long-term diabetic improvement confirmed by glycated hemoglobin measurement.

*Slabá, Š., Svobodová, Š. Přínos psychologické intervence v rámci interdisciplinárního managementu diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 21–23, 2016.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- multidisciplinární přístup
- psychologická intervence

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- multidisciplinary approach
- psychological intervention

## Kazuistika

59letý muž byl v únoru 2012 internistkou odeslán do naší diabetologické ambulance k dispenzarizaci diabetes mellitus 2. typu v rámci metabolického syndromu. Diabetes byl diagnostikován internistkou, u které byl sledován nejprve s arteriální hypertenzí od roku 2002, později byla diagnostikována i smíšená dyslipidemie, která byla léčena kombinací fibráty i statiny v rámci metabolického syndromu. Pacient měl obezitu I. stupně dle WHO s BMI (body-mass index) 33,6 kg/m<sup>2</sup>. Jednalo se v podstatě o primozáchyt, i když pacient připustil, že o náhodně zjištěných vyšších glykemích v minulosti věděl. Nikdo s ním však diagnostiku diabetu neřešil. V době záchytu byla kompenzace diabetu velmi neuspokojivá, s hodnotami glykovaného hemoglobinu

78 mmol/mol. I přes současný výskyt několika parametrů metabolického syndromu neměl pacient v době záchytu hyperinzulinemii, která by podporovala teorii inzulínové rezistence jakožto vyvolávajícího faktoru rozvoje metabolického syndromu. Hladina C-peptidu nalačno byla 0,64 nmol/l, což spadalo do referenčního rozmezí hodnot naší laboratoře (0,37–1,47 nmol/l).

Dále má pacient diagnostikovanou divertikulózu sigmoidu. Doposud měl několik atak divertikulitidy, pro které musel být hospitalizován na gastroenterologickém oddělení naší nemocnice. Poslední ataka proběhla v březnu 2015.

V anamnéze pacienta je také nefrolitiáza, která byla diagnostikována v roce 2002, kdy se manifestovala klasickou biliární kolikou s odchodem konkrementu. Od té doby nebyla sonograficky žádná litiáza prokázána.

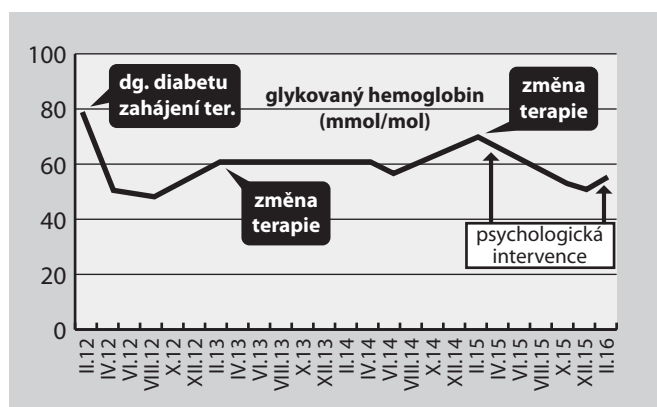
V naší diabetologické ambulanci proběhla následně po odebrání anamnézy standardní individuální edukace hned při první návštěvě, dále následovalo několik skupinových edukací za pomoci edukačních map firmy Eli Lilly. Témata jednotlivých edukací zahrnovala především základní problematiku porozumění diabetu druhého typu s důrazem na zásady redukční diabetické diety, optimální pohybové aktivity aerobního typu a prevence rozvoje diabetických komplikací. Zároveň byla zahájena farmakoterapie metforminem s postupným navyšováním až na celkovou denní dávku 2 g denně.

Následně pacient, v březnu 2012, absolvoval náš pilotní čtyřdenní edukační pobyt pro diabetiky. Náplní tohoto pobytu byly především intenzivní skupinové edukace diabetiků. Velký důraz byl kladen na pohybovou aktivitu. Pacient se seznámil s možnými druhy optimální aerobní pohybové aktivity (nordic walking, aquaerobic, kruhový trénink, apod.). Měl možnost provádět intenzivní selfmonitoring za asistence zkušených diabetických sester. Cílem bylo názorně prokázat pacientovi efekt zdravého stravování a vliv pohybové aktivity na průběh glykemie. Součástí kurzu byla i možnost využití individuálních konzultací s přítomným klinickým psychologem naší kliniky.

Po této iniciální tříměsíční intervenci, která zahrnovala individuální i skupinové edukace a edukační pobyt, došlo k významnému zlepšení kompenzace diabetu. Glykovaný hemoglobin klesl během tří měsíců z původních 78 mmol/mol až na 49 mmol/mol.

Uspokojivé hodnoty glykovaného hemoglobinu se pacientovi podařilo udržet po dobu cca jednoho roku. Pak opět postupně selhával. Připouštěl, že měl velké problémy s dodržováním režimu, především v dodržování jídelníčku, když pohybová aktivita byla dostačující (velmi často nad 10 000 kroků denně). Průběžně byla opakovaně měněna léčba, přechodně v rámci studie byl pacient i převeden na GLP-1 agonisty, přesto nedocházelo k žádnému zlepšení dlouhodobé kompenzace. Vždy vydržel respektovat režim (především dodržování diety) v rozsahu pár týdnů před návštěvou diabetologa, což se významně projevilo na hodnotách glykemií, ale toto krátkodobé dodržování se nijak pozitivně neodrazilo na dlouhodobé kompenzaci monitorované pomocí glykovaného hemoglobinu.

**Obr. 1.: Graf závislosti hladiny glykovaného hemoglobinu na změně terapie a na psychologické intervenci**



Pacient dlouhodobě odmítal injekční preparáty, které by ke zlepšení kompenzace mohly pomoci, čímž bylo velmi omezeno spektrum další intervence. Nakonec i na přání pacienta byl odeslán k psychologické intervenci.

V prvním sezení psychologické intervence jsme s pacientem probrali jeho pohled na onemocnění cukrovkou a obezitou. Pacient si rozumově všechna rizika uvědomoval, ale více (dle svých slov) udělat nemůže. Zdůraznil, že ví, že svou životospřávou příliš nevyhovuje svému onemocnění, ale není ochoten udělat jakoukoliv změnu. Cukrovka ani obezita ho dosud „neobtěžují“, takže nemá důvod něco zásadně měnit. Z rozhovoru bylo patrné, že jeho chování je spíše „opozitní“ a že je tedy není možné měnit pouze prostřednictvím edukací. Jako zásadní jsme shledali hlavně nechuť převzít za onemocnění zodpovědnost, chovat se tak, aby cukrovka byla kompenzována. Tématem byly zisky a ztráty z onemocnění. Na další sezení přišel s tím, že dostal inzulin, který předtím delší dobu odmítal. Diskuse byla vedena směrem k předání zodpovědnosti opět na něco „zvenku“ (čili inzulin), co bude fungovat, aniž by on sám přispěl zvýšenou (změněnou) péčí o sebe. Zlomové bylo čtvrté sezení, kdy pacient přišel opět velmi sebevědomě, ale dařilo se nám odhalit motivaci, která ho oslovuje a nutí k zamyšlení, a jak se ukazuje v dalších sezeních, tak i ke změně přístupu k nemoci i sobě samotnému. Oslovující motivací byla sebeúcta. Narazili jsme na vztah pacienta samého k sobě, kdy procházel různými fázemi, které postupně měnily jeho prožívání. Tato motivace se následně ukázala jako účinný faktor při převzetí zodpovědnosti za vývoj nemoci.

## Diskuse

V poslední době se ukazuje, že psychologická intervence může být významně přínosnou součástí léčby chronických onemocnění, především cukrovky a obezity. Využití možnosti psychologické intervence však stále patří pouze mezi doplňkové metody léčby těchto onemocnění. Psychologická intervence může zahrnovat celou škálu postupů, od motivace k pohybové aktivitě až ke kognitivně behaviorální terapii.

U našeho pacienta se podařilo dosáhnout velmi uspokojivé kompenzace až po začlenění pravidelné psychologické intervence do léčebného procesu. Poslední medikace perorálními antidiabetiky (dapagliflozin s metforminem) a bazálním analogem ve spolupráci s psychologickou intervencí vedla nakonec k dlouhodobě uspokojivé kompenzaci s posledním výsledkem glykovaného hemoglobinu 49 mmol/mol v prosinci 2015. Mírné navýšení v březnu 2016 nastalo v důsledku zanechání kouření před Vánoci a následného mírného vzestupu hmotnosti.

## Závěr

Psychologická intervence má sice spoustu omezení a závisí velmi na osobním postoji pacienta a jeho motivaci, přesto je nepochybné, že může být užitečným pomocným nástrojem i v managementu diabetu 2. typu. Správné načasování intervence a také následné odhalení fungující motivace dopomohlo našemu pacientovi k dlouhodobému zlepšení kompenzace dia-

betu. Tato kazuistika nás motivuje i k tomu, abychom dále sledovali rozdíly ve výsledcích léčby diabetu a obezity s psychologickou intervencí a bez ní.

Podpořeno grantem MZO VFN64165.

## Literatura

1. Bolier, L., Haverman, M., Westerhof, G. J. et al. Positive psychology interventions: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Public Health* 2013, 13: 119, 2013.
2. Huffman, J. C., DuBois, C. M., Millstein, R. A. et al. Positive psychological interventions for patients with type 2 diabetes: Rationale, theoretical model, and intervention development. *J Diabetes Res.* 2015, 2015: 428349, 2015.
3. Snoek, F. J., Chas Skinner, T. *Psychology in Diabetes Care.* John Wiley & Sons, 2005.

PhDr. Šárka Slabá, Ph.D.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha  
U nemocnice 1  
128 00 Praha 2  
e-mail: sarka.slaba@vfn.cz



## tisková zpráva – firemní sdělení

### Přípravek Toujeo vykazuje stabilnější profil a nižší variabilitu v rámci dne ve srovnání s inzulínem degludek

Společnost Sanofi 15. září 2016 oznámila klíčové výsledky nové farmakokinetické / farmakodynamické (FK/FD) studie u pacientů s diabetem 1. typu srovnávající přípravek Toujeo (inzulín glargin 300 jednotek/ml) s inzulínem degludek U100.

Studie prokázala stabilnější FK/FD profil ve prospěch přípravku Toujeo v průběhu dávkovacího intervalu 24 hodin v ustáleném stavu. Při dávkování 0,4 jednotek/kg/den pacienti vykazovali rovnoměrnější rozdělení expozice inzulínu a aktivity při léčbě přípravkem Toujeo ve srovnání s inzulínem degludek.

Při léčbě přípravkem Toujeo dosáhlo 67 % účastníků studie také nižší variability metabolické aktivity v rámci dne než u inzulínu degludek, jak bylo stanoveno na základě měření změn rychlosti infuze glukózy. Oba inzulíny byly měřitelné až do konce observační periody po 30 hodinách.<sup>1</sup>

„FK/FD studie mají zásadní význam pro charakterizaci farmakologických rozdílů mezi inzulíny. V této studii jsme pozorovali příznivější profil u přípravku Toujeo ve srovnání s inzulínem degludek,“ uvedl Riccardo Perfetti, na pozici Head of Global Diabetes Medical Team, Sanofi. „Klinické důsledky těchto zjištění jsou v současné době prověřovány v rozsáhlé randomizované studii.“<sup>2</sup>

V rámci posterové prezentace uspořádané tento týden na 52. výročním shromáždění Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) byly prezentovány metaanalýzy, které popisují klinické perspektivy programů klinických hodnocení EDITION a BEGIN, zabývajících se přípravkem Toujeo, resp. inzulínem degludek.<sup>3</sup>

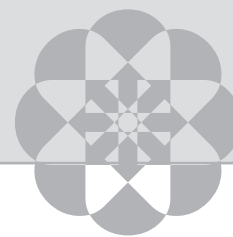
#### FK/FD studie LPS14585

Jednalo se o randomizovanou, monocentrickou, dvojitě zaslepenou, zkříženou (cross-over) studii se 2 léky, 2 periodami, 2 sekvencemi, osmidenním podáním opakovaných dávek s euglykemickým clampem v rovnovážném stavu u 48 pacientů s diabetem mellitus 1. typu. Studie porovnávala farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti přípravku Toujeo v dávkách 0,4 a 0,6 jednotek/kg/den se stejnými dávkovými hladinami inzulínu degludek. Hlavním FD parametrem v této studii byla fluktuace vyhlazené křivky rychlosti infuze glukózy v průběhu 24 hodin (GIR0-24) v rovnovážném stavu (GIR-smFL0-24), která byla definována jako plocha mezi jednotlivými vyhlazenými časovými křivkami rychlosti infuze glukózy (GIR) a jednotlivými průměrnými liniemi GIR od podání hodnoceného léčiva v den 8 až do doby 24 hodin po podání („variabilita v rámci dne“).<sup>1</sup>

#### Literatura

1. Sanofi, data on file (2016).
2. Sanofi, ClinicalTrials.Gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738151> [Accessed September 2016].
3. Roussel, R. et al. Poster presentation #914, European Association for the Study of Diabetes (EASD) 52<sup>nd</sup> Annual Meeting, 12-16. září, Mnichov, Německo.

# 76<sup>th</sup> Scientific Sessions ADA očima profesora Milana Kvapila



Ve dnech 10.–14. června 2016 se v New Orleans konalo 76. zasedání American Diabetes Association (ADA). Akci byl přítomen i pan profesor Milan Kvapil, který byl tak laskav a podělil se o svoje zážitky a postřehy. Jsme nesmírně potěšeni, že můžeme jeho každodenní záznamy zprostředkovat našim čtenářům.

## Velká malá věc

V New Orleans je touto dobou velmi horko. Přesto je město zaplněno nejen turisty dychtícími se projít po Bourbon street, ale také účastníky kongresu ADA 2016.

Všichni očekávají velké věci, zejména publikaci výsledků studie LEADER, která podle zprávy pro investory z jara tohoto roku dopadla dobře. Jak dobře, to se ještě ukáže, ale skoro každý z různobarevných Neworleansanů se usmívá, takže jistě velmi dobře. Také tu mají být publikovány i jiné významné a dobré zprávy, jako třeba další analýzy studie TECOS, novinky genetického výzkumu, poster pracovníků Interní kliniky FNM (jen v abstraktech) a leccos jiného.

Aby se mohly dít věci velké, musí se nejprve dít věci malé. Proto jsem navštívil dnes odpoledne přednáškový blok o metforminu. Nejvíce mě zaujala prezentace Kasji Lipske (MD, Yale), která přehledně referovala o současných názorech na podávání metforminu u pacientů s redukcí renálních funkcí. Šel jsem si zopakovat malé věci a narazil jsem na věc větší než ohromnou.

Malá odbočka od medicínského tématu. Krom toho, že přednáška byla dokonale vystavěná, dokumentovaná, jasná, přehledná, strukturovaná, tak obsahovala i krásný příběh, který mě ohromil. Přednášející vědecké informace zarámovala peticí pacientů, kteří ji podali s cílem upravit předpisy, resp. omezení pro podávání metforminu u nemocných se sníženou renální funkcí. Nevím, jestli dovedu přenést na vás mé ohromení. Prostě v USA si každý může sepsat petici a státní orgány se jí musí ze zákona zabývat (jestli jsem dobře pochopil citaci). Dr. Lipska na začátku ukázala fotku příšedší petice, a na konci pak odpověď.

Představte si, že v ČR se najde dostatečný počet osob, které požádají například o snížení hranice pro hrazení glyptinů z 60 na 53 mmol/mol glykohemoglobinu. A státní správa se s tím bude muset vypořádat. A ještě k tomu, udělá to jako zde, v USA – zadá analýzu, když ta prokáže, že to je možné a pro občany prospěšné, tak to prostě provede. To je, co?

Zpět k medicíně. A stručně – v literatuře jsou doklady o tom, že metformin snižuje různá rizika komplikací, zejména pak mortalitu i u pacientů s eGFR mezi 0,5 až 1 ml/s. Současně nezvyšuje významně riziko laktátové acidózy. Pokud se tedy budou respektovat pravidla bezpečnosti, tak lze uvolnit pro toto rozmezí podávání metforminu v redukované dávce. A to se i v USA stalo. FDA povolila.

Metformin je prostě dobrá molekula. Není důvodu upírat její prospěšnost i pacientům s mírně až středně redukovanou

renální funkcí. V Americe z malé věci (omšelá a vousatá molekula) díky petici občanů udělali věc velkou. To se mi líbí. Vám jistě také že?

PS: stále se mi chce napsat, že to doporučení a uvolnění okoukali z našich doporučených postupů, ale není to tak zcela. Se mi zdá.

## Jak jsem „naletěl“

Druhá zpráva je spíše krátkým zamyšlením nad klasickým rozporem mezi formou a obsahem. V programu jsem si našel blok se senzačním názvem: *Digital Health in Diabetes – Hope or Hype?* Neskočil jsem na lep sám. Sál byl nabitý. Jistě byl každý zvědavý, jak můžeme digitalizovat zdraví, natož pak diabetes. Přednášky byly zajímavé, ale byl to zejména dokonalý marketing. Stále mi vrtalo hlavou, o co vlastně jde, proč tento název, když se jedná o jistě zajímavé a většinou i důležité aspekty propojení nových technologií pro léčbu diabetu s novými informačními technologiemi (zejména všudypřítomnými geniálními telefony), ale zase nic tak super převratného. Pak jsem si vygooglil hlavního přednášejícího, Chrise Bergstroma. Prošel řadou pozicí ve farmaceutických společnostech a má krásně udělané sebezprezentující stránky. A kdybyste neměli co dělat, tak v létě je na toto téma uspořádána konference v Londýně. A jsme doma. Téma zajímavé, ale týkající se spíše budoucnosti. Marketing dokonalý. Sál naplněný. Informační hodnota pro českého doktora v současnosti nevelká, pro budoucnost zřetelná. Můžete investovat.

PS: Nevěděl jsem, co je to Hype. Podle přítele Googla je to humbuk (nebo také, politicky korektněji, bombastická reklama).

## Jaká strategie pro terapii diabetu 2. typu je nejlepší? No přece kombinovaná.

Neobjednal jsem si, ale ráno mně zvonil telefon. Hotelový. Veselý syntetický hlásek mi sdělil, že je čas vstávat a radostně kráčet ke světlým zítřkům. Telefonát byl tak optimistický, že telefon měl štěstí, že jsem byl již hodinu vzhůru. Kdybych byl Asiat, asi bych ho rozbil. Večer na večeri se kolegů poptám, jestli byli obšťastněni podobným žertíkem, či jestli je to pouze individuální pozornost pro mě, jelikož vypadám nejspaleji.

Přesto jsem se přenesl s nadhledem přes tento záluďný ústrk (nemyslete si, že v USA se budete poflakovat...) a vyrazil na symposium moderované prof. J. Rosenstockem. Bylo výborné,

ale možná jsem nemusel tak spěchat. Téma zpracované různými přednášejícími – proč použít po metforminu GLP-1 agonisty, proč použít glifloziny, proč nepoužít nic jiného a proč nejlépe použít vše dohromady. Jako pejsek a kočička, když vařili dortíček. Jistě naprosto nezávislé symposium.

První přednáška P. F. Mora upozornila na množící se agonisty receptoru pro GLP-1. Bude to těžké dělení. Autor navrhl rozdělení podle délky účinku, krátkodobé (exenatid, lixisenatid, liraglutid) a dlouhodobé (exenatid QW, semaglutid, albiglutid, dulaglutid). Invenční to moc není a také se mi to nějak nezdá, liraglutid by mohl mít vlastní skupinu střednědobě účinných, nebo ne? Po dlouhé době jsem ale slyšel racionální úvahu, jejíž jsem zastáncem. Farmakokinetika prý podmiňuje farmakodynamiku, a proto by pacienti měli být vybíráni pro tuto léčbu individuálně. Celkově nejzajímavější však byla skutečnost, že se nám tato terapeutická skupina rychle rozrůstá. Albiglutid (Tanzeum) je již registrovaný, dulaglutid (Trulicity) také, semaglutid co nevidět.

Druhá přednáška byla věnována potenciálu gliflozinů (F. Ovalle). Krásný přehledný graf, který ukazoval potenciální snížení glykovaného hemoglobinu pro jednotlivé skupiny antidiabetik, které jsou podány k metforminu. Zase jsem si omylem všiml, jak se dobře manipuluje posluchači. Kanagliflozin je v USA nejvíce předepisovaným gliflozinem (proto jsou také po něm hlášeny nejčastější nežádoucí účinky, je tak svým způsobem průkopníkem, který bývá obvykle nejslavnější, ale smetánku sbírají ostatní). V plné dávce 300 mg snižuje glykovaný hemoglobin více než standardní dávka empagliflozinu nebo dapagliflozinu. Také proto, že mírně inhibuje SGLT1, a proto snižuje posprandiální glykémii, jelikož se zpožďuje vstřebávání glukózy ze střeva. No a v tom grafu byla jako hodnota reprezentující celou skupinu právě hodnota z jedné studie s kanagliflozinem. To proto, že přednášející chtěl dokázat, že tato skupina antidiabetik je to pravé ořechové hnedle po metforminu. S tím se mi nějak stále nechce souhlasit. Individuálně, co by ne, ale plošně medikace druhé volby? No nevím. Proč, to se pokusím ukázat v jednom z dalších příspěvků.

A co mi udělalo na tomto symposiu největší radost? Jeden z dominantních slidů, kde bylo napsáno: léčba diabetu 2. typu má být včasná, intenzivní a bezpečná, bez hypoglykemií. Opakujeme to se Zdeňkem Rušavým již od památného sjezdu ADA v San Franciscu. Konečně si toho všimli i naši kolegové v New Orleans.

## Chybička se vloudila. Incidence hypoglykemií v USA neklesá, přestože roste spotřeba antidiabetik snižujících riziko hypoglykemie.<sup>6</sup>

Tuto originální práci jsem si vyčíhnul ze dvou důvodů. Jednak mě zajímala, a jednak jsem chtěl vidět, jakou metodiku použili autoři, protože něco podobného chystáme pro analýzu našich dat VZP. Dr. Lipska přednesla práci čistě, přehledně a koncizně, i když trochu smutným hlasem.

V USA roste preskripce nových antidiabetik, která jsou bezpečná z hlediska rizika hypoglykemie. Přesto druhým nejčastěji

předepisovaným lékem zůstává sulfonylurea. Inzulín se drží asi tak stejně.

Bohužel přes tyto jistě povzbudivé trendy průměrná kompenzace hodnocená pomocní glykovaného hemoglobinu zůstává přibližně stejná. A celková incidence závažných hypoglykemických příhod zůstává také přibližně stejná v celém souboru, klesá u osob ve vyšším věku a zvyšuje se u osob mladšího věku.

Smutné konstatování pro americkou diabetologii. Někde bude zakopaný pes. Tak třeba... protože pacienti žijí déle (i ti mladí), jsou vulnerabilnější vůči hypoglykemií. Nebo protože se sulfonylurea kombinuje s celou řadou dalších látek, stále kazí úsilí o snížení rizika hypoglykemie. Nebo v krizi pracovali občané více, proto měli více hypoglykemií. A mnoho dalších potencionálních vysvětlení.

Kolegyně neodhoupkala naplněna radostí, spíše ji poznamenal truchlivý výsledek. Tak nevím, jestli nějakou podobnou analýzu máme zkusit u nás doma. Abych se také nepropadl do deprese. Hypoglykemie identifikovat dovedeme, stejně jako léčbu. Soubor trochu menší, ale stále statisícový. Já, optimista z povolání, se do toho pustím. A příští rok přijedeme ukázat místním, jak se to dělá, když léčí diabetologové.

PS: S tím glykohemoglobinem bych si zase tak moc nedělal starosti. Protože se bude jistě jednat o stejný fenomén, jako v práci prof. Škrhy – dlouhodobě sleduje pacienty zařazené začátkem minulého desetiletí do epidemiologické studie. Jejich glykovaný hemoglobin se ne výrazně, ale přece jenom trochu zlepšuje. První interpretace byla negativní – ať děláme, co děláme, nezlepší se kompenzace diabetu. Ta druhá, moudrá, byla naopak naplněna pocitem vítězství – všechny dlouhodobé studie ukazují na progresi diabetu, v naší zemi se pak daří extenzí terapie udržet a možná i lehce snižovat glykovaný hemoglobin. Takže se nám daří bojovat s progresí diabetu. Co bychom chtěli více, že?

## Konečně se někdo zamyslel

Vědecká literatura překypuje spoustou prací, které na velkých vzorcích (obvykle z populace nebo databáze) prokazují, že existuje něco jako U křivka pro vztah kompenzace diabetu a mor-

Obr. 1:





tality. Přičemž nejnižší bod neleží v oblasti normálního glykovaného hemoglobinu, ale výše. Podle těchto prací to vypadá, že nejlepší glykemie pro diabetika je glykemie vyšší než normální.

Pijí mi krev tyhle práce odjakživa. V žádné jsem totiž ne našel vysvětlení, proč tedy máme my, zdraví lidé, normální glykemie a normální glykovaný hemoglobin. Že by to bylo tak, že bychom měli trochu přidat na glykemie, abychom unikli z pasti zvýšené mortality? Autoři většinou interpretují tyto nálezy tak, že není dobré moc pacienty léčit, ještě bychom jim mohli ublížit. Obecně s touto tezí souhlasím, přeléčování také není ideální strategie. Pro diabetes ale platí známá limita standardní terapie – čím nižší glykemie, tím méně komplikací, tím ale více hypoglykemií, které mohou i zabít. To, že se tuto skutečnost nedařilo zatím dokázat ve velkých prospektivních studiích, na věci nic nemění. Ono to ani moc nejde. Protože by velká studie musela být designována tak, aby pacienti byli na kontinuálním monitoringu. Jinak korelací nenajdete, pouze korelaci s náhlým úmrtím (což je dle mého soudu korelát fibrilace komor s častou příčinou hypoglykemií).

Na přednášku, kterou jsem navštívil, jsem se dostal tak trochu náhodou. Seděl jsem na dobré židli, s dobrým výhledem, a moc se mi nechťelo vstávat. Tak jsem prostě zůstal. A dobře jsem udělal. Přednášející, jistý J. Craig, je sice zaměstnancem MSD, a celá práce byla touto společností podporována, ale výsledky jsou jistě nezávislé, protože jsou hluboce logické.

Autoři hodnotili vztah léčby antidiabetiky, rozdělené na terapii s nízkým rizikem hypoglykemie a s vysokým rizikem hypoglykemie, hodnot glykovaného hemoglobinu a mortality. Celkově byl hodnocen soubor několika milionů britských pacientů a přes 6 000 úmrtí.<sup>7</sup>

Jak myslíte, že to mohlo dopadnout? Ano, přesně podle očekávání. Pro pacienty léčené terapií s nízkým rizikem hypoglykemie jsou hodnoty glykohemoglobinu v rozmezí 6,0–6,5 % (DCCT) bezpečné a zatížené nejnižší mortalitou. Naopak, pro nemocné léčené léčbou zvyšující riziko hypoglykemie jsou tyto hodnoty již nebezpečné.

Ufff, chce se mi zvolat. Konečně někdo pobral rozum. Hypoglykemie je podle mého hlubokého přesvědčení to, co je pro pacienty nebezpečné. Není nebezpečná normální glykemie navená bezpečnou terapií. Konečně světlo na konci tunelu.

Obr. 2:



## Novinky léčby diabetu. Stručně o vědeckých prezentacích v La Nouvelle Orleans AB.

### Díl první

Neděle ráno. Cestou na kongres potkávám běžce – něco jako běh pro zdraví, pravidelně na ADA. Běhají účastníci. Různí. Já ne, nikdy jsem moc neběhal. Až se bude jezdit na kole, k někomu se přidám do tandemu. Mířím na blok originálních sdělení.

První přednáška J. Rosenstocka byla o výsledku porovnání roční léčby ITCA 650 v porovnání se sitagliptinem, a to u pacientů, u nichž selhal metformin. Intarcia byla účinnější ve smyslu snížení glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno a snížení hmotnosti, což se dalo čekat. Příjemné je relativně nevelké množství komplikací v místě zavedení. Intarcia je osmotická pumpa, krátký váleček implantovaný do podkoží a uvolňující kontinuálně exenatid. Je možné dát dávku na rok, nebo kratší dobu. Odstranění je jednoduché, vytlačí se z krátkého řezu. Jistě brzo přijde i do Evropy. Jednou za rok zavést, a je vystaráno.

Druhá přednáška, prezentovaná D. Riddelstralem, hodnotila účinnost a bezpečnost empagliflozinu proti glimepiridu po dobu čtyř let. Empagliflozin v univerzální dávce 25 mg, glimepirid v dávce od 1 do 4 mg. Účinnost prakticky stejná, statisticky nevýznamný rozdíl, empagliflozin s průměrným poklesem o 0,07 % glykohemoglobinu číselně větším (kouknul jsem ještě do abstraktu, a tam je také údaj 0,18 %, p=0,02, ten, jestli dobře chápu, vychází po zapracování všech možných kovariátů). To je způsobeno jistě „rescue terapií“ nutnou u pacientů na glimepiridu. Nutnost podání další léčby podle očekávání mnohem častější po roce léčby u glimepiridu, s progresivně stoupající četností. Nikde ani stopy po snížení mortality (0,32 úmrtí/1 000 u empagliflozinu proti 0,33/1 000 u glimepiridu), což je na pováženou pro zastánce podání gliflozinů jako preferenční skupiny po metforminu. Rozdíl v tělesné hmotnosti a riziku hypoglykemie významný, kopíruje data známá ze studií s dapagliflozinem. Stopově lepší renální funkce (eGFR) při léčbě empagliflozinem. Častější genitální infekce asi 4x po osmotickém diuretik, ostatní nežádoucí účinky přibližně se stejnou incidencí. Dokončilo okolo poloviny pacientů.

SUSTAIN 2. Opět proti sitagliptinu. Tentokrát semaglutid. Diabetici 2. typu na metforminu anebo glitazonu. V této chvíli se sál La Nouvelle Orleans AB téměř zaplnil, a přesto nemohu napsat, že to v sále vřelo, neboť klimatizace všechny zchlazovala na maximální míru. Semaglutid ve dvou dávkách 0,5 nebo 1,0 mg. Primární endpoint změna HbA<sub>1c</sub> po 56 týdnech, dále známé věci jako změna hmotnosti a tak podobně. Pacienti celkem mladí, okolo 55 let. Semaglutid účinnější ve snižování glykohemoglobinu (absolutní snížení glykohemoglobinu: sitagliptin o 0,5 %, semaglutid o 1,3 %, resp. o 1,6 %). Hmotnost se s nížila o 1,9 kg (sitagliptin) a 4,3, resp. 6,1 kg (semaglutid). Nežádoucí účinky prakticky se stejnou incidencí, po semaglutidu trochu více nevolnosti. Změna glykemických profilů – prakticky identické, pouze posunutě níže, což značí, že semaglutid ovlivňuje zejména glykemie nalačno.

Už nestíhám psát parallaxně s přednáškami, ale vědom si hesla Zátokova, když nemůžeš, ještě můžeš, píšeš dále. Ale krátce. Opět J. Rosenstock. LixiLan-O Trial. Otevřená studie hodnotící efekt lixisenatidu a glarginu dávkovaného samostatně nebo ve fixní kombinaci. Tři větve, lixisenatid, inzulin glargin a dohromady ve fixní kombinaci v jednom aplikátoru. Primární endpoint změny glykohemoglobinu. Pacienti měli k dispozici dva typy předplněných aplikátorů pro aplikaci fixní kombinace – 2 jednotky a 1 mikrogram nebo 3 jednotky a 1 mikrogram. Kombinace fixní byla neúčinnější, celkem snížila glykohemoglobin o průměrných 1,6 %. U této větve také klesla tělesná hmotnost o průměrných 2,3 kg. Kombinovaná terapie také snížila významně exkurze glykemie postprandiálně. Profesor Boli poděkoval za „very nice“ studii. Profesor Rosenstock poděkoval profesoru Bolimu za pochvalu (skoro). A poznamenal, že základní otázkou, kterou nyní řešíme, je přímá aplikace kombinace nebo sekvenční terapie. Profesor Kvapil seděl, koukal, poslouchal a zapisoval.

## Novinky léčby diabetu. Stručně o vědeckých prezentacích v La Nouvelle Orleans AB.

### Díl druhý

Je to kritické, ale stále zapisuji. A připravuji tak druhou část zprávy o jednom bloku originálních sdělení na ADA, která se týká zejména novinek v klinické léčbě diabetu 2. typu.

SUSTAIN 3. Semaglutid (1,0 mg) proti exenatidu ER (2,0 mg). 56 týdnů. Open label. Primární cíl – změna glykohemoglobinu v 56. týdnu proti baseline. A mnoho dalších (profil, hmotnost, procento pacientů v cíli bez hypoglykemie, vliv na sekreci inzulinu). Zase samí mladí – průměrně 56 let a několik měsíců. Separace křivek glykohemoglobinu začíná v 8. týdnu a na konci je rozdíl poklesu 0,9 % a 1,5 % ve prospěch semaglutidu. Neuvěřitelné. Rozdíl patrný i v glykemii nalačno, mírně v postprandiální glykemii zejména ráno a v hmotnosti (pokles o 1,9 po exenatidu proti 5,6 kg po semaglutidu). I ostatní parametry ve prospěch semaglutidu. Asi se povedl. Semaglutid snížil významně rezistenci (pacienti více zhubli), zlepšil C-peptid a inzulin. Vliv na HOMA B nebyl statisticky významný. Bezpečnostní data bez zásadního rozdílu, s výjimkou lokální reakce 22 % pacientů po exenatidu ER, což bylo více než desetkrát častější v porovnání se semaglutidem.

S napětím čekám na QATAR study. Těším se na antropometrická data. A už je to tady. Muhamad Abdul-Ghani referuje a já zjišťuji, že studie porovnává účinnost exenatidu QW v kombinaci s pioglitazonem s léčbou inzulinem u pacientů, u nichž selhal metformin se sulfonyleureou. 251 pacientů randomizováno. Inzulinem byl glargin a aspart. Léčba cílena k dosažení glykohemoglobinu pod 7 %. Primárním endpointem byla diference v glykohemoglobinu. Věk 52 let, muži 40 %, BMI 31,1 kg/m<sup>2</sup> a trvání diabetu 10 let. Inzulin dostal glykohemoglobin na 7,1 % a kombinovaná terapie na 6,2 %, rozdíl byl statisticky významně významný. Tak očekávání se naplnilo. Počítejte se mnou, účastníci studie měli diabetes průměrně od 42 let, a to při ne zcela neobvyklém BMI. Krom

genetiky může být vysvětlení nedostatek pohybu. Výsledek studie je ale zajímavý, odpovídá tomu, že pacienti jsou primárně inzulinorezistentní. Zajímavé je poděkování nakonec, spolupráce s prof. DeFronzo, který se tak asi pokusil naplnit své ideje o významu intervence inzulinové rezistence právě u pacientů s inzulinovou rezistencí. Podporovat se nechali Katarané společností AstraZeneca. Diskuse byla bouřlivá. Profesor Chantalu chtěl vědět, jak se pacienti stravovali, moc se to nedozvěděl, asi ad libidum v rámci diety. Prof. Rosenstock se rozhodl a veřejně oznámil, že své pacienty pošle do Kataru, a to pro nízkou incidenci hypoglykemií na inzulinu. Tak jistě už víte, proč jsem byl zvědavý na antropometrická data. A pak že vědci nemají smysl pro humor.

Těšili jsme se, těšili, že budeme mít v Evropě omarigliptin. No nebudeme, těšit se člověk raději moc nemá. Bude pouze pro Asiaty. A jeden z nich, Seung-Hwan Lee, přednášel o výsledcích studie s omarigliptinem porovnávaným s placebem, obé přidáno k metforminu a glimepiridu. Standardní studie, standardní výsledek. Omarigliptin je po 24 týdnech účinnější než placebo, a to o slušných 0,65 % glykohemoglobinu. To je škoda, že u nás nebude.

Na finální přednášku bloku už mě nebaví čekat, proto se odcházím občerstvit.

Tak to byly dvě hodiny na bloku zajímavých originálních sdělení. Je to celkem dřina, produkovat vědu, a ještě větší ji poslouchat. Těší mě, že i tak velké postavy světové medicíny, jako je prof. Rosenstock, neztrácejí humor. Což je jistě dobře.

PS: Zmiňované studie vyjdou jistě brzo v časopisech, abstrakta jsou nyní v suplementu časopisu Diabetes pod čísly 183–186.<sup>8</sup>

## LEADER<sup>9</sup> vede

Už je to tu. **J. Buse uvádí a zdůvodňuje design studie.** V prvé řadě zakazuje fotit, až do 4.15 pm platí přísné embargo na jakékoli vynášení zpráv o studii. V roce 2040 bude na Zemi 650 milionů diabetiků. Kolik bude lidí, to neuvádí. Zkouším se připojit na síť, ale nejde to. Embargo je důsledné.

Do studie LEADER vstoupilo 11 tisíc pacientů, randomizováno bylo 9 340, skoro všichni dokončili, 32 zemí po celém světě. 27 600 000 dat bylo zpracováno. Málem se zavařily počítače (komentuji v duchu).

Design je jednoduchý. Liraglutid v dávce 0,6 až 1,8 mg ke standardní léčbě proti placebo a standardní léčbě. Vstupní kritéria: glykohemoglobin nad 7 % (DCCT), věk nad 50 let s anamnézou kardiovaskulárního (KV) onemocnění nebo nad 60 let pouze s KV rizikovými faktory (přesně definovanými). Pacienti mohli být bez léčby, či léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulinem (bazální či premixovaný). Studie byla naplánována na trvání s maximem 5 let, minimem 3,5 roku. Mělo být dosaženo 611 primárních příhod.

Primární endpoint – doba do první příhody MACE (úmrtí z kardiovaskulárních příhod, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Spousta dalších sekundárních endpointů.

Pacientům byla poskytována standardní péče s cílem snížit glykohemoglobin pod 7 % (DCCT) a krevní tlak pod 130/80 mmHg.

**N. Poulter popisuje profil populace zařazené do studie.**

Ve zkratce: průměrně 64 let věku, téměř 13 let trvající diabetes, BMI 32,5 kg/m<sup>2</sup>, TK 135/77 mmHg, 17,9 % se srdečním selháním, po infarktu myokardu 31,4 %, po CMP 15,5 %, téměř 40 % po revaskularizaci, 25 % s eGFR pod 1 ml/s. Diuretika mělo 41 % a hypolipidemickou léčbu 76 %. Metformin 76 % (zdá se mi, že někteří na hranici kontraindikace), sulfonyleureu 50 % a 45 % inzulin. Populace dobře léčená, ale velmi riziková. Zdá se mi, že nejstarší, co byla do velkých studií poslední doby zařazena.

Léčba: průměrná dávka 1,78 mg liraglutidu, na němž pacienti strávili medián 3,52 roku.

**B. Zinman přednáší klinické a metabolické výsledky.** Rozdíl v glykohemoglobinu na konci 0,4 %, na začátku studie v aktivní větvi zřetelný prudký pokles v porovnání s placebem, podle grafu odhaduji, že o 1,6 % glykohemoglobinu. V placebové větvi byl navýšen inzulin a sulfonyleurea asi o 1/3. Rozdíl hmotnosti asi 2,3 kg, trvá od začátku po celou dobu studie. Kupodivu 100 osob v aktivní větvi a 130 ve větvi s placebem dostalo gliflozin. Diuretika byla navýšena o 11,1 % v aktivní a o 13,8 % v placebové. Rozdíl v tepové frekvenci 1/min. Rozdíl v krevním tlaku minimální cca okolo 1 mmHg, minimální rozdíl v lipidech.

**S. Marso hovoří o kardiovaskulárních výsledcích.** Chvilé napětí. Liraglutid snížil významně kompozitní endpoint o 13 %, snížil mortalitu kardiovaskulární o 22 %, podobně i celkovou mortalitu. Výsledky jsou konzistentní s očekáváním a symetrické, na rozdíl od asymetrických výsledků ve studiích s empagliflozinem. Křivky mají prakticky všechny lineární průběh a rovnoměrně se od sebe vzdalují po celou dobu studie. To znamená, že efekt liraglutidu v porovnání s akcentací konzervativní terapie je dlouhodobý, kontinuální a progresivně se zesilující. Několikrát se tleská, já zapisuji, tak jen silněji klepu do klávesnice. Statisticky významný je rozdíl i při hodnocení tzv. rozšířeného kompozitního endpointu, který navíc zahrnuje nestabilní anginu pectoris, revaskularizaci, srdeční selhání.

**J. Mann hovoří o mikrovaskulárních komplikacích.** Opět stručně. Hodnoceny renální a oční komplikace. Renální kompozitní endpoint léčba liraglutidem významně snížila v porovnání s placebovou větvi, oční komplikace nebyly ovlivněny signifikantně.

Co si o studii myslím? Že je dobře, že ji máme. Výsledek jsme čekali, protože byl anoncován na jaře. Velmi blízko mi je konzistentní ovlivnění všech komplikací. A o zbytek názorů se s vámi podělím v další zprávě. Nestihl jsem zachytit přesně, ale NNT pro MACE je 68 a pro úmrtí myslím 98. To je dobrý výsledek.

## Hrůza obchází diabetology v USA – incidence diabetu se snižuje

Asi jsem přehlédl, ale 1. prosince 2015 uveřejnil jeden z významných amerických deníků „headline“: V USA klesá výskyt nových případů diabetu. Toto sdělení rozpoutalo bouři názorů, v nichž zřejmě převládalo americké „zvítězili jsme nad diabetelem“.

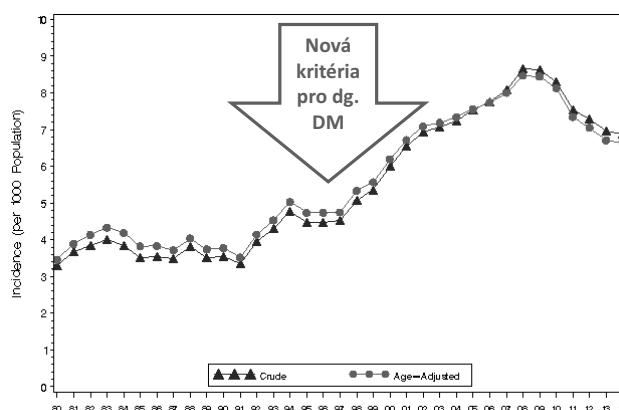
Problematické bylo věnováno malé symposium na ADA 2016, kterého jsem se účastnil. Tři přednášející a asi 30 posluchačů. Kolegyně Elisabeth Selvin, která se zabývá statistikou a kardiovaskulární epidemiologií, velmi hezky a přehledně ukázala, že myšlenka vítězství je velmi nebezpečná, a že nejhorší ještě Ameriku čeká. Proč?

V roce 2009 byla změněna kritéria pro diagnostiku diabetu, snížila se diskriminační hranice glykemie nalačno ze 7,8 mmol/l na 7,0 mmol/l. Na grafu, který je publikovaný na vládních stránkách a který oficiálně popisuje incidenci diabetu, se tato změna odrazila prudkým vzestupem incidence diabetu. Tento trend trval do období mezi roky 2008 – 2010. V tomto roce byla zavedena možnost stanovit diagnózu diabetu také na základně vyšetření glykovaného hemoglobinu. Ten je ale více specifický než senzitivní v porovnání s glykemií nalačno. Identifikuje tedy nemocné s lehce vyšší průměrnou glykemií, než je glykemie nalačno 7,0 mmol/l. Z neveřejných dat jedné zdravotní pojišťovny doložila kolegyně, že se za poslední období zvýšil počet vyšetření glykovaného hemoglobinu provedených za účelem diagnostiky ale s negativním nálezem na dvojnásobek. Shrnutí: statistické údaje, které ukazují snížení incidence diabetu v USA, jsou velmi pravděpodobně artefaktem způsobeným změnami diagnostických kritérií a metodikou.

V kontradikci s údajným snížením incidence diabetu jsou také data o rostoucí prevalenci prediabetu, o zvyšujícím se příjmu energie na hlavu Američana za den a data, která potvrzují zvyšující se prevalenci obezity. Takže se zdá, že něco jiného říká statistika, něco jiného se děje ve skutečnosti.

Proč psát o této historce? Z několika důvodů. Tak třeba abychom se nebáli. Ne každá statistika uvedená v „hedlajnu“ odpovídá skutečnosti. Také proto, abychom si uvědomili, jaký význam má změna diagnostických kritérií pro statistiku hodnotící prevalenci nebo incidenci dané nemoci. A zejména proto, abych připomněl, že i v České republice se změnila diagnostická kritéria (změna glykemie nalačno, která je diagnostická pro diabetes), ale prevalence diabetu se nezměnila (ani incidence), jak lze dohledat v datech ÚZIS. Protože jinak tato data odpovídají celkem dobře populačnímu šetření ve smyslu prevalence známého diabetu, znamená to, že v naší zemi se-

**Obr. 3: Vliv změny diagnostických kritérií na incidenci diabetu mellitus v USA<sup>13</sup>**



lhává časná detekce diabetu. A to je věcí primární péče. Je to škoda. Protože platí: čím dříve zachytíme pacienta s diabetem, tím dříve ho můžeme dobře léčit a tím lepší a bezpečnější prevenci komplikací můžeme současnou medicínou dosáhnout. Už je to tak, v aktivní depistáži diabetu se naše primární péče může od amerických praktiků leccos přiučit.

## LEADER<sup>12</sup> stále vede

Přednáškovému bloku, ve kterém byly publikovány výsledky studie LEADER, byly vyhrazeny dvě hodiny. Hlavní sál byl skutečně zaplněn, výsledky byly publikovány online na stránkách časopisu NEJM, jak už je zvykem. V popisu výsledků, které jsem skutečně popisoval, tak jak jsem je poslouchal (viz výše) jsem mohl udělat nějaké chyby v číslech. Ale celkové vyznění jsem snad pochopil dobře. O hlavní dojmy, které se nutně promítají do převedení pozitivních výsledků této bezpečnostní studie do praxe, se s vámi pokusím podělit.

Liraglutid užívala většina pacientů v dávce 1,8 mg. Což bude pro Českou republiku jistě významný argument, proč hradit tuto dávku. Nicméně, asi se bude muset počkat několik měsíců, než se data ze studie inkorporují do SPC, a pak bude jistě požádáno o hrazení této dávky. Pokud se to povede, bude to dobře nejen z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika, ale i z hlediska prosté léčby diabetu – většina pozitivních výsledků z klinických studií II. a III. fáze byla získána právě s dávkou 1,8 mg denně.

Na rozdíl od empagliflozinu liraglutid ovlivňuje klasicky pojímané kardiovaskulární riziko (tzv. velké kardiovaskulární příhody – MACE). Toto bude hlavní rozdíl v klinickém efektu, který definuje pozici v léčebném algoritmu.

Možná jste si toho nevšimli, ale výsledky studie EMPA-REG OUTCOME lehce zatemnily význam pojmu kardiovaskulární komplikace. Byl po desetiletí užíván pro přímé důsledky aterosklerózy, což jsou zejména infarkt myokardu a cévní mozkové příhody, resp. úmrtí z kardiovaskulárních příčin (většinou z výše uvedených dvou příčin). Empagliflozin nesnížil ani riziko infarktu, a riziko cévních mozkových příhod také ne. Dokonce lze spekulovat, že toto riziko relativně zvýšil (při poklesu krevního tlaku je ve slušné společnosti snížení incidence CMP očekáváno). Empagliflozin ovlivnil riziko srdečního selhání a úmrtí v důsledku srdečního selhání, jakožto i riziko náhlého úmrtí v porovnání s masivní intenzifikací terapie inzulinem a sulfonylureou. Je to dobrý výsledek, ale snížit riziko kompozitního endpointu srdeční selhání a úmrtí v souvislosti se srdečním selháním lze dobře dosáhnout i chlorthalidonem (ALLHAT). Výsledky studie EMPA-REG prezentované jako snížení kardiovaskulárních příhod nejsou ale totéž, co se obvykle rozumí pod klasicky vnímaným obsahem pojmu kardiovaskulární riziko případně příhody. Empagliflozin je osmotické diuretikum. To definuje jeho pozici v prevenci zejména srdečního selhání a jeho komplikací. Nic více a nic méně.

Ale zpět ke studii LEADER, té nyní patří diabetologické nebe. Podíváte-li se na průběh křivek ve studii (vím, že to není vědecké, ale nemohu si pomoci, analogové vnímání světa má také výpovědní hodnotu), tak je zřejmé, že ve studii LEADER se křivka pro MACE od křivky placebové odklání dolů, klesá.

Současně se od konce prvního roku křivky separují, rozbíhání je setrvalé, což je typické pro grafy popisující efekt statinů. A tento obraz je pro mě nejlepším důkazem komplexního pozitivního efektu liraglutidu, který je odlišný od efektu způsobeného osmotickou diurézou. Ostatně na odlišnost průběhu grafů studií LEADER a EMPA-REG poukázal i jeden z autorů v závěrečném shrnutí při komentování zobrazených grafů pro MACE obou studií – téměř jsem zaplakal dojetím, že se také nebál poukázat na rozdíl, na který poukazuji již skoro rok. Tak tomu snad už i u nás lidé uvěří. Prostě: liraglutid kontinuálně a setrvale snižuje MACE, přičemž rozdíl v čase postupně roste. Empagliflozin s MACE nic moc nedělá, pouze se ve 12. týdnu prudce zvýší incidence MACE, a to v placebové větvi. Rozdíl proti aktivní větvi je pak do konce studie stejný (vyjma nehodnotitelného finále, kde je pouze zaznamenán zlomek pacientů). Skutečně mám pocit zadostiučinění. Protože 12. týden je ten, kdy v placebové větvi přidali inzulin a sulfonylureu, Tento manévr je vlastní příčinou okamžitě vzniklého rozdílu. Kdyby s placebem rozdali současně diuretika, nic moc by se nestalo.

Nežádoucím účinkům liraglutidu budou jistě věnovány diskuse. V zásadě se nenašlo nic, o čem bychom nevěděli. Nevšiml jsem si překvapení, které by bylo významné pro klinickou praxi. Toto píše i s vědomím, že každý lék má potenciálně nežádoucí účinky, které mohou pacienty závažně poškodit.

K mikrovaskulárním účinkům bych se rád vrátil poté, až budou publikovány. Zatím se mi zdá, že „renální“ efekty jsou blízké k publikovaným datům empagliflozinu, což by mohlo nabourat skvěle vystavené teorie o specifickém účinku gliflozinů na ledviny. Mám pocit, že vše bude asi trochu jinak. Ale je to jenom pocit, počkáme si, až bude nad čím diskutovat.

Pokud diabetologie čekala na nějaké konzistentní výsledky, které doloží, že nová antidiabetika, která snižují glykemii bez zvýšení rizika hypoglykemie, jsou tou správnou cestou léčby, tak je v podobě studie LEADER dostala. Studie završila cestu, kterou otevřely gliptiny (TECOS, EXAMINE). Myslím, že je načase si říci, že nová léčba pacientům s diabetem skutečně pomáhá, a že by měla být léčbou první volby.

## Postřehy jednou větou (až dvěma) na závěr

- Největší stánek má samotná ADA.
- Sertaglitazar – mluví se o něm již několik let, ale ne a ne dostat na trh. Jednou jako hypolipidemikum, jindy jako antidiabetikum, zde jako lék na jaterní steatózu. Uvidíme.
- Intarcia – osobně jsem si nechal předvést ten zázrak. O výsledcích klinické studie jsem psal, možná bude i u nás. Budeme tedy v diabetologických ordinacích implantovat do podkoží něco podobného, jako ekvivalent kardiostimulátoru bez drátů. Ještěže jsem kdysi implantoval porty a zavážděl cuff katetry.
- Mnoho prostoru věnováno zpětné vazbě se senzorem, to bude asi budoucnost.
- Patch pumpy – neuvěřitelné. Inzulínová pumpa jako spotřební zboží. Na jedno použití. V USA to letí.
- EMPA-REG OUTCOM – poster 1 109, který zobrazuje výsledky podle věkových skupin. U mladých bez efektu, žádné významné snížení MACE, u pacientů vyššího věku, zejména

je-li jim nad 65 let, pozitivní efekt. Autoři ovšem nevystihují závěrem zcela přesně to, co ukazují v grafech a statistice.

- Na poledne zde měli vždy objednanou bouřku s hromy, blesky a deštěm. Odpoledne pak vlhkost vzduchu okolo 90 %. Jak tu mohli žít bez klimatizací nevím.
  - My máme Forxigu, tady mají Farxigu. My máme Trajentu, tady mají Tradjentu. My máme Januvii, tady, naštěstí, mají také Januvii.
  - Co zatím nemáme – Symplipen – což je pramlintid. Také ještě nemáme Glyxambi (linagliptin a empagliflozin ve fixní kombinaci) a také nemáme Basaglar. U nás je jenom Abasaglar. To jsou věci, člověk by nevěřil.
  - GSK se vrací na diabetologickou scénu. Snad to napodruhé vyjde lépe. Tentokrát je to s albiglutidem, agonistou receptoru pro GLP-1 s aplikací jednou týdně (Tanzeum).
  - Takeda má také názvy lokální pro nám známý alogliptin (Nesina), kombinaci s pioglitazonem (Oseni) a s metforminem (Kazano).
  - Častokrát jsem narazil na nový pojem – glukodynamika. Musím dohledat, co to vlastně je. Asi něco jako stará dobrá farmakodynamika.
  - Eli Lilly má inzulin s chaperonem (chaperony jsou bílkoviny, které „hlídají“ terciální strukturu bílkovin, jako třeba hsp60, viz <https://cs.wikipedia.org/wiki/Chaperon>). Jmenuje se Biochaperone combo a je to starý dobrý známý inzulin lispro s inzulinem glargin v poměru 25/75.
  - Přes známé zastavení jednoho výzkumného projektu se stále zkouší najít cesta, jak využít FGF 21 (o co jde, můžete dohledat v Diabetologii 2014). Podle posteru to vypadá nadějně.
  - Poster 971 – metaanalýza inzulinových režimů s vyhodnocením mortality. Asi nebude překvapením, že porovnávané režimy (většinou bazální inzulin a premixy) se neliší rizikem úmrtí.
  - Novinek více než dosti. I diabetologie se diverzifikuje, stejně jak jiné obory. I kongresy ukazují, že se stále investuje do nových technologií a antidiabetik. Věřím, že novinky pomohou i našim pacientům, a to v brzké době.
2. Ekström, N., Schiöler, L., Svensson, A. M. et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2, 4, 2012.
  3. Roussel, R., Travert, F., Pasquet, B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 170, 21: 1892–1899, 2010.
  4. Tuto, D. S., Lin, F., Shlipak, M. G. et al. Potential impact of prescribing metformin according to eGFR rather than serum creatinine. *Diabetes Care* 38, 11: 2059–2067, 2015.
  5. Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 312, 24: 2668–2675, 2014.
  6. Lipska, K. J., Yao, X., Herrin, J. et al. Trends in medication use, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia from 2006 to 2013. Přednáška na: 76<sup>th</sup> Scientific Sessions ADA, New Orleans, 10.–14. 6. 2016. (OR 170)
  7. Craig J. et al. Survival in people with type 2 diabetes with lower glycosylated hemoglobin. Přednáška na: 76<sup>th</sup> Scientific Sessions ADA, New Orleans, 10.–14. 6. 2016. (OR 173)
  8. Ridderstråle, M., Andersen, K. R., Toorawa, R. et al. Empagliflozin (EMPA) compared with glimepiride (GLIM) as add-on metformin (MET) for 4 years in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 65, Suppl 1: A47–A48, 2016.
  9. Rosenstock, J., Denham, D., Prabhakar, P. et al. Superior efficacy of ITCA 650 vs. sitagliptin in uncontrolled type 2 diabetes on metformin: The FREEDOM-2 randomized, double-blind, 1-year study. *Diabetes* 65, Suppl. 1: A47, 2016.
  10. Ahrén, B., Comas, L. M., Kumar, H. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. sitagliptin as add-on to metformin and/or thiazolidinediones after 56 weeks in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 2). *Diabetes* 65, Suppl. 1: A48, 2016.
  11. Rosenstock, J., Aronson, R., Hanefeld, M. et al. Clinical impacts of titratable fixed-ratio combination of insulin glargine/lixisenatide vs. each component alone in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: LixiLan-O Trial. *Diabetes* 65, Suppl. 1: A48, 2016.
  12. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016. (online: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603827>)
  13. Crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1,000 population aged 18–79 years, United States, 1980–2014. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. (online: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm>)

## Literatura

1. Eppenga, W. L., Lalmohamed, A., Geerts, A. F. et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study *Diabetes Care* 37, 8: 2218–2224, 2014.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
Interní klinika 2. LF UK  
Fakultní nemocnice v Motole  
V Úvalu 84  
150 06 Praha



# Ohlédnutí za kongresem ADA: 76<sup>th</sup> Scientific Sessions, New Orleans, červen 2016



**Barbora Doležalová**

*Na letošní kongres ADA jsem se těšila jako na událost, která mi poskytne nejen spoustu nových informací, ale také motivaci pro každodenní práci s lidmi, kteří trpí diabetem. Pokusím se nyní shrnout, jaká témata mne nejvíce zaujala a co jsem z letošních Scientific Sessions vyvodila pro svou diabetologickou praxi.*

## Klinické studie

*(Ano, domnívám se, že i z velkých klinických studií si máme vzít poselství pro běžnou praxi.)*

Začnu největší událostí kongresu, studií LEADER, jejíž pozitivní výsledky byly naznačeny již před kongresem. 9 340 lidí s diabetem 2. typu, z nichž více než 80 % mělo za sebou prodělanou kardiovaskulární příhodu a ostatní měli rizikové faktory pro kardiovaskulární (KV) onemocnění, bylo randomizováno k léčbě liraglutidem proti placebo. Studii dokončilo 96,6 % pacientů. Charakteristika pacientů ve studii LEADER byla vcelku typická pro podobné kardiovaskulární studie s antidiabetickými léky, mírně se lišila úroveň kompenzace s průměrným vstupním HbA<sub>1c</sub> 8,7 % dle DCCT (vstupní kritéria neměla žádný horní limit pro HbA<sub>1c</sub>). Pacienti byli ve studii léčeni 3,5 až 5 let, s mediánem sledování 3,84 roku (z toho léčba 3,52 roku). 44 % pacientů bylo léčeno kombinací zahrnující inzulin, 76 % bylo na metforminu a rovněž 76 % bylo léčeno statinem (pozoruhodné, protože teoreticky by se proléčenost statinem u takové skupiny měla přibližovat 100 %). Na průběh studie dohlížely tři výbory: komise pro monitoraci dat, komise pro monitoraci kalcitoninu a panel pro „retenci“ pacientů. Bylo tedy učiněno maximum pro bezpečnost subjektů zařazených ve studii. Studie LEADER splnila primární cíl – redukci primárního složeného cíle (3P-MACE neboli úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP), a to o 13 %. Dále došlo k významnému snížení výskytu úmrtí z jakékoli příčiny o 15 %. Nesignifikantní snížení bylo patrné i u sekundárních cílů – koronární revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a hospitalizace pro srdeční selhání. Byla rovněž zveřejněna data ohledně mikrovaskulárních komplikací. Pacienti léčení liraglutidem měli signifikantně méně nových mikrovaskulárních komplikací, a to zejména ledvinných (redukce o 22 %). Po 36 měsících léčby byl rozdíl v kompenzaci diabetu mezi oběma léčebnými skupinami nesignifikantní (-0,40 % HbA<sub>1c</sub> ve prospěch liraglutidu) a pacienti na liraglutidu měli proti placebové skupině výraznější hmotnostní úbytek o 2,3 kg.

Doufám, že praktický závěr ze studie LEADER udělají i naše regulační lékové úřady a uvolní úhradu dávky 1,8 mg liraglutidu denně pro pacienty v České republice. Ve studii LEADER bylo totiž zmíněných výsledků dosaženo průměrnou dávkou 1,78 mg liraglutidu denně.

Krátce po kongresu oznámila společnost Novo Nordisk, že příznivě dopadla i jejich druhá velká KV studie – jde o studii SUSTAIN-6 se semaglutidem, což je analog GLP-1 podávaný jednou týdně. Tento lék zatím není v České republice možné použít, ale jeho preklinický výzkum je prakticky ukončen a na ADA byla profesorem Bo Ahrénem publikována studie SUSTAIN-2, která zkoumala účinnost semaglutidu proti sitagliptinu po dobu 56 týdnů u pacientů na metforminu (a event. ještě na pioglitazonu). Pokles HbA<sub>1c</sub> byl o 1,6 % při použití 1 mg semaglutidu týdně, o 1,3 % při poloviční dávce 0,5 mg semaglutidu týdně a o 0,5 % při podávání 100 mg sitagliptinu denně. Semaglutid ve studii příznivě ovlivnil i hmotnost (úbytek byl ve všech skupinách, konkrétně o 6,1 kg za rok při 1 mg semaglutidu týdně, o 4,3 kg na poloviční dávce semaglutidu a o 1,9 kg při léčbě sitagliptinem). Semaglutid je roztok, který se aplikuje injekčně jednou týdně do podkoží, aniž by byla nutná jeho resuspenze nebo jiná složitá příprava. Aplikuje se jednoduše perem podobně jako jiná injekční antidiabetika a po uvedení na trh si jistě díky výraznému účinku na kompenzaci diabetu i hmotnost najde „svoje“ pacienty.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla sice prezentována již na EASD na podzim 2015 ve Stockholmu, její výsledky byly však i na kongresu ADA téměř všudypřítomné. Dočkali jsme se rovněž doplnění výsledků léčby empagliflozinem z hlediska mikrovaskulárních komplikací. Připomenou, že ve studii EMPA-REG OUTCOME bylo zařazeno 7 020 pacientů, kteří měli diabetes mellitus (DM) 2. typu a současně byli po prodělané kardiovaskulární příhodě. Randomizováni byli do tří skupin: placebo, empagliflozin 10 mg nebo empagliflozin 25 mg a sledování byli déle než tři roky. Primárním cílem bylo snížit 3P-MACE (viz výše) a v průběhu studie skutečně u pacientů na jakékoli dávce empagliflozinu došlo k redukci tohoto kompozitu o 14 %, což bylo zejména díky redukci kardiovaskulárních úmrtí o 38 %. Úmrtnost z jakékoli příčiny byla snížena o 32 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání kleslo o 35 %. Pokud jde o mikrovaskulární komplikace, došlo celkově ke snížení o 38 %. Jak vysvětlit profesor Christoph Wanner, redukce příhod byla vedena zejména snížením příhod renálních o 39 % (nebyl pozorován signifikantní rozdíl v cílech, které se týkaly diabetické retinopatie). Mezi renální příhody zařadili investičtí noví nástup makroalbuminurie (UACR nad 300 mg/g), zdvojnásobení sérového kreatininu provázené poklesem eGFR pod 45 ml/min, zahájení náhrady funkce ledvin a smrt v dů-

**Prof. John Buse zahajuje prezentaci studie LEADER**

Foto: archiv autorů

sledku onemocnění ledvin. Empagliflozin redukoval nástup makroalbuminurie o 38 %, zdvojnásobení sérového kreatininu o 44 % a nutnost zahájení náhrady funkce ledvin dokonce o 55 %. Dále byla graficky prezentována hladina sérového kreatininu ve studii EMPA-REG OUTCOME. Pacienti léčení empagliflozinem měli iniciální pokles eGFR v řádu jednotek ml/min, který je vysvětlován zejména hemodynamickým účinkem tohoto léku. Po třech měsících se hodnota eGFR stabilizovala a zůstala zachována až do konce studie, zatímco v placebové skupině byl pozorován průběžný pokles eGFR.

Pro praxi jsem si zapamatovala, že empagliflozin neškodí ledvinám, naopak pomáhá udržovat správný průtok krve ledvinami (neboli eGFR) a snižuje riziko zahájení dialyzačního léčení o 55 %.

**Výběr správného léku**

Kongres nabídl i méně vědecká sympozia orientovaná na lékaře primární péče. Jedno z těchto sympozií se věnovalo správné volbě druhého antidiabetického léku po metforminu. Byly představeny výhody intenzifikace léčby diabetu pomocí glipitinů, analog GLP-1 receptoru, gliflozinů i inzulínu. Podobné vzdělávací akce pořádáme i v České republice a myslím, že na jejich kvalitu u nás můžeme být hrdí. Závěr je vždy stejný: není diabetes jako diabetes, i když většinu označujeme jako diabetes 2. typu. Rozhodně není správné vsadit vše na jednu lékovou skupinu, byť je podpořena nejskvělejšími výsledky ze studií. Léčbu je třeba individualizovat a bedlivě sledovat efekt nasazených léčiv.

**Bantingova přednáška**

Jednou z událostí, která nemá žádný paralelní program, je projev prezidenta ADA a Bantingova přednáška – ocenění celoživotního přínosu k léčbě diabetu. Prezident ADA dr. Desmond Schatz přednesl emotivní projev, v němž kritizoval postoj státní správy k diabetu, zejména nedostatečné financování preventivních programů. Vlády (nejen v USA) cukrovku ignorují,

přestože diabetes je skutečnou epidemií, která ve svém důsledku ohrožuje rozpočty všech vyspělých zemí, protože značná část pacientů není dobře kompenzována a hrozí jim komplikace. Příkladem pro diabetologii může být téma HIV/AIDS, které bylo široce popularizováno a jehož léčba je považována za veřejnou prioritu, byť je finančně velmi náročná. Prezident ADA dále kritizoval přístup veřejnosti, která lidi s diabetem obviňuje z toho, že si za svou nemoc mohou sami. Apeloval na každého jednotlivého posluchače, aby udělal něco konkrétního pro popularizaci diabetologické problematiky a spolupracoval s ostatními tak, abychom jednou dokázali diabetes nejen léčit, ale vyléčit.

Poté se ujala slova profesorka Barbara Kahn, které byla udělena Bantingova přednáška jako ocenění jejího celoživotního výzkumu. V něm se soustředí na tukovou tkáň jako regulátor celotělového metabolismu. Hnací silou se pro paní profesorku stal fakt, že jí samotné byl diabetes 1. typu diagnostikován v době dospívání. Proto se rozhodla život zasvětit tomu, aby jednou byla nalezena definitivní léčba, která nemocné osvobodí od injekcí inzulínu. Její objevy se týkají úlohy retinol-binding proteinu 4 a esterů hydroxy-mastných kyselin v regulaci glukózového metabolismu. Výsledky se zatím nedají využít k léčbě, ale přispívají k nalezení dalších terapeutických cílů při léčbě diabetu obou typů.

**Všechno souvisí se vším (různé přednášky)**

Nositelka letošní Bantingovy medaile byla sama prototypem člověka, který se diabetu nepoddá a dokáže s ním žít naplněný život. V podobném duchu se nesl i projev Sheri Colberg-Ochs, která byla oceněna jako vynikající edukátor. Její slova bychom měli naučit každého svého pacienta s diabetem, zejména 1. typu: „Na prvním místě žijte, věci jako diabetes nejsou úplně hlavní. Udržujte si pozitivní přístup a smysl pro humor, nepodávejte se stresu a pocitu viny. Dejte si své vlastní cíle a na ty se zaměřte.“ Rozhodně však neměla na mysli, že by lidé měli svůj diabetes ignorovat – zdůrazňovala zejména vliv cvičení na dobrou kompenzaci diabetu.

**Typická koloniální architektura Francouzské čtvrti v New Orleans**

Foto: archiv autorů

Glifloziny byly nejen předmětem nových závěrů klinických studií, ale také mnoha dalších přednášek. Probíraly se jejich efekty žádoucí i komplikace léčby. Opakovaně byl prezentován princip obnovy tubulo-glomerulární zpětné vazby v ledvinách: inhibice SGLT-2 vede k větší náloži vody a sodíku v distálním tubulu, tím dojde pomocí struktury známé jako *macula densa* ke snížení intra-glomerulárního tlaku, a to kontrakcí *vas afferens*. Tento mechanismus sice iniciálně sníží průtok krve glomerulem (a způsobí výše zmíněnou mírnou redukci eGFR), ale dlouhodobě vede k omezení hyperfiltrace, snížení metabolických nároků tubulárních buněk a v konečném důsledku i k omezení proteinurie. Ledviny hrají rovněž roli v rozvoji diabetické ketoacidózy (DKA) při léčbě glifloziny. Snížená reabsorpce natria spolu s glukózou v důsledku blokády SGLT-2 může vést k tomu, že se spolu se sodíkem reabsorbují ketolátky a tím zvyšují pohotovost k rozvoji DKA.

Pozornost byla na kongresu ADA věnována i výzkumu biotechnologií, které vedou k vývoji náhradních beta-buněk. Byly prezentovány různé genetické přístupy, které například odstraní z prasečích beta-buněk imunologické determinanty a umožní vývoj „univerzálních“ dárcovských beta-buněk, jejichž aplikace by nebyla následována imunosupresí. Vedle xenotransplantace jsou však i další cesty, jak získat nové beta-buňky. Například výzkum dr. Lickerta z Německa prokázal, že zhruba 75 % beta-buněk jsou buňky zralé, které produkují inzulín a nemají proliferativní potenciál. Naproti tomu je v lidských ostrůvcích asi 20 % beta-buněk, které na sobě nenesou marker zvaný Flattop, a tyto buňky produkují inzulín málo, ale zato jsou vysoce proliferativní. Ovlivnění proliferace a vyzrání těchto buněk by mohlo vést k restituci produkce inzulínu nebo k získání náhradních dárcovských beta-buněk pro

**Konferenční centrum Ernest N. Memorial Convention Center je tak rozsáhlé, že sahá přes několik bloků a vede přes něj most přes Mississippi. Ani kongres ADA jej nezaplnil celé.**



Foto: archiv autorů

## Nábřeží Mississippi s kolesovým parníkem Natchez



Foto: archiv autorů

pacienty s diabetem 1. typu. Z praktického hlediska nám asi připadá bližší možnost imunoterapie u DM 1. typu, ani kongres ADA však nepřinesl nové objevy, které by byly na cestě do rutinního klinického použití.

## Závěrem

Součástí programu kongresu byl i běh proti diabetu, který se již tradičně pořádá pod názvem 5K@ADA. Zapsali jsme se s kolegy mezi chodce, ale protože jsme šli naplno, dorazili jsme do cíle dříve než mnozí běžci. Závod dal běžcům i chodcům příležitost poznat část New Orleans a nábřeží Mississippi. Město vzniklo v rozlehlé bažině a stojí dodnes navzdory tomu, že leží pod hladinou řeky i blízkého Mexického zálivu a jeho historii tvoří zejména střídání hurikánů, záplav a občanských válek. Místní horké a vlhké podnebí je navíc pro Středoevropana jen obtížně slučitelné s biologickou existencí, s čímž se místní civilizace vyrovnala s pomocí klimatizace tak, že rozdíl mezi teplotou uvnitř (např. v kongresovém centru) a venku dosahuje i více než 20 °C.

Přesto New Orleans stojí, funguje a zůstává turistickým cílem. Je svědkem toho, že kde je vůle, je i cesta. Přála bych si, abychom svou vůli a práci jednou našli i cestu k vyléčení diabetu.

MUDr. Barbora Doležalová  
IDE CR s.r.o.  
Palackého tř. 191  
537 01 Chrudim







*Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc. patří k doyenům české diabetologie a na stránkách diabetologického časopisu jej jistě není potřeba představovat. Patří k iniciátorům československého Diabetologického programu, je autorem řady odborných monografií a nespočtu odborných statí. Jeho odborná i společenská činnost byla oceněna státním vyznamenáním a v minulosti o něm Česká televize podle námětu Pavla Taussiga natočila dokumentární film. V letošním roce oslaví profesor Rybka 85. narozeniny.*

*S novým pohledem na životní osudy, názory a postoje profesora Jaroslava Rybky nyní přichází dokument, který na základě námětu MUDr. Pavla Tománka natáčí režisér Tomáš Zindler. Snímek s prostým názvem **Doktor Rybka** bude uveden v premiéře letos 23. listopadu. Jsme potěšeni, že mohu motivy jeho tvůrců i první zprávy z natáčení zprostředkovat Vám, čtenářům našeho časopisu, v podobě rozhovoru s tvůrci filmu.*

## **Pane doktore, co Vás vedlo k tomu, připravit námět na dokument o profesoru Rybce?**

*Pavel Tománek:* Začnu trochu obšírněji. Vždy jsem měl rád filmové umění (od studia na LF MU v Brně), a proto po návratu do Nového Jičína, kde jsem začal pracovat na interním oddělení, jsem se svými dvěma kamarády založil filmový klub Biograf Artefakt, který dlouho a úspěšně fungoval. I když se v průběhu let moje životní priority a zájmy posunuly, na dobrý film jsem se vždy snažil udělat čas a díky kamarádce mé ženy jsme společně navštívili předpremiéru celovečerního dokumentu o panu Zikmundovi. Tento film („Století Miroslava Zikmunda“) byl poprvé před veřejností promítnut ve Zlíně v září roku 2014 a tam jsem si v řadě čestných hostů všiml pana profesora Rybky. Vzhledem k tomu, že jsem diabetolog a pan profesor Rybka je v pravém smyslu slova žijící legendou české diabetologie, tak jsem si řekl – proč by podobný snímek nemohl také vzniknout o něm? Po několika týdnech přemýšlení o tom, zda je tento nápad realizovatelný, jsem oslovil pana profesora Rybku na diabetologickém semináři ve Velkých Karlovicích a zeptal se ho, zda by byl ochoten přistoupit na natáčení dokumentu – medailonu o svém životě jak profesním, tak osobním. Souhlasil, třebaže mě upozornil, že před lety o něm filmový medailon u příležitosti jeho 80. narozenin již byl natočen.

## **V čem by měl být nový film o profesoru Rybce jiný?**

*Pavel Tománek:* Předchozí dokument, trvající asi 15 minut, se jmenuje se „Vzkaz Jaroslava Rybky“ a po jeho zhlédnutí jsem získal pocit, že téma osobnosti pana profesora zdaleka nebylo vyčerpáno a ani adekvátně zpracováno, jednalo se totiž o jeden z mnoha profilů významných osobností, uvedených v jedné tematické řadě („Vzkaz...“). Výrazně mi v něm chyběl určitý dotek lidskosti – měl jsem pocit formálnosti a také zaměnitelnosti za jakéhokoliv jiného významného lékaře, a proto jsem pana profesora Rybku oslovil a nabídl mu spolupráci na profilu, který by měl být otevřenější, poutavější a také s větším prostorem jemu daným, aby se vyjádřil k tomu, co považuje za podstatné.

*Tomáš Zindler:* Moje snaha je zachytit pana profesora jako člověka. Člověka, který má své city, pocity, nálady, a to vše, co vytváří jeho osobnost, chci převést do filmu. Kvality pana Rybky všichni znají, ale málokdo už zná samotnou osobnost pana profesora. Dokáže být vtipný, bezprostřední, lidský a milý, také nekompromisní a přísný, což naštěstí vím jen z doslechu (smích). Takže v tom bude film jiný. Nebudeme řešit s panem Rybkou jeho zásluhy, ale jeho životní postoj.

## **Změnilo natáčení dokumentu Váš pohled na profesora Rybku? Čím Vás zaujal a případně překvapil?**

*Pavel Tománek:* Nebylo zcela snadné si vybudovat důvěru a jeho náklonnost, ale postupem měsíců se nám s režisérem podařilo navázat s panem profesorem Rybkou vztah založený na vzájemném respektu a snaze si vyhovět, díky tomu se natáčení zdárně odvíjelo. Pana profesora jsem dříve vnímal takřka jako osobnost postavenou na piedestal české diabetologie a udržující si odstup od ostatních, ale po bližším poznání jeho jako člověka jsem byl mile překvapen jeho vřelostí, rozhledem a vyhraněnými názory, za které se i vzhledem k jeho věku umí postavit a precizně argumentovat. Pan profesor dokáže také naslouchat, přesně glosovat a také má nezaměnitelný smysl pro humor.

*Tomáš Zindler:* Já dříve znal pana profesora jen z doslechu. Jeho oddělení se říkalo „Rybkárna“ a lidé, co onou „Rybkárnou“ prošli, občas utrousili nějaké to slovo o disciplíně, pořádku



Foto: archiv MUDr. Pavla Tománka



Foto archiv MUDr. Petra Tománková

a nárocích pana profesora. Osobně jsem pana Rybku poznal až při začátku natáčení a postupem času se můj postoj měnil, zřejmě souběžně s postojem pana profesora. Postupně jsme začali komunikovat na přátelské úrovni. Pan Rybka je oštrilý zkušenostmi, má obrovský rozhled, ví mnoho o umění, je příjemně jej poslouchat. Čím mě moc mile překvapil, je jeho neuskutečná oddanost a láska ke své ženě. Snad nikoho jsem neslyšel tak hezky mluvit o svém protějšku.

**Komu je dokument určen a jaké jsou Vaše záměry s ním? Uvidíme jej na obrazovkách některé z televizních stanic? A jakou plánujete propagaci filmu?**

*Tomáš Zindler:* Dokument je primárně určen široké laické i odborné veřejnosti. Mým cílem je, abych v divákovi vzbudil zájem film shlédnout až do konce, bez ohledu, je-li to lékař nebo učitel či řemeslník. Jakmile bude film hotov, nabídneme jej k odvysílání v České televizi.

**Bylo těžké sehnat na dokument tohoto typu peníze? A kdo se tohoto úkolu ujal?**

*Pavel Tománek:* Získat finance na dokument nebylo tak bezproblémové, jak jsem si na začátku projektu poněkud naivně představoval. Ne všechny oslovené farmaceutické společnosti byly tomuto projektu nakloněné tak, jak bych očekával, a proto bylo nutné opakovaně vysvětlovat smysl vzniku dokumentu, a tak bylo nutné strávit určitý čas sepsáním žádostí o finanční podporu a kontakty s produktovými manažery. Kvůli transparentnosti financování dokumentu příspěvky od farmaceutických firem jsem založil společně s kolegou MUDr. Karlem Churavým a diabetologickou zdravotní sestrou Petrou Sochovou zájmový spolek Osobnosti české diabetologie, na jehož

účet se mi podařilo shromáždit potřebný obnos. Samozřejmě všechny firmy, které ke vzniku dokumentu přispěly, budou uvedeny na závěr filmu v titulcích, kde jim bude poděkováno za jejich podporu.

**Dovolte i několik otázek ze zákulisí natáčení. Například by mne zajímalo, jak striktní byl scénář filmu, resp. kolik volnosti dostal profesor Rybka zasahovat do Vašich představ o připravovaném dokumentu?**

*Pavel Tománek:* Omezeními plynoucími z jasně daného scénáře jsme se rozhodně nechtěli ovlivňovat a nechávali jsme si prostor pro improvizaci. Panu profesorovi jsme se snažili navrhnout zajímavé lokace, kde se bude natáčet, aby byl dokument i vizuálně atraktivní, a také jsme mu dávali adekvátní prostor, aby se vyjádřil k tomu, co považoval za vhodné. Určitě díky času, který jsme s panem profesorem strávili, se nám snad podařilo proniknout k dření jeho povahy a zachytit esenci jeho osobitosti – k tomu jsme se snažili od počátku natáčení dospět a věříme, že diváci to vycítí a bude jim to připadat zajímavé.

*Tomáš Zindler:* Tato otázka je opravu na tělo. Pan profesor má rád vše jasně a striktně dané, takže jeho snaha o „ovlivnění“ podoby filmu opravdu párkrát byla. Ale vždy to bylo spíše o nápadech, o podnětech, které mohou film oživit. Ale moje chápání podstaty filmu je přeci jen odlišné a mírně pro pana profesora nečitelné, takže nenápadně se snažím docílit svého, aniž by si toho pan profesor významněji všimnul. V tomto jsme za jedno s Pavlem Tománkem a spolu se nám podařilo nasbírat právě ty neformální momenty, které mě tolik zajímají.

**Ve filmu zazní originální hudba Petry Savaskan. Proč jste jednoduše nevyužili již hotovou hudbu, třeba nějakou klasickou skladbu?**

*Pavel Tománek:* Na tuto otázku bych odpověděl jednoduše – originální osobnost si žádá originální hudbu. Myslím, že tvorba Petry Savaskan byla výtečnou volbou pro tento dokument a že ji také ocení diváci s vytříbeným hudebním vkusem.

*Tomáš Zindler:* (smích) No je to přeci jednoduché, pokud máte skvělé lidi kolem sebe, můžete využít jejich potenciálu. A v Petře opravdu potenciál je. Ano, můžeme do filmu dát klasickou hudbu, nebo hudbu, ke které dostaneme od někoho svolení, ale pokud máte možnost mít autorskou hudbu, byla by hloupost toho nevyužít. A je pro mě čest, že v mém filmu bude znít právě hudba Petry Savaskan. Její hudba má vlastní styl, náladu a cit. Petra je členka opery a skvělý muzikant.

*Za rozhovor poděkovali  
Karel Vízner a Tereza Víznerová*

# Redukční diety – 1. část



## Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Obezita je celosvětový zdravotní problém, ale představuje také obrovský byznys. Zaručené diety, reklamy na skvěle fungující přípravky na hubnutí zaplavují tisk, knih s redukčními recepty je téměř více než beletrie, a kdo nenapsal svou vlastní kuchařku nebo knihu o tom, jak se mu podařilo „zázračně“ zhubnout, není pořádnou celebritou. Čím extrémnější dieta, tím více zastánců. Bohužel některé z diet mohou být i nebezpečné, a když nic jiného, lze se jejich prostřednictvím „prohubnout“ ke skutečné obezitě.

Podívejme se na nejpůvodnější diety zblízka a přibližme si jejich pozitiva a možné negativní dopady. Vzhledem k obšírnosti tématu se s dalšími dietami a doporučeními pro správně sestavenou redukční stravu setkáte v příštím čísle Kazuistik.

**Ovocné a zeleninové šťávy** – v devadesátých letech byla velmi populární kniha manželů Diamondových *Fit pro život (Fit for Life)*. Princip diety stavěl na základech dělené stravy, ale důležitou podstatou bylo, že dopoledne se mají popíjet pouze ovocné a zeleninové šťávy. Diety založené na práci s odšťavňovačem jsou aktuální i dnes, řada lidí se domnívá, že vydcením a následnou konzumací litrů ovocných šťáv zhubne. Samozřejmě následuje rozčarování, jelikož jakkoli může být reklama lživá, zde hovoří pravdu – pro získání litru pomerančové šťávy je potřeba 2 kilogramů pomerančů, na litr jablečného džusu padne 15 jablek. Je jisté rozdíl schroupat během dopoledne 15 jablek a vypít litr džusu – sladký džus nezanechá valný sytící dojem, ale kalorie v podobě cukrů naskakují. Podobně rizikové je veškeré ovoce, hojně požívané v podobě módního smoothie. Jistě nic proti ovoci, je zdravé, ale i zde platí – konzumujte s mírou, což znamená přibližně 250–300 g ovoce denně. Jestliže postavíte své hubnutí na popíjení ovocných nebo zeleninových šťáv, dlouhodobého výsledku nedosáhnete. Všechny jednostranné diety – ať již grapefruitová, ananasová, tukožroutská polévka – nedodávají tělu potřebné živiny (chybí především bílkoviny, ale deficitní mohou být i esenciální mastné kyseliny, jód, železo a vitamin B12), nejsou dlouhodobě udržitelné a zpravidla po nich následuje velmi rychlý jo-jo efekt. Navíc většina zredukovaných kilogramů se přičítá na vrub svalové hmotě, nikoli tuku, takže ve výsledku má člověk horší složení těla než před celou slavnou dietou, zpomalený metabolismus a výrazně zhoršenou prognózu, co se týká úspěšnosti při dalších snahách o zhubnutí.

Pozitiva – nepopíratelným pozitivem je zvýšený příjem vlákniny a vitamínu C. Pokud si chceme vzít z těchto diet něco dobrého, měli bychom mít na paměti, že většinu objemu přijímaných šťáv mají tvořit šťávy zeleninové. Pro zvýšení sytícího efektu je vhodné přidávat i bílkovinu, např. lžici tvarohu, kefir,

bílý jogurt, z rostlinných bílkovin lžici konopných semínek nebo pšeničných klíčků.

**Nízkosacharidová dieta** – nízkosacharidové diety jsou stále velmi populární, což bývá podpořeno celebritami, které je ve velkém měřítku propagují. Historicky nejznámější je Atkinsova dieta. Principem nízkosacharidových diet je snížení příjmu sacharidů pod 30 g/den. Povolena je konzumace tučného masa, másla, vysokotučných mléčných výrobků a vybrané druhy zeleniny (listový salát, špenát, okurky, brokolice). Zakázány jsou všechny potraviny obsahující sacharidy – sladkosti, chléb, těstoviny, rýže, veškeré další obiloviny, brambory a ovoce. Nízký příjem sacharidů vede k vyčerpání glykogenových zásob, organismus se dehydratuje a v souvislosti s ketózou vzniká  $\beta$ -OH-butyryát, který zvyšuje sytivost. K tomu se připojuje sytící efekt proteinů, jejichž příjem je samozřejmě také vyšší, a výsledkem je menší příjem jídla a redukce hmotnosti. Na druhé straně ketoacidóza zhoršuje vylučování urátů a navozuje hyperurikemii. Po ukončení přísné ketogenní etapy má následovat fáze postupného navyšování příjmu sacharidů. Nízkosacharidové, resp. ketogenní diety mohou být složeny z komerčně připravených výrobků na bázi koktejlů, tyčinek, krémů, polévek, popř. hotových instantních jídel. Tento typ stravování není dlouhodobě udržitelný a především neřeší základní problém – špatné stravovací a pohybové návyky.

V krátkodobých studiích nebyly potvrzeny obavy, že zvýšený příjem tuku, zvláště nasycených mastných kyselin, způsobí vzestup plazmatických hladin krevních lipidů, inzulínovou rezistenci a vzestup krevního tlaku. V některých studiích byl u jedinců, kteří dodržovali nízkosacharidovou dietu, překvapivě zaznamenán výraznější pokles triacylglycerolů a vzestup HDL-cholesterolu. Přesto se tato dieta nedoporučuje pro dlouhodobé režimy a je nevhodná pro osoby s hyperlipidemií, diabetem a dalšími metabolickými nemocemi. Kromě toho i přes relativně vysoký příjem bílkovin dochází k úbytku svalové hmoty, může se objevit podrážděnost a pokles krevního tlaku. Nízkosacharidové diety mívají za následek i zpomalení bazálního metabolismu a značné riziko jo-jo efektu.

Nízkosacharidové diety zaznamenávají samozřejmě inovace, zejména s ohledem na změnu zastoupení mastných kyselin – důraz je kladen na konzumaci tučných ryb, rostlinných olejů, maso a mléčné výrobky by měly být s nižším obsahem tuků, aby bylo dosaženo nižšího příjmu nasycených mastných kyselin a vyššího zastoupení mono- a vícenenasycených mastných kyselin. Přesto tento typ stravování nesplňuje požadavky plnohodnotné stravy. Vyřazení komplexních sacharidů je spojeno nejen s nedostatečným příjmem sacharidů, ale chybí i vláknina a vitaminy B skupiny.

Pozitiva – vzhledem k navozené ketoacidóze a sytícímu účinku bílkovin lidé nemají hlad. Redukce hmotnosti je na začátku diety rychlá (byť je částečně způsobena dehydratačními účinky spojenými s ketoacidózou), takže ketogenní diety lze považovat za silně motivační.

**Paleodieta** – představuje moderní verzi nízkosacharidové diety, jelikož až 50 % z celkového energetického příjmu je tvořeno tuky. Sice se z části jedná o zdraví prospěšné mononenasycené nebo polynenasycené mastné kyseliny, ale i tak je to příliš. Hlavní pointou paleodiety je vyřazení všech průmyslově zpracovaných potravin, fast foodu, ale poněkud zbytečně i obilovin, luštěnin a mléčných výrobků. Dieta stojí totiž na tvrzení, že naše geny jsou uzpůsobeny na stravu podobnou jídelníčku pralidí – tedy tomu, co si ulovili nebo sebrali. Proto se jídelníček sestává z masa, ryb, ořechů, vajec, avokáda a některých druhů zeleniny. Vedle omezeného příjmu sacharidů je kladen důraz na původ potravin – vejce by měla být od slepic z volného výběhu, maso z volně se pasoucích zvířat. Rizika jsou podobná jako u nízkosacharidových diet – přemíra červeného masa může vyústit ve zvýšené riziko kolorektálního karcinomu, chybí vláknina, vitaminy B skupiny. Nepříjemné mohou být i silné chutě na sladké, přirovnávající se k bažení, silné touze (angl. craving) po droze, v tomto případě po cukru. V okamžiku, kdy člověk přechází na normální způsob stravování, mohou být chutě na sladké neovladatelné, což je logicky spojeno s následným jo-jo efektem.

Pozitiva – hlubší zamyšlení nad skladbou jídelníčku, odklon od komerčních, vysoce zpracovaných potravin – tzv. ultra processed foods.

**Dieta podle glykemického indexu** – v souvislosti se sacharidy je často diskutována otázka glykemického indexu (GI). GI udává, jakým způsobem určitá sacharidová potravinová látka ovlivní hladinu krevního cukru (glykémii). Po požití sacharidové potravinové látky (rýže, brambory, ovoce, buchta apod.) dojde v průběhu trávení k rozštěpení sacharidů na základní sacharidovou jednotku – monosacharid. Glukóza se následně vstřebává do krevního oběhu a účinkem hormonu slinivky břišní – inzulínu – je odsouvána do tkání, kde je využita jako energetický zdroj. Potraviny s vysokým GI zvyšují hladinu krevního cukru rychleji, což bývá provázeno i časnějším nástupem pocitu hladu, popř. u citlivějších jedinců dojde k nežádoucímu kolísání glykémie spojeného s nepříjemnými pocity hladu, podrážděnosti nebo nervozity. Vysoký GI mají potraviny rozvařené, pufované, bez obsažené vlákniny. Jejich struktura je méně odolná vůči trávicím enzymům, proto i hladina krevního cukru stoupá rychleji. V zájmu zachování stabilní hladiny krevního cukru během dne je proto vhodné upřednostňovat potraviny s nižším GI, jako je např. celozrnné pečivo, neloupaná rýže, celozrnné těstoviny nebo méně sladké druhy ovoce. Hodnota GI není neměnná, naopak, můžeme ji hodnotit jako velmi proměnlivou, proto i celá teorie GI stojí na nejistých základech. Roli hraje obsah vlákniny, tuku, bílkovin a přítomnost kyselin (např. vinný ocet, citrónová šťáva, kyselé ovoce). Tyto faktory ovlivňují rychlost vyprazdňování žaludku a tedy i rychlost trávení a vstřebávání sacharidů. V praxi to znamená, že pokud si k pečivu přidáte

např. sýr a zeleninu, významně snížíte výsledný GI. Ke změně GI by došlo i v případě, že přidáte tuk, ale pak již nelze mluvit o správné výživě. Vedle toho velmi záleží na způsobu tepelné úpravy stravy. Platí, že čím delší a „nešetnější“ vaření, tím vyšší je i výsledný GI.

Pozitiva – teorie o GI může sloužit jako dobrá pomůcka při sestavování redukční diety. Potraviny bohaté na vlákninu bývají zároveň i zdrojem vitaminů B skupiny, prospěšných tuků a bílkovin, takže se jednoznačně jedná o zdravotní přínos.

**Nízkotučná dieta** – dieta s nízkým obsahem tuku (méně než 30 % celkového energetického příjmu hrazeno tuky) je nejlepší prevencí obezity a u lidí s nadváhou vede k úbytku hmotnosti. Ukazuje se ale, že nízkenergetická dieta s nízkým obsahem tuků je efektivní zejména v krátkodobých redukčních režimech. Její dlouhodobé dodržování v současném obezigenním prostředí s dostupnými, chutnými, levnými potravinami o vysokém obsahu tuku je však obtížné. Celkové snížení příjmu tuků je při hubnutí samozřejmě žádoucí, ale nic se nesmí přehánět. Výrazné snížení příjmu tuků může vést k nedostatečnému příjmu esenciálních mastných kyselin s nežádoucími následky, jako je suchost kůže, šupinatění kůže, padání vlasů, únava. Vedle celkového příjmu energie je také nutné hledět na skladbu mastných kyselin. Při celkovém doporučeném příjmu tuků 70 g za den by přibližně 1/3 měly hradit nasycené mastné kyseliny, 1/3 vícenenasycené mastné kyseliny a zbytek mononenasycené mastné kyseliny.

Aby se těmto doporučením dostalo, je nutné:

- omezit příjem potravin s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin
  - tučné maso a uzeniny
  - hotová jídla
  - rychlé občerstvení
  - smažené pokrmy
  - tučné cukrovinky s obsahem palmojadrového, kokosového a palmového oleje
  - tučné mléčné výrobky
  - máslo a sádlo
- přednostně používat
  - řepkový a olivový olej, olej lněný, konopný, dýňový
  - omezit olej slunečnicový
  - margaríny
  - do jídelníčku často zařazovat semena a ořechy

Pozitiva – téměř každá potravinová látka má svou méně energetickou verzi, takže dodržování nízkotučné diety je relativně snadné. Určitým problémem může být určitá chuťová nevýraznost, jelikož tuk dodává pokrmům chuť a lákavou texturu (tučné se rozplývá na jazyku).

**Raw strava (strava syrová, „živá“)** – nejspornějším a přitom mediálně nejviditelnějším trendem posledních let u nás je bezesporu raw strava. Potraviny se jedí syrové či čerstvé nebo tepelně upravené do 42–45 °C. Mezi povolené způsoby zpracování patří klíčení, mletí, sušení, mixování, odšťavňování, strouhání a krájení. Raw strava je vyzdvihována mnoha celebritymi, pozitiva jsou vynášena do nebes. Nicméně je třeba konstatovat, že jde o značně rizikový způsob stravování.

V první řadě se jedná o možnost mikrobiální kontaminace a riziko kontaminace plísněmi (aflatoxiny z kukuřice, koření, ořechů, sušeného ovoce; ochratoxin A z obilovin, sušeného ovoce, hroznů; patulin z jablek; fuzáriové mykotoxiny z obilovin). Dalším rizikem je přítomnost antinutričních látek (lektiny, inhibitory proteáz) a přírodních toxických látek (steroidní alkaloidy, dusitan, dusičnany), které se se většinou odstraňují tepelnou úpravou. Raw strava je spojena s menší využitelností některých živin a celkově nižším příjmem energie, ačkoli například raw dezerty (na bázi ořechů a kokosového tuku) jsou velmi kalorické. Pokud by si tedy někdo „vzal“ z raw food jen návštěvy raw cukráren, může paradoxně začít přibírat. Celkově lze raw stravu hodnotit jako příliš restriktivní a omezený způsob stravování, který navíc představuje i zvýšenou zátěž pro zuby, trávicí ústrojí a vzhledem ke zvýšenému příjmu vlákniny bývá spojen i se sníženým vstřebáváním vápníku a železa. Závěrem je třeba říct, že ani alternativní výživové směry s mnohaletou tradicí, jako je makrobiotika, čínská medicína nebo ajurvěda, raw stravu nepodporují.

Pozitiva – pozitivem je jistě zvýšený příjem vlákniny, některých vitamínů, minerálních látek a látek s antioxidačním účinkem.

**Dělená strava** – základní principy dělené stravy vycházejí z poznatků a vlastních zkušeností Williama Howarda Haya (1866–1940), lékaře z New Yorku, který se zabýval fyziologií a biochemií výživy člověka. Hlavní zásada dělené stravy spočívá v oddělené konzumaci potravin bohatých na bílkoviny a potravin bohatých na sacharidy, protože jejich současná konzumace brání jejich dokonalému strávení. Některé potraviny jsou neutrální (tuky, zakysané mléčné výrobky, čerstvé sýry, tvaroh, některé druhy zeleniny, bylinky, ořechy a semena) a je možné je kombinovat jak s bílkovinnými, tak se sacharidovými potravinami. Hay dále doporučoval konzumaci bílkovinných potravin do 14. hodiny z důvodu zatížení trávicího traktu a poté konzumovat již jen potraviny sacharidové.

K dalším, později připojeným zásadám patří:

- nekombinovat potraviny bílkovinné společně s ovocem
- skupinu ovoce nekombinovat se skupinou zeleninovou
- dodržovat pitný režim dvou až tří litrů tekutin denně
- jíst v klidu

- každé sousto pořádně rozžvýkat
- konzumovat tři hlavní jídla denně s přestávkou 3 až 4 hodin

Dělená strava se po dlouhá léta těšila velké oblibě, navzdory tomu, že principy oddělené konzumace sacharidových a bílkovinných potravin jsou neopodstatněné a vědecky nepodložené. V Čechách je známá upravená verze podle herečky Lenky Kořínkové, která se zasloužila o její popularizaci.

Pozitiva – dělená strava při dodržování pestrosti a pravidelnosti může zajistit dostatečné množství všech potřebných nutričních látek, takže pokud si ji někdo zvolí jako dlouhodobý způsob stravování, nelze nic namídat.

**Bezlepková dieta** – v poslední době je velmi módní vynechávat ze svého jídelníčku lepek, který je považován za zabijáka štíhlé linie. Nejvíce kritiky se snáší na adresu pšenice, která podle propagátorů bezlepkové diety lepí všechny naše orgány a je zodpovědná nejen za obezitu, ale řadu dalších civilizačních onemocnění. Kde je tedy pravda? Pravda je taková, že osoby, které mají diagnostikovanou celiakii (1–2 % populace), musí vyřadit ze svého jídelníčku všechny potraviny obsahující lepek, tedy nejen pšenici, ale i žito, ječmen, oves. Lidé bez celiakie si vyřazením potravin obsahujících lepek dobrovolně ochuzují jídelníček o širokou škálu potravin a s tím spojených pozitivně působících látek (např. beta-glukany z ovsu). Zcela paradoxně mohou i přibírat, protože ve víře, že bezlepkové je „zdravé“, konzumují větší množství těchto potravin.

Pozitiva – pokud ze svého jídelníčku vyřadíme/omezíme především pšenici, otevírá se prostor pro širší využití alternativních obilovin, jako je proso, pohanka, amarant, quinoa. Nicméně, pokud člověk nemá celiakii, není ani nutné se vyhýbat obilovinám s lepkem.

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





## François Magendie

6. 10. 1783 – 7. 10. 1855

Francouzský lékař François Magendie je v dějinách světové medicíny zapsán jako zakladatel experimentální fyziologie.

Narodil se v Bordeaux v rodině ranhojiče. Sám byl také původně ranhojičem. Později se stal prosektorem lékařské fakulty pařížské univerzity a na základě mimořádných znalostí anatomie a fyziologie začal v roce 1808 sám přednášet tyto předměty. Byl žákem Napoleonova osobního lékaře **Boyera** a také dalšího významného francouzského chirurga **Guillauma Dupuytren** (1777–1835), profesora na pařížské klinice a člena Francouzské akademie věd (je podle něho pojmenováno postupné ochrnutí prstů – tzv. Dupuytrenova choroba). V roce 1819 se stal členem lékařské akademie a o dva roky později pak členem Francouzské akademie věd. V roce 1826 se stal profesorem v Hôpital de la Salpêtrière a pět let nato pak na Collège de France. V roce 1836 byl zvolen viceprezidentem Francouzské akademie věd.

Jak uvádí ve své knize *Průkopníci medicíny* slovenský historik **doc. MUDr. Ján Junas**, Magendie viděl v pokusech jediný zdroj medicínského poznání. Soustavně je sám začal provádět v roce 1816. Sám o tom jednou prohlásil: „*Když dělám pokusy, tak mám jen oči a uši a vůbec nemám mozek*“.

**Nancy Duinová** a **Jenny Sutcliffová** ve své publikaci *Historie medicíny* přímo uvádějí, že Magendie byl fanatic, který odmítal všechny předchozí teorie a věřil jen tomu, co viděl na vlastní oči při svých pokusech. Ty byly většinou založeny na vivisekci; dá se říci, že pod jeho rukama zahynuly stovky zvířat. Jako prvním problému se věnoval studiu kořenů míchy. Významný je rovněž jeho objev trofického vlivu nervové soustavy při pokusu s podvázáním trojklanného nervu a zjištěním změn na rohovce.

Anglický historik medicíny **Roy Porter** ve své obsáhlé publikaci *Největší dobrodíní lidstva* připomíná, že Magendie již v roce 1809 provedl první experimenty s javánským šípovým jedem, jehož aktivní látka byla později identifikována jako strychnin. V roce 1817 pak spolu s jiným francouzským vědcem **Pierrem Josephem Pelletierem** (1788–1842) prováděl pokusy s emetiky a zabýval se příčinami a mechanismy zvracení; prokázal, že emetické účinky ipecacuanhy způsobuje látka nazvaná emetin. François Magendie v roce 1821 vydal spis nazvaný *Lékopis pro přípravu a užití některých nových léků*, která byla určena pro praktické lékaře a byla věnována především možnostem dalšího klinického využití alkaloidů.

Magendie se zabýval i mechanismem trávení a polykání a zjistil podstatu zvracení. Zkoumal i absorpci, mechanismus srdeční činnosti a tělesnou teplotu. Při pokusech vycházel z materialistické filosofie a tvrdil, že mozek je sídlem duševní činnosti. Zabýval se funkcí mozečku, krevními a lymfatickými cestami, zkoušel účinky jódu, bromu a některých alkaloidů. Demonstroval úmrtí na anafylaktický šok při opakovaném podání vaječného bílku králíkovi. Věnoval se i experimentům



Zdroj obrázku: Commons Wikimedia

v oblasti toxikologie a farmakodynamiky. Z jeho děl je nejvýznamnější kniha *Základy fyziologie* (1816–1817), dále práce nazvaná *Přednášky o fyzikálních úkazech života* z roku 1836 a také *Přednášky o činnosti a chorobách nervové soustavy* z roku 1839.

Ve své přednášce *Výzkumná a experimentální medicína* François Magendie prohlásil: „*Předmětem výzkumné medicíny je prognóza, diagnóza, nosologie, a kdo nebude zkoumat klinickou, patologickou anatomii, sémiotiku, jedním slovem lékařskou výzkumnou vědu, ten nebude schopen řešit problémy týkající se průběhu nemoci*“. Věřil na výklad jevů pomocí chemie a fyziky.

Za zmínku stojí také skutečnost, že v roce 1821 začal vydávat první lékařský časopis zaměřený na experimentální výzkumy nazvaný *Journal de physiologie expérimentale*.

Magendie ve své práci navazoval na dílo jiného francouzského lékaře, **Xaviera Bichata** (1771–1802), který se uplatnil jako chirurg, anatom i fyziolog a stal se iniciátorem histologie. Bichat sám se pokládal ještě za vitalistu, zatímco Magendie již byl zaměřen výrazně pozitivisticky.

Dodejme, že nejvýznamnějším žákem Magendieho byl pozdější slavný francouzský lékař **Claude Bernard** (1813–1878), považovaný za zakladatele moderní fyziologie a experimentální patologie. Magendie jej, jako svého žáka na Collège de France, jednoho dne pozoroval, jak preparuje, ocenil jeho zručnost a nabídl mu místo preparátora při této škole. Claude Bernard pak u Magendieho sledoval kurzy pro pokročilé studenty a prováděl preparace k úplné spokojenosti svého přednosty. Bernard se stal následovníkem svého učitele, jeho manželka naopak podporovala francouzskou obdobu londýnské Královské společnosti na předcházení krutosti ke zvířatům (rozvedli se v roce 1870).

Z hlediska bádání o cukrovce stojí jistě za to připomenout, že Magendiemu se také podařilo získat pankreatickou šťávu žívého zvířete, ale protože považoval pankreas za slinnou žlázu, nebyl schopen prokázat skutečnou fyziologickou funkci jejích sekretů.

Český historik medicíny **Josef Vinař** ve své publikaci *Zachránci lidstva* připomíná, že Magendie ve své učebnici fyziologie vytýká, že dosavadní medicína stále ještě setrvává ve stadiu metafyzickém, a že musí tato východiska překonat, jako se to stalo v přírodních vědách. Je třeba podepřít medicínu pozitivními fakty, neboť lékařská praxe podle něj není nic jiného než fyziologie nemocného člověka. Stěžoval si, že ve způsobech léčebných, v terapii, vládne hotový zmatek a z toho se pak u něj vytvořila nedůvěra k obvykle užívaným prostředkům; stal se skeptikem a nihilistou podobně jako příslušníci vídeňské školy.

Tedy François Magendie napsal: „*Když se v medicíně objeví nevysvětlitelný jev, tak si lékaři místo toho, aby řekli: „To nevím“; což by měl udělat každý vědec, zvyknou říkat: „To je život!“; přičemž si ani neuvědomují, že nevysvětlitelné zakrývají ještě nevysvětlitelnějším. Všechny vlastnosti živé hmoty jsou v podstatě buď vlastnostmi známými a určenými, tehdy je nazýváme fyzikálně chemickými vlastnostmi, nebo jsou neurčeny, a pak je nazýváme životními vlastnostmi. Fyziolog a lékař se mají snažit*

*dovést životní vlastnosti k vlastnostem fyzikálně chemickým, nikoli fyzikálně chemické vlastnosti k vlastnostem životním“.*

Je třeba uvést, že školy vídeňská a pařížská se v té době navzájem doplňovaly. Čeští profesori působící ve Vídni, **Karel Rokytanský** (1804–1878) a **Josef Škoda** (1805–1881), kladli důraz na tvarové změny v nemocném těle, jejich nauka je tedy morfologická; pařížská škola si zase daleko více hleděla změněné funkce orgánů a je možné ji tedy nazvat fyziologickou. Magendie konal pokusy, snažil se způsobit u zvířat chorobné stavy a vytvářel tak z fyziologie to, co dnes označujeme názvem experimentální patologie. Morfologický směr byl výhodným podkladem pro pozdější rozvoj chirurgie, fyziologický směr pak podněcoval k bádání internímu, farmakologickému a neurologickému.

Za pozornost jistě stojí, že François Magendie, podobně jako náš slavný přírodovědec **Jan Evangelista Purkyně** (1787–1869), svou pozorností zaměřenou na účinek léčivých prostředků, již se snažil doložit pokusně, razil cestu budoucí vědecké farmakologii. Magendie navazoval také na našeho staršího fyziologa **Jiřího Prochásku** (1749–1820), který se dotkl otázky funkce předních a zadních kořenů míšních nervů a tušil podobnost s dvojí funkcí trojklanného nervu. Magendie celou otázku propracoval velmi zevrubně – protínal štěňatům zadní kořeny míšních nervů a stanovil, že zadní kořeny slouží pocitu, zatímco přední kořeny působí pohyb. Za své pokusy byl silně kritizován odpůrci vivisekce.

Tento poznatek je dodnes v lékařské vědě znám jako zákon Magendie-Bellův. Připomeňme, že **Charles Bell** (1774–1842) byl skotský anatom, který podobně jako Magendie objevil definitivně motorickou a senzitivní funkci míšních kořenů v roce 1822. Magendie také propracoval nauku o reflexech, kterou rovněž začínal zkoumat Procháška, a výsledky svých pátrání o nervech popsal ve své práci nazvané *Výzkumy o funkcích nervů míšních*.

Mgr. Josef Švejnoha

## Familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie jako vzácná příčina hypertyroxinemie s normálním TSH

Jan Krátký, Jan Jiskra

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



### Souhrn:

Tato kazuistika popisuje případ mladé pacientky s familiární dysalbuminemickou hypertyroxinemií v kombinaci s náhodně zjištěnou afunkční expanzí hypofýzy. Familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie je relativně vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění, jehož podkladem je zvýšená afinita sérového albuminu k tyreoidálním hormonům, která způsobuje laboratorní odchylku – eutyreózní hypertyroxinemii (normální TSH v kombinaci se zvýšenou hladinou tyreoidálních hormonů). Nejde tedy o tyreoidální patologii a pacienti s touto odchylkou jsou klinicky a funkčně eutyreózní. V závěru článku je diskutována diferenciální diagnostika hypertyroxinemie s normální hladinou tyreotropinu (TSH).

### Summary:

#### Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia as a rare cause of hyperthyroxinemia with normal level of TSH

This case report describes a young patient with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in combination with a nonfunctional pituitary adenoma. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia is a relatively rare autosomal dominant hereditary disease, which is caused by increased affinity of albumin to thyroid hormones, which causes deviation in the laboratory findings – euthyroid hyperthyroxinemia (normal TSH in combination with elevated serum levels of thyroid hormones). In fact, it is not a thyroid pathology and patients are clinically euthyroid. This article discussed also the differential diagnosis of hyperthyroxinemia with normal TSH.

*Krátký, J., Jiskra, J. Familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie jako vzácná příčina hypertyroxinemie s normálním TSH. Kazuistiky v diabetologii 14, 3: 41–45, 2016.*

### Klíčová slova

- familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie
- hypertyroxinemie
- tyreotoxikóza
- adenom hypofýzy

### Keywords

- familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia
- hyperthyroxinemia
- thyreotoxicosis
- pituitary adenoma

### Úvod

Familiární dysalbuminemická hypertyroxinemie (FDH) je relativně málo známá příčina hypertyroxinemie s normální hladinou tyreotropního hormonu (TSH). Tento syndrom byl poprvé popsán v roce 1979 Hennemannem et al.<sup>1</sup> Jedná se

o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, jehož podstatou je bodová mutace v genu pro sérový albumin, která přibližně 60x zvyšuje afinitu albuminu k tyreoidálním hormonům. Mutovaná varianta albuminu je tak zodpovědná za elevaci sérové hladiny celkového tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3) u jinak klinicky eutyreózních pacientů. Tento stav může



**Graves Robert James (1797–1853)** – irský lékař. Společně J. M. Turnerem (známým malířem) procestoval Evropu, přičemž uplatnil mj. svůj velký talent pro cizí jazyky. Vystudoval medicínu v Dublinu, kde v pozdějších letech zastával řadu významných lékařských i pedagogických funkcí. Jednou z jeho aktivit bylo např. editování (společně s R. Kanem) Dublin Journal of Medical and Chemical Science.

(zdroj informací: archiv redakce)

být chybně zaměněn za tyreotoxikózu. Ve skutečnosti jsou u pacientů v závislosti na použité analytické metodě často pozorovány i zvýšené hladiny volných sérových hormonů (fT4, fT3). Jednostupňové analytické metody, založené na kompetici volného tyroxinu (fT4) s analogem T4 dávají falešně vyšší hodnoty sérového fT4, protože vazba analogu T4 na albumin je potencionována FDG mutací. Při použití dvoustupňových metod, při kterých se nedostává albumin do kontaktu s T4 analogem, k tomuto jevu nedochází a nalézáme pouze zvýšené hladiny celkových tyreoidálních hormonů.<sup>2</sup>

Prevalence FDH v bělošské populaci se pohybuje kolem 0,17 %,<sup>3</sup> to znamená, že jde o nejčastější příčinu hypertyroxinemie s normálním nebo vyšším TSH, je častější, než je např. rezistence k tyreoidálním hormonům nebo centrální hypertyreóza.

Je známo několik bodových mutací genu pro albumin, které jsou asociovány s FDH. Nejčastěji byla v rodinách s FDH nalezena mutace v kodonu 218 (CGC za CAC), která vede k změně aminokyseliny argininu za histidin.<sup>4</sup> Další mutace byly popsány např. v kodonu 222 (AGA za ATA).

Vzhledem k tomu, že reálně mají pacienti pouze zvýšené neaktivní vázané formy tyreoidálních hormonů a jsou jinak eutyreózní, nevyžaduje toto onemocnění žádnou léčbu. Tyreostatická nebo chirurgická terapie by byla v případě FDH chybou.

## Kazuistika

20letá pacientka byla přijata k vyšetření na 3. interní kliniku 1. LF a VFN v září 2015 k vyšetření pro nedostatečný pokles TSH při substituční léčbě levothyroxinem při současné hypertyroxinemii.

Tato pacientka byla několik let sledována v místě bydliště pro blíže nespecifikovanou hypertyreózu. Zpočátku byla léčena farmakologicky, pro přetrvávající patologické výsledky v lednu 2014 podstoupila totální tyreidektomii. Vstupní laboratorní parametry bohužel nebylo možné dohledat. Po operaci i přes substituci relativně nízkými dávkami levothyroxinu (50 µg denně) přetrvávala neadekvátní hypertyroxinemie v kombinaci se zvýšeným TSH – obraz možné centrální hypertyreózy. Byla tedy zvažována centrální nadprodukce TSH a následně doplněna magnetická rezonance, při které byla popsána expanze v oblasti hypofýzy. Ta byla v únoru 2015 ozářena Leksellovým gamanožem jako možný TSH produkující adenom hypofýzy. Po radioterapii nedošlo k poklesu TSH a stále přetrvávala výrazná hypertyroxinemie při nezměněné substituční dávce levothyroxinu. Klinicky byla pacientka dlouhodobě unavená a postupně mírně přibývala na hmotnosti (přibližně 5 kg za rok).

Další zvažovanou diagnózou byla rezistence na tyreoidální hormony a pacientka byla odeslána k podrobnému vyšetření na naši kliniku. Diferenciálně diagnosticky jsme zpočátku zvažovali centrální hypertyreózu a rezistenci na tyreoidální hormony. Před nástupem k plánované hospitalizaci jsme pacientce doporučili na čtyři týdny vysadit substituci levothyroxinem. Během hospitalizace byl proveden TRH (tyreoliberin) test nativně a po supresi trijodthyroninem, dále byly sledovány tyreoidální parametry (TSH, celkové i volné hormony) a markery periferní reakce na tyreoidální hormony (cholesterol, feritin a sex hormone-binding globulin – SHBG). Výsledky provedených vyšetření jsou uvedeny v tabulce. Je nutné si uvědomit, že všechny výsledky jsou zkráceny tím, že pacientka po totální tyreidektomii nebyla měsíc na substituční terapii a před přerušением substituce dlouhodobě užívala pouze 50 µg T4 denně.

V TRH testu byla prokázána dobrá reakce TSH na TRH bazálně (72→477 mIU/l) i po supresi 200 µg trijodthyroninu (0,205→6,1 mIU/l), což svědčilo proti TSH-secernujícímu adenomu hypofýzy. Po supresi trijodthyroninem došlo k adekvátní periferní reakci (vzestup feritinu, SHBG a pokles celkového cholesterolu), což naopak svědčilo proti rezistenci na tyreoidální hormony. V souladu s tím nebyla genetickým vyšetřením

**Tab. 1: Výsledky tyreoidálních parametrů a markerů periferní reakce na tyreoidální hormony při substituci 50 µg levothyroxinu, při vysazené substituci a po supresi 200 µg trijodthyroninu**

| parametr (normální rozmezí) | při substituci 50 µg levothyroxinu denně | při vysazené substituci | po supresi 200 µg trijodthyroninem |
|-----------------------------|--|-------------------------|------------------------------------|
| TSH mIU/l (0,5–4,9)         | 25,67                                    | 97,04                   | 0,205                              |
| fT4 pmol/l (11,5–22,7)      | 36,4                                     | 19,1                    | 16,3                               |
| celkový T4 nmol/l (60–150)  | -  | 310,4                   | 293                                |
| fT3 pmol/l (3,4–6,3)        | 9,5                                      | 4,3                     | 51,8                               |
| celkový T3 nmol/l (0,9–3,0) | -  | 1,49                    | 23,1                               |
| SHBG nmol/l (20–140)        | 21                                       | 52,3                    | 130,1                              |
| feritin µg/l (10–291)       | -  | 20,9                    | 78,8                               |
| cholesterol mmol/l (2,9–5)  | -  | 4,89                    | 2,97                               |

TSH – tyreotropin, T4 – tyroxin, fT4 – volný tyroxin, T3 – trijodthyronin, fT3 – volný trijodthyronin, SHBG – sexuální hormony vázající globulin (sex hormone-binding globulin)

**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.

**von Basedow Karl Adolph (1799–1854)** – německý lékař. Vystudoval na univerzitě v Halle, později praktikoval medicínu v Merseburgu. S jeho jménem je spojeno tyreotoxické koma (B. koma), Basedowův oční syndrom a nemoc charakterizovaná „Merseburskou triádou“ – hypertyroidismem, strumou, exoftalmem, tedy choroba, kterou Georg Hirsch nazval Basedowovou nemocí a kterou dnes známe spíše pod jménem Graves-Basedowova choroba.

(zdroj informací: archiv redakce)

prokázána mutace TR-beta receptoru. Výsledky tedy nesvědčily ani pro jednu ze zvažovaných diagnóz.

Jako další možná diagnóza se nabízela FDH. Tuto možnost podporoval dlouhodobý klinický stav pacientky, tj. pacientka jevila známky hypotyreózy (přírůstek hmotnosti, únava) i přes vysoké sérové hladiny tyreoidálních hormonů. Navíc u otce a sestry pacientky jsme následně zjistili obdobný nález extrémně vysokého T4 a fT4 při normálních hladinách TSH. Oba rodinní příslušníci byli klinicky zcela asymptomatictí. Tento nález byl tedy v souladu s autozomálně dominantní dědičností FDH. Elevaci TSH u naší pacientky, která pro tuto diagnózu není typická, lze vysvětlit jako nedostatečnou substituci levothyroxinem po totální tyreoidektomii. Pacientka byla tedy dlouhodobě hypotyreózní, i když laboratorní nálezy vysokého fT4/T4 svědčily pro opak. Diagnózu FDH jsme následně potvrdili ve spolupráci s Ústavem lékařské genetiky I. lékařské fakulty University Karlovy analýzou genu pro albumin. U naší pacientky byla prokázána jedna ze známých mutací asociovaných s FDH – v kodonu 218: CGC za CAC.

Po stanovení diagnózy FDH jsme doporučili postupně zvýšit substituční dávku levothyroxinu na 112 µg denně (tj. přibližně 1,7 µg/kg, což odpovídá obvyklé plné substituci). Při této denní dávce se normalizovala hladina TSH a upravil se klinický stav pacientky – ustoupila únava, pacientka mírně zhubla.

## Diskuse

Výše popsaná kazuistika popisuje jednu z možných příčin hypertyroxinemie s normálním TSH, na kterou je třeba myslet, nedávají-li nám laboratorní výsledky tyreoidálních parametrů obvyklé hodnoty. Jedná se o nejčastější příčinu eutyreózní hypertyroxinemie v bělošské populaci. Suspekce na FDH vychází z nálezů výrazné hypertyroxinemie u jinak asymptomatických jedinců. Při podezření na tuto diagnózu je vhodné otestovat tyreoidální parametry i u rodinných příslušníků a eventuálně doplnit genetické vyšetření k potvrzení mutace genu pro albumin.

U naší pacientky byla celá diagnostika ztížena faktem, že pacientka užívala nedostatečnou substituční dávku levothyroxinu

po totální tyreoidektomii, která způsobila vzestup TSH, který není pro tuto diagnózu typický. Jelikož nemáme k dispozici vstupní výsledky před chirurgickým zákrokem, nemůžeme s jistotou tvrdit, že byla indikace totální tyreoidektomie chybná. Nelze vyloučit, že u pacientky mohla nastat koincidence FDH s tyreopatií, která mohla iniciálně vyvolat „skutečnou“ tyreotoxikózu a suprimovat TSH (např. rozpadová fáze chronické lymfocytární tyreoiditidy, Graves-Basedowova tyreoiditida nebo subakutní tyreoiditida). V takovém případě by nebylo možné FDH identifikovat, naopak výrazně zvýšené hladiny T3, fT3, T4 a fT4 by svědčily pro velmi aktivní tyreotoxikózu. Diagnóza skutečné primární (periferní) tyreotoxikózy je vždy spojena se supresí TSH.

V diferenciální diagnostice FDH je nutné pomyslet na již zmíněné patologie – syndrom familiární rezistence na tyreoidální hormony, centrální hypertyreózu. Zvýšení fT4 může být dále způsobeno užitím substituce krátce před odběrem krve, farmakologicky (estrogeny, amiodaron, opiáty, kortikoidy, ...), v případě výskytu heterofilních protilátek anebo při vrozené poruše transportu T4 přes buněčnou membránu.<sup>5</sup>

Na rozdíl od FDH u syndromu rezistence na tyreoidální hormony i u centrální hypertyreózy bývají v různé intenzitě vyjádřené příznaky tyreotoxikózy. Rezistence na tyreoidální hormony je podobně jako FDH autozomálně dominantně dědičné onemocnění. Způsobuje ho mutace jaderného receptoru TR-beta, která vede k poruše vazby T3 na receptor, následně ke snížení hypotalamo-hypofyzární citlivosti na tyreoidální hormony. Důsledkem je vzestup T3 a T4 při nesuprimovaném TSH. Klinicky se syndrom může projevit strumou a mírnými příznaky tyreotoxikózy v orgánech, které exprimují TR-alfa receptor (srdce, kosti, mozek), tzn. tachykardie, hyperaktivita, urychlené psychomotorické tempo, event. zvýšená osteoresorpce.<sup>5</sup> Naopak tkáně, které exprimují především TR-beta receptor (např. játra), mají relativní deficit tyreoidálních hormonů. Toho lze využít k diagnostice, kdy při supresi vysokými dávkami T3 u pacientů se syndromem rezistence nepozorujeme vzestup SHBG, feritinu a naopak pokles cholesterolu. Terapeuticky lze k ovlivnění tachykardie, třesu a neklidu využít beta-blokátory. Přibližně u 85 % pacientů se syndromem rezistence k tyreoidálním hormonům lze prokázat mutaci TR-beta receptoru, u zbylých jedinců se předpokládají defekty v oblasti koreceptorů.<sup>5</sup>

TSH-secernující adenom bývá většinou patrný při MRI vyšetření hypofýzy, laboratorně nebývá přítomna reakce v TRH testu. Terapií volby je chirurgická resekce selární expanze, eventuálně radioterapie, pokud pacient odmítá nebo není vzhledem k celkovému stavu schopen neurochirurgického výkonu.

## Závěr

FDH je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, způsobující vyšší afinitu sérového albuminu k tyreoidálním hormonům. Jedná se o nejčastější příčinu hypertyroxinemie s normálním TSH. Klinicky bývá zcela asymptomatická a nevyžaduje žádnou terapii. Diagnóza může být potvrzena pomocí genetického vyšetření.

**Literatura**

- 1) Hennemann, G., Docter, R., Krenning, E. P. et al. Raised total thyroxine and free thyroxine index but normal free thyroxine. A serum abnormality due to inherited increased affinity of iodothyronines for serum binding protein. *Lancet* 8117, 1: 639–642, 1979.
- 2) Cartwright, D., O'Shea, P., Rajanayagam, O. et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 55, 5: 1044–1046, 2009.
- 3) Arevalo, G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. *Clin Chem* 37, 8: 1430–1431, 1991.
- 4) Sunthornthevarakul, T., Anqkeow, P., Weiss, R. E. et al. An identical missense mutation in the albumin gene results in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in 8 unrelated families. *Biochem Biophys Res Commun* 202, 2: 781–787, 1994.
- 5) Visser, W. E., van Mullem, A. A., Visser, T. J., Peeters, R. P. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79, 5: 595–605, 2013.

MUDr. Jan Krátký  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U nemocnice 1  
128 08 Praha

**upoutávka**

# Syndrom diabetické nohy

25. listopadu 2016

Autoklub, Opletalova 29, Praha

Pořadatel: Centrum diabetologie IKEM Praha

Akce je pořádána pod záštitou České diabetologické společnosti ČLS JEP a její podiatrické sekce a pod záštitou České chirurgické společnosti ČLS JEP.

Koordinátoři: prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.,  
Centrum diabetologie IKEM, Praha  
doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.,  
Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Organizační zajištění: Galén-Symposion s.r.o.

Informace: <http://sdn.gsymposion.cz>

**Nakladatelství GEUM, stejně jako v minulých letech, připravuje supplementum – sborník příspěvků z tohoto symposia.**



## Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Šestý newsletter přichází na řadu v době, kdy již pomalu dozrívá celá řada „sporů“ vyvolaných nepříznivými výsledky vyúčtování roku 2014 a 2015, jak je jednotlivé zdravotní pojišťovny poskytovatelům předložily. S ohledem na skutečnost, že v celé řadě případů se poskytovatelům ve spolupráci s naší pracovní skupinou podařilo uspět, dovolujeme si Vám některé z těchto případů přiblížit, a to s cílem, abyste i v případě nepříznivého výsledku vyúčtování v příštích letech měli motivaci vznést námitku a na první pohled nepříznivou situaci obrátit ve svůj prospěch.

### NOVÝ POSKYTOVATEL - JINÉ REFERENČNÍ HODNOTY

V době, kdy řada poskytovatelů mění právní formu (z fyzické osoby na osobu právnickou) či prostě vzniká po rozhodnutí osamostatnit se jako úplně nový poskytovatel zdravotních služeb, dochází při vyúčtování v prvních dvou letech fungování takovýchto nových poskytovatelů ke sporům majícím původ v otázce **správného nastavení referenčních hodnot**.

Zdravotní pojišťovny v této věci aplikují příslušné ustanovení úhradové vyhlášky, zpravidla doslovně převzaté do úhradového dodatku, podle kterého **„u poskytovatele, který v referenčním období neexistoval nebo neměl uzavřenou smlouvu se zdravotnicí pojišťovnou... použije zdravotní pojišťovna pro účely výpočtu výsledné hodnoty bodu (resp. od r 2016 průměrné úhrady na jednoho unikátního pojištěnce) hodnoty za referenční období srovnatelných poskytovatelů“**. V 99 % případů však uměle stanovené referenční hodnoty zásadním způsobem neodpovídají dosaženým výsledkům nového poskytovatele.

Byť úhradová vyhláška ani úhradové dodatky neobsahují bližší stanovení toho, kteří poskytovatelé mohou být pro tento účel považováni za srovnatelné, je na místě v případě zásadního rozporu referenční a reálně dosažené hodnoty (co do počtu bodů na 1 unikáta či nové průměrné úhrady na 1 unikáta) vznést námitku týkající se nesrovnatelnosti nastavené referenční hodnoty s konkrétním provozem nového poskytovatele. Pokud je na první pohled zřejmé, že průměrná hodnota (celostátní či regionální průměr) neodpovídá reálným výsledkům nového poskytovatele, je třeba námitku odůvodnit konkrétními rozdíly, které nový poskytovatel oproti statistickému průměru poskytovatelů vykazuje.

V první řadě půjde o specifika kmene pojištěnců, o které poskytovatel pečuje, zejména o určení mimořádně nákladných pojištěnců a event. jejich množství v poměru k celému pojistnému kmenu. Dále se bude jednat o skutečnost, že nový poskytovatel v prvním roce nutně ve větší míře vykazuje nákladná komplexní vyšetření a další výkony nezbytné pro seznámení se s detailním zdravotním stavem pacienta a pro správné nastavení účinné léčby, čímž se jistě liší od poskytovatelů, kteří o své pacienty

již kontinuálně pečují. V daném případě je tak naprosto relevantní požadavek na nalezení referenčních hodnot od skutečně srovnatelných poskytovatelů, kdy jedním z logických (a ve vztahu k ostatním poskytovatelům i spravedlivých) řešení je požadavek, aby **jako referenční hodnoty** byly novému poskytovateli stanoveny **jeho vlastní hodnoty**, kterých dosáhl po zahájení činnosti (například hodnoty z prvního pololetí či z prvního roku působení). Tím dle našeho názoru dochází k naplnění principu rovnosti mezi poskytovateli, kdy všichni „staří“ poskytovatelé jsou také srovnáváni se svými vlastními výsledky, týkajícími se „jejich“ souboru pacientů.

Je jisté dobrou zprávou, že v konkrétních případech vyúčtování roku 2015 zdravotní pojišťovny, kde byl tento požadavek vznesen (konkrétně VZP), na tuto argumentaci reflektovaly a takto postiženým poskytovatelům jako referenční hodnoty stanovily jejich vlastní výsledky za první ucelené období fungování jejich ordinací.

Je však třeba počítat s tím, že pozitivní závěr nepřichází hned po první námitce, tuto je třeba opakovat a kvalitně odůvodnit.

### NAVÝŠENÍ ÚHRADY V ROCE 2014 - ODŮVODNĚNÍ PÉČE

Již na konci roku 2013 jsme Vás informovali o významné novince v úhradách zdravotních služeb, která byla součástí úhradové vyhlášky pro rok 2014. Nakonec se však bohužel pro nás ukázalo, že tato novinka, pro ambulantní speciality jednoznačně příznivá, byla omezena pouze právě na tento jeden rok. Její tvůrce se pravděpodobně zalekl dopadu, kterého by mohla mít na účty zdravotních pojištěnců.

V čem tedy spočívala její troufalost?

V možnosti až plné úhrady zdravotní péče, kterou poskytovatel vynaložil nad rámec průměru referenčního období.

Jaký byl postup?

Slovy vyhlášky řečeno, v případě **odůvodnění nezbytnosti poskytnutí hrazených služeb pojištěncům, na které poskytovatel vykázal více bodů, než byl jeho referenční průměr v roce 2012 na jednoho unikátního pojištěnce, na jejichž základě došlo v roce 2014 k překročení referenčního průměrného počtu bodů na jednoho unikátního pojištěnce, nebyly tyto body započítány do výpočtového vzorce a tím byla pojišťovna povinna navýšit celkovou hodnotu bodu**.

Jednalo se tedy o princip, který by měl být v rámci úhrady zdravotních služeb naprosto standardním nástrojem při poskytování zdravotních služeb lege artis, kdy je péče poskytována s ohledem na individuální zdravotní stav konkrétního pacienta - pojištěnce.

S ohledem na to, že financování zdravotních služeb se však bohužel neodvíjí od kvality

poskytnutých služeb, ale je pouze jakýmsi matematickým hlídačem průměru úhrady ve zdravotnictví, vybočoval tento nástroj z takových parametrů a jako takový byl nežádoucí a tedy pro další roky byl zrušen bez náhrady.

Jak jsme jej společně pro rok 2014 aplikovali?

S ohledem na to, že většina zdravotních pojišťoven (vyjma OZP) tuto úhradovou variantu přenesla i do úhradových vyhlášek, byli jsme potěšeni možností navýšení úhrady a od seznámení se s vyhláškou a dodatky jsme Vás nabádali k jejímu využití. Po ukončení roku 2014 jsme se společně scházeli nad jednotlivými případy a jednoduchým postupem usilovali o Váš právní nárok. Nejdříve předcházela žádost o poskytnutí sestav jednotlivých výkonů za hodnocení a referenční období, poté matematické určení počtu bodů, které bylo nezbytné odůvodnit pro navýšení celkové hodnoty bodu, následně proběhla identifikace konkrétních pacientů a hlavním bodem bylo odůvodnění nezbytnosti poskytnutí hrazených služeb u konkrétních pojištěnců. Princip zvláštní v tom, že jsme museli prokazovat odůvodněnost poskytnuté péče, aniž by ji někdo předtím anebo potom zpochybnil...

Jak reagovaly pojišťovny?

Naše **úspěšnost** u těch z Vás, kteří se na nás obrátili, **byla velká**, vlastně stoprocentní. Byla zde však jediná výjimka a tou byla překvapivě VZP. Ačkoliv i ona měla tento princip zapracován ve svých uzavřených dodatcích, připravená odvolání zamítala a dále zamítá. Od prvních námitek jsme přešli ke druhým a následně i ke smířčím řízením, abychom se pokusili náš nárok obhájit, bohužel však nejsme v našem snažení úspěšní, jelikož jedna ze smluvních stran se rozhodla neplnit své závazky a využít svého silnějšího postavení, což nás velice mrzí.

Jaká je prognóza tohoto nástroje?

Samozřejmě bychom si velice přáli, aby podobné procesní nástroje, které mohou přispět k navýšení úhrady za důvodně vynaloženou péči a částečně odstranit alespoň některé nevýhody a nedostatky úhradového systému, tvořily součást budoucích úhradových mechanismů a jistot při poskytování zdravotních služeb a určitě budeme dále nejen doufat, že se tak stane, ale zejména vyvíjet společnou aktivitu, abychom takového cíle dosáhli.

Neváhejte se na nás kdykoliv obrátit na níže uvedené kontakty.

S úctou a pozdravem.

Pracovní skupina OSDA  
[pracovni.skupina@dacr.net](mailto:pracovni.skupina@dacr.net)

**Vážené kolegyně, vážení kolegové,**

v rámci našeho tradičního letního dvojčísla bychom si dovolili věnovat se tématu, které je během roku trochu upozaděno ve vztahu k úhradovým mechanismům, regulacím, vyúčtování a dalším překážkám, které musíme společně překonávat a to nejen v rámci olympijského roku, ale stále. Nicméně i naše dnešní téma je důležité, proto si dovoluujeme využít trochu letního oddechu a blíže si jej přiblížit na těchto stránkách.

## JAK ZAJISTIT ORDINACI SPRÁVNÝM POJIŠTĚNÍM – POVINNÁ POJIŠTĚNÍ, NADSTANDARDNÍ POJIŠTĚNÍ

Dle aktuálních nabídek jednotlivých pojišťoven v České republice, které se ucházejí o přízeň širokého spektra klientů a mezi nimi i poskytovatelů zdravotních služeb, mohou poskytovatelé využít pojištění nemovitých objektů (budov a jejich součástí), movitých předmětů – vybavení ordinace (nábytku, zásob léků, přístrojů atd.), skla (oken, vitrín, světelných reklam atd.), peněz a cenin při přepravě, zisku a nákladů v případě přerušení provozu (přerušení provozu při nemoci, úrazu, karanténě, živelní škodě na majetku či odcizení) nebo odpovědnosti za újmu (vyplývající z provozu ordinace, včetně odpovědnosti za újmu vyplývající z vlastnictví nemovitosti, odpovědnosti za újmu na odložených věcech zaměstnanců nebo pacientů, na předmětech převzatých a užívaných, náklady zdravotní pojišťovny a orgánu nemocenského pojištění). Co z toho je pro poskytovatele skutečně vhodné, resp. dokonce nezbytné?

Na problematiku pojištění v ordinaci je možné se dívat z více úhlů. Bráno pohledem „civilním“, na který jsme zvyklí i ze svých domácností, se bude jednat o pojištění ordinace a zejména jejího vybavení proti škodám způsobeným jak živly, tak působením, ať již zaviněným či nezaviněným, ze strany třetích osob. Touto formou pojištění, kterou můžeme sjednotit pod pojem pojištění majetku, a kterou považujeme za významnou, se budeme blíže zabývat v následující části našeho textu. Dalším možným pohledem je pojištění příjmů v situaci, kdy se poskytovatel, zpravidla z důvodů zdravotních, ale často i jiných, stane práce nezpůsobilým, což však v praxi nebývá reflektováno z hlediska nutnosti kontinuálního hrazení pravidelných výdajů spojených s provozem ambulance, jakož i výdajů soukromého rázu. I to je však problematika, která není z hlediska provozování ordinace specifická či jinak řečeno, klíčová. **Za nejvýznamnější oblast ve smyslu obecného pojetí pojištění ordinace považujeme pojištění (profesní) odpovědnosti poskytovatele za škody či jinak řešeno újmy na právech třetích osob, které byly způsobeny v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb pacientům.**

**Je skutečností, že v současnosti narůstá četnost soudních sporů mezi pacienty a poskytovateli zdravotních služeb, týkajících se především žalob o náhradu škody a náhradu nemajetkové újmy, žalob na ochranu osobnosti, stejně jako žalob z důvodů nedostatku informací či nedostatečného informovaného souhlasu.**

Zákon č. 89/2012 Sb., (nový) občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů (dále též jen „občanský zákoník“) stanoví, že při újmě na přirozených právech člověka ve smyslu ustanovení § 2956 občanského zákoníku je škůdce povinen **odčinit škodu i nemajetkovou újmu, kterou svým jednáním způsobil;** jako nemajetkovou újmu odčinit i způsobené duševní útrapy. **Zákonný rámec pro poskytování náhrady ve vztahu ke zdravotním následkům nemateriální povahy je obsažen v § 2958 občanského zákoníku, podle kterého při ublížení na zdraví (ve sféře zdravotnictví zpravidla neúmyslném) odčinit škůdce újmu poškozeného peněžitou náhradou, vyvažující plně vytrpěné bolesti a další nemajetkové újmy, jako kupříkladu ztížení společenského uplatnění. Pevná výše náhrad pro konkrétní případy není dnes v žádném právním předpise stanovena, měla by se vždy určit podle zásad slušnosti, přičemž je ponechán značný prostor pro úvahu soudu. V souvislosti s přijetím nového občanského zákoníku byla zrušena vyhláška č. 440/2001 Sb., o odškodnění bolesti a ztížení společenského uplatnění (dále jen „vyhláška“) s odůvodněním, že soudní praxe by se měla oprostít od striktních limitů, které nemohou reflektovat rozmanitosti konkrétních případů, u nichž se náhrada způsobené újmy řeší. Pro postup při odškodnění bolesti a ztížení společenského uplatnění dle ust. § 2958 občanského zákoníku, které je vystavěno na zásadě plného odčinění nemajetkových újem na zdraví, resp. na určení výše náhrady podle zásady slušnosti, však vypracoval Nejvyšší soud ČR ve spolupráci s odbornou veřejností Metodiku pro odškodňování nemajetkových újem. Tato Metodika nemá a nemůže mít závazný charakter, je však pomocnou k naplnění zásady slušnosti ve smyslu § 2958 občanského zákoníku. Nejvyšší soud všem obecným soudům, které náhrady škody řeší „v první linii“, doporučuje, aby ji při rozhodování ve sporech o náhradu za bolest a ztížení společenského uplatnění podle § 2958 občanského zákoníku využívaly a v rozhodnutích zdůvodnily svůj postup podle pravidel v ní stanovených. Jak z hlediska zajištění odborného přístupu k rozhodování ve věcech odškodnění bolesti, tak s ohledem na požadavky obsažené v ust. § 13 občanského zákoníku, dle kterého každý, kdo se domáhá právní ochrany, může důvodně očekávat, že jeho právní případ bude rozhodnut obdobně jako jiný právní případ, který již byl rozhodnut a který se s jeho právním případem shoduje v podstatných znacích, příp. byl-li právní případ rozhodnut jinak, má každý,**

kdo se domáhá právní ochrany, právo na předsvědčivé vysvětlení důvodu této odchylky, lze využít dosavadní zkušenosti z aplikace vyhlášky.<sup>1</sup>

Co z právě uvedeného pro poskytovatele vyplývá? Přinejmenším to, že horní hranice náhrady škody přiznané v konkrétním případě soudem, je opět o něco více „otevřená“ a lze tak předpokládat, že přisouzené částky z titulu náhrady škody budou nadále růst.

S ohledem na shora uvedené je pro ochranu poskytovatele zdravotních služeb klíčová **otázka vhodného a především spolehlivého pojištění odpovědnosti za škodu** způsobenou v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb.

Jelikož se poskytování zdravotních služeb dotýká lidského života a zdraví, **povinnost uzavřít pojistnou smlouvu o pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb, a to v rozsahu, v jakém lze rozumně předpokládat, že by poskytovatele zdravotních služeb mohla taková odpovědnost postihnout, poskytovateli ukládá** ust. § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., **zákon o zdravotních službách**, ve znění pozdějších předpisů. Pojištění musí trvat po celou dobu poskytování zdravotních služeb a kopii pojistné smlouvy je poskytovatel povinen zaslat příslušnému správnímu orgánu nejpozději do 15 dnů ode dne zahájení poskytování zdravotních služeb.

Důležitějším tématem, než samotná výše limitu pojistného plnění, by pro poskytovatele měl být předně **výběr** takového **pojistitele a takového pojistného produktu**, u kterého bude možné konstatovat, že nabídnuté **pojistné podmínky nejsou pro poskytovatele rizikovými** a nezakládají důvodnou pochybnost o tom, že v případě vzniku pojistné události pojišťovna neposkytne pojistné plnění s odkazem na (zpravidla dobře ukrytou) výluku obsaženou ve složitých pojistných podmínkách, či dalších souvisejících dokumentech, které podpisem pojistné smlouvy poskytovatel svým prohlášením v rámci pojistné smlouvy obsaženým akceptoval. V této souvislosti lze nabídnout univerzální doporučení spočívající v tom, že poskytovatel by neměl uzavírat pojistnou smlouvu, jejímuž obsahu nerozumí či jejíž obsah je tak rozsáhlý a nepřehledný, že se v něm nedá jednoduše orientovat. Je třeba mít na paměti, že uzavření pojistné smlouvy je výrazem vůle dvou rovnoprávných a v době podpisu smlouvy i stejně „silných“ stran, kdy ani jedna strana nemůže druhou stranu nutit k uzavření smlouvy za nevýhodných podmínek. Proto doporučujeme v takovém okamžiku využít pojistného makléře, kterému důvěřujete, případně, obrátit se na právníka, který by měl být schopen riziková místa v návrhu pojistné smlouvy odhalit. Pro lékaře je dále k dispozici podpora jejich stavovské organizace – České lékařské komory, která nabízí podporu při uzavření pojistné

<sup>1</sup> Příloha 1. vyhlášky byla podrobena revizi odborných lékařských společností a s přihlédnutím k jejich doporučením byl vypracován nový přehled bodového ohodnocení bolesti, který nastavuje pozměněné proporce mezi jednotlivými bolestivými stavy.

smlouvy s pojišťovnou, která své pojistné podmínky co nejvíce přizpůsobila požadavku lékařského stavu.

**Co se týká částky, na kterou rizika vyplývající z odpovědnosti poskytovatele pojistit, zde platí, že limit pojistného plnění nelze paušalizovat, vždy záleží na příslušné specializaci poskytovatele, míře a objemu poskytovaných zdravotních služeb.** Zcela jistě větší „okamžitá“ rizika budou spojena s invazivními obory, které představují přímý aktivní zásah poskytovatele do organismu pacienta. V takovém případě škodní událost a příčinná souvislost mezi jednáním poskytovatele a vzniklou újmou bude víceméně zřejmá a tedy i podmínky poškozeného své nároky s úspěchem uplatnit u soudu budou lepší. Na druhou stranu i neinvazivní obory, u kterých vznik škody bude souviset primárně s „opomenutím“ či spíše obecněji s neposkytnutím adekvátní zdravotní služby, případně s chybnou diagnózou či indikací nesprávného léčebného postupu (či preskripce), jsou rizikem vzniku škody dotčeny a je třeba s takovou situací počítat. Přistoupíme-li k diskusi o konkrétní výši pojistného plnění, na které pojistnou smlouvu uzavřít, dovolíme si s výhradou nezbytné individualizace obor od oboru konstatovat, že **pojištění menší než ve výši kolem 5-ti milionů korun je na místě vyhodnotit jako nedostatečné až rizikové.** Kolik je však ta správná výše pojistky pro praxi konkrétního lékaře bude vždy těžké odhadnout; lepší podmínky pro toto rozhodování nastanou až poté, kdy budeme disponovat bohatší rozhodovací praxí soudů aplikujících novou právní úpravu v této oblasti.

Bude-li mít poskytovatel uzavřenu adekvátní pojistnou smlouvu, může pak naplnění jejího účelu zabránit i nesprávné jednání poskytovatele v okamžiku, kdy ke vzniku pojistné události dojde a je tak na místě očekávat úhradu vzniklé újmy z uzavřené pojistky. V té souvislosti je třeba mít na paměti případné právo pojišťovny odmítnout pojistné plnění. Může se tak stát v případě, že pojištěný bez předchozího souhlasu pojišťovny uzná, ať už výslovně či mlčky, svoji odpovědnost, anebo v případě, že opomene pojišťovně vzniklou pojistnou událost ohlásit. Doporučuje se, aby zamýšlené mimosoudní vyrovnání s poškozeným proběhlo za přítomnosti pojistitele, který by uzavření takové dohody stvrdil svým podpisem. Poskytovatel bude mít následně jistotu, že náhrada škody bude uhrazena z uzavřené pojistky.

I na tato rizika je tak třeba pamatovat.

## POJIŠTĚNÍ MAJETKU

**Jednou z povinností poskytovatele zdravotních služeb při podání žádosti o udělení oprávnění k poskytování zdravotních služeb příslušným krajským úřadem, je disponovat ordinací vybavenou odpovídajícími**

**prostředky zdravotnické techniky, nábytkem a dalším majetkem v souladu s hygienickými, věcnými a technickým požadavky, vyplývajícími především z vyhlášky Ministerstva zdravotnictví České republiky č. 306/2012 Sb., o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče, a vyhlášky č. 92/2012 Sb., o požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče, ve znění pozdějších předpisů.**

Mezi majetek poskytovatele zdravotních služeb se tak vedle případného nemovitého majetku (vlastní ordinace – nebytový prostor) řadí vybavení ordinace, zásoby a materiál potřebný ke každodennímu poskytování zdravotních služeb, léky pro akutní pomoc, kancelářský materiál, ale také počítače, tiskárny, automobil, software pro vedení dokumentace a zpracování laboratorních výsledků, jakož i další movitý majetek.

**Účelem pojištění majetku je ochrana majetku před nepředvídatelnými událostmi, což je velmi důležité právě v případě majetku poskytovatele zdravotních služeb, který je zpravidla z většiny tvořen finančně nákladným a technologicky náročným přístrojovým vybavením, a měl by proto být pokryt vhodným a spolehlivým pojištěním.** Důležitá je správná volba nejen pojistného produktu, ale také vhodného spektra a nastavení krytí pojistných rizik, rozsahu a limitů plnění u asistenčních služeb a v případě pojištění majetku také výše pojistné částky, která by měla být aktualizována podle nárůstu či poklesu hodnoty pojištěného majetku, a volba spoluúčasti.

Pojištění majetku poskytovatele zdravotních služeb lze zpravidla sjednat na tuto pojistná nebezpečí:

- poškození či zničení věcí živelní událostí - požár, výbuch, úder blesku, zřícení letadla, aerodynamický třesk, pád předmětu, náraz dopravního prostředku, působení kouře, povodeň, záplava, vichřice, krupobití, tíha sněhu, námrazy, sesuv půdy, zřícení skal, zeminy nebo laviny, zemětřesení, kapalina unikající z vodovodních zařízení;
- odcizení krádeží s překonáním překážky nebo loupeží, vandalismu, tj. úmyslného poškození nebo zničení věci;
- rozbití skla včetně snímačů zabezpečovacího zařízení, fólií, nápisů z jakékoliv příčiny;
- poškození nebo zničení elektronického či strojního zařízení z jakékoliv příčiny;
- odcizení přepravovaných vlastních peněz a cenin při loupežném přepadení nebo dopravní nehodě;
- přerušování provozu ordinace - z důvodu buď pracovní neschopnosti lékaře, nařízené karantény nebo živelní škody či odcizení.

Lze zcela jistě doporučit uzavření pojistné smlouvy pokrývající všechna zmíněná rizika, samozřejmě s přihlédnutím ke konkrétním podmínkám na místě, kde se pojištěný majetek nachází.

Z hlediska právní úpravy, tato vyplývá zejména z ustanovení §§ 2849 až 2855 občanského zákoníku. Za zmínku stojí úprava ust. § 2850 občanského zákoníku, dle kterého, je-li matek pojištěn jako soubor věcí (například vybavení ordinace), vztahuje se pojistná částka (horní limit pojistného plnění) k celému takovému souboru, eventuální škody na jednotlivých věcech tvořících pojištěný soubor, přesahující limit platný pro celý soubor, proto nebudou kryty; při uzavírání pojistky je tak třeba toto riziko vzít v potaz. V souladu s ust. § 2851 občanského zákoníku pak platí, že v případě škodní události na majetku je třeba se zdržet oprav či odstraňování škod až do vyjádření souhlasu pojišťovny, případně do uplynutí doby sjednané v pojistné smlouvě, a není-li taková doba sjednána, do uplynutí doby přiměřené okolnostem případu; to neplatí v případě, kdy odstranění škody je nezbytné s ohledem na bezpečnost či ochranu zdraví apod. Zákon dále v ust. §§ 2853 a 2854 řeší otázku tzv. přepojištění či podpojištění majetku - v případě přepojištění, kdy pojistná částka převyšuje reálnou hodnotu majetku, lze doporučit úpravu pojistky tak, aby pojistná částka odpovídala hodnotě reálné, to samozřejmě při současném snížení pojistného (jde zejména o situace, kdy nákladné přístroje svým opotřebením ztrácejí na hodnotě a je tak zbytečné hradit pojistné ve výši, která neodpovídá možné výši pojistného plnění). V případě podpojištění, tedy v situaci, kdy pojistná částka je nižší než pojistná (reálná) hodnota pojištěného majetku, zákonodárce sankcionuje pojištěného, který na takovou situaci nereaguje, tím, že stanovuje snížení pojistného plnění ve stejném poměru, v jakém je reálná hodnota majetku k pojistné částce; smluvní strany se však mohou dohodnout, že se tato „sankce“ nepoužije.

**Z výše uvedeného je patrné, že poskytovatel by měl věnovat vždy velkou pozornost tomu, jaké pojistné částky a jaká pravidla pro jejich výplatu pojišťovny nabízejí a nespokojit se s prvním návrhem pojistné smlouvy, který může být v souladu s platnou právní úpravou, ale nemusí již být výhodný pro konkrétního poskytovatele.**

Děkujeme Vám za Vaši přízeň a přejeme Vám krásné letní měsíce.

S úctou a pozdravem.

Pracovní skupina OSDA  
[pracovni.skupina@dacr.net](mailto:pracovni.skupina@dacr.net)