

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 3

Ročník 15

2017





O bezmoci bezmocných aneb cesta České pošty od socialismu k socialismu

Většina základních principů fungování společnosti a potažmo ekonomiky je ve své podstatě jednoduchá. Moje životní i pracovní zkušenost mi říká, že pokud nějaký ekonomický guru tvrdí něco jiného, je to většinou šíbr a podvodník. Také se domnívám, že tyto principy jsou shodné pro všechny typy ekonomických a společenských zřízení.

Není na tom nic divného. Vycházejí totiž z podstaty naší lidské povahy a ta se během jednoho statisíce let naší existence vcelku nezměnila. Podstata naší sobeckosti ale i altruismu, konzumu i potřeby transcendence je stále táž. Nabývá jen jiných forem. Stačí chápat, jak uvažuje člověk, jaké jsou jeho potřeby a odvodíte, jak funguje společnost. Z lidových přísloví, které jsou koncentrovanou zkušeností našich předků, byste dokázali sestavit velmi zdatnou učebnici marketingu.

Ryba smrdí od hlavy. Transformováno do marketingové poučky, vedení firmy či podniku vytváří základní podmínky pro její fungování, nastavuje pravidla uvnitř firmy i komunikace navenek, stanovuje její motivační i hodnotové systémy atd. Není možné, aby firmu vedl neschopný a nekompetentní management a zaměstnanci přesto dlouhodobě odváděli dobrou práci. Všechny systémy mají přirozenou tendenci přejít do stavu s nejnižší mírou uspořádanosti a to platí i pro naši práci. Nebudu-li mít podmínky, motivaci, důvod a cíl pracovat dobře, bude má práce podle toho vypadat.

Česká pošta je takovou rybou. Poměrně pravidelně o ní píšu ve svých úvodnících. Vždy když míra smradu doléhající ke mně z některé pobočky příliš zvedá můj žaludek. Nakladatelství totiž musí ze své podstaty podávat spoustu zásilek a Česká pošta má poštovní výhradu. Nevíte-li co je poštovní výhrada, je to státem daný monopol na některé služby, kupř. doručování dopisů. Díky tomuto monopolu žije Česká pošta stále ještě v socialismu. Žádná konkurence, žádný tlak na zlepšení. Když nestačí peníze na provoz, zvednou se ceny poštovního a jede se dál. Může se vám to nelíbit, můžete proti tomu protestovat, ale to je asi tak vše, co s tím můžete dělat. Váš dopis vám nikdo jiný neodnese.

Pravidelně upozorňuji vás předplatitele našich časopisů, abyste se nám ozvali, pokud vám výtisk časopisu v pravidelný čas nepřijde. Pošleme vám zdarma náhradní, a stejně jako blesk neuhodí dvakrát do stejného místa, je velká šance, že napodruhé už jej pošťáci nezašantročí. Dopisy se prostě v útrokách České pošty ztrácejí. Je to k naší škodě, ale vůči socialistickému fungování tohoto podniku jsme bezmocní.

Poslední dobou se setkáváme i s dalším velkým nešvarem, na který bych rád upozornil. Pokud pošta poškodí balíček, poměrně často se nenamáhá jej doručovat ani oznamovat adresátovi, ale ani jej vrátit odesílateli ihned, jak to zjistí. Uloží poškozený balík ve svém depu a po čase (někdy dost značném) jej pak vrátí s tím, že si oznámený balíček adresát nevyzvedl. Adresát o ničem pochopitelně neví a čeká na svůj balík a my také nemáme žádnou zprávu, že by se dělo něco špatného. Je to velký pocit bezmoci, ale ani s tímto nejsme schopni nic udělat. Opakovaně jsme si stěžovali a reklamovali neoznamování uložených balíků a dopisů, ale efektivita takového počínání je asi tak velká, jako bychom své stížnosti volali z okna. Mějte tedy prosím na paměti, pokud z našeho e-shopu objednáte knihu, obvykle ji expedujeme do jednoho, maximálně dvou dnů. Pokud vám nepřijde do týdne či deseti dnů, určitě se nám ozvěte – nejspíše to znamená, že jej spolkló smrduté břicho České pošty a budeme vám muset poslat náhradní výtisk.

Každý někdy udělá chybu, jistě i my. Pokud se to stane, budeme vám vděční za vaše upozornění. Pokusíme se poučit a polepšit.

S přáním hezkého podzimu

Karel Vízner
šéfredaktor



Editorial	1
Tomáš Vařeka Diabetes, hepatopatie, obezita – jaký zvolit přístup?	5
Kateřina Urbancová Výborný efekt kombinační inzulínové terapie Toujeo 300 U/ml a Apidra 100 U/ml při intenzifikaci inzulínového režimu	8
Empagliflozin a kardio-renální protektivita u diabetiků	11
Dana Burdová Jednodušším režimem k lepší kompenzaci	12
Blanka Radová Zkušenost s časným nasazením kombinované fixní terapie degludek/liraglutid u pacienta s diabetes mellitus 2. typu	17
Petr Maule Fixní kombinace dlouze působícího inzulínu a analoga GLP-1 – nová šance před intenzifikovaným inzulínovým režimem?	20
Lenka Džmurová Významný přínos léčby fixní kombinací inzulínu degludek a GLP-1 agonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy) s neočekávaně překvapivým efektem na neuropatii	23
Alice Sychrová Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou – 1. část	25
Karolína Hlavatá Výživa při onemocnění ledvin – 1. díl	30
<i>Kapitoly z historie</i> Josef Švejnoha Michel Eugene Chevreul	36
Newsletter OSDA	38
<i>Endokrinologie</i> Petra Zemanová, Josef Kaláb, Jiří Votruba, Jiří Homolka Vzácná příčina sekundárního Cushingova syndromu	39
Zdeňka Límanová Komentář k článku Primární lymfom štítné žlázy autorů Lásková, M., Kreze jr., A., Poura, M. et al.	44

Diabetes, hepatopatie, obezita – jaký zvolit přístup?



Tomáš Vařeka

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

Souhrn:

Kazuistika popisuje užití koncentrovaného inzulínu glargin v léčbě obézní diabetičky s hepatopatií. Při léčbě obézních pacientů s diabetem máme na výběr z poměrně široké palety antidiabetických preparátů, mnohem složitější je ale situace u nemocných s hepatopatií. Nejčastějším důvodem chronických hepatopatií v našich podmínkách je abúzus alkoholu.

Summary:

Diabetes, hepatopathy, and obesity – which approach should be chosen?

The case report describes the use of concentrated insulin glargine in the treatment of an obese female patient with diabetes mellitus and hepatopathy. We have quite wide-ranging therapeutic options from different anti-diabetic agents in obese patients, but these are significantly reduced in patients with hepatopathy. The most common cause of a chronic hepatopathy is the alcohol abuse in our environment.

Vařeka, T. Diabetes, hepatopatie, obezita – jaký zvolit přístup? Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 5–7, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- hepatopatie
- inzulín glargin 300 U/ml

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- hepatopathy
- insulin glargine 300 U/mL

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu a obezita jsou časté nálezy v našich ambulancích, určité procento pacientů má rovněž přidružené další metabolické komplikace, kdy jsme v léčbě DM limitováni v možnosti užití hypoglykemizující léčby. Mezi tyto komplikace patří i hepatopatie. Nejen primární hepatopatie jako hemochromatóza, Wilsonova choroba, primární biliární cirhóza či sklerózující cholangitida a další, ale častěji se jedná o hepatopatie v důsledku metabolických komplikací DM (např. steatóza či *steatohepatitis* – NASH) nebo hepatopatie toxo-nutritivní etiologie při abúzu alkoholu či jiných návykových látek.

Kazuistika

Předkládáme kazuistiku 70leté diabetičky 2. typu (diagnóza DM asi 6 let), před příchodem do naší ambulance byla léčena u praktického lékaře metforminem 2x850 mg a glimepiridem 1x denně (sílu preparátu pacientka neznala). V manifestaci DM pacientka uváděla významný stresový faktor – vyhoření bytu, pacientka byla celkově značně psychastenická, aktuálně v důchodu, bydlela v domově důchodců, dříve byla známou filmovou herečkou. V rodině se vyskytoval DM u matky a nově byl též zjištěn u bratra. Pacientka stále kouřila („hřích herectví“), uváděla cca 5 cigaret denně, alkohol nyní negovala, v minulosti abúzus přiznávala. Z dalších onemocnění byla významná arteriální hypertenze s velmi kolísavými hodnotami, řešeno na specializovaném pracovišti (a posléze vytitrována léčba kombinovaným preparátem ACE inhibitoru, blokátoru kalciového

kanálu a diuretika), smíšená hyperlipidemie léčená rosuvastatinem (20 mg), hepatopatie – hepatomegalie + steatóza jater dle ultrasonografie (USG), vícečetná cholecystolitíáza (dle USG), v mládí prodělala infekční hepatitidu.

V objektivním nálezu byla dominující gynoidní obezita (pas 106 cm, boky 116 cm, BMI 33,5 kg/m², hmotnost 93,9 kg), subdepressivní ladění, oběhově byla pacientka kompenzovaná.

Do naší ambulance se dostala v červnu 2015 poté, co se svým přítelem – diabetikem (který je sledován u mne v ambulanci) probírala své „divné“ stavy provázené točením hlavy a celkovou slabostí, na které nejlépe zabere, když se nají, ale při špatné znalosti své choroby tyto stavy nedávala do souvislosti s léčbou DM. Přítel zapůjčil glukometr a nálezem byl častý výskyt hypoglykemií pod 4,0 mmol/l v různých fázích dne (3,2–3,5 mmol/l), provázený naopak vzestupy po najedení (opakovaně přes 10 mmol/l). Pacientce též velmi vadil nárůst tělesné hmotnosti. Těžkou hypoglykemií s nutností pomoci druhé osoby neměla. Pacientka byla vyšetřena v naší ambulanci. Ve vstupních laboratorních parametrech byla dominující hepatopatie – bilirubin 7,1 μmol/l, ALT 0,82 μkat/l, AST 0,73 μkat/l, GGT 8,61 μkat/l, ALP 2,04 μkat/l, parametry glukózového me-

Wilson Samuel Alexander Kinnier (1878–1937) – britský neurolog. V r. 1912 byl oceněn za rozsáhlou práci o progresivní lentikulární degeneraci. Po něm pojmenovaná Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace) vzniká v důsledku poruchy metabolismu mědi, nejčastěji se projevuje neurologickým a jaterním poškozením.

(zdroj informací: archiv redakce)

tabolismu byly celkem příznivé – glykemie nalačno 6,0 mmol/l a glykovaný hemoglobin HbA_{1c} 38,0 mmol/mol (nízká hodnota byla pravděpodobně vlivem častých hypoglykemií), lipidogram při užívání rosuvastatinu byl v doporučených mezích (celkový cholesterol (TC) 3,6 mmol/l, triglyceridy (TAG) 1,1 mmol/l, HDL-cholesterol 1,7 mmol/l, LDL-cholesterol výpočet 1,3 mmol/l), renální parametry v mezích, v moči bez glykosurie či albuminurie.

Po zhodnocení nálezů a celkového stavu byla provedena korekce léčby – jako první krok byl vysazen glimepirid (a u obézní diabetičky ponechán pouze metformin ve stávající dávce 2x850 mg), pacientka byla vybavena glukometrem a edukována o self-monitoringu: sledování denních profilů + změření se při známém „divném“ stavu. Provedena byla též edukace o diabetické dietě se zdůrazněním pravidelného příjmu (adekvátní) stravy a vyloučení alkoholických nápojů (i vzhledem k typickému charakteru elevace jaterních testů (JT) s převahou GGT zvažována toxonutritivní etiologie).

Při telefonické konzultaci domácích měření byly zjištěny celkem příznivé výsledky glykemie nalačno (5,5–6,9 mmol/l), ale docházelo ke vzestupům po jídle (6,8–11,6 mmol/l), pacientka se ale měřila poměrně brzo po jídlech (cca 1 hodinu); hypoglykemie se nevyskytovaly, léčba byla ponechána stejná.

Na fyzickou kontrolu se pacientka dostavila za tři měsíce v září, v mezidobí byla upravena léčba hypertenze (s velmi dobrým efektem, TK 120/70 mmHg), na kardiologii byl vzhledem k elevaci JT vysazen statin (pro možný podíl na hepatopatii) a byla provedena laparoskopická cholecystektomie (červenec 2015) pro známou cholecystolitíazu. Pacientka upravila jídelníček, cíleně hubla (jedla zeleninu – zejména rajčata, okurky), zcela vynechala sladké, došlo k poklesu hmotnosti k 90 kg. Stále ale kouřila (nyní až 15 cigaret denně), na cílené dotazy stran konzumace alkoholu sdělovala, že tvrdý alkohol nepije vůbec, zcela zřídka si dopřeje trochu bílého vína. Self-monitoring byl bez hypoglykemií (viz tabulka 1).

Tab. 1: Self-monitoring glykemie (září 2015)

glykemie (mmol/l)						
nalačno	2 hod. po snídani	před obědem	po obědě	před večeří	2 hod. po večeří	v noci
5,5–9,3	7,8–10,9	6,1–10,4	neměřila	5,7–13,2	7,3–11,7	6,2–10,7

Ovšem další laboratorní vyšetření ukázalo podstatné zhoršení – jak JT (bilirubin 8,3 μmol/l, ALT 1,3 μkat/l, AST 0,96 μkat/l, GGT 9,2 μkat/l, ALP 2,0 μkat/l), tak i lipidů (TC 6,24 mmol/l, TAG 1,94 mmol/l, HDL-cholesterol 2,03 mmol/l, LDL-cholesterol výpočet 3,3 mmol/l) – což ale bylo při vysazení statinu očekávané. Rovněž ale došlo ke zhoršení parametrů renálních (urea 13,2 mmol/l, kreatinin 136 μmol/l, kyselina močová 516 μmol/l) i zhoršení kompenzace diabetu – glykemie nalačno 9,1 mmol/l a HbA_{1c} 54,0 mmol/mol. Při zhoršení renálních parametrů (odhad glomerulární filtrace (GFR) podle rovnice MDRD byl 0,75 ml/s) je relativní kontraindikace podávání metforminu, proto byl z medikace vysazen. Nově byl předepsán linagliptin v dávce 5 mg denně, k tomu nasazen i bazální inzulin (i vzhledem k elevaci glykemií nalačno a zhorše-

ným renálním parametrem i JT). Vzhledem k anamnéze předchozích hypoglykemií, které pacientka špatně tolerovala i psychicky, jsem zvolil nový inzulin glargin 300 U/ml, u kterého je prokázáno výrazně nižší riziko hypoglykemií než u glarginu 100 U/ml a též nižší váhový přírůstek než u glarginu 100 U/ml. Pacientce byla vysvětlena problematika aplikace inzulinu, se kterou zprvu výrazně pomáhal i přítel, a bylo doporučeno iniciálně aplikovat 12 U glarginu 300 U/ml (Toujeo 300 U/ml) s.c. večer s postupným navyšováním. K ovlivnění patologického spektra lipidů (pacientka nedosahovala doporučeného cílového LDL-cholesterolu pro diabetika <2,5 mmol/l) byl nasazen ezetimib 10 mg/den (statin u trvající hepatopatie zpětně do terapie nezaváděn). Na hepatopatii při známé steatóze dle USG byla nasazena ursodeoxycholová kyselina.

Další kontrola proběhla telefonicky, glykemie byly výrazně zlepšeny, ráno nalačno mezi 5,8–8,1 mmol/l, přes den maximálně 9,7 mmol/l, HbA_{1c} zlepšen na 41 mmol/mol, dávka Toujeo 300 U/ml zvýšena na 15 U s.c.

Při následné návštěvě v ambulanci pacientka referovala o celkovém zlepšení stavu, hypoglykemie nepocitovala ani nenaměřila, dietní režim se snažila dodržovat, ale došlo (přes zimu při minimální pohybové aktivitě) k nárůstu tělesné hmotnosti na 99 kg, kompenzace DM byla ale nadále velmi příznivá, hodnota glykemie 8,2 mmol/l a HbA_{1c} 46,0 mmol/mol, denní profily bez výrazného kolísání (viz tabulka 2).

Tab. 2: Self-monitoring glykemie (duben 2016)

glykemie (mmol/l)					
nalačno	2 hod. po snídani	před obědem	2 hod. po obědě	před večeří	2 hod. po večeří
5,0–8,4	do 9,0	nyní neměřila	6,3–9,8	6,6–7,3	8,5–10,1

Těž další laboratorní parametry byly zlepšené (kreatinin 93 μmol/l, LDL-cholesterol 2,3 mmol/l při terapii ezetimibem), trvala ale hepatopatie s prakticky totožnými hodnotami JT, na cílený dotaz pacientka nadále abúzus alkoholu negovala – kromě občasné skleničky vína. V léčbě DM bylo postupováno stejně – linagliptin 5 mg denně a glargin U 300/ml, dávka byla navýšena na 20 U 1x denně s.c., mírné zhoršení dlouhodobé kompenzace bylo dávano do souvislosti s nárůstem hmotnosti.

Další kontrolu léčby jsme opět provedli telefonicky – pro zhoršení zejména psychického stavu; při domácím měření po jídlech opakovaně měřila pacientka glykemie přes 10 mmol/l, bylo doporučeno navýšit dávkování inzulinu glargin 300 U/ml na 25 U s.c. Pacientka následně při návštěvě ambulance za 4 měsíce přinesla s sebou výsledky self-monitoringu s patrným zlepšením denních glykemií (viz tabulka 3), též opět zhubla na 93 kg, laboratorní vyšetření ale neabsolvovala.

Tab. 3: Self-monitoring glykemie (prosinec 2016)

glykemie (mmol/l)					
nalačno	2 hod. po snídani	před obědem	2 hod. po obědě	před večeří	2 hod. po večeří
6,2–6,8	nyní neměřila	8,5–10,1 1x 12,5	6,5–12,8	7,5–9,7	7,2–10,2

Celkově se pacientce dařilo dobře a jako novinu sdělila, že se rozešli s přítelem, odpadly jí tedy stresové situace, což se projevilo na zlepšených profilech. Aplikaci inzulínu zvládala a pochvalovala si jednoduchost aplikace.

Od ex-přítele jsem se následně dozvěděl, že pacientka i přes negativní proklamace konzumovala alkoholické nápoje, zejména bílé víno, a tedy že elevace JT byly velmi pravděpodobně toxonutritivní etiologie, která byla opakovaně zvažována.

Diskuse a závěr

Nasazení bazálního koncentrovaného glarginu 300 U/ml (Toujeo 300 U/ml) do léčby pacientů s DM 2. typu s hepatopatií nebylo spojeno s výskytem nežádoucích účinků, u naší pacientky (s anamnézou předchozích hypoglykemií při léčbě preparáty sulfonylurey) jsme po změně léčby hypoglykemie nezaznamenali. Titrace dávky je u některých pacientů obtížnější, pacienti nejsou ochotni nebo schopni si dávkování upravovat sami a je tedy třeba úpravy léčby provádět v ambulanci. Dalším podstatným závěrem naší kazuistiky je fakt, že jedním z nejčastějších důvodů rozvoje hepatopatie je abúzus alkoholu, s čímž je třeba počítat, i když nám pacienti tento fakt opakovaně zamlčují. Léčba bazálním koncentrovaným glarginem 300 U/ml se ale i v těchto případech ukázala jako účinná a nevedla k rozvoji nežádoucích účinků. Léčba statinem v takové situaci není do-

poručována, jako alternativu lze zvolit ezetimib, který je velmi dobře snášen a také účinný (jak ukazuje i náš případ). Při zhoršení renálních parametrů při kontraindikaci podávání metforminu (který také mimo jiné není doporučován u konzumentů alkoholu) je výhodné do terapie diabetu zařadit linagliptin, který se přes ledviny metabolizuje jen velmi okrajově a lze jej použít bez ohledu na funkci ledvin.

Literatura

1. SPC Stadamet (online: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106952.pdf&type=spc&as=stadamet-spc>)
2. SPC Trajenta (online: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf)
3. SPC Toujeo 300 U/ml (online: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf)

MUDr. Tomáš Vařeka
4. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2



upoutávka

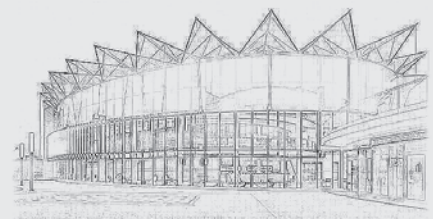
Diabetologický den ve Zlíně Pokroky v diagnostice a terapii diabetes mellitus 2017

22. listopadu 2017

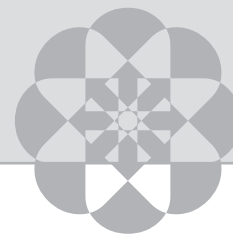
Kongresové centrum Zlín

Akci pořádá Diabetologické centrum Krajské nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně a odbornými garanty akce jsou MUDr. Alena Adamíková, Ph.D. a prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Informace: www.diadenzlin.cz



Výborný efekt kombinační inzulínové terapie Toujeo 300 U/ml a Apidra 100 U/ml při intenzifikaci inzulínového režimu



Kateřina Urbancová

Diabetologická interní ambulance s.r.o., Ostrava

Souhrn

V kazuistice je prezentována výborná zkušenost s použitím kombinace koncentrovaného inzulínu glargin – Toujeo 300 U/ml a Apidra 100 U/ml.

Summary

An excellent effect of a combined insulin therapy with Toujeo 300 U/mL and Apidra 100 U/mL during the process of the intensification of insulin regimen

The case report demonstrates an excellent experience with the use of a combination of concentrated insulin glargine – Toujeo 300 U/mL and Apidra 100 U/mL.

Urbancová, K. Výborný efekt kombinační inzulínové terapie Toujeo 300 U/ml a Apidra 100 U/ml při intenzifikaci inzulínového režimu. Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 8-10, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kombinační terapie
- Toujeo

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- combined therapy
- Toujeo

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění charakterizované jak inzulínodeficiencí, tak inzulínorezistencí. S postupem úbytku sekrece inzulínu nastupuje nutnost tento deficit dohradit aplikací inzulínu. Podle doporučení odborných společností je vhodné s počátkem inzulínoterapie příliš neotálet. Při včasné nasazení inzulínu vystačíme s menší dávkou, ta je spjata s menším rizikem hypoglykemií a také je menší nebezpečí nárůstu hmotnosti. Po určité době je většinou nutné terapii inzulínem intenzifikovat. Jednotlivé inzulínové režimy lze také měnit podle potřeb pacienta, změny jeho zdravotního stavu a režimových zvyklostí. Moderní terapie diabetu je terapií individualizovanou. Průběžné změny dávky inzulínu podle předem dohodnutého algoritmu mohou u spolupracujícího pacienta dlouhodobě udržet dobrou kompenzaci cukrovky. Pacienta tímto chráníme před mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi cukrovky, které jinak znamenají snížení kvality života.

Kazuistika

Pacientka narozena v roce 1950, v rodině je výskyt diabetu u matky a sestry. Diabetes mellitus byl zjištěn ve 38 letech v roce 1988. Kromě cukrovky se léčila na vertebrogenní algický syndrom a asthma bronchiale. Pracovala jako učitelka na prvním stupni základní školy. Žije s manželem, má dvě děti a nyní i pět vnuků. Po stanovení diagnózy diabetes mellitus byla pacientka odeslána do diabetologické ambulance. Její vstupní glykemie nalačno byla 7,4 mmol/l a glykovaný hemoglobin 57 mmol/mol, BMI 29,6 kg/m².

Pacientka byla poučena o dietním a pohybovém režimu. Upravila jídelníček, zejména vynechala zákusek a koláče, které si dávala k odpolední kávě, a přestala jíst brambůrky, tyčinky a keksy u večerní televize. Režimové opatření postačovalo k tomu, aby redukovala hmotnost. Při další kontrole za tři měsíce snížila hmotnost o 3,1 kg a její glykovaný hemoglobin byl 47 mmol/mol. V letech 1988 až 1990 se její glykovaný hemoglobin pohyboval od 45 do 48 mmol/mol. V lednu 1991 došlo k vzestupu glykovaného hemoglobinu nad 50 mmol/mol. Pacientka negovala uvolnění diety během vánočních svátků, hmotnost měla dokonce o 1 kg menší než při předešlé podzimní kontrole. Probrána byla opět režimová opatření a nasazena terapie metformin 850 mg na noc. V průběhu následujících tří let byla dávka metforminu upravována, pokud glykovaný hemoglobin stoupal nad 50 mmol/mol. V dubnu 1994 byl glykovaný hemoglobin 57 mmol/mol při stejné hmotnosti a terapii metforminem 2 000 mg za den. Další navýšení dávky metforminu pacientka již odmítla pro potíže s meteorismem. Cílový glykovaný hemoglobin vzhledem k absenci jiných komorbidit kromě astmatu a potíží s páteří byl pod 53 mmol/mol. Tuto cílovou hodnotu se dařilo dlouhodobě držet i proto, že pacientka měla zakoupený glukometr, dokupovala si testovací proužky a pravidelně se měřila. Podle výsledných hodnot glykemie tak mohla včas korigovat zhoršení kompenzace upravením jídelníčku a pokud to nepostačovalo, byl to dobrý podklad k další intenzifikaci terapie. Monoterapie metforminem 2 000 mg byla v dubnu 1994 doplněna přidáním sulfonylurey. Kombinační terapie metformin a sulfonylurea (v maximálně tolerovaných a upravovaných dávkách) byla efektivní do roku 2004. Zhoršení kompenzace v březnu 2004 si vyžádalo další intenzifikaci léčby, nově inzulínem.

Inzulín byl přidán na základě trvale vyšší glykemie nalačno přesahující 8 mmol/l a vyšetření hladin C-peptidu, který měl nalačno hodnotu 937 pmol/l a po stimulaci 1 911 pmol/l. Glykemické profily, které si pacientka pravidelně měřila, ukázaly nejvyšší vzestup postprandiální glykemie po večeři, a proto byl zvolen jako bazální inzulín Mixtard 30 HM před večeří. Iničiální dávka byla 10 IU. Pacientka titrovala po 2 jednotkách po týdně k dosažení postprandiální glykemie po večeři pod 10 mmol/l a glykemie nalačno ráno před snídaní pod 7 mmol/l. Následovalo 6 let vyhovujících profilů a kompenzace diabetu byla výborná.

V roce 2010 po protrahovaném dvoutměsíčním infektu došlo k podstatnému zhoršení kompenzace a hodnota glykovaného hemoglobinu stoupla na 67 mmol/mol. Pacientka užívala v té době glimepirid 3 mg, metformin 2 000 mg a Mixtard 30 HM 22 IU navečer. Infekt byl přeléčen, perorální terapie ponechána, Mixtard 30 HM navýšen na 28 IU. Glykovaný hemoglobin přesto neklesl pod 60 mmol/mol. Glykemie nalačno byly vyhovující, ale stále stoupaly postprandiální glykemie, hlavně po snídaní a obědě. Došetřen byl C-peptid s hodnotami nalačno 711 pmol/l a po stimulaci 1 236 pmol/l. Sulfonylurea (glimepirid) vysazena, metformin ponechán v maximální tolerované dávce, inzulín Mixtard 30 HM nasazen 2x denně a přidán Actrapid HM jako polední inzulín. Trojkombinace Mixtard HM 30 ráno a večer s polední dávkou Actrapidu HM a modifikací podle profilů, doplněná metforminem, vyhovovala až do roku 2014. V květnu 2015 přibyla další komplikace v podobě výrazného zhoršení astmatu a plicní onemocnění si vyžádalo nutnost přidání kortikoidní terapie. Nepomohlo navýšování dávky inzulínu na stávajícím režimu a nedařilo se stabilizovat glykemické profily.

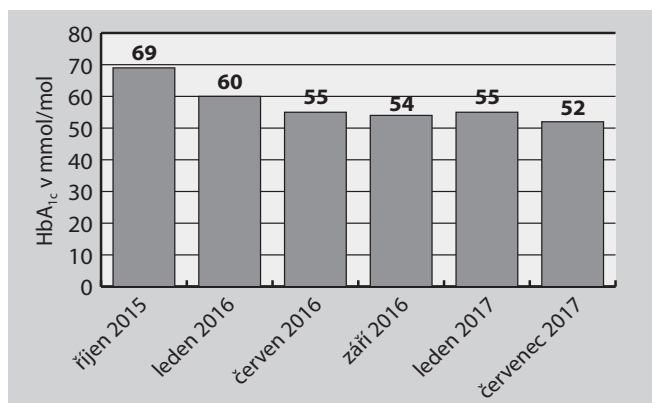
Pacientce byla v říjnu 2015 doporučena změna druhu inzulínů a režim bazal bolus. Jako bazální inzulín byl zvolen glargin 300 U/ml (Toujeo), který již byl v té době k dispozici. K bazálnímu inzulínu Toujeo 300 U/ml byl jako kompatibilní prandiální inzulín přidán inzulín Apidra 100 U/ml. Glykovaný hemoglobin v říjnu 2015 v době před převedením na režim bazal bolus byl 69 mmol/mol. Velmi dobrá spolupráce pacientky a její ochota provádět časté profily byla využita k samostatné titraci prandiálního i bazálního inzulínu po 2 jednotkách po týdně až k cílovým hodnotám postprandiální glykemie do 9–10 mmol/l a glykemie nalačno na hodnoty mezi 5–6 mmol/l. Těsně po Novém roce 2016, tedy i po vánočních svátcích, byl glykovaný hemoglobin 60 mmol/mol. Kompenzace diabetu se dále zlepšovala.

V červnu 2016 poklesl glykovaný hemoglobin na 55 mmol/mol a v září 2016 zůstal stabilní na hodnotě 54 mmol/mol. Kontrola v lednu 2017 potvrdila velmi dobrou kompenzaci a ustálení glykovaného hemoglobinu na hodnotě 55 mmol/mol. Pacientka byla bez hypoglykemií a hmotnost se nezvýšila. Celková dávka inzulínu Apidra a Toujeo byla téměř shodná s dávkou Mixtardu 30 HM před změnou terapie. Denní dávka Mixtardu 30 HM byla v říjnu 2015 70 jednotek inzulínu a souhrnná dávka inzulínů Apidra a Toujeo v lednu 2017 byla 72 jednotek. Poslední kontrola pacientky byla v červenci 2017. Pacientka je výborně kompenzovaná a od jara se jí podařilo snížit dávku inzulínu vzhledem k větší fyzické aktivitě a práci na zahradě.

Snížila ranní dávku inzulínu Apidra o 4 jednotky a také inzulín Toujeo o 6 jednotek. Spotřeba inzulínu je tedy menší o 10 jednotek.

Změna inzulínového režimu byla pro pacientku příjemná z několika důvodů. Ocenila snadnost aplikace, protože s novým režimem přešla na jednorázové předplněné aplikátory SoloStar. Dalším pozitivem byla větší svoboda režimu, kdy prandiální inzulín Apidra, který je inzulínovým analogem, aplikuje 15 minut před hlavním jídlem, tedy kratší dobu než inzulín Mixtard 30 HM. Aplikace Mixtardu 30 HM si vyžadovala 30minutový odstup od jídla. Mixtard 30 HM je kombinovaný inzulín (krátce i déle působící inzulín v jedné směsi). Tento režim vyžadoval striktně dodržovat pravidelnost aplikace v určitou dobu a tomu bylo potřeba přizpůsobit i ostatní volnočasové aktivity. Pacientka je kulturně založena, často chodí do divadla nebo na koncerty, a tak jí nyní vyhovuje, že může bez obav volit dobu večeře podle začátku a délky představení a aplikovat inzulín Apidra až k večernímu jídlu. Bazální inzulín Toujeo aplikuje flexibilněji v pozdějších večerních hodinách a tím má menší variabilitu zejména nočních a ranních glykemií. Při režimu s premixovaným inzulínem upravovala dávku podle toho, zda večeřela před nebo po představení, více musela měnit dávku inzulínu, kterou ne vždy přesně odhadla, a tímto si často rozkolísala profil. Toujeo 300 U/ml patří mezi analoga inzulínu, u kterých je prokázáno minimální riziko hypoglykemií a nízká glykemická variabilita. Celkovou dávku inzulínu pacientka upravuje pouze podle glykemie nalačno. Je spokojená s rychlou a snadnou aplikací, která je možná díky zmenšení objemu vpravované tekutiny koncentrovaného inzulínu i při jeho větších dávkách. BMI se po dobu trvání cukrovky drží kolem 30 kg/m². Nejdůležitější však je, že pacientka nemá žádné komplikace a sama uznala, že se zbytečně obávala změny inzulínu. Tato obava pacientky byla bohužel k její škodě hlavním důvodem oddálení intenzifikovaného inzulínového režimu, který byl vzhledem ke stavu jejího diabetu daleko více kompatibilní.

Obr. 1: Kompenzace diabetu při terapii Apidra a Toujeo



Diskuse

Kazuistika ukazuje klasický vývoj cukrovky a s tím související nutnost upravování terapie. Zahájení léčby metforminem, doplnění sekretagogy a posléze doplnění nedostatečné sekrece in-

zulínu. Časné nasazení inzulínu a dostatečná titrace obnovuje dobrou kompenzaci diabetu. Máme k dispozici hned několik inzulínů, které můžeme zvolit. Nejčastěji používané jsou dnes bazální analogové inzulíny. Dle doporučení odborných společností „ušít terapii pacientovi na míru“ to může být i premixovaný inzulín, ale jedna aplikace denně s postupným vývojem nemoci nemusí po určité době postačovat a terapii poté intenzifikujeme. Režim bazal bolus nejvíce napodobuje přirozenou sekreci pankreatu. Při déle trvajícím diabetu a vyčerpání zásob inzulínu je pro pacienta nejfyziologičtější.

Kvalitní bazální inzulín je koncentrovaný inzulín glargin Toujeo 300 U/ml. Má nízkou variabilitu, téměř bezvrcholový vyrovnaný 24hodinový účinek, výborný efekt na snížení glykemie nalačno a menší výskyt hypoglykemií, zejména nočních. Pacienti jsou také vystaveni menšímu riziku vzestupu hmotnosti než u ostatních inzulínů. Kompatibilní prandiální inzulín je inzulín Apidra. K pohodlné aplikaci a spokojenosti pacientky napomáhají spolehlivé a kvalitní aplikátory.

Literatura

1. Adamíková, A., Anděl, M., Kvapil M. et al. Konsensus k léčbě inzulínovými analogy. (Online: www.diab.cz/dokumenty/konsenzus_analog.pdf)
2. Jirkovská, A. et al. Kaleidoskop edukace léčby inzulínem. Praha: Medical tribune, 2013.
3. Kvapil, M. Diabetologie 2015. Praha: Triton, 2015.
4. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2012.
5. Perušičová, J. Diabetes mellitus – onemocnění celého organismu. Praha: Maxdorf, 2017.

MUDr. Kateřina Urbancová
Diabetologická interní ambulance s.r.o.
Kostelní 96/23
702 00 Ostrava
e-mail: urbancova.katerina@volny.cz



upoutávka

Mezioborové sympozium s mezinárodní účastí Syndrom diabetické nohy

24. listopadu 2017
Autoklub, Praha

Akci pořádá Centrum diabetologie IKEM pod záštitou České diabetologické společnosti a České chirurgické společnosti.

Koordinátory akce jsou prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. a doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.

Z akce již tradičně vydáme sborník přednášek a naši čtenáři jej obdrží v podobě suplementa časopisu Kazuistiky v diabetologii.

Informace: www.gsymposion.cz

ACROSS T2D

V druhé polovině března letošního roku se ve Vídni setkali lékaři ze 12 střeoevropských zemí, aby se zúčastnili zajímavého programu ACROSS T2D, tedy Academy for Cardiovascular Risks, Outcomes and Safety Studies in Type 2 Diabetes. Program akce byl věnován především závěrům mezinárodní studie EMPA-REG OUTCOME. Program přednášek, diskusních kulatých stolů a workshopů se zaměřil na tři hlavní výstupy této studie – vlivu empagliflozinu na kardiovaskulární rizika u diabetiků, ochranný vliv empagliflozinu pro ledvinné funkce diabetiků a samotnou anti-diabetickou účinnost empagliflozinu. Pod předsednictvím profesora Guntrama Schernthanera své prezentace představilo šest předních odborníků z oboru diabetologie, kardiologie a nefrologie. Pokračujeme v referování z této akce, tentokrát krátkou zprávou o kardio-renálních výsledcích studie EMPA-REG OUTCOME.

Empagliflozin a kardio-renální protektivita u diabetiků

Profesor Michel Burnier z University Hospital of Lausanne představil model kardio-renálního syndromu a uvedl, že počet diabetiků s diabetickým onemocněním ledvin (DKD) roste. V roce 2013 šlo celosvětově o více než 7 milionů osob a diabetes mellitus je stále nejvýznamnější příčinou selhání ledvin a potřeby dialýzy. DKD je spojena se zvýšenou mortalitou, selháním ledvin a potažmo i zvýšením rizika kardiovaskulárních příhod a úmrtí, ale i řadou dalších důležitých negativních aspektů.

Hyperglykemie je hlavní, nikoli však jedinou příčinou postižení ledvin u diabetiků. Podle různých zdrojů 10–40 % diabetiků 2. typu bude mít postiženu také funkci ledvin.

Normoglykemie vede k snížení rizika mikrovaskulárních komplikací diabetu. Současné kardioprotektivní strategie ukazují protektivní efekt i na renální funkci, a to především pro ACE inhibitory, sartany.

Analýza studie EMPA-REG OUTCOME ukázala, že empagliflozin u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku vedl k pomalejší progresi onemocnění ledvin (o 39 %) a oddálení jejich vzniku, zpomalení progresu makroalbuminurie (38 %), zdvojení sérového kreatininu (44 %) či potřebu náhrady funkce ledvin (55 %).

Literatura

Burnier, M. Addressing the renal burden in T2D with empagliflozin. Presentation on ACROSS T2D, Vídeň, 23.–24. 3. 2017.

Burnier, M. The impact of T2D on heart and kidney function. Presentation on ACROSS T2D, Vídeň, 23.–24. 3. 2017.

Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 323–334, 2016.



Obr. 1: Profesor Guntram Schernthaler a profesor Chaim Lotan diskutují kardiologické výsledky studie EMPA-REG OUTCOME

Jednodušším režimem k lepší kompenzaci



Dana Burdová

Diabetologická ordinace, DiaGolfová, s.r.o., Praha

Souhrn

Uvedená kazuistika dokládá zlepšení kompenzace diabetu u obézního diabetika 2. typu po změně léčby z intenzifikované inzulinoterapie na léčbu kombinací koncentrovaného glarginu 300 U/ml a lixisenatidu.

Summary

The easier regimen leading to the better compensation

The presented case report documents the improved compensation of diabetes in an obese patient with the type 2 diabetes mellitus following the switch from the intensified insulinotherapy to the combined treatment with concentrated glargine 300 U/mL and lixisenatide.

Burdová, D. Jednodušším režimem k lepší kompenzaci. Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 12–14, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- lixisenatid
- glargin
- Toujeo
- glykemická variabilita

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- lixisenatide
- glargin
- Toujeo
- glycemic variability

Úvod

Globální prevalence diabetu v posledních třech dekadách celosvětově rychle stoupá, a navíc diabetes mellitus 2. typu a prediabetes se ve zvýšené míře objevuje i u dětí, dospívajících a mladých dospělých.

Účinné prostředky k tomu, jak zvrátit tento nepříznivý vývoj, zatím neznáme. Proto se musíme již od počátku onemocnění soustředit na to, abychom u lidí s perspektivou dlouhého života s diabetem zabránili vzniku chronických komplikací diabetu a pokud možno i pozitivně ovlivnili kvalitu jejich života. Díky neustálému a v oblasti léčby diabetu zvláště rychlému vývoji nových a bezpečných lékových skupin již tuto možnost máme. Z velké škály nových účinných látek je ale nutno při individuálním přístupu k pacientovi zvolit léčbu pro něj nejvhodnější.

Tématem kazuistiky je použití kombinace bazálního inzulínového analoga – koncentrovaného glarginu (Toujeo 300 U/ml) a lixisenatidu (Lyxumia) v léčbě diabetika 2. typu s anamnézou diabetu již od mladšího věku života.

Koncentrovaný glargin (Toujeo 300 U/ml) má oproti glarginu 100 U/ml (Lantus) výhodu nižší variability glykemií, menšího rizika výskytu nočních hypoglykemií a nabízí pacientovi vyšší komfort z důvodu třikrát menšího objemu aplikované tekutiny a vyšší flexibility pro dobu aplikace.

Lixisenatid (Lyxumia) je označován jako prandiální agonista GLP-1 receptoru, s kratší dobou působení a větším ovlivněním postprandiálních glykemií. Podává se jedenkrát denně před jídlem a pacient si sám může určit dle svých stravovacích zvyklostí, před kterým jídlem je to pro něj nejvhodnější.

Kazuistika

Pacient s diabetes mellitus 2. typu ve věku 43 let je sledován již osm let v naší diabetologické ambulanci. Pacient dříve aktivně sportoval a po ukončení sportovní kariéry během tří let přibral 18 kg. Obezita a pozitivní rodinná anamnéza (otec měl diabetes mellitus 2. typu od 46 let a zemřel na mnohočetné komplikace diabetu v 51 letech) nejspíše přispěly v roce 2009 k manifestaci diabetes mellitus 2. typu v jeho 35 letech. Současně byla pacientovi diagnostikována hypertenze a dyslipidemie (celkový cholesterol 5,5 mmol/l, triacylglyceroly 2,7 mmol/l, HDL-cholesterol 1,0 mmol/l, LDL-cholesterol 3,3 mmol/l) potvrzující přítomnost metabolického syndromu.

Po nastavení dietního režimu, léčby metforminem 2 g/den, fibrátem a při dobré spolupráci pacienta se kompenzace diabetu i lipidového spektra držela až do roku 2012 v optimálních hodnotách (HbA_{1c} 46–50 mmol/mol). Nepodařilo se mu ale zhubnout, BMI byl 36,7 kg/m².

V dubnu 2012 měl pacient hmotnost vyšší o další 4 kg a současně došlo k významnému zhoršení laboratorních parametrů (HbA_{1c} na 64 mmol/mol, glykemie nalačno 11,2 mmol/l, celkový cholesterol 7,3 mmol/l, triacylglyceroly 4,3 mmol/l, HDL-cholesterol 1,2 mmol/l, LDL-cholesterol 4,5 mmol/l). Jaterní testy, amylázy a hormony štítné žlázy byly v normě. K léčbě metforminem jsme tedy přidali inhibitor DPP-4 (vildagliptin) a atorvastatin s pouze ročním uspokojivým efektem, glykovaný hemoglobin se pohyboval v rozsahu 46–58 mmol/mol, glykemie nalačno 6,6–7,2 mmol/l.

V červnu 2013 byl inhibitor DPP-4 vystřídán inkretinovým analogem (liraglutidem) stále v kombinaci s metforminem. Pa-

cient, asi i vzhledem k věku, neměl obavy z injekční aplikace léku a po technické stránce ji dobře zvládal. Došlo opět k významnému zlepšení parametrů kompenzace diabetu, glykovaný hemoglobin klesl na hodnoty 44–56 mmol/mol, glykemie nalačno byla mezi 6,2–8 mmol/l.

V červnu 2015 došlo k náhlému zhoršení kompenzace diabetu, bez rozpoznání vnější příčiny, zvažovali jsme sekundární rezistenci na inkretinovou léčbu. Snížení inzulinové sekrece nebylo prokázáno (C-peptid 1,2 μmol/l). Glykovaný hemoglobin byl 75 mmol/mol, glykemie nalačno 11,8 mmol/l, zhoršeny byly i hodnoty lipidového spektra. K manifestaci chronických specifických komplikací u pacienta dosud nedošlo.

Přechodně jsme vyzkoušeli léčbu pacienta inhibitorem SGLT2 (empagliflozinem) spolu s metforminem, zcela bez efektu. Po přidání bazálního inzulinu, koncentrovaného glarginu (Toujeo 300 U/ml) k této léčbě bylo zaznamenáno zlepšení glykovaného hemoglobinu na 61 mmol/mol, ale jen přechodně, po třech měsících došlo opět ke zhoršení glykovaného hemoglobinu na 75 mmol/mol.

Proto jsme v dubnu 2016 převedli pacienta na intenzifikovaný inzulinový režim, koncentrovaný glargin (Toujeo 300 U/ml) a rychlý inzulinový analog (aspart – NovoRapid) 3x denně spolu s metforminem 2 g. Dávka inzulinu byla postupně titrována až na celkovou dávku 52 U inzulinu/den. Glykovaný hemoglobin byl snížen na 61 mmol/mol a glykemie nalačno byla 11,6 mmol/l. Efekt léčby intenzifikovaným inzulinovým režimem byl však jen přechodný, a navíc pacient přibral 4 kg.

V březnu 2017 došlo i z důvodu opakované virózy opět ke zvýšení glykovaného hemoglobinu na 67 mmol/mol a glykemie nalačno na 10,9 mmol/l, současně byla zaznamenána i vysoká variabilita glykemií při samostatném měření glykemií pacientem. Zvláště výkyvy postprandiálních glykemií zůstaly zcela neovlivněny přidáním dávkami prandiálního inzulinu. Proto jsme pacientovi vysadili rychlý inzulinový analog (NovoRapid) a do kombinace s koncentrovaným glarginem (Toujeo 300 U/ml) 37 jednotek a metforminem 2 g přidali lixisenatid (Lyxumia) 20 μg před poledním jídlem (čas aplikace před obědem si zvolil sám pacient podle největšího jídla).

Kontrola po třech měsících, v červnu 2017, ukázala významné zlepšení parametrů kompenzace diabetu, glykovaný hemoglobin klesl na 53 mmol/mol, glykemie nalačno byla do 8 mmol/l, významné snížení glykemické variability bylo pozorovatelné v glykemickém profilu, pacientovi se podařilo i zhubnout o 2 kg. Nemůžeme ovšem opomenout ani neméně podstatné ovlivnění spokojenosti a tolerance léčby samotným pacientem. Pacient velmi pozitivně hodnotil **snížení chuti k jídlu, redukci tělesné hmotnosti, zmenšení celkové únavy a samozřejmě i snížení počtu jednotlivých injekčních aplikací**. Spokojenost vyjádřil slovy: „**Teď cítím, že mám konečně tu správnou léčbu.**“

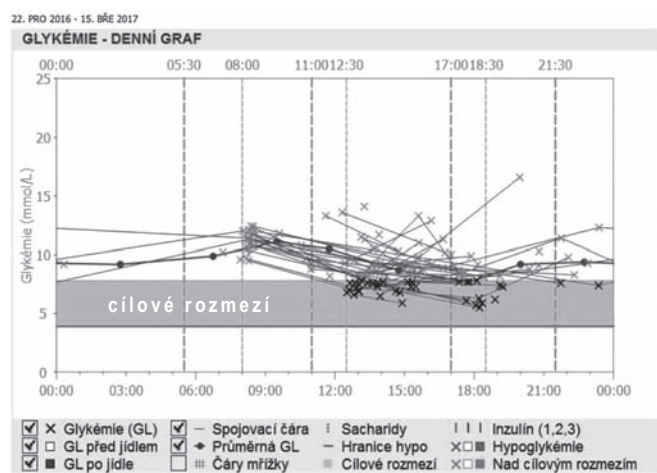
Diskuse

Kazuistika popisuje osmiletou léčbu diabetika 2. typu od jeho 35 let, kdy od počátku manifestace diabetu byl pacient po několik let optimálně kompenzován režimovou terapií a metforminem. Pak ovšem bylo nutno brzy přidat lék 2. volby, kam dnes můžeme zařadit všechny nové lékové skupiny, včetně bazálního inzulinu.

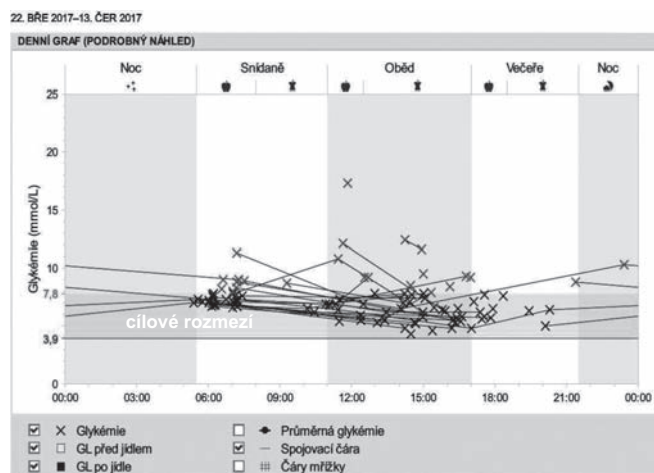
Pacient postupně absolvoval léčbu třemi různými lékovými skupinami, s největším efektem inkretinových analog. Po selhání této léčby bylo přistoupeno, i vzhledem k požadavku na těsnou kompenzaci pacienta, k intenzifikované inzulinoterapii. Tato léčba však vedla spíše k nárůstu hmotnosti, ke zvyšování inzulinové rezistence a zvýšené variabilitě glykemií, s pocíty únavy a celkové nepohody pacienta.

Po zvýšení dávky koncentrovaného glarginu (Toujeo 300 U/ml), vysazení rychlého inzulinového analogu a nasazení prandiálního agonisty GLP-1 receptorů lixisenatidu (Lyxumia) před poledním jídlem s ponechaným metforminem 2 g/den, došlo ke snížení glykemie nalačno a současně díky prandiálnímu lixisenatidu i ovlivnění postprandiálních hyperglykemií. Pacient toleruje léčbu mnohem lépe a splňuje parametry dobré kompenzace diabetu.

Obr. 1: Glykemie – denní graf před léčbou Toujeo/Lyxumia



Obr. 2: Glykemie – denní graf po třech měsících léčby Toujeo/Lyxumia



Závěr

Léčba diabetu 2. typu kombinací koncentrovaného glarginu (Toujeo 300 U/ml), lixisenatidu (Lyxumia) a metforminu je jednou z možností moderní a bezpečné léčby. Velmi vhodně se zde doplňuje ovlivnění glykemie nalačno bazálním inzulinem a postprandiální glykemie prandiálním agonistou GLP-1 receptorů lixisenatidem. Tato léčba je schopna dlouhodobě zajistit optimální kompenzaci diabetu s výrazně nižším rizikem hypoglykemie a bez nárůstu tělesné hmotnosti. Oba léky zároveň snižují glykemickou variabilitu, což umožňuje bezpečnější dosažení cílových hodnot.

Literatura

1. Chen, L., Magliano, D. J., Zimmet, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 8, 4: 228–236, 2011. (online: <https://www.nature.com/nrendo/journal/v8/n4/pdf/nrendo.2011.183.pdf?foxtrotcallback=true>)
2. Svačina, Š. Inkretinová analoga. In: *Antidiabetika: historie, současnost a perspektivy*. Praha: Axonite, 2016.
3. Umpierrez, G. E., O'Neal, D., DiGenio, A. et al. Lixisenatide reduces glycaemic variability in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19, 9: 1317–1321, 2017.
4. Rosenstock, J., Guerci, B., Hanefeld, M. et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 39, 8: 1318–1328, 2016.

MUDr. Dana Burdová
Diabetologická ordinace, DiaGolfová, s.r.o.
Golfová 910/10
102 00 Praha 10



upoutávka

Obezitologie a bariatrie 2017

9.–11. listopadu 2017
Hotel Galant, Mikulov



- Témata:**
- extrémně obézní pacient
 - obezita jako chronický rizikový stav
 - farmakoterapie obezity,
 - trendy v bariatrické chirurgii
 - výživa v prevenci a léčbě obezity
 - psychoterapie ad.

Informace: www.obesitas.cz

Zkušenost s časným nasazením kombinované fixní terapie degludek/liraglutid u pacienta s diabetes mellitus 2. typu



Blanka Radová

Interní a diabetologická ambulance, Poliklinika AGEL, Plzeň

Souhrn

Kazuistika ukazuje použití fixní kombinace degludek/liraglutid u pacienta s diabetes mellitus 2. typu s dobrým efektem na kompenzaci diabetu a compliance nemocného.

Summary

An experience with an early initiation of a combined fixed therapy degludec/liraglutide in a patient with the type 2 diabetes mellitus

This case reports describes a good effect of a fixed drug combination of insulin degludec/liraglutide on a glycemic control in poorly controlled obese patient with type 2 diabetes.

Radová, B. Zkušenost s časným nasazením kombinované fixní terapie degludek/liraglutid u pacienta s diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 17–18, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- fixní kombinace
- degludek/liraglutid

Keywords

- type 2 diabetes
- fixed drug combination
- insulin degludec/liraglutide

Úvod

Léčba diabetes mellitus (DM) 2. typu je v posledních letech charakterizována mj. obrovským rozvojem farmakoterapie. Nová doporučení léčby pak umožňují poměrně volný individuální výběr antidiabetika (se zachováním metforminu jako léku první volby) a současně umožňují lépe reagovat i na heterogenitu pacientů s DM 2. typu.

Kazuistika

Kazuistika popisuje 50letého morbidně obézního hypertonika, odeslaného na diabetologii v září 2015 pro prvozáhyt diabetes mellitus.

Pacient měl tehdy ranní glykemii nalačno 14,3 mmol/l, HbA_{1c} byl 109 mmol/mol. Pacient byl těžce obézní – tělesná hmotnost 160 kg, výška 186 cm, BMI 46,25 kg/m², obvod pasu 147 cm.

Diabetes byl diagnostikován závodním lékařem při vstupní prohlídce. Pacient na cílený dotaz negoval žíznivku, váhový úbytek či jiné obtíže, byl však velmi motivován k léčbě. Měl nastoupit v novém zaměstnání jako řidič, což takto dekompenzovaný diabetes prakticky vylučoval.

Z dosud léčených chorob měl nepříliš uspokojivě léčenou arteriální hypertenzi a dále mu byl praktickým lékařem předepisován statin, který ale užíval spíše sporadicky.

V diabetologické ambulanci byl pacient kompletně edukován, vybaven glukometrem a byla započata léčba prandiálním inzulínem 3x denně (humánní inzulín regular), ke kterému byl po několika dnech přidán i bazální analog glargin.

Pacient výborně spolupracoval, v relativně krátké době došlo ke stabilizaci glykemií, což umožnilo snižovat dávky prandiálního inzulínu a postupně zavést metformin a zvyšovat jeho dávku. Prandiální inzulín byl postupně vysazen do cca šesti týdnů, pacient pokračoval v terapii 20 jednotkami bazálního analogu a 2 000 mg metforminu. Od počátku byl samozřejmě edukován ve smyslu zásadního efektu snížení hmotnosti na zlepšení zdravotního stavu, včetně možností bariatrické chirurgie, které zatím odmítl.

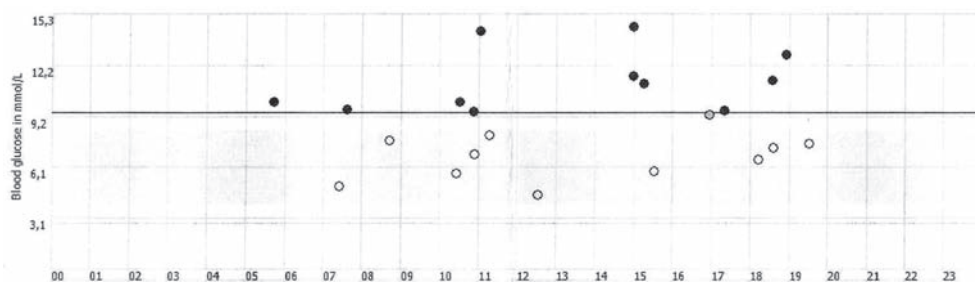
Po čtyřech měsících tak dosáhl zlepšení – glykemie nalačno 10,8 mmol/l, HbA_{1c} 68 mmol/mol, hmotnost se nezměnila.

K další kontrole se dostavil v dubnu 2016 váhově stabilní, v glukometru měl ale velmi málo měření, ranní glykemie nalačno 10,1 mmol/l, HbA_{1c} zhoršen na 73 mmol/mol. Pacient byl opět komplexně edukován, včetně edukace titrování dávek inzulínu s ohledem na ranní lačnou glykemii. Po dohodě byl do terapie přidán SGLT2 inhibitor (dapagliflozin 10 mg denně). Tato terapie vedla při další kontrole v polovině července k poklesu ranní lačné glykemie na 7,3 mmol/l a HbA_{1c} poklesl na 59 mmol/mol, v říjnu t.r. dokonce na hodnotu HbA_{1c} 52 mmol/mol. Tělesná hmotnost pacienta se v podstatě neměnila (de facto přibral 1 kg na 161 kg).

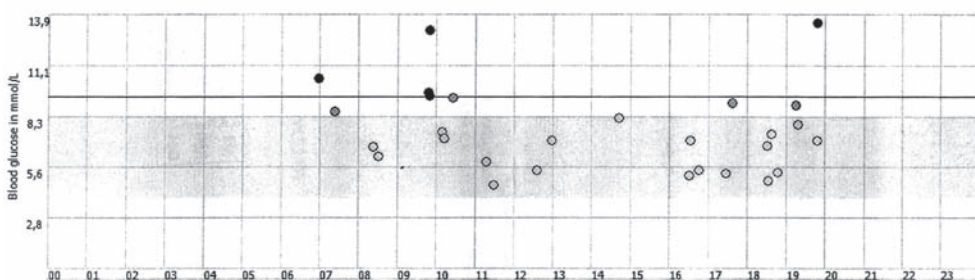
V lednu 2017 došlo bohužel opět ke zhoršení kompenzace.

Glykemie nalačno byla v té době 8,1 mmol/l a HbA_{1c} 61 mmol/mol, pacient aplikoval 21 jednotek bazálního analogu, inzulínu glargin, 2 000 mg metforminu a 10 mg dapagliflozinu. Jeho hmotnost se ještě zvýšila na 165,7 kg (BMI 47,69 kg/m²). Protože v té době již byla na našem trhu dostupná fixní kombinace degludek/liraglutid, navrhli jsme pacientovi tuto léčbu

Obr. 1: Hodnoty glykemie stažené z glukometru pacienta (leden 2017)



Obr. 2: Hodnoty glykemie stažené z glukometru pacienta (únor 2017)



s upozorněním na nutnost postupné titrace (SGLT2 inhibitor jsme vysadili).

Pacient navrženou terapii dobře toleroval, nedocházelo k nežádoucím gastrointestinálním příznakům, došlo k vyrovnání denních glykemií (obr. 2).

Jistým problémem byla určitá neochota navyšovat dávku preparátu, pacient nyní aplikuje 22 jednotek Xultophy s ranními hodnotami glykemie kolem 7 mmol/l, HbA_{1c} poklesl na 55 mmol/mol v květnu 2017. Tělesnou hmotnost za pět měsíců této terapie zredukoval pouze o necelé 2 kg. S terapií je nicméně velmi spokojen, injekční aplikace jednou denně ráno mu velmi vyhovuje, neměl a nemá žádné gastrointestinální obtíže. U pacienta se nevyklyly žádné hypoglykemie a celkově hodnotí své glykemie jako mnohem vyrovnanější.

Diskuse

Současná doporučení stran volby antidiabetické terapie u diabetiků druhého typu umožňují poměrně volné a individuální rozhodnutí ohledně výběru i aplikace preparátu. GLP-1 agonista liraglutid se osvědčil mimo jiné pro pozitivní efekt na beta-buňky, konstantní úbytek hmotnosti, příznivý efekt na systolický krevní tlak a lipidové spektrum a podle posledních výsledků studie LEADER též pro významný kardio a nefroprotektivní efekt.

Pokud je navíc k dispozici kombinovaná terapie ultradlouhého bazálního inzulínu degludek (v ČR bohužel samostatně nedostupného), která umožňuje využití pozitiv obou uvedených preparátů (navíc s možností titrovat dávku liraglutidu až na 1,8 mg), lze ji u našich pacientů velmi dobře použít, protože, jak se ukazuje, má nejen aditivní, ale synergicky působící efekt.

V uvedené kazuistice došlo k velmi dobrému zlepšení gly-

kemických profilů i kompenzace pacienta při výborné toleranci.

Rezervu spatřuji především v nižší ochotě titrovat (zvyšovat) dávku, která je u části pacientů bohužel obecně pozorována (určitá psychická bariéra z vyšších čísel?). Někdy ji lze trpělivou a pozvolnou edukací do jisté míry zlepšit. Stran možné redukce hmotnosti byl s pacientem opakovaně diskutován efekt bariatrické chirurgie, zatím ale bez výsledku. Otázkou zůstává možné užití glitazonů v léčbě.

Literatura

1. Haluzík, M. Fixní kombinace dlouhodobě působícího inzulínu s analogem GLP-1 jako možnost intenzifikace léčby diabetiků 2. typu. *Farmakoterapie* 12, 4: 546–553, 2016.
2. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38, 1: 140–149, 2015.
3. Lingvay, I., Pérez Manghi, F., García-Hernández, P. et al.; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V Randomized Trial. *JAMA* 315, 9: 898–907, 2016.
4. SPC Xultophy

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

TECHNOLOGIE V DIABETOLOGII

MODERNÍ TECHNOLOGIE V LÉČBĚ PACIENTŮ S DIABETEM A JEJICH VYUŽITÍ V PRAXI

09. 11. 2017

Plzeň

**hotel Angelo,
U Prazdroje 6**

30. 11. 2017

Ostrava

**hotel Imperial,
Tyršova 6**

07. 12. 2017

Praha

**hotel Olšanka,
Táboritská 23/1000**

14. 12. 2017

Brno

**hotel International,
Husova 200 / 16**

Pořádá: Centrum diabetologie IKEM
Odborný garant: MUDr. Robert Bém, Ph.D.

Fixní kombinace dlouze působícího inzulínu a analoga GLP-1 – nová šance před intenzifikovaným inzulínovým režimem?



Petr Maule

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

Souhrn

Uvedená kazuistika uvádí osobní zkušenost s novou fixní kombinací dlouze působícího inzulínového analoga (degludek) a analoga GLP-1 (liraglutid) u 51letého diabetika 2. typu s neuspokojivou kompenzací, u kterého bylo zvažováno zavedení intenzifikovaného inzulínového režimu. Jako alternativa byla zvolena možnost použití nové fixní kombinace (inzulín a analog GLP-1), která přinesla výrazné zlepšení kompenzace diabetu při vysoké spokojenosti s léčbou ze strany pacienta.

Summary

A fixed combination of a long-lasting insulin and GLP-1 analogue – a new option before an intensified insulin regimen?

The presented case report provides a personal experience with a new fixed combination of a long-lasting insulin analogue (degludec) and GLP-1 analogue (liraglutide) in a 51 years old patient with the type 2 diabetes and unsatisfactory compensation, who was considered for the initiation of an intensified insulin regimen. The new fixed combination (insulin and analogue) was used as an alternative option and it provided a significant improvement of compensation of diabetes and also the patient was highly satisfied with this treatment.

Maule, P. Fixní kombinace dlouze působícího inzulínu a analoga GLP-1 – nová šance před intenzifikovaným inzulínovým režimem? Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 20–22, 2017.

Klíčová slova

- degludek
- liraglutid
- kombináční léčba
- neuspokojivá kompenzace
- redukce hmotnosti

Keywords

- degludec
- liraglutide
- combined treatment
- unsatisfactory compensation
- weight reduction

Úvod

Důležitým aspektem současné léčby diabetu 2. typu je zajištění nejen cílové kompenzace, ale také dostatečná bezpečnost při plné spokojenosti pacienta. Vzhledem k tomu, že populace diabetiků 2. typu je značně heterogenní s rozdílnou tendencí progresu nemoci u jednotlivých jedinců, musíme někdy vyzkoušet různé kombinace antidiabetik, než dosáhneme požadovaných výsledků. Je to možná dáno rozdílnou intenzitou patologických odchylek v procesu glukoregulace, kdy přesně nedokážeme dostatečně typizovat jednotlivé subpopulace diabetiků 2. typu. Proto je velmi důležité vybírat takové kombinace, kde postihneme nejvíce alterovaných míst metabolismu a máme tak možnost dosáhnout dobré kompenzace u velké skupiny pacientů. Takovou možností je použití GLP-1 analoga v kombinaci s dlouze působícím inzulínovým analogem, kdy jednotlivé složky se výborně doplňují a máme tak šanci dosáhnout výrazného zlepšení kompenzace. Přípravek Xultophy nám v současnosti nabízí fixní kombinaci těchto antidiabetik. Kromě vysoké antidiabetické účinnosti splňuje tato kombinace i některé další požadavky, které klademe na vhodné a výhodné antidiabetikum – např. aplikace jednou denně nezávisle na jídle, nízké

riziko hypoglykemie, jednoduchá titrovatelnost, dobrá tolerance atd.

Kazuistika

V současnosti 51letý muž s diabetem 2. typu začal navštěvovat naši diabetologickou ambulanci v dubnu 2013. Diagnóza diabetu mu byla zjištěna v roce 2009, doposud byl léčen praktickým lékařem. Jednalo se o muže bez rodinné zátěže stran diabetu, s komorbiditami typickými pro diabetického pacienta (arteriální hypertenze, dyslipidemie), s hmotností v pásmu obezity 1. stupně (hmotnost 100 kg, BMI 32,4 kg/m²). Pacient pracuje jako osoba samostatně výdělečně činná (OSVČ) – je řemeslník, v osobním životě bez sportovní aktivity.

Při převzetí do péče byl léčen metforminem v neretardované formě (1 000 mg 1-0-1), dále užíval antihypertenzní medikaci (atenolol 100 mg 1-0-0, perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg 1-0-0).

Při vstupním vyšetření v naší ambulanci byla provedena komplexní edukace diabetického pacienta (podstata nemoci a její léčba, dieta, pohybová aktivita, komplikace), dále upravena antihypertenzní medikace (vysazen atenolol), zavedena

hypolipidemická léčba (atorvastatin 20 mg/den). Vstupní parametry kompenzace byly uspokojivé (HbA_{1c} 51 mmol/mol, glykemie nalačno 5,1 mmol/l), pacient byl bez komplikací diabetu.

Do října 2014 pacient udržoval uspokojivou kompenzaci (HbA_{1c} v pásmu 50–57 mmol/mol, glykemie nalačno 7,6–8,0 mmol/l) s vyrovnanou hmotností (101–102 kg) při léčbě metforminem 2 000 mg/den. Pacient byl s léčbou spokojen, trvala absence komplikací diabetu, došlo k postupné titraci antihypertenzní medikace (perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg 1-0-0, moxonidin 0,4 mg 1-0-0). Přechodně užíval citalopram doporučený psychiatrem pro depresivní syndrom.

V lednu 2015 došlo k výraznému zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 65 mmol/mol) bez zásadní změny v režimových opatřeních (dieta, pohybová aktivita) a při správném dodržování doporučené medikace. Po vyloučení diabetu 1. typu (C-peptid nalačno 0,96 nmol/l) mu byla doporučena dvojkombinace PAD, pacient ale odmítl, nadále požadoval stávající medikaci. Velmi negativisticky reagoval na případnou možnost injekční formy léčby – zásadně odmítl inzulinoterapii. Při další kontrole po šesti měsících v červnu 2015 ale souhlasil s posílením medikace – trvala neuspokojivá kompenzace (HbA_{1c} 63 mmol/mol). Jako 2. volba po selhání metforminu byl zvolen empagliflozin 10 mg/den, pacient preferoval jednoduchou perorální medikaci s možností poklesu hmotnosti. Po dalších šesti měsících v lednu 2016 byl ale pro neefektivitu empagliflozin vysazen (HbA_{1c} 65 mmol/mol). Vzhledem k úrovni HbA_{1c} by byla i při maximální deklarované účinnosti efektu gliptinu dosažena pouze uspokojivá kompenzace někde na úrovni HbA_{1c} 50–55 mmol/mol, rozhodl jsem se tedy využít aktuálního souhlasu pacienta s inzulinoterapií a zahájil léčbu bazálním analogem.

V lednu 2016 byla tedy zavedena léčba bazálním inzulinovým analogem (glargin 100 U/ml v zahajovací dávce 10 jedno-

tek ve 20.00 h). Pacient i přes prvotní negativní postoj k inzulinoterapii nakonec s injekční léčbou souhlasil – hlavně pod dojmem glykemií při domácím selfmonitoringu. V dalším kroku se mi pak mohla nabízet možnost kombinace s gliptinem nebo GLP-1 analogem před event. zavedením intenzifikovaného inzulinového režimu s prandiálním inzulinem. V roce 2016 již bylo avizováno uvedení fixní kombinace inzulinu a GLP-1 analogu na trh.

Inzulinoterapii po technické stránce (aplikace, titrace atd.) zvládl pacient velmi dobře, byl nakonec překvapen jednoduchostí aplikace. I přes postupnou titraci dle glykemie nalačno přetrvávala ale neuspokojivá kompenzace způsobená postprandiálními výkyvy – pacient měl někdy problémy s dodržením dietních opatření, kdy hlavním důvodem nadměrného příjmu byla obava z hypoglykemie. Výše uvedené vedlo k nárůstu hmotnosti, což pacienta velmi trápilo. Navíc se obával zavedení terapie prandiálním inzulinem (hlavně z důvodu flexibility v zaměstnání), dalšího nárůstu hmotnosti a vyššího rizika hypoglykemie. Chtěl co nejjednodušší a nejbezpečnější léčbu. Příkladem mu byla léčba arteriální hypertenze s použitím dvoj- a následně trojkombinace v jedné tabletě (perindopril/indapamid/amlodipin).

Proto nebylo překvapením, že v dubnu 2016 i přes dosažení cílových lačných glykemií díky důsledné titraci bazálního analogu trvala neuspokojivá kompenzace (HbA_{1c} 65 mmol/mol). Jako třetí antidiabetikum do kombinace jsem tedy použil linagliptin 5 mg/den. Pacientovi vyhovovala jednoduchost léčby, absence nežádoucích účinků a nízké riziko hypoglykemie. Ale ani tato trojkombinace nevedla k zásadnímu zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 61 mmol/mol), a proto jsem zahájil v listopadu 2016 léčbu již v té době dostupným přípravkem Xultophy v kombinaci s metforminem.

První měsíc jsem prostřednictvím telefonických konzultací kontroloval u pacienta správnost titrace dávky dle glykemie na-

Tab. 1: Přehled základních laboratorních a tělesných parametrů

	glykemie nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)	hmotnost (kg)	medikace
srpen 2013	5,1	50	99	metformin 1 000 mg 1-0-1
říjen 2014	8,0	51	101	metformin 1 000 mg 1-0-1
leden 2015	7,7	65	102	metformin 1 000 mg 1-0-1
červen 2015	7,9	63	99	metformin 1 000 mg 1-0-1 nově empagliflozin 10 mg 1-0-0
leden 2016	7,1	65	101	metformin 1 000 mg 1-0-1 empagliflozin vysazen nově glargin 100 U/ml 10 U ve 20:00
duben 2016	6,1	65	100	metformin 1 000 mg 1-0-1 glargin 100 U/ml 22 U ve 20:00 nově linagliptin 5 mg 1-0-0
listopad 2016	7,8	61	103	metformin XR 1 000 mg 0-0-2 nově Xultophy 16-0-0
leden 2017	6,7	49	101	metformin XR 1 000 mg 0-0-2 Xultophy 34-0-0
duben 2017	5,8	47	102	metformin XR 1 000 mg 0-0-2 Xultophy 36-0-0

lačno a současně zjišťoval toleranci nové fixní kombinace. Pacient léčbu snášel velmi dobře, byl spokojený, došlo ke snížení pocitu potřeby dojídat se. Dobrou zpětnou vazbou byl selfmonitoring, kde pacient viděl postupné zlepšování hodnot.

Po prvních třech měsících léčby v lednu 2017 došlo k výraznému zlepšení kompenzace diabetu (z výchozího HbA_{1c} 61 mmol/mol na 49 mmol/mol, glykemie nalačno z 7,8 mmol/l na 6,7 mmol/l, hmotnost ze 103 kg na 101 kg). Fixní kombinace byla dotitrována na dávku 34 jednotek v 7.00 h před kontrolou. Velmi pozitivně pacient vnímal nejen zlepšení kompenzace diabetu, ale především jednoduchost léčby (aplikace jednou denně nezávisle na jídle, možnost jednoduché titrace), dále pokles hmotnosti, snížení pocitu chuti k jídlu a absenci hypoglykemií.

Za další tři měsíce v dubnu 2017 došlo k dalšímu zlepšení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 47 mmol/mol, glykemie nalačno 5,8 mmol/l). Hmotnost byla beze změny (101 kg), pacient léčbu snášel velmi dobře. Došlo k mírnému zvýšení dávky na 36 jednotek v 7.00 hodin ráno.

Přehled vývoje základních laboratorních a tělesných parametrů sledovaných během léčby ukazuje tabulka č. 1. Změny medikace jsou zvýrazněny, stejně jako kontroly při léčbě Xultophy.

Závěr

Výše uvedená kazuistika ukazuje příklad pacienta, u kterého dle vývoje léčby tušíme, že pacient spěje k intenzifikovanému inzulinovému režimu. Pacient má přitom velmi negativní postoj k injekční léčbě a dále současně chápe nevýhody případné inzulinoterapie (riziko hypoglykemie, nárůst hmotnosti, nutný pravidelný selfmonitoring atd.). Z mé strany jako ošetřujícího lékaře se tento postoj pacienta střetává se snahou o zajištění co nejjednodušší efektivní léčby u aktivního pacienta s nepravidelným zaměstnáním.

Po selhání metforminu je náš výběr dalšího antidiabetika ovlivněn řadou aspektů (např. efektivita léku, bezpečnost léčby, způsob aplikace a složitost dávkování, cena, vliv na hmotnost, kardiovaskulární profit, nastavení úhrady pojišťovnou atd.). Často ale tušíme, že i při dosažení maximální očekávané účinnosti daného léku nebude zajištěna požadovaná hranice kompenzace vyjádřená především hladinou HbA_{1c} a hodnotami glykemií. Současně tedy často přemýšlíme o tom, jaká bude třetí volba nutná k dosažení požadované kompenzace – tzn. HbA_{1c} pod 53 mmol/mol nebo ještě níže. V poslední době se ukazuje, že perspektivou do budoucna bude současná kombináční léčba hned od začátku s pokrytím co největší šíře patofyziologických mechanismů, které s diabetem 2. typu souvisejí.¹ V současnosti je naší strategií léčby schodovité přidávání medikace, kdy jdeme často od jednoho léčebného neúspěchu k druhému a pacient je různě dlouhou dobu v neuspokojivé kompenzaci – markantní je to často u perspektivních mladších a aktivnějších pacientů, u kterých se právě na začátku nemoci

rozhoduje nejen o mikrovaskulárních komplikacích, ale také o makrovaskulární morbiditě. Máme přitom dostatek odborných důkazů o tom, jak pozdě je např. zaváděna inzulinoterapie, často s několikaletým zpožděním.^{2,3}

Zvolená kombinace metformin + inzulin + GLP-1 analog řeší celou řadu patofyziologických abnormalit a dává tím šanci na zajištění dlouhodobé výborné kompenzace diabetu s nízkým rizikem hypoglykemie a negativní změny hmotnosti. Výraznou výhodou může být pak spojení inzulinu a GLP-1 analogu do fixní kombinace s aplikací 1x denně nezávisle na jídle, tak jak nám to nabízí přípravek Xultophy nově uvedený na český trh v roce 2016. Samozřejmě můžeme uvádět i další benefity této fixní kombinace – pozitivní vliv na výskyt kardiovaskulárních cílů prokázaných u liraglutidu studií LEADER, uživatelsky příjemný aplikátor, snadnost jednoduché titrace dávky pacientem, edukační materiály poskytované výrobcem atd.

Tak jako při léčbě hypertenze, kdy již celou řadu let používáme nejrůznější dvojkombinace nebo dokonce i trojkombinace v jedné tabletě, tak i při antidiabetické léčbě se rozšiřuje nabídka kombinací léků v jedné dávce. Současně z léčby hypertenze víme, že současným použitím více léků s různými mechanismy účinku snadněji dosáhneme cílových hodnot krevního tlaku (TK). Můžeme přitom použít menší dávky jednotlivých antihypertenziv, což může vést ke sníženému výskytu nežádoucích účinků, a dále pak dosahujeme větší spokojenosti pacienta díky menšímu počtu tablet. Možná se tedy během příštích let bude v diabetologii řešit otázka zavedení kombináční léčby hned od začátku nemoci, stejně jako to řešíme při zahajování léčby hypertenze při určitých vstupních hodnotách TK. Nově uvedená fixní kombinace Xultophy přitom může být velmi dobrou léčebnou možností. Moje první zkušenosti s tímto přípravkem to potvrzují.

Literatura

1. Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the Beta-cell-centric classification scheme. *Diabetes Care* 39, 2: 179–186, 2016.
2. Brown, J. B., Nichols, G. A., Perry, A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 7: 1535–1540, 2004.
3. Khunti, K., Wolden, M. L., Thorsted, B. L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36, 11: 3411–3417, 2013.
4. SPC Xultophy

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

Významný přínos léčby fixní kombinací inzulínu degludek a GLP-1 agonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy) s neočekávaně překvapivým efektem na neuropatii



Lenka Džmurová

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

Souhrn

Kazuistika popisuje novou zkušenost s fixní kombinací inzulínu degludek a GLP-1 agonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy). Kromě významného poklesu glykemií a hmotnosti nastal pro pacientku významný zvrat v jejím životě z důvodu zásadního ústupu výrazných neuropatických obtíží.

Summary

The significant benefit of the treatment with a fixed combination of insulin degludec and GLP-1 agonist liraglutide in one pen (Xultophy) with unexpectedly surprising effect on neuropathy

The case report demonstrates a novel experience with a fixed combination of insulin degludec and GLP-1 agonist liraglutide in one pen (Xultophy). Besides a significant reduction of both glucose level and weight, the patient experienced a significant change of her quality of life, due to a substantial relief of her neuropathic pain.

Džmurová, L. Významný přínos léčby fixní kombinací inzulínu degludek a GLP-1 agonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy) s neočekávaně překvapivým efektem na neuropatii. Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 23–24, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- neuropatie
- fixní kombinace
- inzulín degludek
- liraglutid
- Xultophy

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- neuropathy
- fixed combination
- insulin degludec
- liraglutide
- Xultophy

Úvod

Pro léčbu diabetes mellitus 2. typu máme v současné době k dispozici širokou škálu moderních přípravků. Nová fixní kombinace inzulínu degludek a GLP-1 agonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy) je příkladem současného trendu fixních lékových kombinací. Jedná se o injekční aplikaci 1x denně, která umožňuje mnohým pacientům složitou intenzifikovanou inzulinoterapii oddálit, event. možná i zcela eliminovat.

Kazuistika

Nyní pětasedmdesátileté pacientce byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 1998. Jedná se o aktivní, příjemnou a statečnou dámu, která naší ordinaci navštěvovala od roku 2013, vždy elegantně upravenou, oblečení zásadně černé barvy. Pacientka měla nadváhu, při výšce 168 cm vážila 80 kg (BMI 28,34 kg/m²).

V roce 2010 jí byla diagnostikována středně těžká distální senzomotorická polyneuropatie dolních končetin, axonálního typu, verifikováno EMG. Následně došlo k postupnému zhoršování klinických obtíží, měla nepříjemné parestezie v oblasti chodidel, nekvalitní spánek v důsledku až nesnesitelných bolestí dolních končetin (DKK), během dne při chůzi problémy

se stabilitou, zakopávání. V roce 2014 progresse potvrzena EMG nálezem s těžkou distální axonální senzomotorickou polyneuropatií s neurogenním nálezem v myotomu L4/5 sin. Ani bohatá neurologická medikace včetně analgetik a antidepressiv (Neurontin 300 mg 1-1-1, Neurontin 400 mg 1 tbl na noc, Lyrica 150 mg 1-0-1, Cipralex 10 mg 1/2-0-0, Nimesil, Partramec), absolvování rehabilitačních procedur a lázeňských léčebných pobyťů nevedlo k významnějšímu efektu. Přesto si pacientka nikdy významněji nestěžovala a vše přijímala s úctyhodnou pokorou.

Současně se léčila s arteriální hypertenzí, kombinovanou hyperlipidemií (statiny), s vředovou chorobou žaludku, s hiátovou hernií (příležitostně omeprazol).

Dále jsou u pacientky známé další četné přidružené nemoci: chronické onemocnění ledvin CKD 2. stadia dle K/DOQI, chronická žilní insuficience, varixy dolních končetin, chronický vertebroalgický syndrom LS páteře s laminektomií L3, dekomprese prodloužení transpedikulární stabilizace na L3–L5 S4 provedena v říjnu 2014, s revizí a převrtáním vrutu v L3 vpravo původním přístupem v listopadu 2014, je po operaci mammy vpravo pro karcinom v květnu 2014 a po ablaci mammy s biopsií sentinelové lymfatické uzliny pro karcinom vlevo v květnu 2016, na současnou léčbu tamoxifenem, po apendektomii v mládí.

Tab. 1: Vývoj glykemie nalačno a HbA_{1c} v období květen 2013 – prosinec 2016

	glykemie nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)
květen 2013	8,5	82
leden 2014	8,0	69
říjen 2015	7,8	64
květen 2016	10,4	72
prosinec 2016	8,2	67

Tab. 2: Vývoj glykemie nalačno a HbA_{1c} v období duben 2017 – červenec 2017

	glykemie nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)
duben 2017	8,1	66
červenec 2017	4,7	46

Dlouhodobě se nedařilo kompenzovat diabetes, hodnoty HbA_{1c} se pohybovaly nad 60 mmol/mol (tab 1) i přes maximální perorální antidiabetickou medikaci. Inzulinoterapie nebyla možná z důvodů závažných alergických reakcí (vyzkoušeno několik druhů humánních inzulínů, analogových inzulínů), alergická reakce na kovový materiál jehel nebyla prokázána. Snaha o korekci medikace GLP-1 agonisty při dávce liraglutidu 0,6 mg/ml zůstala bez významného efektu na pokles glykemií, při vyšší dávce 1,2 mg/ml neúnosné zintenzivnění dyspeptických obtíží.

Na kontrole v dubnu 2017, přes předchozí negativní zkušenosti s injekční léčbou, pacientka s návrhem léčby novým injekčním preparátem Xultophy souhlasila. Její medikace v té době byla metformin XR (Glucophage XR 1 000 mg) 1-0-2, glimepirid 4 mg 1-0-0, pioglitazon (Actos) 30 + 15 mg 1-0-0 (intolerance metforminu, intolerance DPP-IV, intolerance repaglinidu).

Zahájena léčba Xultophy 16 jednotek s.c. v 19.00 hod, PAD medikace ponechána prozatím beze změny. Na základě pravidelných telefonických konzultací byla PAD medikace postupně redukována.

Na kontrole v červenci 2017 už pacientka užívala jenom Glucophage XR 750 mg 1-0-2, Xultophy 16 jednotek s.c. –

vstupní dávka byla ponechána, po celou dobu od zahájení léčby bez nutnosti navýšování, bez dyspeptických obtíží, s dosažením cílových, velice uspokojivých hodnot glykemie a HbA_{1c} (tab. 2).

Dalším přínosem léčby byl významný pokles hmotnosti na optimální váhu 72 kg (váhový úbytek 8 kg, BMI 25,51 kg/m²), který mohl nastat i v důsledku zvýšené pohybové aktivity. Ta nastala díky pozitivnímu ovlivnění neurologických symptomů. Pacientka, velice šťastná, hlásila, že i na neurologii jí ubrali léky a užívá už jenom pregabalin (Lyrica 150 mg) 2x denně, z původní medikace neužívá už nic jiného, konečně se v noci vyspí a během dne chodí o hodně odvázněji. Všechny pozitivní věci, které pacientku potkaly za tyto tři měsíce (významný pokles glykemií a HbA_{1c}, úbytek medikace o 9–10 tabletek denně, pokles tělesné hmotnosti, větší elán do života se zvýšenou pohybovou aktivitou v důsledku zásadního ústupu neuropatických bolestí) nadšeně připisovala přípravku Xultophy a jak sama vděčně sdělila (poprvé v nečerném oblečení): „Konečně vymysleli něco i pro mě.“

Závěr

Na mnohých přednáškách či seminářích padlo spojení „snaha cílit brokovnicí“ – myšleno trefný zásah léčbou na vícero úrovních složitého patologického procesu diabetu. Čím jednodušší způsob aplikace léků, tím lepší compliance pacientů, větší pravděpodobnost dosažení cílových hodnot glykemií, snížení či oddálení rizika chronických komplikací diabetu či, jak poukazuje i kazuistika, překvapivý dopad na zmírnění už existujících nepříjemných komplikací, jaké diabetická neuropatie s sebou přináší, a tak zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života.

MUDr. Lenka Džmurová

Medifin a.s.

Diabetologická a endokrinologická ordinace

Šustova 1930/2

148 00 Praha 4 – Chodov

e-mail: ordinace@diabetology.cz



Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou

1. část



Alice Sychrová

Ústav přírodních léčiv, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

Souhrn:

Fytoterapie má nezastupitelnou roli v léčbě diabetes mellitus (DM) především pro svůj adjuvantní účinek, který může vést ke snížení spotřeby klasických farmak a oddálit nástup pozdních komplikací diabetu. Na trhu je dostupné velké množství fytoterapeutik, která jsou registrovaná jako léčiva nebo potravní doplňky. Cílem této práce je představit přehled vybraných rostlinných drog s prokázaným podpůrným terapeutickým účinkem se zaměřením na preklinické i klinické studie.

Summary:

Plants with the potential anti-diabetic activity – part 1

Phytotherapy has an irreplaceable role in the treatment of diabetes mellitus (DM), mainly because of its adjuvant effect, which can lead to a decrease in the consumption of classic drugs and delay the onset of late complications of diabetes. A large number of phytotherapeutics are available on the market and are registered as pharmaceuticals or food supplements. The aim of this work is to present an overview of selected herbal drugs with proven supportive therapeutic effect, focusing on preclinical and clinical studies.

Sychrová, A. Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou – 1. část Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 25–27, 2017.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- fytoterapie
- léčivé rostliny

Keywords

- diabetes mellitus
- phytotherapy
- herbal drugs

Úvod

Diabetes mellitus je jedním z nejběžnějších endokrinních onemocnění. Jeho výskyt celosvětově rapidně stoupá, prognózy Světové zdravotnické organizace hovoří o 300 miliónech a více postižených do roku 2025. Toto metabolické onemocnění zvyšuje morbiditu i mortalitu na základě mikrovaskulárních (retinopatie, neuropatie, nefropatie) i makrovaskulárních (akutní srdeční a mozková příhoda, periferní angiopatie) komplikací. Vědci nacházejí inspiraci v tradiční lidové medicíně, která používá mnoho přírodních látek s potenciální antidiabetickou, antihyperlipidemickou a antioxidační aktivitou. Hypoglykemická aktivita fytopreparátů je způsobena jejich schopností obnovovat funkce β -buněk pankreatu, stimulovat uvolňování inzulínu, snižovat absorpci glukózy ve střevě nebo ovlivňovat metabolické procesy závislé na inzulínu. Na tomto účinku se podílí obvykle větší množství obsahových látek, jako jsou flavonoidy, glykosidy, alkaloidy, polysacharidy, peptidoglykany, terpeny, lektiny a přírodní barviva. Jednotlivé látky působí samostatně, nebo potencují své účinky synergicky.^{1,2} Prezentovaný přehled rostlin s potenciální antidiabetickou aktivitou obsahuje rostliny dlouhodobě používané v terapii, které jsou součástí registrovaných přípravků, ale vesměs doplňků stravy, a také drogy nově se objevující na trhu.

Acacia senegal – Akácie senegalská (Fabaceae)

Poloopadavý keř nebo strom rostoucí především v oblasti subsaharské Afriky, který je významným zdrojem arabské gumy používané v lékařství i v potravinářství.² Arabská guma je dobře stravitelná a na vápník, hořčík a draslík bohatá vláknina tvořená směsí sacharidů a glykoproteinů, která se využívá v oblastech Středního východu u pacientů s chronickým selháním ledvin. 10% roztok, podaný myším Akita se spontánním výskytem inzulinové deficience a hyperglykemie, zvýšil renální vylučování vápníku, snížil plazmatické koncentrace fosfátu a urey, průtok moči, renální vylučování sodíku, fosfátu a glukózy, krevní tlak a proteinurii. Terapie arabskou gumou se proto zdá prospěšná u pacientů s diabetickou nefropatií.³ V jiné studii byl testován efekt arabské gumy na kvalitu semene u myši s alloxanem (AXN) indukovaným diabetem. Arabská guma se podílí na zmírnění komplikací u plodnosti pravděpodobně mechanismem podpoření vlastní antioxidační kapacity a upravení lipidového profilu.⁴



***Agrimonia eupatoria* – Řepík lékařský (Rosaceae)**

Vytrvalá léčivá bylina s areálem rozšíření po celé Evropě, jihovýchodní Asii a Severní Americe.² Vodný extrakt řepíku podávaný myším se streptozotocinem (STZ) indukovaným diabetem snižoval hmotnost, polydipsii, hyperfagii a hyperglykémii. Získané *in vitro* a *in vivo* výsledky indikují stimulaci sekrece inzulínu a také inzulínu podobnou aktivitu látek vodného extraktu.⁵

***Allium cepa* – Cibule kuchyňská (Amaryllidaceae)**

Tento druh cibule se po světě vyskytuje pouze jako kulturní plodina, divoce neroste. Její hypoglykemický efekt byl prokázán *in vivo*. Intražastrické podání šťávy, chloroformového, ethanolického, petroletherového (0,25 g/kg) a vodného (0,5 ml) extraktu snížilo alloxanem, glukózou a adrenalinem indukovanou hyperglykémii u králíků a myši. Jiný autor taktéž prokázal antihyperglykemický a navíc antioxidační efekt šťávy z cibule u AXN indukovaného DM. Nesporným benefitem je i zmírnění renálního a jaterního postižení. Účinnou látkou se zde jeví S-methyl-cystein sulfoxid.²

***Allium sativum* – Česnek kuchyňský (Amaryllidaceae)**

Česnek je rostlina velmi hojně užívaná v potravinářství i tradiční lidové medicíně, kde našla uplatnění především pro svůj účinek antidiabetický, antihypertenzivní, hypolipidemický, protizánětlivý, antivirotický, antibakteriální a antiparazitární. Mnohé *in vivo* studie potvrdily hypoglykemický účinek česneku. Perorální podání vodného, ethanolického, petroletherového, chloroformového extraktu nebo přímo silice snížilo hladinu krevního cukru jak u králíků, tak i u potkanů. U STZ indukovaného diabetu krys byl podáván výtažek z česneku (1 ml/100 g) po dobu 6 týdnů, z toho 3 týdny preventivně před indukcí diabetu a 3 týdny po, přičemž biochemické i histologické výsledky prokázaly jeho preventivní působení. Alicin, sirná látka zodpovědná za zápach česneku, zabraňuje inaktivaci inzulínu a podporuje jeho vylučování z β -buněk pankreatu.^{1,2} S-allyl cystein sulfoxid (Alliin), prekurzor alicinu, se v *in vitro* testu jiné studie jevil také jako sekretagogum.¹ Další z novějších studií popisuje efekt kombinace extraktu z česneku s glibenklamidem. Tento aditivní účinek, který byl větší než u obou léčiv podaných samostatně, by mohl snížit terapeutickou dávku glibenklamidu a také redukovat potenciální nežádoucí účinky léčiva. V dvojité zaslepené, placebem kon-



trované klinické studii snížil prášek z česneku (800 mg/den) podávaný 120 pacientům po dobu 4 týdnů glykémii v průměru o 11,6 %. Navíc extrakty, stejně jako silice izolované z česneku, působily preventivně proti komplikacím diabetu (oxidativní stres, diabetická kardiomyopatie, nefropatie a retinopatie). Pozitivní účinek česneku se projevil také u hypertrofie srdce a kontraktilní dysfunkce u STZ indukovaného diabetu potkanů.² Česnek hraje v terapii diabetu nemalou roli také díky své hypolipidemické aktivitě. Předpokládá se, že disulfidy v silici mohou redukovat aktivitu thiolové skupiny přítomné v mnoha faktorech a enzymech nezbytných pro syntézu lipidů (př. koenzym-A, HMG-CoA reduktáza) a také mohou oxidovat NADPH. Hypolipidemickou aktivitou česneku se zabývají i některé metaanalýzy, srovnávající klinické studie. Metaanalýza s množstvím 796 pacientů prokázala schopnost česneku snižovat hladiny celkového cholesterolu, a to o 6 %.⁶ Jiná metaanalýza (1 365 pacientů) prokázala snížení sérových lipidů o 12 % oproti placebo.⁷

***Aloe vera* – Aloe vera (Xanthorrhoeaceae)**

Aloe je jednoděložná sukulentní rostlina pocházející zřejmě ze severu Afriky. V současné době se tato léčivá rostlina pěstuje celosvětově.² Mnohé studie demonstují snížení hladin krevního cukru a triglyceridů v krvi, zlepšení lipidového profilu, vliv na glukoneogenezi, snížení peroxidace lipidů v játrech a ledvinách, zlepšení inzulínové rezistence a poškozené glukózové tolerance.⁸ Užívání lžice šťávy z *Aloe vera* 2x denně po dobu nejméně dvou týdnů signifikantně snížilo hladiny cukru a triglyceridů v krvi. Na této aktivitě se podílejí pravděpodobně různé obsahové látky s více mechanismy účinku. Např. fytoosteroly izolované z gelu (lofenol, cykloartanol) snižovaly glykémii a hodnoty glykovaného hemoglobinu, dále ovlivňovaly množství abdominálního tuku.⁹ Hypoglykemickou aktivitu prokázaly i glukomanany a chromony zvyšováním hladin inzulínu. Dvě klinické, nerandomizované studie dokázaly zlepšení hladin glukózy a glykovaného hemoglobinu po šesti týdnech užívání šťávy připravené z gelu aloe.¹⁰ Významný vliv na progresi onemocnění má také antioxidační, hepatoprotektivní a protizánětlivá aktivita obsahových látek.¹¹ Příznivé hojivé účinky topicky i orálně podaného gelu se také uplatňují u chronických komplikací cukrovky, jako je syndrom diabetické nohy s jeho špatně se hojícími ranami. Především glukomanany, manosa-6-fosfát a gibbereliny stimulují aktivitu a proliferaci fibroblastů a tím zvyšují syntézu a zesíťování kolagenu, dále pokožku zvláčňují. Přítomné aminokyseliny pokožku zjemňují a obsažený zinek působí adstringentně.¹² Gel působí protizánětlivě díky obsahu glykoproteinu alprogenu, který silně inhibuje uvolňování histaminu a leukotrienů, C-glukosylchromonu a dalších látek inhibujících enzym cyklooxygenázu a tím produkci prozánětlivě působících prostaglandinů.¹³ Aloe glykoprotein s bradykininázovou aktivitou se podílí na analgetickém účinku, zmírňuje opuch a zarudnutí.¹⁴



Literatura

1. Patel, D. K., Prasad, S. K., Kumar, R., Hemalatha, S. An overview on anti-diabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Biomed* 2, 4: 320–330, 2012.
2. Subramoniam, A. *Plants with anti-diabetes mellitus properties*. CRC Press, 2016.
3. Nasir, O., Umbach, A. T., Rexhepaj, R. et al. Effects of gum arabic (*Acacia senegal*) on renal function in diabetic mice. *Kidney Blood Press Res* 35, 5: 365–372, 2012.
4. Fedail, J. S., Ahmed, A. A., Musa, H. H. et al. Gum arabic improves semen quality and oxidative stress capacity in alloxan induced diabetes rats. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 5, 5: 434–441, 2016.
5. Gray, A. M., Flatt, P. R. Actions of the traditional anti-diabetic plant, *Agrimony eupatoria* (agrimony): effects on hyperglycaemia, cellular glucose metabolism and insulin secretion. *Br J Nutr* 80, 1: 109–114, 1998.
6. Stevinson, C., Pittler, M. H., Ernst, E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 133, 6: 420–429, 2000.
7. Silagy, C., Neil, A. Garlic as a lipid lowering agent – a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 28, 1: 39–45, 1994.
8. Boudreau, M. D., Beland, F. A. An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 24, 1: 103–154, 2006.
9. Misawa, E., Tanaka, M., Nomaguchi, K. et al. Administration of phytosterols isolated from *Aloe vera* gel reduce visceral fat mass and improve hyperglycemia in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. *Obes Res Clin Pract* 2, 4: 239–245, 2008.
10. Yeh, G. Y., Eisenberg, D. M., Kaptchuk, T. J., Phillips, R. S. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 26, 4: 1277–1294, 2003.
11. Yagi, A., Kabash, A., Okamura, N. et al. Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in *Aloe vera*. *Planta med* 68, 11: 957–960, 2002.
12. Davis, R. H., Donato, J. J., Hartman, G. M., Haas, R. C. Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in *Aloe vera*. *J Am Podiatr Med Assoc* 84, 2: 77–81, 1994.
13. Hutter, J. A., Salman, M., Stavinoha, W. B. et al. Antiinflammatory C-glucosyl chromone from *Aloe barbadensis*. *J Nat Prod* 59, 5: 541–543, 1996.
14. Yagi, A., Harada, N., Shimomura, K., Nishioka, I. Bradykinin-degrading glycoprotein in *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Planta med* 53, 1: 19–21, 1987.

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.
Ústav přírodních léčiv
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého tř. 1
612 42 Brno



Zdroj obrázků: Wikimedia Commons

Anotace**Diabetologie 2017**

Milan Kvapil (ed.)

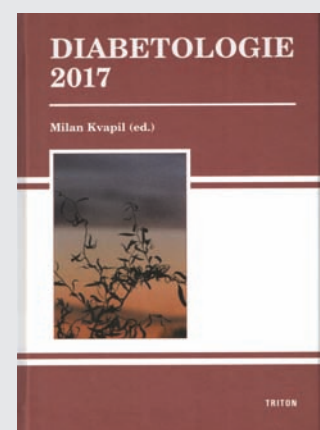
Sborník *Diabetologie*, tentokrát pro rok 2017, je pestré dílko, za kterým stojí 29 autorů a které vychází již tradičně pod dirigentskou hůlkou (editorským vedením) profesora Milana Kvapila. Žádnou monografii ani učebnici ale za ním nehledejte. Nic kamenného, žádné poučky ani systém. Zato vám zaručuji, že se ani na chvilku nad jeho čtením nebudete nudit. Můžete se s autory dohadovat, můžete s nimi nesouhlasit, můžete číst na přeskáčku nebo si vybírat jen některé kapitoly, ale to je asi tak vše, co se dá dělat – budete prostě přinuceni se zamyslet a jsem si jist, že se i intelektuálně pobavíte (hovořím pochopitelně o populaci diabetologů a internistů, nikoliv o populaci obecné).

A co že vlastně kniha obsahuje? Všechno! Kardiologii, endokrinologii, životosprávu, terapii diabetu i komplikací, poznámky ke klinickým studiím, technologie...

A ještě pochvala kolegům z Tritonu – grafika koresponduje s obsahem – nenudí, barevně čtenáře vede, hezké ilustrační fotografie potěší oko. Blahopřeji.

Triton, 2017, 330 stran, ISBN 978-80-7553-262-6, 399 Kč

Objednat možno v e-shopu vydavatele (www.triton-books.cz) se slevou za 319 Kč.



Přinášíme dva příběhy z diabetologické praxe, ukazující uplatnění antiobezitika Mysimba pro zdárný průběh léčby diabetika 2. typu.

I DIABETIK, KTERÝ NEHUBNE LEHCE, MŮŽE ZHUBNOUT A LÉČIT SE DLOUHODOBĚ

MUDr. Jiří Runge, diabetologická ambulance, Sokolov

Popisován je případ 49letého muže, vysokoškolského vzdělání, povoláním pedagoga. Výška 176 cm, váha 112 kg, BMI 36,2 kg/m². Obvod pasu 121 cm. V naší ambulanci léčen od roku 2012, diabetik 2. typu čtyři roky, hypertriglyceridemie, pět let hypertenze. V roce 2004 operace varixů dolních končetin, zaznamenána alergie na jód.

Současná medikace: Vipdomet 12,5mg/1 000 mg 1-0-1, Tritace 5 mg 1x1, Suprelip 1x1.

Dotyčný absolvoval několik pokusů o snížení hmotnosti, opakovaně bez efektu. Držel hladovku, používal principy dělené stravy, redukční diety. V minulosti užíval sibutramin s jo-jo efektem.

Pacient je motivován snížit hmotnost, stupňují se u něj zdravotní obtíže, zejména nosných kloubů.

Před použitím kombinace naltrexon/bupropion dodržován dietní režim 175 g sacharidů/den. Zvolen preparát Mysimba jako bezpečný farmakologický přípravek v kombinaci s režimovými opatřeními. Doporučen pohyb ve formě rychlejší chůze 30–40 minut nebo jízda na kole 10–15 km denně.

Přípravek je pacientem velmi dobře snášen, titrační období dle doporučeného dávkovacího schématu, nyní tedy v dávce 2-0-2 již šestý měsíc, celkově tedy užívá preparát osm měsíců. Vývoj úbytku hmotnosti po měsících v průběhu užívání preparátu byl následující: 0,9-1,7-0,5-0,5-1,1-0,2-0,6-0,5 kg. Celkem tedy cca 6 kg, což činí 5,4 procenta z celkové hmotnosti.

Pacient si užívání pochvaluje, uvádí tlumení pocitu hladu a bažení po jídle. Je rozhodnutý preparát užívat dlouhodobě. Subjektivně ustupují potíže pohybového aparátu, lepší hodnoty vykazuje laboratoř (TC, HDL, TG, HbA_{1c}).

JÍDLO JAKO ODMĚNA, VELIKOST PORCÍ A NÍZKÁ POHYBOVÁ AKTIVITA UŽ JE MINULOSTÍ: ZA VŠÍM HLEDEJ ÚČINNÉ OVLIVNĚNÍ CHUTÍ A ÚBYTEK HMOTNOSTI

MUDr. Jiří Runge, diabetologická ambulance, Sokolov

Prezentován je případ 54letého muže, středoškolského vzdělání, státního zaměstnance. Muž je vysoký 177 cm. Při zahájení léčby vážil 105 kg, BMI 33,5 kg/m². Obvod pasu 114 cm.

Udává bolest pohybového aparátu, proto i pohybově nepříliš aktivní, jídlo bere jako odměnu, stravování nepravidelné a porce se v průběhu dne zvětšují. Učinil několik pokusů o snížení váhy, ale vždy neúspěšně. V minulosti několikrát léčen orlistatem, ale s jo-jo efektem.

Komorbidity: diabetik 2. typu pět let, arteriální hypertenze sedm let, smíšená dyslipidemie. Současná medikace: metformin 1 000 mg 1-0-1, Isame 150 mg 2x1, Sortis 20 mg 0-0-1.

Před sedmi měsíci z důvodů vleklých zdravotních obtíží byla pacientovi nabídnuta léčba použitím kombinace bupropion/naltrexon, kterou akceptoval. Titrován dle základního schématu, pouze druhý týden udával lehkou únavu během dne, která ale postupně vymizela. Motivován hrozbou zhoršujícího zdravotního stavu začal současně dodržovat režimová opatření, 175 g sacharidů denně, strava rozdělena do několika menších porcí. Důraz kladen na skutečnost, aby nevynechával snídani. V počátku léčby doporučen rotoped cca 20 minut denně, nyní již schopen denní rychlejší chůze v rozsahu 45–60 minut, rotoped 30 minut.

Bezpečnostní profil preparátu spolu s jeho účinností přesvědčil pacienta, aby jej užíval dlouhodobě. Nyní po sedmi měsících terapie hmotnost 99 kg, váhový úbytek tedy činí 6 kg. Pacienta těší, že již více než půl roku hmotnost trvale klesá a nedostavuje se jo-jo efekt. Je rozhodnut ještě zvětšovat objem své fyzické aktivity, pakliže mu to zdravotní stav umožní. Co se týče příjmu potravy, již dodržuje spolehlivě režimová opatření. Sám udává ztrátu apetitu a zcela eliminoval přejídání se v pozdních večerních hodinách.

Hodnota HbA_{1c} 57 mmol/mol, S-glukóza 7,8 mmol/l.

Z mého pohledu efektivní léčba s prokazatelným vývojem a pozitivním předpokladem i do budoucnosti.

Výživa při onemocnění ledvin – 1. díl



Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Hlavatá, K. *Výživa při onemocnění ledvin – 1. díl. Kazuistiky v diabetologii* 15, 3: 30–35, 2017.

Úvod

Ledviny bývají často považovány za orgán, jehož funkcí je pouze vylučování odpadních látek (urea, kreatinin, kyselina močová) a zapomíná se na jejich mnohé další úlohy. Nemoci ledvin pak představují velký zásah do rovnováhy organismu, včetně negativního ovlivnění nutričního stavu. Výživová doporučení při onemocnění ledvin se odvíjejí od typu postižení. Největší procento postižení ledvin představují chronická onemocnění vznikající především v souvislosti s diabetem a vysokým krevním tlakem.

Předpokládá se, že chronickým onemocněním ledvin trpí přibližně 11 % populace. Problém bývá v tom, že ledviny dlouho o svém poškození nedávají vědět a první klinické příznaky se objevují teprve v době, kdy funkce ledvin poklesla na 35–40 % původního výkonu. V prevenci i léčbě renálních onemocnění sehrávají důležitou úlohu režimová opatření. Jejich zúžení na dodržování adekvátního pitného režimu je zcela nedostačující, stěžejní je především snaha o dosažení cílových hodnot krevního tlaku, v případě diabetiků udržování hladin glykemií co nejlíže fyziologickým hodnotám, a nutriční opatření, zejména u chronického onemocnění ledvin a při zařazení do dialyzačního programu.

Tab. 1: Hlavní funkce ledvin (upraveno dle Svačina et al.¹⁾)

vylučování odpadních látek metabolismu
vylučování toxinů a léků
udržování objemu a složení extracelulární tekutiny
regulace acidobazické rovnováhy
regulace krevního tlaku
tvorba erythropoetinu (hormon ovlivňující tvorbu červených krvinek)
úloha v regulaci metabolismu vápníku a fosfátů, syntéza kalcitriolu (zvyšuje vstřebávání vápníku ve střevě a zpětné vstřebávání vápníku v ledvinách)
aktivace vitamínu D
regulace metabolických procesů (glukoneogeneze, metabolismus lipidů, odbourávání inzulínu, tvorba histidinu a tyrosinu)

Chronické onemocnění ledvin

Chronická renální insuficience (CHRI) je onemocnění, při kterém ledviny postupně ztrácejí schopnost zastávat své fyziologické funkce. Konečným vyústěním je ledvinné selhání s nut-

ností dialýzy nebo transplantace. Funkce ledvin zpravidla klesá pozvolna, často v průběhu několika let. Příčin, které stojí v pozadí vzniku CHRI je mnoho, nejčastěji se však jedná o diabetickou nefropatii, nekontrolovaný vysoký krevní tlak, chronickou glomerulonefritidu, chronickou pyelonefritidu nebo dlouhodobé a nadměrné užívání léků proti bolesti.

Hlavními klinickými projevy diabetické nefropatie je především trvalá proteinurie, hypertenze a prohlubující se porucha renálních funkcí. V pozadí vzniku diabetické nefropatie je zejména dekompenzovaný diabetes s hyperglykemií a hypertenzí.

Onemocnění ledvin se dělí nezávisle na příčině podle výše glomerulární filtrace (GF) do pěti stupňů (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Stadia chronického onemocnění ledvin

stadium	charakteristika	GF (ml/s/1,73 m ²)
1	normální, nesnížená glomerulární filtrace	>1,5
2	lehká ledvinná nedostatečnost	1,0–1,49
3	středně těžká ledvinná nedostatečnost	0,5–0,99
4	těžká ledvinná nedostatečnost	0,25–0,49
5	ledvinné selhání	<0,25

Příznaky chronického selhávání ledvin bývají často nenápadné a zahrnují:

- bolesti hlavy
- slabost a rychlá únavnost
- nechutenství, opakované zvracení
- někdy častější močení, zvláště v noci
- větší pocit žízně
- bledá kůže
- svědění
- vysoký krevní tlak
- u dětí porucha růstu

Výživová doporučení

Nutriční opatření jsou zaměřena jednak na vlastní nemoc a zpomalení progresu onemocnění a jednak na zabránění vzniku přidružených komplikací z klesající funkce ledvin. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou ohroženi celou řadou komplikací, které vycházejí ze snižujících se renálních funkcí – anemií, osteopatií, proteinovou malnutricí, anorexií, hyperfosfatemii, komplikacemi spojenými s vysokou hladinou

draslíku. Základním pilířem pro zpomalení progresu onemocnění je důsledná léčba vysokého tlaku (cílové hodnoty 125/80 mmHg), „nízkobílkovinná dieta“.

Nutriční omezení se mění v závislosti na stupni poškození ledvin. Důležité je začít s dietními opatřeními včas, aby byla zpomalena progresse onemocnění. Cílem dietoterapie je mimo jiné zajistit/zachovat dobrý nutriční stav pacienta i pro případ zahájení dialýzy. Nutriční stav pacienta by měl být kontrolován každé 1–3 měsíce, při známkách malnutrice nebo akutního onemocnění i častěji. Pokud je již malnutrice přítomna, a to navzdory nutričním opatřením, je vhodné přistoupit k časnější dialýze. Důkladné vysvětlení diety a praktické návody zvýší compliance pacienta, který mnohdy z bezradnosti na dietní opatření rezignuje.

Strava obecně by měla být pestrá, nedráždivá a rozdělená do několika denních dávek. Dieta při onemocnění ledvin bývá zatížena mnoha omezeními, je tedy stěžejní volit takovou úpravu a výběr potravin, které vyhovují omezením, ale zároveň pacientovi v rámci možností chutnají.

Pravidelný jídelní režim (5x denně) v menších porcích částečně řeší problematiku přejídání a nežádoucího přírůstku na hmotnosti na straně jedné a pocitu přejedení při nauze na straně druhé. Pacient by měl být doma vybaven kuchyňskou váhou, aby mohl sledovat velikost porcí a dále vhodným nádobím k zapékání, vaření a dušení. Při výběru tepelné úpravy se nedoporučuje smažení nebo pečení na větším množství tuku.

Energetický příjem má zajistit vyrovnanou energetickou bilanci. Nízký energetický příjem, např. v souvislosti s přílišným vynecháváním sacharidů nebo tuků a/nebo nedostatečný příjem plnohodnotných bílkovin může vyústit v protein-energetickou malnutrici s celkově horší prognózou onemocnění. Vstup tělesné hmotnosti není také žádoucí, zejména s ohledem na vztah mezi nadváhou/obezitou a hypertenzí, poruchami glukózové tolerance a dyslipidemií. Doporučený energetický příjem je stanoven na 126–146 kJ/kg tělesné hmotnosti/den (30–35 kcal/kg tělesné hmotnosti/den).

U pacientů, kteří z nejrůznějších příčin nepřijímají dostatek tekutin, se jako výhodné jeví podávání hyperkalorických roztoků (Nepro) se speciálním složením (nižší obsah draslíku, vitamínu A a D, zvýšený obsah kyseliny listové). Tyto nápoje jsou určeny k popíjení (sipping).

Příjem bílkovin

Názory na doporučený příjem bílkovin se v průběhu let mění, dříve doporučované snížení příjmu bílkovin na 0,3 g/kg tělesné hmotnosti/den je již překonané. V současné době, kdy je běžně dostupná dialýza, je tak razantní snížení příjmu bílkovin spíše rizikové. Pacienti jsou ohroženi především proteinovou malnutricí, která je negativním prognostickým ukazatelem. Příjem bílkovin se odvíjí od výše GR, ve stadiu 1 by měl příjem bílkovin činit průměrně 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den, ve stadiu 2 průměrně 0,6–0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den, ve stadiu 3 se příjem bílkovin snižuje na 0,6 g/kg tělesné hmotnosti/den, ve stadiu 4 na 0,55–0,6 g/kg tělesné hmotnosti/den. Stadium 5 zpravidla znamená zařazení do dialyzačního programu a pří-

jem bílkovin se řídí doporučeními pro dialýzu. V situacích, kdy má pacient výraznou proteinurii (typicky nefrotický syndrom), jsou k celkovému příjmu bílkovin započítávány i ztráty bílkovin močí. Vzhledem ke sníženému příjmu bílkovin a současné nutnosti zajistit dostatečný příjem esenciálních aminokyselin je důležité omezovat ve stravě příjem neplnohodnotných bílkovin a soustředit se na to, aby 50–75 % z přijímaného množství bílkovin mělo vysokou biologickou hodnotu (maso, mléčné výrobky, vejce, ryby). Biologická hodnota bílkovin informuje o tom, kolik gramů bílkovin může být vytvořeno ze 100 g bílkoviny dané potraviny. Standardem je vaječná bílkovina, jejíž biologická hodnota je 100. Pokud se nedaří zajistit plnohodnotné bílkoviny stravou, je k doplnění možné využít některý z komerčních přípravků, např. Protifar (1 odměrka = 2,2 g bílkoviny).

Pro příjem dostatečného množství esenciálních aminokyselin, zejména při vyšších stupních CHRI, je doporučováno podávání ketoanalog aminokyselin. Ketoanaloga (Ketosteril) představují způsob, jak snížit tvorbu dusíku, zajistit dobrý nutriční stav a příznivě ovlivnit stávající metabolický stav. Ketoanaloga jsou ve formě vápenatých solí, takže dodávají organismu také vápník. Při hyperkalcemii jsou však kontraindikována. Velikost dávky a způsob užívání během jídla doporučí lékař podle aktuálního zdravotního stavu pacienta a podle příjmu bílkovin.

Tab. 3: Biologická hodnota bílkovin (upraveno dle Zlatohlávek et al.²)

zdroj bílkovin	biologická hodnota
vaječný bílek	100
maso, ryby	90–95
mléko	88
sója	84
fazole	72
sýry	82–85
rýže, brambory, chléb	70
pšenice, hrách	56

Neplnohodnotné bílkoviny je možné omezit používáním bezlepkové mouky, která má nižší obsah bílkovin. Bezlepkové mouky a výrobky z nich jsou běžně k dostání, jen je potřeba trochu zkušeností s pečením. Velmi nízký obsah bílkovin má maizena, která se dobře hodí k zahušťování pokrmů. Na trhu lze sehnat nízkobílkovinný chléb, nízkobílkovinné pečivo nebo sušenky, nízkobílkovinné těstoviny. Omezen by měl být i příjem luštěnin, resp. je žádoucí nekonzumovat velké porce a v rámci jednoho jídla zařadit i plnohodnotné bílkoviny (př. tortilla z bezlepkové mouky a mexické fazole s mletým masem nebo šunkou; čočkový salát se zeleninou a krutím masem). Mléko je možné nahrazovat rostlinnými náhradami mléka, především mlékem rýžovým a ovesným. Nejvhodnější jsou výrobky balené v tetrapacku, protože na rozdíl od sušených nápojů neobsahují částečně ztužené tuky (zdroj rizikových transmastných kyselin) a bývají obohaceny o vápník.

Tab. 4: Obsah bílkovin v potravinách živočišného původu

druh potraviny	obsah bílkovin (100 g)
maso, ryby	(15) 20–23
tvrdý tvaroh	28
Olomoucké tvarůžky	29
tvaroh polotučný (kostka)	18
tvaroh polotučný (vanička)	10
Skыр	10
jogurt	4–5
jogurtové mléko, mléko, kefír	3
vejce	11
eidam 20 % t. v s.	34
parmezán	36
Lučina	7,3
Lučina linie	10
párky	14
šunka nejvyšší jakosti	17
játra (průměr)	17

Tab. 5: Obsah bílkovin v potravinách rostlinného původu

druh potraviny	obsah bílkovin (100 g)
čočka (v suchém stavu)	27
pšeničné klíčky	27
hrách (v suchém stavu)	23,7
fazole (v suchém stavu)	23,5
mandle	17,5
tofu	15,5–16,5
amarant, quinoa (v suchém stavu)	14
knackebrot	9
hrášek zelený	6,5
brokolice	4,4
rýže natural	7,5
celozrnné pečivo	9–10
mouka kukuřičná	7,5
mouka rýžová	7
maizena	0,5
mouka bezlepková Jizerka	3,7
mouka hladká	11
mouka celozrnná	12

Poznámka: ve 100 g vařených luštěnin/obilovin bývá přibližně 2,5x méně bílkovin než ve 100 g suchých luštěnin/obilovin. Například 100 g vařené čočky má tedy přibližně 11 g bílkovin.

Příjem tuků

U pacientů s onemocněním ledvin pozorujeme typické změny lipidového spektra. Pacienti s CHRI mívají zpravidla normální LDL-cholesterol, ale zvýšené VLDL a IDL částice, zvýšené malé denzní LDL částice a nízký HDL-cholesterol, což ve výsledku znamená velmi vysoké kardiovaskulární riziko. Například dia-

lyzovaní pacienti se selháním ledvin vykazují oproti běžné populaci až 10x vyšší kardiovaskulární mortalitu. Poruchy lipidového spektra jsou jiné u pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou, kde svůj vliv uplatňuje glukóza v dialyzátu. U pacientů s přítomnou proteinurií >3 g/24 hodin je situace zase odlišná, převládá hypercholesterolemie, v části případů doprovázená hypertriglycerolemii.

Tuky mají hradit přibližně 30 % celkového energetického příjmu, s velkým důrazem na výběr vhodných druhů tuků. Omezují se zejména nasycené mastné kyseliny (máslo, sádlo, kokosový, palmový olej; potraviny obsahující tyto mastné kyseliny – tučné maso, tučné sýry, smetanové mléčné výrobky, plněné oplatky, sušenky, trvanlivé pečivo) a trans mastné kyseliny (potraviny obsahující částečně ztužené tuky – oplatky, sušenky, instantní nápoje, polevy, náhražky čokolády).

Oproti tomu na lipidové spektrum dobře působí převaha mono- a vícenenasycených mastných kyselin (rostlinné tuky a oleje, ryby). V okamžiku, kdy je nutné snížit příjem bílkovin, sledovat příjem sacharidů při současně přítomném diabetu, se tuky stávají důležitým energetickým zdrojem zajišťujícím vyrovnanou energetickou bilanci. Pro rostlinné tuky a oleje hovoří i to, že na rozdíl od živočišných tuků neobsahují cholesterol. Příjem tuku je vhodné rozdělit do více denních dávek, tuky vhodné tepelně upravovat (nepřepalovat, tedy nepoužívat teploty převyšující 200 °C, lépe 180 °C) a vybírat vhodný druh tuku. Na tepelnou úpravu se nejlépe hodí rafinovaný olivový, řepkový nebo rýžový olej, slunečnicový olej pro vysoký obsah prozánětlivě působících n-6 mastných kyselin není nejvhodnější. Na studenou kuchyni lze využít i méně obvyklé oleje, jako ořechový, lněný, konopný, dýňový, se zajímavým zastoupením příznivě působících n-3 mastných kyselin. Na mazání na pečivo jsou nejvhodnější kvalitní margaríny, v případě hypercholesterolemie i s obohacením o rostlinné steroly a stanoly (př. Flora pro activ).

Příjem sacharidů

Sacharidy mají hradit 50–60 % celkového energetického příjmu. **Onemocnění ledvin bývají spojena i s poruchami glukózového metabolismu.**

Z těchto důvodů by většinu přijímaného množství sacharidů měly hradit složené sacharidy z obilovin, zeleniny a částečně z luštěnin. Výběr vhodných obilovin a výrobků z nich má splňovat nároky na nižší obsah bílkovin, v praxi to znamená nekupovat celozrnné pečivo, celozrnné těstoviny, minimalizovat pečení a vaření z běžné mouky. Tím se ovšem snižuje možnost zajistit dostačující příjem vlákniny, která příznivě ovlivňuje nejen zažívání, ale i metabolické parametry (glykemie, cholesterolemie).

Část energetického příjmu může být hrazena cukry, v případě diabetické nefropatie za pečlivé kontroly glykemie.

Příjem tekutin

V nižších stupních CHRI není nutností omezovat příjem tekutin. Na druhou stranu myšlenka, že ledviny potřebují „pro-

lévat“ litry tekutin, je mylná. Za optimální je považován příjem tekutin do 2 l/den, samozřejmě s ohledem na teplotu prostředí, výši fyzické aktivity a aktuální zdravotní stav. K celkovému příjmu tekutin přispívají také polévky, pití mléka, zakysaných mléčných nápojů, vysoký obsah vody má i ovoce, zelenina. V okamžiku, kdy onemocnění progreduje, spěje k ledvinnému selhání a začínají se objevovat otoky, je doporučováno omezit příjem tekutin na 500–1 000 ml. Trochu jiný případ představují pacienti s nefrotickým syndromem, u kterých nebývají otoky způsobeny snižující se funkcí ledvin, ale jedná se o hypoproteinemické otoky z velkých ztrát albuminu. Pacient by však měl být poučen o důležitosti monitoringu příjmu a výdeje tekutin.

Pacientovi poradit:

- denní vážení
- omezení příjmu soli
- omezení příjmu potravin s vysokým obsahem vody (polévky, omáčky, vodní meloun)
- nápoje pít pomalu, namísto nápojů kostky ledu
- zamrazit si pomerančový džus nebo kostičky ledu a pomalu je cucat namísto pití nápojů

Vhodnými nápoji jsou čistá voda, čaj, v omezeném množství slabě mineralizované vody s celkovým obsahem rozpuštěných látek v rozmezí 50–500 mg/l (Excelsior, Rajec, Dobrá voda, Aquilla, Toma natura), v menší míře voda se sirupem, káva. Mezi nevhodné nápoje patří především colové nápoje (obsahují kyselinu fosforečnou), slazené nápoje (pro vysoký obsah cukru), přemíra džusů nebo zeleninových šťáv (důvodem je zejména vysoký obsah draslíku, u džusů se přidružuje i značné množství cukru; když džusy nebo zeleninové šťávy, tak 100%, nedoslazované a ředěné v poměru 1 : 3 ve prospěch vody) a alkohol.

Příjem soli

Denní příjem soli nemá překročit 6 g/den, v případě edému a hypertenze je potřeba snížit příjem soli na 2–3 g/den. Vedle omezení aktivního solení při vaření, popř. dosolování je třeba věnovat pozornost výběru potravin. Sůl se ve skryté podobě nachází nejen v sýrech, uzeninách, chipsech a solených rybách, ale překvapivě také v chlebu, sušenkách, vegetariánských pokrmech a snídaňových cereáliích.

Značné množství soli obsahují některé minerální vody, především se jedná o Poděbradku light nebo Hanáckou kyselku.

Způsobů, jak snížit příjem soli, je řada. Namísto soli je možné použít zelené natě (petržel, pažitka, šalotka, kopr apod.), jednodruhové koření bez přídavku soli a bylinky, zeleninu (cibule, česnek, křen, mrkev, petržel, celer, rajčata, papriky). Velmi dobře poslouží i okyselení (citrónová šťáva, jablečný ocet, grapefruit, jogurt, acidofilní mléko).

Příjem fosforu

Příjem fosforu se má pohybovat mezi 800–1 000 mg/den. Schopnost ledvin vylučovat fosfor je snížena brzy. Hyperfosfatemie spolu s chybějícím aktivním vitamínem D a hypokalce-

mií je hlavní příčinou vzniku sekundární hyperparathyreózy a renální osteopatie. Retence fosforu má přímý vztah ke kalcifikaci cév, udává se 10–30x vyšší riziko kardiovaskulární mortality. Příjem fosforu úzce souvisí s přívodem bílkovin (na 1 g bílkovin připadá 10–13 g fosforu). Řešením, jak snížit příjem fosforu, je nízkobílkovinná dieta a podávání vazačů fosfátu. Pro pacienty jsou k dispozici velmi pěkně vypracované tabulky obsahu fosforu v jednotlivých potravinách a k tomu vysvětlen princip práce s fosfátovými jednotkami (FJ).

Tab. 6: Přepočítání mg fosforu obsaženého v potravinách na fosfátové jednotky

obsah fosforu v potravinách (mg/100 g)	fosfátová jednotka
0–50	0
50–100	1
100–200	2
200–300	3
300–400	4
400–500	5
500–600	6

Tab. 7: Rozložení fosfátových jednotek v průběhu dne

denní jídlo	počet fosfátových jednotek
snídaně	2–3
svačina	1
oběd	3–4
svačina	1–2
večeře	3

Pacient je poučen, aby si před každým jídlem spočítal přibližný obsah FJ v plánovaném pokrmu. Pro lepší práci jsou v tabulce jednotlivé druhy jídla odlišeny barevnými pruhy. Jestliže pacient vidí, že překračuje dovolený příjem FJ, má několik možností, buď vymění potravinu o vyšším obsahu FJ za jinou, s menším obsahem fosforu, nebo si zmenší porci daného jídla nebo si k jídlu přidá fosfátový vazač.

Příjem draslíku

Příjem draslíku je nutné snížit při klesající diuréze na hodnoty 2–4 g/den. Pacient by měl být poučen o příznacích hyperkalemie (nauzea, zvracení, necitlivost, brnění, tachykardie, arytmie). Obsah draslíku v potravinách je možné snížit vyluhováním, proto se doporučuje brambory oloupat, nakrájet na menší kousky a minimálně na dvě hodiny nechat louhovat. Vodu je nutné slít a vařit v čisté vodě. Podobný postup se vztahuje i k ovoci a zelenině – ovoce nebo zeleninu krájet na menší kousky a důkladně propláchnout pod tekoucí vodou. Z kompotů je důležité slít vodu, džemy jsou vhodnější s nižším zastoupením ovoce. Džusy podávat pouze ředěné, stejně tak zeleninové šťávy.

Tab. 8: Ukázka potravin o různém obsahu fosforu (upraveno dle Táborský et al.³)

potraviny do 100 mg fosforu/100 g	potraviny do 200 mg fosforu/100 g	potraviny do 300 mg fosforu/100 g	potraviny nad 300 mg fosforu/100 g
máslo	hovězí, vepřové maso	kapr	jikry
sádlo	kuře, krůta	losos	sardinky v oleji
oleje	filé, zavináč	tuňák	šunkový salám
majonéza	párky	ledvinky	tvaroh tvrdý
margaríny	paštika	kabanos	eidam
slanina	trvanlivý salám	šunka	gouda
tofu	mléko	tvaroh měkký	parmezán
ovoce	jogurt bílý	žervé	houby sušené
zelenina	podmáslí, kefir	Lučina	mango
cornflakes	čočka, hrách, cizrna	feta	mák
veka	sýr čerstvý	balkánský sýr	mandle, ořechy
chléb pšeničný	sýr cottage	pohanka	ovesné vločky
kečup, ocet	většina pečiva	sušené ovoce	otruby
		celozrnné pečivo	colové nápoje
		knackebrot	instantní jídla
			jídla typu fast food

Tab. 9: Obsah draslíku ve vybraných potravinách

potraviny bohaté na draslík	potraviny s nízkým obsahem draslíku
avokádo	jablka
banány	bobuloviny
meloun cantaloupe	grepy
sušené ovoce	citrony
kiwi	broskve
pomeranče a pomerančový džus	hrušky
papája	ananas
mango	vodní meloun
artičoky	mrkev
špenát	hlávkový salát
hranolky	zelí
rajčata a rajčatový džus	květák
zmrzlina	okurka
mléko	lilek
pudink	cibule
jogurt	rýžové mléko
čokoláda	sorbet
ořechy a semena	donut

Další vitaminy a minerální látky

K prevenci vzniku sekundární anemie je doporučováno podávání preparátů železa, v predialyzačním období se jako přírodná jeví léčba erythropoetinem. Pro zabránění vzniku kostní choroby s hypokalcemií a hyperfosfatemií je podáván kalcitriol a vazače fosfátů.

Příjem vápníku činí ve stadiu 1–4 CHRI 1 200 mg.

Tab. 10: Obsah vápníku ve vybraných potravinách

potravina (100 g)	obsah vápníku (mg)
podmáslí	116
mléko kefirové	118
mléko nízkotučné	113
slunečnicová semena loupaná	120
paraořechy	127
olomoucké tvarůžky	137
jogurt ovocný	155
ořechy lískové	184
pudink mléčný	199
mandle loupané	246
sója	254
sýr žervé	322
sardinky v oleji	329
tvaroh dietní	366
sýr tavený 30 % t. v. s.	420
tvaroh jemný	453
tvaroh měkký	600
tvaroh tvrdý	741
sýr eidam 30%	755
mák	1 343

Doplňková režimová opatření

Mezi důležitá opatření patří zanechání kouření a pravidelná, přiměřená fyzická aktivita.

Příklady pokrmů při onemocnění ledvin

- rozpečená bagetka z bezlepkové mouky, pokapaná extra panenským olivovým olejem, směs z rajčat a bazalky
- pudink z rýžového mléka, borůvky

- palačinka z ovesného mléka a bezlepkové mouky, lžíce tvarohu, kompotovaný ananas
- špízy ze zeleniny (cuketa, cibule, rajče, paprika)
- špízy se zeleninou a krůtím masem
- rizoto
- zapečené těstoviny nebo zapečené brambory s menším množstvím masa nebo tofu, bez přídavku sýra

3. Táborský, P., Sasaková, D., Hrubý, M. Význam fosforu pro dialyzované pacienty. Fresenius Medical Care.

Literatura

1. Svačina, Š. et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén, 2010.
2. Zlatohlávek, L. et al. Klinická dietologie a výživa. Praha: Current Media, 2016.

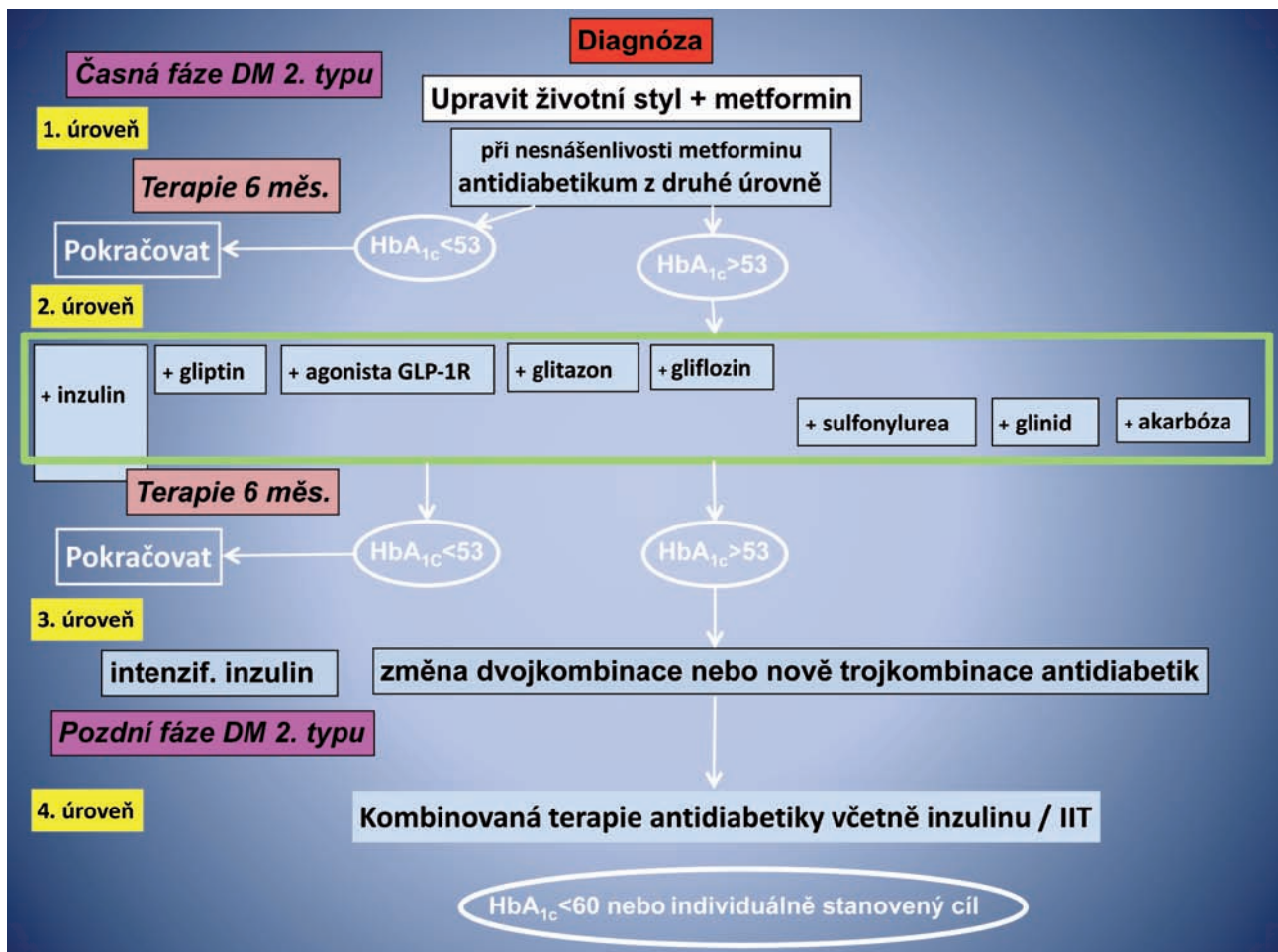
PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.
OB Klinika
Pod Krejčárkem 975
Praha 3 – Žižkov
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com



Aktualizace doporučených postupů

Česká diabetologická společnost připravila aktualizaci (s datem revize 1. 8. 2017) Doporučeného postupu péče o diabetes mellitus 2. typu a také (s datem revize 1. 9. 2017) Doporučeného postupu při diabetickém onemocnění ledvin. Oba aktualizované dokumenty jsou již dostupné na stránkách České diabetologické společnosti (www.diab.cz).

kviz





Michel Eugene Chevreul

31. 8. 1786 – 9. 4. 1889

Francouzský fyzik, chemik a filosof Michel Eugene Chevreul se zapsal jak do dějin medicíny, tak do historie chemie řadou svých objevů i tím, že byl jedním z nejdéle žijících chemiků – dožil se 102 let.

Narodil se v Angers, kde byl jeho otec Michel Chevreul významným lékařem – mj. učil porodnictví, byl rovněž ředitelem prvního nalezince v Angers a v roce 1820 také děkanem lékařské fakulty. Do Angers se dostal, když následoval jako chirurg vévodu z Anjou (pozdějšího krále Ludvíka XVIII.) na jeho zdejší hrad. Dlouhověkost byla u Chevreulů rodovou záležitostí – otec zemřel v 91 letech.

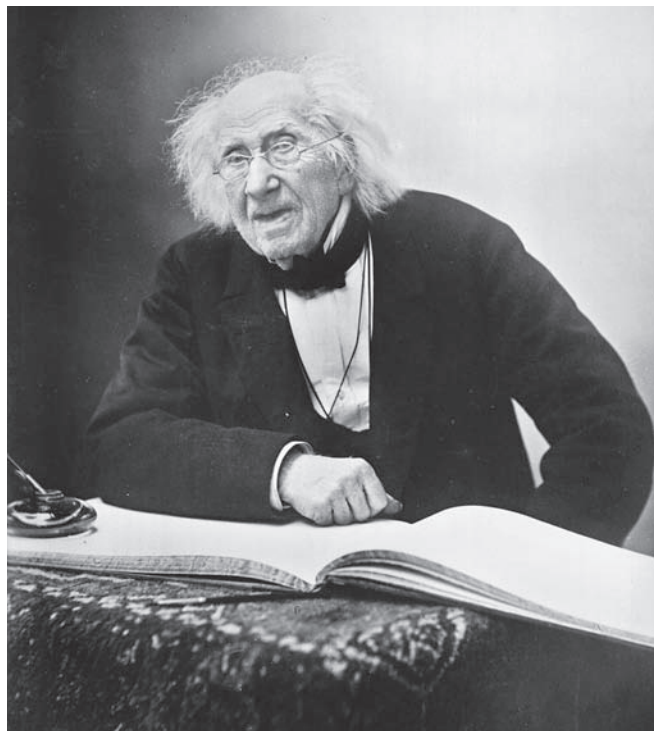
Malý Michel trávil dětství v Angers během Francouzské revoluce a jí doprovázeného teroru. V roce 1793, ve svých 7 letech, byl svědkem popravy dvou mladých dívek, což v něm zanechalo trvalý odpor k politice. Nejprve měl soukromé učitele a v roce 1799 zahájil studium na Ecole Centrale (dřívější univerzitě) v Angers, při němž po čtyři roky studoval řečtinu, italštinu, botaniku, mineralogii, matematiku, fyziku a chemii. Studia úspěšně zakončil v roce 1803.

Za životní povolání si poté vybral chemii. S doporučujícím dopisem místního lékárníka z Angers **J. Prousta**, který byl bratrem slavného francouzského chemika **Josepha Louise Prousta** (1754–1826), člena Francouzské akademie věd a ředitele královských laboratoří v Madridu, objevitele hroznového cukru (glukózy), se vypravil do Paříže. Doporučující dopis byl určen pro rodáka z Angers, jiného známého francouzského chemika profesora **Antoine Françoise Fourcroye** (1755–1809), rovněž člena Francouzské akademie věd, muže, který dal podnět k zavedení metrické soustavy. Fourcroy byl žákem ještě slavnějšího francouzského chemika a fyzika **Antoine-Laurent de Lavoisiera** (1743–1794), ředitele Francouzské akademie věd, autora zákona o zachování hmoty.

Fourcroy byl v Paříži učitelem v Národním muzeu přírodní historie. Jeho asistent, další známý francouzský chemik **Louis Nicolas Vauquelin** (1763–1829), pozdější ředitel farmaceutické školy a prezident Francouzské akademie věd, objevitel chemických prvků chrómu a beryllia, přijal Chevreula do své laboratoře (po smrti Vauquelina se Chevreul stal vedoucím této laboratoře). Je třeba dodat, že v té době pracovalo v tomto muzeu mnoho věhlasných vědců.

Vauquelin zde Chevreula přivedl k výzkumu organických sloučenin a speciálně přírodních barviv. V roce 1810 ve svých 24 letech Chevreul získal pevné místo přírodovědeckého asistenta v muzeu. O tři roky později se stal profesorem fyziky na prestižním lyceu Charlemagne, jedné z předních škol Francie (přednášel zde až do roku 1828).

Nás samozřejmě nejvíce zajímá vztah Chevreula k diabetu. V roce 1815 objevil, již jako ředitel Přírodopisného muzea v Paříži, že sladká chuť moči je způsobována u cukrovky přítom-



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

ností cukru, a že tímto cukrem je glukóza. Připomeňme, že o 20 let později (v roce 1835) se **Felicimu Ambrosianimu** podařilo získat malé bezbarvé krystaly cukru jak z moči, tak z krve diabetiků. A v roce 1838 **Eugène-Melchior Péligot** (1811–1890) a **Apollinaire Bouchardat** (1809–1886) byli úspěšní v potvrzení Chevreulovy domněnky, že cukr nacházející se v diabetické moči je glukóza.

Je však třeba přiznat, že se Chevreul diabetem zabýval jen okrajově a jeho hlavní sláva v oboru chemie je spojena se zkoumáním struktury a vlastností lipidů. Podrobně prostudoval mastné kyseliny – mj. kyselinu olejovou (margarin), máselnou, kapronovou, aj., zabýval se studiem cholesterolu a glycerolu. Experimentoval i s tukem z vorvaně a lanolínem. Prokázal, že tuky jsou estery glycerolu a mastných kyselin a lze je snadno oddělit saponifikací. Výsledky svých zajímavých pokusů v této oblasti publikoval v roce 1823 v práci nazvané *Výzkumy živočišných tuků*.

Objevil a pojmenoval stearin, zdokonalil průmyslovou výrobu mýdla a svíček. Na výrobu svíček dokonce v roce 1825 společně se známým francouzským chemikem a fyzikem **Louisem Josephem Gay-Lussacem** (1778–1850), členem Francouzské akademie věd, získali patent. Chevreul získal od průmyslové společnosti odměnu ve výši 12 000 franků. Tyto objevy následně vedly k vytvoření rozsáhlého průmyslu výroby stearinových svíček. Šlo o klasický příklad prospěšné fúze základ-

niho výzkumu a technických postupů, což vedlo až ke zlepšení života lidí. Chevreul také izoloval kreatin ze svalstva, rozpracoval teorii a založil průmyslovou praxi barvení textilií. Kromě toho je považován za průkopníka ve vědě o stáří a jeho chorobách a v analýze organických sloučenin.

V roce 1818 se Michel Eugene Chevreul oženil se **Sophií Davalletovou**. Jedním ze svědků na svatbě byl již zmíněný jeho nadřízený profesor Vauquelin. Ve šťastném manželství se po roce narodil jediný syn Jindřich, který se stal soudcem. V letech 1821–1840 přednášel a zkoušel z chemie na Ecole Polytechnique.

V roce 1824 Chevreula jmenoval francouzský král **Ludvík XVIII.** (1755–1824) ředitelem Královské továrny na výrobu gobelínů, kde strávil dalších téměř 60 let svého života. I v této funkci uskutečnil řadu objevů v oblasti chemie barvení, fyziky barev a barevného efektu. Experimentoval s indigem i barvivem obsaženým ve žlutém dubu. Publikoval, nejprve v Paříži a později v Londýně, zákony kontrastu barev. Tyto jeho pozoruhodné výzkumy, zahrnující i zkoumání intenzity tónů barev, jejich vzájemné ovlivňování, vliv stínů i míchání barev, výrazně ovlivnily i svět výtvarného umění, především známé francouzské neoimpresionistické malíře – **Georgese Seurata** (1859–1891) a **Paula Signaca** (1863–1935).

Sluší se v této souvislosti poznamenat, že Chevreul při zkoumání barev navazoval na práce jezuitů **Scherffera** z roku 1754 a známého francouzského fyzika a mineraloga **Reného Justa Haiye** (1743–1822), člena Francouzské akademie věd a Královské společnosti v Londýně, profesora v Přírodopisném muzeu v Paříži, který objevil a formuloval definice některých základních krystalografických zákonů.

Členem Francouzské akademie věd byl Chevreul zvolen v roce 1826. Dodejme, že v roce 1839 a opět v roce 1867 byl

zvolen prezidentem této věhlasné instituce. Ředitelem pařížského Přírodovědeckého muzea byl po dobu 15 let (v letech 1864–1879), až do svých 93 let. Ve svých 97 letech v roce 1883 odešel Chevreul do důchodu z funkce ředitele Královské továrny na výrobu gobelínů, ale nadále vykonával funkci profesora; pronesl více než 2 000 přednášek. Připomeňme, že zanechal významná díla také v zemědělské oblasti, což bylo mj. oceněno tím, že v roce 1832 byl zvolen členem Královské zemědělské společnosti (ta se později změnila na Zemědělskou akademii). Funkci jejího prezidenta vykonával Chevreul od roku 1849 až do své smrti.

Za zmínku také stojí, že Chevreul se aktivně zúčastnil řady filosofických debat 19. století. Byl rozhodně proti skepticizmu a materialismu. Francouzská akademie věd jej pověřila, aby prošetřil některé paranormální jevy (proutkaření, věštění za pomoci závaží a kyvadla, aj.). Jeho práce o pozoruhodných vlastnostech kyvadla z roku 1833, kterou zveřejnil formou otevřeného dopisu, inspirovala k dalším pokusům v této oblasti i jiného slavného francouzského fyzika **André-Marie Ampèra** (1775–1836), člena Francouzské akademie věd, který se proslavil zejména tím, že vybudoval základy elektromagnetismu, především elektrodynamiky. Zajímavé byly i pozdější Chevreulovy studie zabývající se dějinami chemie.

Chevreulovi byl za jeho přínosné vědecké dílo udělen Velký kříž Řádu Čestné legie. Byl rovněž přijat za člena prestižní Královské společnosti v Londýně. Na veřejné slavnosti uspořádané při příležitosti jeho 100. narozenin udivoval Michel Eugene Chevreul všechny její účastníky svou neuvěřitelnou duševní i tělesnou svěžestí. Jeho pohřeb, který se konal o tři roky později, se stal významnou celonárodní událostí.

Mgr. Josef Švejnoha

NEWS

Newsletter pracovní skupiny OSDA

5/2017



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte nám přivítat Vás po letních měsících opět u našich každodenních témat spojených s provozem Vašich ambulancí, zejména pak **s otázkou úhrad za zdravotní služby poskytované Vaším pacientům a jejich kontroverzních limitací**. Podzim však nebude jen o úhradách, mezi další diskuzní body bude určitě patřit dlouhodobě plánovaná **elektronická preskripce či EET systém, o kterých pro Vás připravujeme listopadový workshop**, abychom si je blíže představili.

VYÚČTOVÁNÍ 2017

V rámci vyúčtování úhrady zdravotních služeb za rok 2016 se velká většina z Vás na právní podporu Pracovní skupiny OSDA obracela zejména v otázce uplatněných regulačních mechanismů za preskripci a vyžádanou péči u zaměstnaneckých pojišťoven. Některé z těchto případů jsou stále v jednání, ale většina je již úspěšně dokončena.

Určitě je dobré si opět připomenout, že **vyhláška i úhradové dodatky přímo počítají s podmínkami, za kterých se regulační srážky za preskripci a vyžádanou péči neuplatní**. Jedním z mechanismů je právě námi opakovaně zmiňované a využívané **odůvodnění nezbytnosti poskytnutých hrazených služeb, na jejichž základě došlo k překročení průměrných úhrad referenčního období**. V takovém případě musí vzít zdravotní pojišťovna uplatněnou regulační srážku zpět. S ohledem na to, že v rámci úhrad není příliš institutů, které by byly v náš prospěch, je možné, respektive nezbytné, chceme-li usilovat o ekonomickou efektivitu našeho podnikání, tyto nárokové postupy důsledně využívat.

ÚHRADY 2018

Dohodovací řízení na rok 2018 pro nás bohužel opět skončilo nedohodou, tzn. **parametry úhrad i pro rok 2018 pro sektor ambulantních specialistů stanoví autoritativně Ministerstvo zdravotnictví formou úhradové vyhlášky**. Lze předpokládat, že z větší části budou podmínky úhrad podobné úhradovým mechanismům roku 2017. Mimo jiné tak můžeme s největší pravděpodobností opět očekávat limitní strop úhrady vycházející z referenčního období a určující

maximální úhradu, nad kterou je naše práce poskytována ZDARMA, tedy systém zcela jistě protiústavní.

Pokud by jakékoliv zdravotní služby řádně poskytnuty, měly by být řádně uhrazeny. Je až neuvěřitelné, že tato jednoduchá premisa se ve zdravotnictví neuplatňuje, respektive je nastaveným systémem úhrad vlastně přímo vyloučena. Z tohoto pohledu je proto zarážející, jak málo ambulantních specialistů, včetně našeho oboru, s tímto systémem aktivně projevuje svůj nesouhlas.

V rámci dohodovacího řízení byl návrh poskytovatelů, konkrétně SAS, velice vstřícný. Dokonce počítal s návratem ministerského vzorce z roku 2015, který by přinesl jednu výslednou hodnotu bodu, která by se snižovala od hodnoty bodu 1,10 Kč. Dále by návrh umožňoval odůvodnění nezbytnosti poskytnuté péče nad referenční průměr na jednoho unikátního pojištěnce a vrátil tak zpět alespoň nižší úhradu než žádnou, tedy ustanovení, které se mihlo vyhláškou v roce 2014 a představovalo závan logiky a smyslu v úhradě za zdravotní služby.

Bohužel, požadavky pojišťoven byly naopak a opět v opačném spektru výše možné úhrady, a proto byla nedohoda v našem segmentu již tradičním výsledkem tohoto klání. **Obáváme se též, že o jednom z návrhů ještě v příštích letech uslyšíme. VZP přišla s novinkou v oblasti laboratorní péče, kterou by primárně nakupoval poskytovatel pro své pacienty za finanční úhradu poskytnutou ze strany zdravotní pojišťovny**, i zde by hrál rozhodující roli referenční období poskytovatele a průměrné sazby, tedy se nelze zbavit dojmu, že by to byl jen další dílek v náš neprospěch, další mechanismus, na základě kterého by pojišťovny mohly naše příjmy regulovat a tak snižovat. A to zatím zcela pomíjíme fakt, jak by vůbec fungoval přímý nákup a prodej této péče ve vztahu poskytovatel-laboratoř. Doufáme jen, že pro rok 2018 v tomto návrhu nebude ministerstvo zdravotnictví hledat inspiraci.

O dalším vývoji úhradových mechanismů Vás budeme samozřejmě podrobně informovat. **Úhradová vyhláška na rok 2018 by měla být uveřejněna nejpozději do 31. 10. 2017, i toto téma bude zařazeno do našeho listopadového workshopu.**

PRÁVNÍ PODPORA PRACOVNÍ SKUPINY OSDA

Právní podpora Pracovní skupiny OSDA zajišťovaná našimi kolegy právníky – Mgr. Petrem Panýrem a Mgr. Ondřejem Novákem je s pracovní skupinou spojena již od samotného počátku její činnosti, tedy od roku 2011. Její působení ku prospěchu našich společných zájmů a cílů, zejména v oblasti úhrad zdravotních služeb a eliminace dopadů regulačních mechanismů, je pro nás zásadní a velmi přínosné. Společně s Vámi se právní podpora mimo jiné podařilo uspět v desítkách sporných případů se zdravotními pojišťovnami, a to dokonce i v rámci soudního řízení, a patří tak k Vámi oceňovaným „nástrojům“ přispívajícím ke zlepšování podmínek a postavení poskytovatelů v oboru diabetologie ve zdravotnickém systému ČR.

Po dlouhou dobu se nám dařilo zajišťovat finanční prostředky na pokrytí nákladů spojených s činností právní podpory pracovní skupiny tak, aby mohly být tyto služby pro Vaše konkrétní kauzy poskytovány zcela zdarma. **Bohužel prostředky na tyto aktivity byly vyčerpány, a proto musíme tento systém změnit a úhradu nezbytných nákladů v případě využití těchto služeb ponechat na Vás.** Oba kolegové jsou Vám dále k dispozici a s ohledem na očekávaný zájem řady z Vás o pokračování právní podpory přinejmenším v oblasti námitkových řízení či uzavírání smluvních dokumentů předkládaných zdravotními pojišťovnami, pro Vás ve spolupráci s pracovní skupinou připravili výhodné celoroční balíčky svých služeb, pokrývající nezbytné právně ekonomické otázky, jejichž správné řešení je podmínkou pro dosažení dobrého hospodářského výsledku Vašich ordinací. V blízké době tak budou nejen pro ty z Vás, kteří podporu stabilně využíváte, připraveny konkrétní podmínky, za nichž můžete i nadále z výhod právní podpory čerpat. Za dosavadní spolupráci na našich společných úspěších Vám velice děkujeme.

Neváhejte se na nás kdykoliv obrátit na níže uvedené kontakty.

Pracovní skupina OSDA
pracovni.skupina@dacr.net



Vzácná příčina sekundárního Cushingova syndromu

Petra Zemanová, Josef Kaláb, Jiří Votruba,
Jiří Homolka

1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

Kazuistika popisuje případ 42letého muže, jemuž byl diagnostikován ACTH dependentní Cushingův syndrom při mikroadenomu hypofýzy. Po transnazální resekci mikroadenomu přetrvávala ACTH nadprodukce a z ní rezultující hyperkortizolismus. Na ¹⁸F-DOPA PET/CT bylo nalezeno ložisko v pravém plicním hilu, které bylo chirurgicky resekováno. Histologicky byl prokázán typický karcinoid. 5–10 % případů Cushingova syndromu je paraneoplastické etiologie, přičemž nejčastěji je způsoben plicními neuroendokrinními nádory – karcinoidem a malobuněčným bronchogenním karcinomem.

Summary

The rare cause of a secondary Cushing syndrome

The case report documents a 42 years old man who was diagnosed with ACTH dependent Cushing syndrome and a pituitary microadenoma. ACTH overproduction and consequent hypercortisolism persisted even after a transnasal resection. ¹⁸F-DOPA PET/CT detected a lesion in the right pulmonary hilum that was surgically removed. The histology proved a typical carcinoid tumor. Paraneoplastic etiology represents 5–10 % cases of Cushing syndrome, which is most frequently caused by pulmonary neuroendocrine tumors – a carcinoid tumor and a small cell bronchogenic carcinoma.

Zemanová, P., Kaláb, J., Votruba, J., Homolka, J. *Vzácná příčina sekundárního Cushingova syndromu. Kazuistiky v diabetologii* 15, 3: 39–42, 2017.

Klíčová slova

- Cushingův syndrom,
- mikroadenom hypofýzy
- karcinoid

Keywords

- Cushing syndrome
- pituitary microadenoma
- carcinoid tumor

Úvod

Paraneoplastický Cushingův syndrom

Paraneoplastický Cushingův syndrom vzniká nádorovou produkcí vlastního ACTH nebo ACTH prohormonů (kortikoliberin, proopiomelanokortin), které vedou k nadprodukci kortizolu. 5–10 % případů Cushingova syndromu je paraneoplastické etiologie.¹ V četnosti výskytu nádorem indukovaného Cushingova syndromu stojí v popředí karcinoid, malobuněčný

bronchogenní karcinom, medulární karcinom štítné žlázy a neuroendokrinní karcinom pankreatu.²

Klinicky se Cushingův syndrom manifestuje měsícovitým obličejem, obezitou, osteoporózou, hirsutismem, striemi, hyperpigmentací, hypokalemickou alkalózou, poruchou glukózové tolerance až diabetes mellitus, otoky, arteriální hypertenzí, steroidní myopatií a hmotnostním úbytkem. Některé typické znaky Cushingova syndromu (měsíčkovitý obličej, cushingoidní obezita, osteoporóza, hirsutismus, rudé strie, hyperglyke-

mie) nemusí být při paraneoplastické etiologii plně vyjádřeny nebo mohou zcela chybět. Na rozdíl od Cushingovy nemoci (nadprodukce ACTH podmíněné hypotalamo-hypofyzárními poruchami) je obvykle negativní vysokodávkový dexametazonový supresní test.^{3,4,5} Inhibitory steroidogeneze (např. ketokonazol, metyrapon) snižují hormonální hyperprodukcii.⁶

Karcinoid

Karcinoid patří mezi neuroendokrinní nádory (NETs). Jedná se o heterogenní skupinu nádorů s rozlišeným spektrem biologického chování od indolentních nádorů po nádory s vysokou proliferační aktivitou a časným metastazováním. Plicní neuroendokrinní nádory pocházejí z Kulchitského buněk. Tyto buňky se, obdobně jako enterochromafinní buňky, nacházející se hlavně v gastrointestinálním traktu, vyznačují schopností produkovat, skladovat a uvolňovat do cirkulace biogenní aminy. Plicní neuroendokrinní nádory tvoří 1–2 % všech plicních malignit a zaujímají svým 20–30% podílem po neuroendokrinních nádorech gastrointestinálního traktu druhé místo v četnosti neuroendokrinních nádorů.⁷

V minulosti byly neuroendokrinní nádory klasifikovány dle embryonálního původu na neuroendokrinní nádory z předního, středního a zadního střeva (tabulka 1). V roce 2004 vešla v platnost WHO klasifikace, která se dodnes uplatňuje v kategorizaci plicních NETs. Podle mitotické aktivity a morfologie nádorových buněk rozlišujeme typický karcinoid (<2 mitózy v 10 zorných polích, bez nekrózy, low grade, 5–15 % postižení spádových lymfatických uzlin, u 5 % vzdálené metastázy), atypický karcinoid (2–10 mitóz v 10 zorných polích, přítomnost nekrózy, intermediate grade, 40–50 % postižení spádových lymfatických uzlin, u 20 % vzdálené metastázy) a vysoce maligní malobuněčný a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom s vysokou mitotickou aktivitou (>10 mitóz v 10 zorných polích, četné nekrózy, high grade).⁸

Tab. 1: Klasifikace neuroendokrinních nádorů dle embryonálního původu

embryonální původ	přední střevo	střední střevo	zadní střevo
lokalizace NETs	plíce	tenké střevo	distální část tlustého střeva
	thymus	apendix	rektum
	pankreas	proximální část tlustého střeva	
	žaludek		
	duodenum		

Papanikolaou George Nicholas (1883–1962) – řecko-americký lékař a vědec, cytolog a patolog. Studoval na univerzitě v Athénách, poté i v Mnichově. Od roku 1913 žil v USA, získal americké občanství. Výzkumné aktivity zaměřil převážně na fyziologii reprodukce a exfoliativní cytologii. V roce 1947 byl oceněn Americkou akademií věd za vývoj exfoliativní cytologie a její aplikace na rychlé a jednoduché metody diagnostiky rakoviny orgánů genitourinárního traktu. Je po něm pojmenován tzv. Pap test, který vyvinul za účelem odhalení rakovinného bujení v jeho začátku.

(zdroj informací: archiv redakce)

Kulchitsky Nikolai Konstantinovič (1856–1925) – ruský anatom a histolog. V roce 1897 popsal endokrinní buňky tenkého střeva, které byly po něm pojmenovány. V r. 1921 emigroval a pracoval v Anglii, kde i zemřel.

(zdroj informací: archiv redakce)

Neuroendokrinní nádory mohou uvolňovat do cirkulace přes čtyřicet různých substancí a vyvolávat tak systémové příznaky jako flush, pruritus, arteriální hypotenze nebo arteriální hypertenze, průjem, bolesti břicha, bronchokonstrikce a teleangiektázie. Vlivem dlouhodobého působení vazoaktivních látek na pravostranné srdeční chlopně dochází k jejich fibrotizaci. Karcinoid lokalizovaný v periférii plicního parenchymu může být zjištěn jako náhodný nález na zobrazovacích metodách. Nicméně tři čtvrtiny plicních NETs mají vztah k proximálním dýchacím cestám a vedou k lokálním symptomům – bronchiální obstrukce a z ní rezultující atelaktáza, pneumonie za stenózou, hemoptýza při hypervaskularizaci tumoru.⁹

Z biomarkerů se v rutinní laboratorní diagnostice neuroendokrinních nádorů uplatňuje stanovení sérové koncentrace chromograninu A, neuron-specifické enolázy (NSE) a odpad 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIOA) ve vzorku moči získaného 24hodinovým sběrem. Stanovení sérové koncentrace serotoninu se nedoporučuje vzhledem ke značnému kolísání jeho plazmatické hladiny během dne. 5-hydroxyindolactová kyselina je konečný produkt serotoninového metabolismu. Senzitivita tohoto vyšetření je přes 73 %. Zvýšenou koncentraci 5-HIOA v moči způsobují i potraviny bohaté na tryptofan/serotonin (vlašské ořechy, ananas, avokádo, banán, kiwi) a léčiva (guaifenezin, salicyláty, naproxen, atenolol, fluorouracil, melfalan). U plicních neuroendokrinních nádorů dochází často k deficitu enzymu DOPA-dekarboxylázy. Tento enzym je zodpovědný za konverzi 5-hydroxytryptofanu na serotonin, proto u plicních NETs vzniká serotonin, a tedy i 5-HIOA, v mnohem menší míře než u gastrointestinálních neuroendokrinních nádorů. V rámci biochemické diagnostiky se tudíž doporučuje i stanovení močových metabolitů tryptofanu (5-hydroxytryptofan).¹⁰ Chromogranin A je glykopeptid obsažený společně s biogenními aminy v sekrečních granulích v neuroendokrinních a nervových buňkách. Stanovení sérové koncentrace chromograninu A se vyznačuje poměrně vysokou senzitivitou (70–95 %), nicméně nízkou specifitou. Falešně zvýšené hodnoty chromograninu A je nutno zvažovat v případech užívání inhibitorů protonové pumpy, u pacientů se střevními záněty, s renální a jaterní insuficiencí.^{10,11} Zvýšená sérová koncentrace neuron-specifické enolázy se objevuje při porušení buněčné membrány. Tento onkomarker se vyznačuje malou senzitivitou a specifitou.¹⁰

Staging plicních NETs se provádí dle platné TNM klasifikace. Octreoscan pomocí radionuklidem značeného somatostatínového analogu scintigraficky detekuje karcinoidem exprimované somatostatínové receptory. Nejčastěji užívaným somatostatínovým analogem je octreotid (¹¹¹In-pentetotid). Octreoscan rovněž predikuje odpověď na eventuelní terapii somatostatínovými analogy. Míra exprese somatostatínových receptorů se odvíjí od stupně diferenciaci neuroendokrinního nádoru. Špatně diferencované neuroendokrinní nádory se vyznačují nízkou expresí somatostatínových receptorů, a tudíž

Cushing Harvey Williams (1869–1939) – americký neurochirurg. Studoval na Yale a Harvardu, praktikoval v Massachusetts General Hospital a v Johns Hopkins Hospital (pod vedením W. S. Halsteda). Působil také v Peter Bent Brigham Hospital v Bostonu. Během 1. světové války působil jako chirurg v Evropě. Je považován za otce moderní neurochirurgie, vyvinul řadu nových operačních postupů, které umožnily významně snížit úmrtnost při operacích mozku. Přispěl k rozvoji řady diagnostických postupů (měření krevního tlaku, využití RTG vyšetření při diagnostice mozkových nádorů aj.). Popis syndromu spojeného dnes s jeho jménem (Cushingův syndrom) publikoval v roce 1932 (po 20 letech studia této problematiky). V roce 1926 obdržel Pulitzerovu literární cenu za životopis Williama Oslera.

(zdroj informací: archiv redakce)

detekce NETs octreoscanem je nižší (senzitivita octreoscanu u typického karcinoidu je 80 %, u atypického karcinoidu 60 %).¹² Somatostatinové receptory nejsou výlučně exprimovány pouze neuroendokrinními nádory. Můžeme se s nimi setkat i u jiných typů nádorů, granulomatózních a autoimunitních procesů. Ke zvýšení diagnostické přesnosti je octreoscan kombinován s jednofotonovou emisní počítačovou tomografií (SPECT) a CT, které lépe zdůrazňují anatomické detaily. Nejnověji se k označení somatostatinových analogů používá pozitronový emititor ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-DOTATOC).¹³ Použití ¹⁸FDG-PET/CT je v diagnostice dobře diferencovaných NETs limitováno nízkou metabolickou aktivitou těchto nádorů, a tudíž nízkou využití podané ¹⁸FDG. Neuroendokrinní nádory se naopak vyznačují vyšší L-DOPA dekarboxylázovou aktivitou, proto je při PET/CT vhodné využití spíše ¹⁸F-DOPA, která je v NETs zvýšeně vychytávána.¹⁴

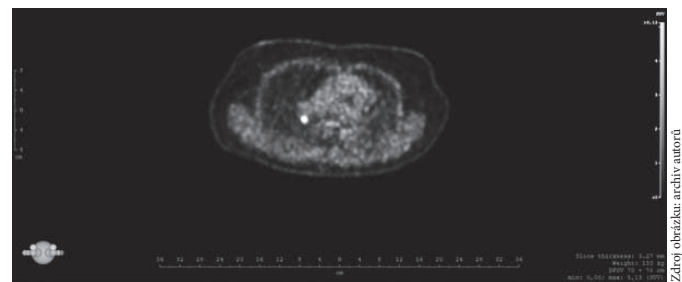
V léčbě lokalizovaných operabilních karcinoidů je preferována chirurgická resekce, při endobronchiálním postižení lze využít také endobronchiální resekci nebo kryoterapii. V případě inoperabilního nebo generalizovaného karcinoidu s pozitivním octreoscanem se využívají somatostatinová analoga (octreotid a lanreotid), která vazbou na somatostatinové receptory inhibují sekreci biogenních aminů neuroendokrinními nádorovými buňkami.¹⁵ Relativní novinkou jsou somatostatinová analoga značená izotopy (⁹⁰Y-DOTATOC, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE), která zajišťují cílené ozáření neuroendokrinních nádorů se somatostatinovými receptory.^{16,17,18} V terapii pokročilých, méně diferencovaných agresivních neuroendokrinních nádorů hraje dominantní roli chemoterapie v kombinacím režimu platinový derivát + etoposid. Ve fázi klinických studií je začlenění biologické léčby (mTOR inhibitor everolimus, VEGF inhibitory) do terapie karcinoidů.^{18,19}

Kazuistika

Kazuistika popisuje případ 42letého muže pracujícího ve strojírenství, celoživotního nekuřáka. Pacient byl léčen pro arteriální hypertenzi a užíval substituční terapii pro centrální hypotyreózu a centrální hypogonadismus. Klinické symptomy Cushingova syndromu (měsícovitý obličej, váhový přírůstek 15 kg za 9 měsíců bez změny režimu či dietních návyků, gynekomastie, strie, pergamenová kůže, otoky dolních končetin, hyperglykemie nalačno, hypokalemie) byly datovány od jara 2015. Laboratorně byly přítomny známky hyperkortizolismu při nadprodukci ACTH (plazmatická hladina kortizolu vý-

razně nad normou, vysoký odpad kortizolu v moči, vysoká plazmatická koncentrace ACTH, setřelý diurnální rytmus kortizolu, nedostatečná suprese v dexametazonovém testu). MRI mozku prokázala mikroadenom hypofýzy. Na základě těchto zjištění byla stanovena diagnóza ACTH dependentního Cushingova syndromu při mikroadenom hypofýzy. Pacient v březnu 2016 podstoupil transnazální resekci mikroadenom hypofýzy. Při pooperační kontrole však byla zjištěna trvalá nadprodukce ACTH a z ní rezultující hyperkortizolismus s těžkou hypokalemií. Následovalo endokrinologické přešetření (vysoká plazmatická hladina ACTH, vysoký odpad kortizolu v moči, chybějící diurnální rytmus kortizolu a negativní dexametazonový supresní test), z něhož vyplynula suspekce spíše na ektopickou produkci ACTH než na hypotalamo-hypofyzární poruchu. Do medikace byly přidány inhibitory steroidogeneze (flukonazol + metyrapon). Na kontrolním MRI mozku nebylo nalezeno residuum ani recidiva adenomu, rovněž katetrizace petrozních splavů neprokázala centrální zdroj hyperprodukce ACTH. K nalezení ložiska ektopické produkce ACTH byly provedeny ¹⁸FDG PET/CT a octreoscan. Žádná z těchto zobrazovacích modalit neprokázala přítomnost viabilní nádorové tkáně nebo ložiska se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů. Následně provedené ¹⁸F-DOPA PET/CT zobrazilo ložisko velikosti 10 mm v pravém plicním hilu s výrazně zvýšenou akumulací F-DOPY (onkologická škála pravděpodobnosti 5) – obr. 1. Pod kontrolou lineárního endobronchiálního ultrazvuku byla provedena punkce ložiska. Cytologicky byly v biotovaném materiálu zastíženy hojně netypické buňky s holými jádry a hrudkovitým chromatinem. Nález byl hodnocen jako suspektní karcinoid Pap IV. Pacient byl jinak v dobrém stavu, bez ventilační poruchy, proto byla indikována chirurgická resekce ložiska, která byla provedena dne 7. září 2016. Pacient byl peroperačně a pooperačně zajištěn glukokortikoidy. Histologicky byl v resekátu prokázán neuroendokrinní tumor charakteru typického karcinoidu s minimální mitotickou aktivitou (1 mitóza na 50 HPF), bez nekrózy, v imunohistochemickém profilu byl pozitivní chromogranin A, synaptofyzin a TTF-1, odebrané lymfatické uzliny byly bez metastáz. Následně byl pacient sledován v místě bydliště. V březnu 2017 bylo na kontrolním CT hrudníku nalezeno ložisko v segmentu S8/9 dolního laloku levé plic a tři drobné noduly kraniálně od ložiska. Kontrolní endokrinologické vyšetření neprokázalo patologické odchylky, laboratorně byla lehce zvýšena neuron-specifická enoláza. Anamnesticky pacient udával hmotnostní úbytek 30 kg za poslední rok. Je naplánováno ¹⁸F-DOPA PET/CT vyšetření.

Obr 1: ¹⁸F-DOPA PET/CT



Zdroj obrázku: archiv autorů

Závěr

Paraneoplastický Cushingův syndrom je relativně vzácným projevem ektopické hormonální produkce některých nádorových procesů. Na paraneoplastický Cushingův syndrom je nutno pomýšlet, jestliže je laboratorně přítomna vysoká bazální ranní plazmatická koncentrace ACTH a je nedostatečná suprese ve vysokodávkovém dexametazonovém testu. Při přetrvávající klinické suspekci na neuroendokrinní nádor i při negativním vyšetření octreoscanem se doporučuje provést ¹⁸F-DOPA PET/CT.

Literatura

- Barbosa, S. L., Rodien, P., Lebouleux, S. et al.; Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid* 15, 6: 618–623, 2005.
- Wajchenberg, B. L., Mendonca, B. B., Liberman, B. et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 15, 6: 752–787, 1994.
- Peloso L. C., Gerber, D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 85, 9: 838–854, 2010.
- Kanaji, N., Watanabe, N., Kita, N. et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 5, 3: 197–223, 2014.
- Adam, Z., Vorlíček, J., Fojtík, Z. et al. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění (2. část). *Postgraduální medicína* 6, 4: 364–372, 2004.
- Kršek, M. Cushingův syndrom a možnosti jeho řešení v roce 2012. *Remedia* 22, 6: 386–392, 2012.
- Hauso, O., Gustafsson, B. I., Kidd, M. et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113, 10: 2655–2664, 2008.
- Travis, W. B. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis, W. D., Brambilla, E., Müller-Hermelink, H. K. et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon: IARC Press, 2004.
- Skuladottir, H., Hirsch, F. R., Hansen, H. H., Olsen, J. H. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 37, 2: 127–135, 2002.
- Vinik, A., Feliberti, E., Perry, R. R. Carcinoid Tumors. In: De Groot, L. J., Chrousos, G., Dungan, K. et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2000. (online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>)
- Modlin, I. M., Gustafsson, B. I., Moss, S. F. et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 17, 9: 2427–2443, 2010.
- Righi, L., Volante, M., Tavaglione, V. et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol* 21, 3: 548–555, 2010.
- Buchmann, I., Henze, M., Engelbrecht, S. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DO-TATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34, 10: 1617–1626, 2007.
- Fiebrich, H. B., de Jong, J. R., Kema, I. P. et al. Total ¹⁸F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38, 10: 1854–1861, 2011.
- Oberg, K., Hellman, P., Kwakkeboom, D., Jelic, S.; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21, Supl. 5: v220–v222, 2010.
- Waldherr, C., Pless, M., Maecke, H. R. et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 43, 5: 610–616, 2002.
- Bushnell, D. L. Jr, O'Dorisio, T. M., O'Dorisio, M. S. et al. ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 28, 10: 1652–1659, 2010.
- Noel-Savina, E., Descourt, R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *Onco Targets Ther* 6: 1533–1537, 2013.
- Bainbridge, H. E., Larbi, E., Middleton, G. Symptomatic Control of Neuroendocrine Tumours with Everolimus. *Horm Cancer* 6, 5–6: 254–259, 2015.

MUDr. Petra Zemanová
1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí
Všeobecná fakultní nemocnice
Karlovo náměstí 32
121 11 Praha 2



tradiční Mezioborové sympozium s mezinárodní účastí

„SYNDROM DIABETICKÉ NOHY”,



které pořádá
**Centrum diabetologie
IKEM Praha**

pod záštitou
**České diabetologické
společnosti ČLS JEP
a její podiatrické sekce**

a pod záštitou
**České chirurgické
společnosti ČLS JEP**

**24. listopadu 2017
Autoklub,
Opletalova 29, Praha 1**

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

Komentář k článku Primární lymfom štítné žlázy autorů Lásková, M., Kreze jr., A., Poura, M. et al. v časopise Kazuistiky v diabetologii 15, 2 – příloha Endokrinologie: 50–52, 2017



Zdeňka Límanová

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

Autoři referují o odstranění štítné žlázy u 85leté ženy, postižené tumorem. Gratuluji operátorovi, že v tak obtížném terénu s peristruimtidou nedošlo k závažným komplikacím – alespoň je v článku autoři neuvádějí. Mám však k postupu lékařů a článku zásadní připomínku: názor, že lymfom má být léčen chirurgicky (tyreoidektomie), není správný, a patrně by ho nepodpořil ani hematolog. Lymfom štítné žlázy skutečně velmi dobře reaguje na chemoterapii a zevní záření – což posléze autoři správně uvádějí. Při známé diagnóze chronické autoimunitní tyreoiditidy s hypotyreózou a popsáním uzlem u rychle rostoucího tumoru štítné žlázy a známém nálezů na USG musí v diferenciální diagnóze lékař uvažovat především o anaplastickém karcinomu, lymfomu, případně o metastáze jiného karcinomu (nejčastěji prs, ledvina, plíce). Okamžitá aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) a posouzení jsou pro zkušeného cytopatologa snadné, předběžný závěr lze získat do konce pracovní doby, i při suspekci na lymfom je operace zbytečná. Pokud lymfom již vyvolává mechanické následky, po podání kortikoidů nastane okamžité zmenšení nádoru. Dalším postupem je ovšem potvrzení diagnózy histologií z excize uzliny, pokud je přítomná, nebo excize z tumoru (core-biopsy), další postup (staging) a léčba je v rukou hematologa. Konzervativní léčba lymfomů štítné žlázy, které vznikají převážně na podkladě chronické autoimunitní tyreoiditidy, má skutečně výborné výsledky a seniora operace ušetří. Svůj komentář opírám nejen o recentní publikace, ale i o článek, hodnotící diagnostiku a léčbu 18 lymfomů², i o doporučení, uváděná v učebnici interny¹. Je skutečností, že pacienti s lymfomem jsou (omylem) operováni, a takoví pacienti se vyskytují ve statistikách chirurgů. Nicméně považují za správné upozornit na to, že operaci má předcházet FNAB a operace lymfomu štítné žlázy, kterou autoři článku doporučují, správným postupem není. FNAB je

dnes nedílnou součástí práce vzdělaných endokrinologů a lze ji realizovat i statimově se statimovým zhodnocením.

Ke kazuistice: pacientka s hypotyreózou na podkladě chronické autoimunitní tyreoiditidy, s vysokým titrem protilátek TPOAb a typickým nálezem na UZ byla patrně v péči endokrinologa po léta (v jejích cca 70 letech v roce 2003 měla TSH hraničně vyšší). Od té doby TSH nebylo vyšetřeno? Autoři uvádějí, že osoby s chronickou autoimunitní tyreoiditidou mají výrazně vyšší riziko lymfomu štítné žlázy – až 67–80násobně. Mají také vyšší riziko papilárního karcinomu.^{3,4} Je tedy nutné tyto osoby pečlivě sledovat, o těchto rizicích vědět, a zvláště při rychlém růstu tyreoidy tyto diagnózy zvážit. Obecně bohužel platí, že sledování a léčba osob s hypotyreózou na podkladě chronické autoimunitní tyreoiditidy jsou podceňovány.

Literatura

1. Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 1999. (str. 777)
2. Límanová, Z., Neuwirtová, R., Šmejkal, V. Malignant lymphoma of the thyroid. *Exp Clin Endocrinol* 90, 1: 113–119, 1987.
3. Azizi, G., Keller, J. M., Lewis, M. et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 21, 6: 845–852, 2014.
4. Marotta, V., Sciammarella, C., Chiofalo, M. G. et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 24, 9: 485–493, 2017.

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1
128 08 Praha
e-mail: liman@vfn.cz

