

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 3

Ročník 16

2018





Jak voláme do lesa? aneb o jedné hořké kávě

Letošní dovolenou jsem s rodinou trávil nedaleko Blaníku, v kouzelné krajině Vlašimska a Podblanicka jako stvořené pro nenáročné pěší výlety a turistiku s malým dítětem. Ani letos jsem blanické rytíře vyjíždět neviděl, takže, zdá se, nejhůř nám ještě není...

Místní tištěný průvodce nás nasměroval i do vychvalované cukrárny na hlavním náměstí ve Vlašimi. Musím přiznat, že zákusky i kávu mají nejspíše uspokojivou, ale mně v kavárně nechutnalo. Mohly za to reklamní cedule, které v hojném počtu lemovaly onen podnik. Možná byste očekávali, že budou vychvalovat kvality místní kávy, cenu či nabídku zákusků či nabídnou domácí limonádu ve snaze přilákat hosty. Kdepak! Zobrazovaly perly typu „zákaz konzumace zmrzliny zakoupené jinde“, „terasa neslouží jako dětské hřiště“ apod.

Šli jsme sice na kávu a zákusek, ale přiznám se, že jsem si od první chvíle připadal jako sprostý podezřelý. Nemám v tašce nákup odjinud? Jak dokážu, že jsem si na terasu nepřišel hrát? Mám servírce rovnou nahlásit, že nikdy, ale opravdu NIKDY, neházím papírky na zem? Káva mi zhořkla a posléze jsem litoval, že mě setrvačnost dotlačila až ke stolku a objednávat a že jsem se neotočil, jakmile jsem cedule uviděl. Prostě nedostatek duchapřítomnosti...



Ještě v kavárně jsem si vzpomněl na jednu krásnou přednášku dr. Radkina Honzáka, který se ve svých odborných sděleních opakovaně vrací k psychosomatické. A vysvětluje, proč se nám pacienti mnohdy nechtějí uzdravovat, byť jsme udělali dle své kompetence vše, co jsme udělat mohli. Dr. Honzák říká: „stane se, že se nám pacient uzdraví, protože nám chce udělat radost. Náš úsměv a vřelý přístup mnohdy váží stejně tolik, jako podaná farmakoterapie, a nikdy bychom o ně neměli ochudit naše léčebné prostředky.“

Kavárna ve Vlašimi má spoustu hostů. Možná dokonce tolik, že jim jejich množství a přítomnost přináší řadu technických potíží. Trochu připomíná ambulanci s čekárnou nabitou pacienty.

A ruku na srdce, koukněme se někdy na vlastní dveře, co na nich visí za cedulky a poslechněme si naši zdravotní sestru, jak zve pacienty do ambulance. Jakou kávu vaříme? Jak voláme do lesa?

Jdu se podívat, co visí na našich dveřích...



S přáním hezkého podzimu

Karel Vízner

šéfredaktor

Editorial	1
Kryštof Tabery, Miloš Černý, Petr Zoban, Kateřina Štechová Použití kontinuálního měření glukózy při léčbě novorozenecké hypoglykemie	6
Petr Žák Využití self-titračního algoritmu při léčbě vysokou dávkou bazálního inzulínu v kombinaci s jednou týdně aplikovaným GLP-1 receptorovým agonistou	9
<i>Aktualita z klinických studií</i> Karel Vízner První přímé srovnání dlouhodobě působících inzulínových analog 2. generace	12
Dobromila Vykoupilová Dosažení cílových hodnot kompenzace diabetu pomocí léčby fixní kombinace bazálního inzulínu a agonisty GLP-1 (degludek + liraglutid)	13
<i>Aktualita z klinických studií</i> Karel Vízner Liraglutid v roli antiobezitika	14
Rudolf Chlup, Richard Kaň, Jana Svobodová, Hana Zálešáková, Johana Kochtová IDegLira – nadějná perspektiva léčby diabetu 2. typu	15
Petr Maule Kultophy – optimální řešení včasné intenzifikace léčby diabetu	19
Tomáš Brychta Je léčba DPP-4 inhibitory dlouhodobě účinná?	22
Jana Psottová, Tomáš Schvalb Významný efekt terapie za využití kombinace metforminu a pioglitazonu u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu	26
Petr Maule Fiasp – nová možnost ovlivnění postprandiální glykemie	30
Jitka Wernerová Trulicity – nová motivace pro pacienty	34
Jana Psottová, Tomáš Schvalb Léčba pacienta s diagnózou diabetes mellitus 1. typu za využití inzulínu glargin 300 U/ml s nízkou glykemickou variabilitou zdokumentovanou CGMS	36

Pavčina Pithová Využití sekvenční léčby krytím UrgoClean Ag a UrgoStart v hojení syndromu diabetické nohy	39
<i>Novinky z farmakoterapie</i> Karel Vízner Inhibitory PCSK9 hrazeny už i v ČR	44
Karolína Hlavatá Výživová doporučení při onemocnění štítné žlázy	46
<i>Aktualita z klinických studií</i> Karel Vízner Semaglutid u diabetiků i nediabetiků – aktuálně z klinických studií	48
<i>Kapitoly z historie</i> Josef Švejnoha Bernhard Naunyn	50
Alena Adamíková Odešel profesor MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.	51
<i>Endokrinologie</i>	
Jindřich Lukáš, Barbora Hintnausová, Petr Jirák Ektopická linguální štítná žláza	52
Tomáš Brutvan, Jana Ježková Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euolemickou hyponatremií	58
Luboslav Stárka Odešla další osobnost české endokrinologie – prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc. (28. 9. 1936 – 27. 6. 2018)	63

Použití kontinuálního měření glukózy při léčbě novorozenecké hypoglykemie



Kryštof Tabery¹, Miloš Černý¹, Petr Zoban¹,
Kateřina Štechová²

¹Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Hypoglykemie se v rizikové skupině novorozenců vyskytuje až u 50 % narozených. Screening a následné kontroly při hypoglykemii se standardně provádí intermitentně bed-side glukometrem nebo biochemicky. Použití kontinuální monitorace hladiny glukózy (CGM) v intersticiu je pro matku i dítě komfortnější a umožňuje detailní a méně invazivní sledování vývoje glukózové homeostázy. Prezентujeme kasuistiku dvou sourozenců narozených v odstupu dvou let matce s diabetem 1. typu. Kompenzace diabetu byla prekoncepčně a během těhotenství téměř identická. U obou dětí jsme po porodu zavedli CGM. První dítě mělo závažnou rekurentní hypoglykemii vyžadující hospitalizaci na JIP a velmi vysoký přísun glukózy. Druhé dítě bylo zcela bez komplikací.

Summary

The use of a continuous glucose monitoring in a treatment of newborn hypoglycaemia

Hypoglycaemia is present in up to 50% newborns at risk. If hypoglycaemia is present, routine screening and following checkups are intermittently performed with bed-side glucometer or by biochemistry laboratory tests. The use of a continuous glucose monitoring (CGM) in an interstitial tissue is more comfortable both for mother and child and it enables more detailed and less invasive monitoring of the process of glucose homeostasis. We present the case report of two siblings born to mother with the type 1 diabetes mellitus within two years. The compensation of diabetes was almost identical both before conception and during pregnancy. Both children had CGM inserted after delivery. The first child had severe recurrent hypoglycaemic episodes requiring hospitalization in ICU and a very high glucose supply. The second child hadn't any complications at all.

Tabery, K., Černý, M., Zoban, P., Štechová, K. Použití kontinuálního měření glukózy při léčbě novorozenecké hypoglykemie. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 6–8, 2018.

Klíčová slova

- novorozenecká hypoglykemie
- kontinuální měření glukózy
- dítě diabetické matky

Keywords

- newborn hypoglycaemia
- continuous glucose monitoring
- an infant of diabetic mother

Úvod

Vyšetřování a léčba novorozenecké hypoglykemie (NH) je na oddělení fyziologických novorozenců rutinní záležitostí. Rizikové kategorie dětí, u kterých by měl být proveden screening NH, jsou dle doporučení Americké pediatrické akademie (AAP) následující: děti s disproporčním vztahem porodní hmotnost/gestační věk (tj. pod 10., resp. nad 90. percentil), děti narozené před 37+0 týdnem těhotenství a děti diabetických matek.¹ Přičemž platí to, že více faktorů současně nezvyšuje pravděpodobnost výskytu hypoglykemie, ale hypoglykemie mohou mít těžší průběh. U těchto kategorií novorozenců se NH vyskytuje až u 50 % novorozenců.² Hranice NH není numericky jednoznačně určena. Celosvětově se pro definici NH

nejčastěji používá hodnota koncentrace glykemie pod 2,5 mmol/l po 4. hodině od narození, jelikož glykemie nad 2,5 mmol/l se z hlediska psychomotorického vývoje považuje za bezpečnou.¹

Screening NH se provádí bedside glukometrem, začíná ve 2. hodině života a končí ve 12. hodině u dětí diabetických matek a dětí nad 90. percentil, nebo ve 24. hodině života u hypotrofičtých dětí a narozených před 37+0. V případě záchytu hypoglykemie se kontroly provádějí po intervenci (kojení, krmení, infuze glukózy) a před podáním další dávky stravy. Při striktním dodržení doporučeného postupu tak může mít novorozenec i přes 10 kontrol glykemie. Pokud novorozenec hypoglykemie nemá, měření opakujeme/kontrolujeme celkem třikrát (ve 2. hodině, v 6. hodině a poslední podle skupiny dítěte).

Obr. 1: Senzor na místě


Zdroj obrázku: archiv autora

Kontinuální měření hladiny glukózy (CGM) používá k měření elektrodu zavedenou transkutánně do intersticia. U donošených novorozenců nejsou při zavádění žádné technické obtíže. Použití dané metody je prozatím jen pro studijní účely (zatím nevzniklo doporučení pro využití v klinické praxi), a to i u novorozenců s porodní váhou pod 1 500 g a narozených před 32. týdnem těhotenství. Studie se zaměřují na kontrolu glykemie u nestabilních dětí ve smyslu hyperglykemie i hypoglykemie a na prevenci hypoglykemie u rizikových dětí.^{3,4}

Senzor CGM se u novorozenců zavádí do zevního stehna, na našem pracovišti zavádíme přes Granuflex pro citlivější lepení vysílače (obr. 1.). Mateřská péče, včetně koupání, není nijak omezena. Matky jsou instruovány, aby hlásily všechny alarmy. Dosud nebyly publikovány zprávy o lokálních nežádoucích účincích, jako jsou krvácení v místě vpichu, infekce či podráždění pokožky. Tím, že je elektroda funkční až pět dní po jejím zavedení, prodloužené monitorování glykemie tak umožňuje záchyt hypoglykemie u rizikových dětí nejen po porodu, ale i po 24 hodinách života, kdy běžný screening končí.⁴

CGM měří u novorozenců spolehlivě v rozsahu fyziologických hodnot v případě malých výkyvů hladiny glukózy v intersticiu. Na základě výsledků CGM víme, že pokud není zachycena nízká hladina glukózy v intersticiu, novorozenec nemá hypoglykemie. Proto je vždy zapotřebí před zahájením léčby novorozence ověřit nízkou hladinu glukózy v intersticiu.

Nicméně při nižších koncentracích glukózy (<3 mmol/l) má daná metoda tendenci vykazovat nižší hodnoty proti klasickému biochemickému stanovení.^{5,6,4} Ve studiích bylo při použití zaslepeného CGM retrospektivně zjištěno větší množství nízkých hladin glukózy v intersticiu než hypoglykemie ve standardně vyšetřovaných, intermitentně odebíraných vzorcích krve. Význam těchto nezjištěných nízkých koncentrací glukózy v intersticiu a jejich dlouhodobé následky na psychomotorický vývoj nebyly dosud spolehlivě objasněny.^{7,8}

Kazuistiky

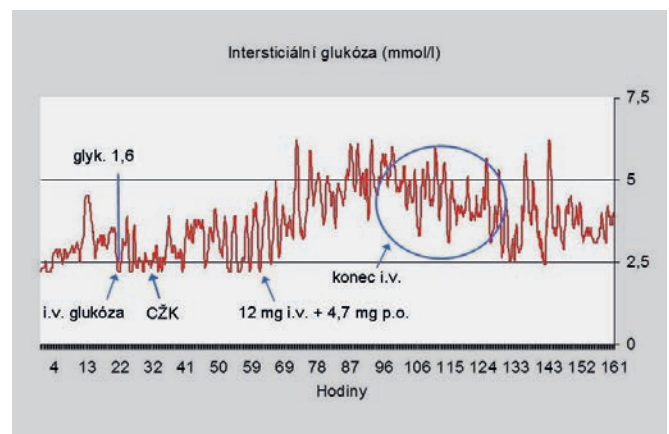
Jedná se kazuistiky dvou novorozenců z jednočetných gravidit stejné matky s diabetes mellitus 1. typu. Žena porodila poprvé ve 27, podruhé ve 29 letech, obě gravidity byly plánované s dobrou kompenzací již před početím. HbA_{1c} byl v první graviditě v I. a III. trimestru 41 a 42 mmol/mol, ve druhé graviditě

59 a 48 mmol/mol. Přírůstek tělesné hmotnosti byl v první graviditě 12 kg s BMI při porodu 28 kg/m², ve druhé 8 kg s BMI 30 kg/m². Obě děti se narodily plánovaně císařským řezem.

Kazuistika 1

Holčička se narodila ve 38. týdnu gravidity, porodní váha 3 510 g (těsně pod 90. percentilem), poporodní adaptace proběhla bez komplikací (skóre podle Apgarové 9-10-10 bodů). První glykemie ve 2. hodině života byla 1,6 mmol/l (StatStrip, Tecom Analytical Systems), podali jsme dočasně Nutrilonem 1 a zároveň zavedli senzor pro CGM. Kontrolní glykemie po podání mléka byla 2,3 mmol/l a před 2. mléčnou dávkou 2,6 mmol/l. Po kalibraci senzoru CGM (senzor Enlite + monitor Guardian, Medtronic) jsme se při stabilizaci glykemie řídili podle hodnot monitorovaných senzorem. Před 3. dávkou mléka v 9. hodině života se hladina glukózy dále snížila na glukometrem potvrzenou hypoglykemie 2,1 mmol/l. Dle CGM byla holčička následně při dočasně kompenzována až do 26. hodiny života, kdy CGM avizovala koncentraci glukózy <2,2 mmol/l. Glukometrem naměřená hodnota potvrdila hypoglykemie 1,6 mmol/l. Vzhledem k hypoglykemie i při dobrém perorálním příjmu Nutrilonu 1 (20 ml na dávku) byla zahájena infuzní terapie roztokem glukózy rychlostí 4 mg/kg/min. Přes zvyšující se přívod glukózy se podle CGM hladina glykemie pohybovala mezi 2,2–2,5 mmol/l (obr. 2). Hypoglykemie přetrvávala i při i.v. přívodu glukózy 8 mg/kg/min. Příjem glukózy byl postupně zvyšován až na 16,7 mg/kg/min (z toho 12 mg/kg/min podáváno i.v.). Glykemie se postupně stabilizovala a po 16. hodinách takto vysokého příjmu bylo možné přívod glukózy zvolna snižovat při pokračujícím monitorování CGM.

Jiné projevy diabetické fetopatie zastíženy nebyly, kardiopulmonálně byla holčička zcela stabilní, iontogram a krevní obraz byly v normě. Neurologické vyšetření a UZ CNS byly bez abnormálních projevů. CGM jsme ponechali po celou dobu životnosti senzoru, tj. 5 dnů. Ještě jednou zachycená nízká hladina glukózy byla falešně pozitivním nálezem. Po kalibraci senzoru se podle výsledku vyšetření krevního vzorku bedside analyzátořem (ABL800 Flex, Radiometer) záchyt nízké hladiny glukózy neopakoval. Dítě bylo po 10 dnech propuštěno do domácí péče v plně kompenzovaném stavu.

Obr. 2: Záznam CGM s vyznačenými klíčovými událostmi


Kazuistika 2

Mladším sourozencem je eutrofický chlapec narozený ve 37. týdnu těhotenství, opět plánovaným císařským řezem. Porodní váha byla 3 610 g, skóre podle Apgarové 10-10-10 bodů, další postnatální adaptace proběhla bez komplikací. Po porodu byl v první hodině života novorozenci zaveden senzor CGM, první naměřená glykemie byla 3,2 mmol/l. Po zkalibrování senzoru byla CGM ponechána 3 dny, aniž by došlo k záchytné nízké hladiny glukózy. Novorozenec bez jakýchkoliv obtíží, plně kojený, byl 5. den propuštěn do domácí péče.

V rámci sledování dětí diabetických matek, u kterých jsme používali CGM, absolvovali oba naši pacienti ve dvou letech věku vyšetření psychomotorického vývoje pomocí testů BSID III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III). Holčička byla vyhodnocena jako dobře se vyvíjející dítě, motoricky, kognitivně i verbálně v pásmu normy. Její bratr měl rovněž všechny výsledky v pásmu normy.

Závěr

Novorozenecká hypoglykemie může být závažný akutní stav, ohrožující psychomotorický vývoj dítěte. V této souvislosti je třeba upozornit, že dosud není známo, jak nízká glykemie musí být a jak dlouho musí trvat, aby došlo u novorozence k poškození CNS.^{9,8} Ze studií autorů McKinley a spol. vyplývá, že opakované koncentrace glukózy v plazmě <2,55 mmol/l i opakovaně nízké hladiny intersticiální glukózy mohou vést k zhoršení exekutivních, vizuálních a motorických funkcí ve věku 4,5 let.^{10,7} Důležité je upozornit, že ne všechny děti s hypoglykemií měly zhoršené výsledky a dané závěry znamenají pouze zvýšené riziko výše uvedených komplikací. Proto doporučení, které již bylo od roku 2011 revidováno a ponecháno v platnosti, se zatím nemění.¹

CGM je mezinárodně ověřená metoda, která může významně pomoci při odhalení i léčbě hypoglykemie, resp. sloužit ke kontrole glykemické stability u novorozenců s již zjištěnou hypoglykemií.

Protože při CGM jsou hodnoty naměřené glykemie nižší častěji než při venózním odběru, není možné podle ní rovnou naměřenou glykemii korigovat z důvodu rizika nadměrné léčby novorozenců.

Hlavní výhodou zavedení CGM na oddělení fyziologických novorozenců je snížení počtu odběrů a tím zlepšení komfortu novorozence i jeho matky. Při výskytu hypoglykemie se však CGM osvědčila zejména při observaci novorozenců během zvyšování a po stabilizaci stavu při vysazování parenterální léčby glukózou.

Vzhledem k ceně senzoru není pravděpodobně možné použití CGM jako screeningové metody a také v zahraničí se zatím daná metoda používá jen ve studiích. I přes finanční náklady se však dle našich zkušeností monitorace glykemie pomocí metody CGM u jednotlivých případů glykemické nestability u novorozenců vyplácí.

Apgarová Virginia (1909–1974) – americká anestezioložka a neonatoložka. Autorka jednoduchého postupu hodnocení stavu novorozenců (Apgar skóre). Lékařské vzdělání získala na College of Physicians and Surgeons Columbijské univerzity. Po úvodní zkušenosti s chirurgií se věnovala především oblasti anesteziologie, v roce 1949 získala v tomto oboru profesuru na Columbijské univerzitě. Značné úsilí věnovala propagaci prevence vzniku novorozeneckých defektů, na tomto poli spolupracovala s nadací March of Dimes.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Adamkin, D. H.; Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 127, 3: 575–579, 2011.
2. Harris, D. L., Weston, P. J., Harding, J. E. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 161, 5: 787–791, 2012.
3. Galderisi, A., Facchinetti, A., Steil, G. M. et al. Continuous glucose monitoring in very preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 140, 4: e20171162, 2017.
4. Harris, D. L., Alsweiler, J. M., Ansell, J. M. et al.; Children with Hypoglycaemia and their Later Development (CHYLD) Study Team. Outcome at 2 years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia: Follow-up of a randomized trial. *J Pediatr* 170: 54–59, 2016.
5. Hay, W. W. Jr., Rozance, P. J. Continuous glucose monitoring for diagnosis and treatment of neonatal hypoglycemia. *J Pediatr* 157, 2: 180–182, 2010.
6. Beardsall, K., Vanhaesebrouck, S., Ogilvy-Stuart, A. L. et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98, 2: F136–F140, 2013.
7. McKinlay, C. J., Alsweiler, J. M., Ansell, J. M. et al. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Eng J Med* 373, 16: 1507–1518, 2015.
8. Shah, R., McKinlay, C. J. D., Harding, J. E. Neonatal hypoglycemia: continuous glucose monitoring. *Curr Opin Pediatr* 30, 2: 204–208, 2018.
9. Cornblath, M., Hawdon, J. M., Williams, A. F. et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 105, 5: 1141–1145, 2000.
10. McKinlay, C. J. D., Alsweiler, J. M., Anstice, N. S. et al.; Children with Hypoglycaemia and their Later Development (CHYLD) Study Team. Association of neonatal glycaemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 171, 10: 972–983, 2017.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).

MUDr. Kryštof Tabery
Novorozenecké oddělení s JIRP
Gynekologicko-porodnická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
email: krystof.tabery@fnmotol.cz

Využití self-titračního algoritmu při léčbě vysokou dávkou bazálního inzulínu v kombinaci s jednou týdně aplikovaným GLP-1 receptorovým agonistou



Petr Žák

2. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Souhrn

Léčba bazálním inzulínem (BI) je integrální součástí léčby pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Přestože jsou k dispozici algoritmy titrace inzulínu, u mnoha pacientů s DM 2. typu je glykemická kontrola neuspokojivá. Opoždění v optimalizaci dávky bazálního inzulínu má více důvodů, mezi nejčastěji zmiňované důvody patří přírůstek tělesné hmotnosti a riziko rozvoje hypoglykemie. Požadavkem pro úspěšné vedení léčby je omezení přírůstku hmotnosti, kombinace bazálního inzulínu a inkretinového mimetika (GLP-1 RA) se jeví jako vhodná cesta. Předkládáme zde kazuistiku s úspěšným využitím kombinace bazálního inzulínu glargin 300 U/ml (Gla-300) ve vysoké dávce a jednou týdně aplikovaného GLP-1 RA. Ukazujeme možnost úspěšného využití self-titračního algoritmu v úpravě dávky bazálního inzulínu.

Summary

The usage of self-titration algorithm for combining basal insulin in high dose with once weekly administered GLP-1 receptor agonists

Basal insulin (BI) therapy is integral to the management of people with type 2 diabetes (T2DM). Although insulin titration algorithms are available, in many patients with T2DM the glycaemic control is unsatisfactory. The delay in optimizing basal insulin dose has several reasons. The most frequently mentioned reasons include weight gain and a risk of hypoglycaemia. The requirement for the successful management of treatment is to reduce weight gain and the combination of basal insulin and incretin mimetic (GLP-1 RA) seems advantageous for the cause. We present a case report describing a successful use of the combination of basal insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) in high dose with a once weekly administered glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and we show our favourable experience with the use of self-titration algorithms for basal insulin dose adjustment.

Žák, P. Využití self-titračního algoritmu při léčbě vysokou dávkou bazálního inzulínu v kombinaci s jednou týdně aplikovaným GLP-1 receptorovým agonistou. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 9–11, 2018.

Klíčová slova

- bazální inzulín
- self-titrační algoritmus
- hypoglykemie

Keywords

- basal insulin
- self-titration algorithm
- hypoglycaemia

Úvod

Nadváha a obezita jsou významnými faktory přispívajícími ke zhoršení inzulínové rezistence. Se zhoršující se rezistencí stoupají nároky na dodávku exogenního inzulínu. U mnoha pacientů s DM 2. typu je glykemická kontrola při současné léčbě neuspokojivá.¹ Opoždění v optimalizaci dávky BI má více důvodů, některé jsou významnější pro lékaře a jiné pro pacienta. Mezi nejčastěji zmiňované důvody patří přírůstek tělesné hmotnosti a riziko rozvoje hypoglykemie.² Z hlediska omezení přírůstku hmotnosti se jako výhodná jeví kombinace bazálního inzulínu (BI) a inkretinového mimetika (GLP-1 RA).³ Ze zastupců druhé generace BI jsou na našem trhu k dispozici inzulíny glargin 300 U/ml (Gla-300) a inzulín degludek 100 U/ml

(IDeg-100). Ten je ale v České republice k dispozici pouze jako fixní kombinace s liraglutidem, kdy maximální využitelná dávka inzulínu degludek je právě limitována maximální povolenou dávkou liraglutidu. U části pacientů je však potřeba využít výrazně vyšších dávek BI, než nám umožňují na českém trhu dostupné fixní kombinace. Současně je našim požadavkem co nejnižší riziko rozvoje hypoglykemie a celkově bezpečnost léčby. V recentně publikované studii BRIGHT byla sledována účinnost a bezpečnost léčby inzulínu glargin 300 U/ml a inzulínu degludek 100 U/ml. Dávky BI byly upravovány jednou týdně, ale ne častěji než po třech dnech, s cílem dosažení glykemie nalačno 4,4–5,6 mmol/l. Aktivní titrační perioda s cílem dosažení cílové glykemie byla v prvních 12 týdnech studie. Studie prokázala srovnatelnou glykemickou kontrolu

v obou větvích, ale během prvních 12 týdnů byla incidence potvrzené hypoglykemie signifikantně nižší při léčbě Gla-300 než při léčbě IDeg-100.⁴ V naší kazuistice prezentujeme úspěšné využití kombinace vysoké dávky koncentrovaného bazálního inzulínu glargin 300 U/ml a jednou týdně aplikovaného GLP-1 RA (dulaglutidu).

Kazuistika

Pacient věku 60 let s doposud negativním předchorobím stran poruchy metabolismu glukózy přišel poprvé do naší diabetologické ambulance v létě roku 2010, tělesná hmotnost byla 120 kg, výška 172 cm, BMI 40,6 kg/m². Byl odeslán praktickým lékařem pro náhodně zachycenou glykemii 19,7 mmol/l, doplněna hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 89 mmol/mol a stanovena diagnóza DM 2. typu.

Z komorbidit byla přítomna hypertenze, obezita, dyslipoproteinemie. Pacient pracoval na vyšší manažerské pozici a přiznával opakované dietní chyby, nepravidelný denní režim a minimální fyzickou aktivitu. Léčba diabetu byla zahájena dietou 200 g sacharidů, režimovými opatřeními, doporučené zahájení léčby inzulínem pacient odmítl. Z farmakoterapie byla tedy zvolena kombinace metforminu XR 750 mg denně a gliklazidu 120 mg denně.

Za necelých deset dnů byl pacient pozván na kontrolu, kdy byl patrný rozvoj rozsáhlého makulopapulózního exantému na ramenou a zádech, který pacient dával do souvislosti se zahájenou léčbou diabetu. Alergickou reakci na metformin nebylo možno vyloučit, v diferenciální diagnóze se nabízela i solární dermatitida, podrobnější došetření příčiny exantému si pacient ale z časových důvodů již nepřál. Z medikace byl proto vysazen metformin a ponechána kombinace gliklazidu v dávce 120 mg denně a přidán DPP-4 inhibitor sitagliptin. Po necelých 14 dnech makulopapulózní exantém zcela vymizel, ale kontrola glykemie byla poté zcela neuspokojivá.

Zkoušeno bylo více kombinací PAD včetně kombinace gliklazidu 120 mg, sitagliptinu 100 mg a pioglitazonu 45 mg, ale žádná nestačila k dosažení cílových hodnot glykemie. Hmotnost u pacienta mírně klesla na 118,6 kg, ale daný pokles byl spíše projevem špatné kompenzace diabetu než omezení kalorického příjmu v rámci zavedené diabetické diety. Hodnota HbA_{1c} na léčbě kombinací PAD klesla na 79 mmol/mol. V období let 2010–2016 hmotnost pacienta kolísala v rozmezí 116 až 126 kg, hodnoty HbA_{1c} se pohybovaly v rozmezí 75–88 mmol/mol, glykemie nalačno mezi 9–12 mmol/l. Přes upozornění lékařem na zcela nepostačující kompenzaci diabetu zahájení léčby inzulínem pacient opakovaně odmítl.

V létě roku 2016 se stav pacienta komplikoval opakovanými urogenitálními infekty, které pacient velice špatně toleroval vzhledem k následným obtížím v rámci partnerského vztahu. Byla mu vysvětlena dekompenzace diabetu jako významná příčina daného problému a pacient nakonec souhlasil se zahájením injekční léčby, ale požadoval vybrat variantu s aplikací pouze jedné denní dávky. Léčba byla zahájena inzulínem detemir v dávce 26 jednotek a po třech měsících byla vzhledem k přítomné obezitě (hmotnost 118,6 kg, BMI 39,9 kg/m²) zvolena fixní kombinace IDeg-100 a liraglutidu. Z konkomitantní

medikace byla ukončena léčba DPP-4 inhibitorem sitagliptinem a sulfonyleureovým preparátem gliklazidem, v léčbě z PAD ponechán pouze pioglitazon v dávce 45 mg. Postupná titrace dávky fixní kombinace IDeg-100 a liraglutidu dle hodnot glykemie nalačno byla dobře tolerována bez významné hypoglykemie.

Ale i po dosažení maximální povolené dávky byly hodnoty ranní glykemie neuspokojivé a pohybovaly se v rozmezí mezi 8,1–10,4 mmol/l. Hodnoty HbA_{1c} se na léčbě fixní kombinací zlepšily a v období mezi létem 2016 a podzimem roku 2017 se pohybovaly v rozmezí 64 až 68 mmol/mol. Postprandiální glykemie pacient kontroloval málo, ale obvyklé zachycené hodnoty glykemie byly v rozmezí 9–11 mmol/l. Na podzim roku 2017 bylo zachyceno další zhoršení kompenzace diabetu na hodnotu HbA_{1c} 78 mmol/mol a opět nastala nutnost přeléčení uroinfektu ATB. Bylo provedeno urologické vyšetření bez průkazu urologické příčiny vysvětlující recidivující uroinfekty. Pacientovi byla vysvětlena nutnost dosažení zlepšení kompenzace diabetu a přetrvávající problém spočívající ve zvýšené ranní glykemii nalačno přes dosažení titračního maxima zavedené kombinace IDeg-100 a liraglutidu.

Pacient byl seznámen s možností léčby GLP-1 RA aplikovaným jednou týdně v kombinaci s BI, byl seznámen i s doplatkem na danou kombinaci léčiv vzhledem k vyšší úhradě ze zdravotního pojištění. V listopadu 2017 byla zahájena léčba GLP-1 RA dulaglutidem 1x týdně v kombinaci s Gla-300 v dávce 60 jednotek, aplikovaným večer mezi 21. a 22. hodinou.

V březnu 2018 bylo při kontrole shledáno prokazatelné zlepšení postprandiálních glykemií, které se pohybovaly do 9 mmol/l. Ale jak hodnoty glykemie nalačno, dle dat z glukometru v rozmezí 8,1–9,5 mmol/l, tak hodnota HbA_{1c} 69 mmol/mol stále nedosahovaly cílových hodnot. Hmotnost pacienta činila 116,2 kg. Pacientovi byl doporučen standardní self-titrační algoritmus BI s cílem ranní glykemie nalačno 6,1 mmol/l (využito středu rozmezí cíle algoritmu 5,0–7,2), a zvyšování dávky Gla-300 aplikovaného večer každý třetí den o 2 jednotky při průměru ranní glykemie nalačno z přechozích tří dnů vyššího než cíl.⁵ V případě záhytu hypoglykemie v předchozích třech dnech redukoval pacient dávku o 4 jednotky. Jednou týdně probíhala telefonická konzultace s lékařem a pacientovi byla vysvětlena nutnost hlásit každou hypoglykemii pod 3,7 mmol/l následující pracovní den lékaři. Již v květnové kontrole byl patrný jasný trend zlepšení ranní glykemie nalačno na dávce 76 jednotek inzulínu Gla-300. Dle dat stažených z glukometru byly glykemie nalačno v rozmezí 6,1–7,5 mmol/l a postprandiální do 8,8 mmol/l. Hodnota HbA_{1c} klesla na 59 mmol/mol, nebyla zachycena žádná problémová hypoglykemie. Bylo doporučeno pokračování v titraci Gla-300 s maximální povolenou dávkou 88 jednotek. Na počátku srpna přišel pacient na kontrolu do naší ambulance, titrace Gla-300 zakončena pacientem na dávce 84 jednotek. Pacient byl dle svého sdělení spokojen se self-titračním algoritmem bazálního inzulínu a dle jeho slov „má konečně pocit, že má léčbu diabetu ve svých rukou“. Dle dat z glukometru hodnoty glykemie nalačno byly v rozmezí mezi 5,2–6,4 mmol/l, hodnota HbA_{1c} klesla na 54 mmol/mol. Celý proces titrace dávky BI nebyl komplikován žádnou epizodou problémové hypoglykemie, byly zaznamenány pouze čtyři epi-

zody lehké hypoglykemie v rozmezí 3,7–3,9 mmol/l, které pacient včas poznal a samostatně vyřešil. Hmotnost pacienta se podařilo snížit pouze o 2 kilogramy na výsledných 114,1 kg, ale zlepšení kompenzace diabetu i celkový pocit pacienta z nově nastolené kontroly glykemie jsou jednoznačným úspěchem léčby.

Závěr

Kombinace BI a GLP-1 RA je velmi efektivní léčbou s tím, že GLP-1 RA snižuje riziko hmotnostního přírůstku. Maximální využitelná dávka u fixní kombinace je limitována maximální povolenou dávkou GLP-1 RA dle SPC. Naše kazuistika prezentuje úspěšnou léčbu diabetu 2. typu u pacienta netolerujícího léčbu metforminem s potřebou použití vysoké dávky BI. Optimalizace dávky BI pomocí self-titračního algoritmu zvýšila šanci na dosažení cílových hodnot glykemie a vedla k aktivní spolupráci pacienta na léčbě diabetu. BI druhé generace nám umožňují dosažení cílových hodnot glykemie s nízkým rizikem hypoglykemie a kombinace BI Gla-300 a self-titračního algoritmu je tak další možnou cestou pro efektivní léčbu pacientů s DM 2. typu.

Literatura

1. Ovalle, F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Res Clin Pract* 90, 3: 231–242, 2010.
2. Berard, L., Bonnemaire, M., Mical, M., Edelman, S. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: Results of a quantitative survey. *Diabetes Obes Metab* 20, 2: 301–308, 2018.
3. Potts, J. E., Gray, L. J., Brady, E. M. et al. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One* 10, 6: e0126769, 2015.
4. Rosenstock, J., Cheng, A., Ritzel, R. et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*, epub 13. 8. 2018.
5. Pfützner, A., Stratmann, B., Funke, K. et al. Real-world data collection regarding titration algorithms for insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 10, 5: 1122–1129, 2016.

MUDr. Petr Žák
2. interní klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: petr.zak@fnusa.cz



upoutávka

XVII. sympozium arteriální hypertenze: současné klinické trendy

3. dubna 2019

Novoměstská radnice, Karlovo náměstí, Praha

Pořadatel kongresu:

Česká společnost pro hypertenzi, z.s. pod odbornou záštitou
Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze
III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze



Informace: www.gsymposion.cz

První přímé srovnání dlouhodobě působících inzulínových analog 2. generace

Profesorka A. Cheng se svými spolupracovníky vycházela z již dříve prokázaných předpokladů, že dlouhodobě působící analog inzulínu 2. generace (glargin 300 U/ml a degludek 100 U/ml) zajišťují u diabetiků 2. typu srovnatelnou kompenzaci ve srovnání s předchozí generací inzulínových analog (glargin 100 U/ml, detemir) za současného snížení rizika hypoglykemie.³⁻⁵ Chybělo však přímé vzájemné srovnání účinnosti a bezpečnosti těchto nových inzulínů. Právě o to se pokusila studie BRIGHT, jejíž výsledky byly nedávno publikovány.^{1,2}

Studie byla koncipována jako non-inferioritní, multicentrická, otevřená a randomizovaná. Do studie byli zařazeni nedostatečně kompenzovaní dospělí diabetici 2. typu (s trváním diabetu nejméně jeden rok), dosud neléčení inzulínem, s HbA_{1c} v rozmezí 7,5 až 10,5 % (DCCT) a BMI 25–40 kg/m². Předchozí léčba těchto pacientů zahrnovala PAD nebo PAD + GLP-1 agonistu (ve stabilním dávkování nejméně tři měsíce).

Po dvoutýdenním screeningu následovala 24týdenní terapeutická fáze studie (12 týdnů iniciační titrace, 12 týdnů udržovací fáze) a 7denní follow-up. 466 pacientů obdrželo inzulín glargin 300 U/ml v počáteční dávce 0,2 U/kg a 463 pacientů pak inzulín degludek 100 U/ml v počáteční dávce 10 U. Titračním cílem byla glykemie nalačno v rozmezí 4,4–5,6 mmol/l.

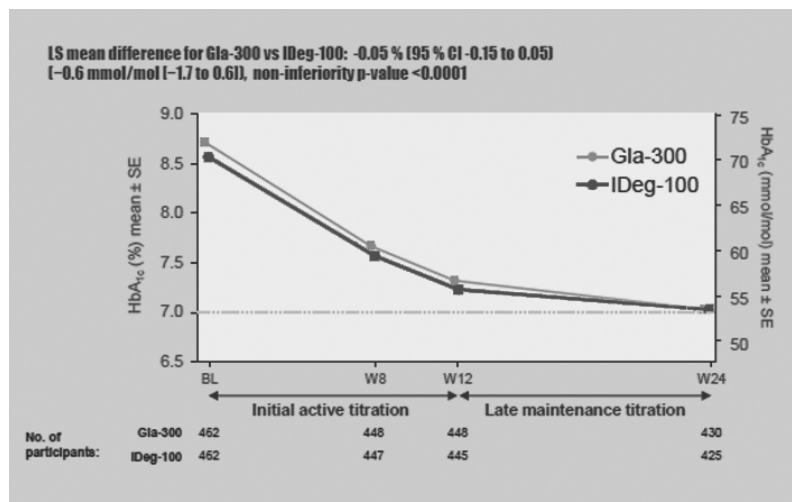
Primárním cílem studie byla změna HbA_{1c} po 24 týdnech, sekundárními pak výskyt hypoglykemie, hladina glykemie a výskyt nežádoucích účinků.^{1,2}

Sledovaná populace diabetiků 2. typu byla v obou ramenech studie srovnatelná, jednalo se o pacienty s průměrným HbA_{1c} 8,6 % (DCCT), délkou trvání diabetu v průměru 10,6 let a průměrným BMI 31,5 kg/m².

Výzkumníci prokázali non-inferioritu inzulínu glargin 300 U/ml vůči inzulínu degludek 100 U/ml z hlediska primárního cíle. Oba inzulíny prokázaly obdobnou účinnost na snížení HbA_{1c} i glykemie nalačno.^{1,2}

Incidence a počet hypoglykemických příhod sledovaných za celou terapeutickou část studie (24 týdnů) byly srovnatelné pro obě sledované větve. V případě inzulínu glargin 300 U/ml byla zaznamenána nižší incidence a počet hypoglykemických příhod pro titrační fázi studie (prvních 12 týdnů) oproti inzulínu degludek 100 U/ml.^{1,2}

Obr. 1: Srovnání účinnosti inzulínu glargin 300 U/ml a degludek 100 U/ml ve studii BRIGHT^{1,2,6}



Literatura

- Cheng, A., Rosenstock, J., Ritzel, R. et al. Similar glycaemic control and less or comparable hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on antihyperglycemic therapy ± GLP-1 RAs: the BRIGHT randomized study. *Diabetes* 67, Suppl. 1, 2018.
- Bolli, G. B., Cheng, A., Bosnyak, Z. et al. Lower hypoglycemia rates with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on oral antihyperglycemic therapy ± GLP-1RA – The BRIGHT randomized study. Abstrakt z: General poster sessions, 78th Scientific Sessions ADA, 22.–26. 6. 2018, Orlando, USA.
- Meneghini, L., Zhou, F. L., Bosnyak, Z. et al. Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study. Abstrakt z: ATTD, 14.–17. 2. 2018, Vienna, Austria.
- Ritzel, R., Roussel, R., Bolli, G. B. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17, 9: 859–867, 2015.
- Ratner, R. E., Gough, S. C., Mathieu, C. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15, 2: 175–184, 2013.
- Transforming the lives of patients with metabolic disorders. Tisková zpráva Sanofi Diabetes a Cardiovascular k 78th Scientific Sessions ADA, 22.–26. 6. 2018, Orlando, USA.

Karel Vízner

Dosažení cílových hodnot kompenzace diabetu pomocí léčby fixní kombinace bazálního inzulínu a agonisty GLP-1 (degludek + liraglutid)



Dobromila Vykoupilová

Diabetologická ambulance Kojetín/Němčice nad Hanou

Souhrn

V kazuistice představuji 76letou pacientku s diabetes mellitus (DM) 2. typu, u které bylo dosaženo cílové kompenzace diabetu po změně terapie z dlouhodobého inzulínového analogu na inzulín degludek a liraglutid (Xultophy).

Benefitem léčby bylo dosažení cílových hodnot dlouhodobé kompenzace diabetu bez hypoglykemií a s doprovodným úbytkem tělesné hmotnosti.

Summary

The achievement of a targeted diabetes control with a fixed combination of basal insulin and GLP-1 agonist (degludec + liraglutide)

A 76-year-old patient with the type 2 diabetes mellitus (DM) is presented in our case report. She achieved a targeted diabetes control following the switch from a long acting insulin analogue to insulin degludec and liraglutide (Xultophy).

The achievement of targeted levels for a long lasting compensation of diabetes and accompanying weight loss were the additional benefits of this therapy.

Vykoupilová, D. Dosažení cílových hodnot kompenzace diabetu pomocí léčby fixní kombinace bazálního inzulínu a agonisty GLP-1 (degludek + liraglutid). Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 13–14, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- degludek
- liraglutid
- Xultophy

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- degludec
- liraglutide
- Xultophy

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastější metabolickou chorobou, vyznačující se v počátku onemocnění relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícím se hyperglykemií. Porucha má progresující charakter. Diabetes mellitus 2. typu vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku diabetu 2. typu je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Hyperglykemie je jedním z projevů metabolického syndromu. Nemocní s diabetem 2. typu mají současně povětšinou další abnormity (dyslipidemii, arteriální hypertenzi, centrální obezitu, endoteliální dysfunkci, vyšší pohotovost k tvorbě trombů), které zvyšují jejich kardiovaskulární riziko.

Cílem léčby je prodloužení a zkvalitnění života nemocných s diabetem. Snahou je snížit celkovou mortalitu a morbiditu, zejména související s kardiovaskulárními komplikacemi a nádory; udržet dlouhodobě optimální metabolickou kompenzaci a zpomalit vznik a rozvoj chronických mikrovaskulárních komplikací diabetu; a konečně minimalizovat riziko akutních komplikací (hypo/hyperglykemie).

Pro konkrétního pacienta by měly být terapeutické cíle vždy stanoveny **individuálně**. Při léčbě hyperglykemie se snažíme dosáhnout cílových hodnot glykemií při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a ideálně bez hmotnostních přírůstků (případně s hmotnostním úbytkem).

Kazuistika

72letá žena byla v diabetologické ambulanci poprvé vyšetřena v březnu 2010. Pro diabetes mellitus (DM) 2. typu se léčila od roku 1999 a při tehdejší medikaci metformin 1 000 mg 0-0-2, glargin 40-0-0 U s.c. nebyla metabolicky dostatečně kompenzována – HbA_{1c} 7,4 %, glykemie nalačno 8,4 mmol/l.

Proběhla edukace režimových opatření a postupná úprava terapie na vyhovující kombinaci pioglitazon 30 mg/den, metformin 2 000 mg/den a glargin 36 U s.c./den.

Při této léčbě byla pacientka mezi roky 2011 až 2017 velmi dobře kompenzovaná s ohledem na existující komorbidity – diabetickou neuropatii dolních končetin bilaterálně, dyslipidemií, hypertenzní nemoc, chronické žilní onemocnění dolních končetin, ICHDK, ischemickou cévní mozkovou příhodu v podobě *arteria cerebri media l. dx.*

V prosinci 2017 došlo ke zhoršení dlouhodobé kompenzace diabetu – z HbA_{1c} 52 mmol/mol na 64 mmol/mol, glykemický

profil 8,4/8,8..7,9..8,2 mmol/l, současně hmotnostní přírůstek (BMI 31,53 kg/m²).

Pacientka byla reedukována na režimová opatření a byla jí doporučena změna terapie na metformin 2 000 mg/den v kombinaci s fixní kombinací bazálního inzulínu degludek a agonisty GLP-1 liraglutidu – Xultophy. Startovací dávka Xultophy byla 16 jednotek s.c. s titrací o 2 jednotky každé tři dny, na cílové hodnoty ranní glykemie nalačno 6–7 mmol/l. Po třech týdnech titrace bylo dosaženo cílových hodnot ranní glykemie nalačno při dávce 30 jednotek Xultophy s.c. Glykemický profil pacientky byl bez větších výkyvů, bez hypoglykemií – 6,4/7,2..6,8..6,0 mmol/l, zredukovala hmotnost (BMI poklesl na 30,4 kg/m²), doporučená terapie jí vyhovovala. Za tři měsíce při kontrolních laboratorních odběrech byl potřebný pokles dlouhodobé kompenzace diabetu na HbA_{1c} 56 mmol/mol, a to bez hypoglykemických stavů.

Diskuse a závěr

Fixní kombinace liraglutidu a inzulínu degludek přinesla další možnost terapie diabetu. Představuje variantu účinné a bezpečné léčby bez rizika hmotnostního přírůstku a se sníženým rizikem hypoglykemií oproti jiným terapeutickým režimům. Nemałym přínosem je i kardioprotektivita liraglutidu a injekční aplikace jednou za den.

MUDr. Dobromila Vykoupilová
Diabetologická ambulance Kojetín/Němčice nad Hanou
Sokolská 522
798 27 Němčice nad Hanou



aktualita z klinických studií

Liraglutid v roli antiobezitika

Liraglutid je v Evropě i jiných částech světa již zaregistrován pod obchodním názvem Saxenda také jako antiobezitikum. Byt v ČR zatím není dostupný, je i u nás již schválen k léčbě obezity u pacientů s BMI nad 30 kg/m² nebo i v rozmezí 27–30 kg/m² (pokud mají přítomnu komorbiditu související s obezitou či dysglykemií, hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoe).

V letošním roce byly publikovány zajímavé výsledky real-world klinického sledování uskutečněného na šesti obezitologických klinikách v Kanadě. Pacienti s obezitou (průměrným BMI 40,7 kg/m² a průměrnou hmotností 114,8 kg), většinou bílé pleti (77,5 %), převážně ženy (83 %), kteří byli po dobu 4 nebo 6 měsíců léčeni liraglutidem v dávce 3 mg – zaznamenani v elektronické evidenci těchto klinik v letech 2015–2016, byli analyzováni za pomoci statistických metod pro zjištění účinnosti liraglutidu na redukci tělesné hmotnosti (celkem 311 pacientů). Na počátku studie jen 5,1 % mělo diabetes a 19,9 % prediabetes, ostatní pacienti byli nediabetici. Pacienti léčení liraglutidem v dávce 3 mg denně dokázali v perspektivě 6 měsíců léčby (při současné aplikaci dietních a pohybových opatření) snížit hmotnost o 8,1 % (p<0,001) s tím, že 63,4 %, resp. 35,2 % osob snížilo svou tělesnou hmotnost o 5 %, resp. 10 %. Pro celou skupinu pacientů (bez rozlišení, zda šlo o podávání po dobu 4 nebo 6 měsíců) byla prokázána redukce hmotnosti 7,5 kg. Výsledky byly publikovány na letošním 25. Evropském obezitologickém kongresu (ECO 2018) i v odborném tisku.^{1,2} Tato data tak v klinické praxi potvrzují výsledky klinického programu SCALE.

Studie SCALE, 56týdenní, dvojitě slepá studie s 3 731 nediabetiky s BMI nad 30 kg/m² nebo nad 27 kg/m² s dyslipidemií nebo hypertenzí, porovnávala liraglutid v dávce 3 mg (2 487 pacientů) a placebo (1 244 pacientů). Průměrný věk pacientů byl 45,1±12,0 let, průměrná tělesná hmotnost 106,2±21,4 kg a BMI 38,3±6,4 kg/m². Sledování probíhalo 56 týdnů. V obou skupinách byl současně intervenován životní styl.

Po 56 týdnech studie pacienti ve skupině léčené liraglutidem snížili svou hmotnost o 8,4±7,3 kg (na rozdíl od 2,8±6,5 kg u placeba). Celkem 63,2 % pacientů léčených liraglutidem (a jen 27,1 % ve skupině s placebem) snížilo svou hmotnost o 5 % (p<0,001) a 33,1 % pacientů na liraglutidu pak dokonce o 10 % původní hmotnosti (na placebo jen 10,6 %).³

Literatura

- Wharton, S., Liu, A., Pekseresht, E. et al. Real-world clinical effectiveness of liraglutide 3.0 mg for weight management in Canada. PSY10. Value in Health 21, S1: S246, 2018. (online: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)31990-9/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)31990-9/fulltext))
- Wharton, S., Liu, A., Pekseresht, A. et al. Real-world clinical effectiveness of liraglutide 3.0 mg for weight management in Canada. T4PLB2. Presentováno na: 25th European Congress on Obesity (ECO 2018), 23.–26. 5. 2018, Vídeň, Rakousko.
- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K. et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 373, 1: 11–22, 2015.

Karel Vízner

IDegLira – nadějná perspektiva léčby diabetu 2. typu



Rudolf Chlup¹⁻³, Richard Kaňa³, Jana Svobodová³,
Hana Zálešáková³, Johana Kochtová¹

¹Ústav fyziologie, LF UP v Olomouci

²2. interní klinika FN Olomouc

³Odborný léčebný ústav Paseka, pracoviště Moravský Beroun

Souhrn

Kazuistika ukazuje vynikající účinnost desetitýdenní léčby fixní kombinací depotního inzulínu degludek s analogem inkretinu liraglutid (preparát Xultophy). Xultophy byl nasazen u mladé ženy s diabetem 2. typu, kterou se předtím mnoho let nedařilo kompenzovat suplementární léčbou moderními analogy depotního a rychlého inzulínu a linagliptinem.

Summary

IDegLira – new hope for type 2 diabetes treatment

This case report demonstrates the outstanding effectiveness of a 10-week treatment with fixed combination of insulin degludec together with incretin analog liraglutide (Xultophy). Xultophy was administered in a young woman with type 2 diabetes mellitus previously uncontrolled under supplementary treatment using recent analogs of long-acting and short-acting insulin preparation and linagliptin.

Chlup, R., Kaňa, R., Svobodová, J., Zálešáková, H., Kochtová, J. IDegLira – nadějná perspektiva léčby diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 15–18, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- inzulinoterapie
- Xultophy
- compliance

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insulin therapy
- Xultophy
- compliance

Úvod

Duální fixní směs bazálního inzulínového analoga (degludek) a inkretinového analoga (liraglutid) je v České republice registrována a používána k léčbě diabetu 2. typu od roku 2016. Směs vyvinula společnost Novo Nordisk pod označením IDegLira. Preparát nese název Xultophy. Jeho účinnost byla prověřena v řadě mezinárodních klinických studií Dual.^{1,2}

Xultophy je dodáván ve speciálním jednorázovém peru FlexTouch³, které obsahuje 3 ml směsi, tj. 300 dávkovacích jednotek. Jedno balení obsahuje 3 pera. Jedna dávkovací jednotka Xultophy je směsí jedné jednotky inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. Léčba je obvykle zahajována podkožní aplikací 16 dávkovacích jednotek v ranních nebo večerních hodinách. Efekt léčby se monitoruje každodenním vyšetřením glykemie nalačno. Jestliže průměrná hodnota glykemie nalačno ve třech po sobě jdoucích dnech přesáhne individuálně stanovenou hranici (zpravidla 6 mmol/l), zvyšuje se dávka na další tři dny o 2 dávkovací jednotky. Maximální denní dávka Xultophy se opírá o dosavadní výzkumné projekty, ve kterých nebylo překročeno 50 dávkovacích jednotek za den (tj. 50 jednotek analoga degludek a 1,8 mg liraglutidu).

Příznivé účinky léčby preparátem Xultophy se v České republice projeví již u tisíců pacientů a byly popsány v několika kazuistikách.⁴⁻⁹ Na základě klinických pozorování a patofyziolo-

gie diabetu se upřesňují oblasti jeho indikace a pátrá se rovněž po případných kontraindikacích.

Na našem pracovišti jsme Xultophy dosud nasadili u více než 20 mužů a žen s diabetem. Následující kazuistika uvádí vývoj ukazatelů látkové přeměny u mladé ženy se špatnou compliance, která byla za účelem zlepšení dlouhodobě neuspokojivé kompenzace diabetu 2. typu při léčbě analogy inzulínu a linagliptinem doporučena k hospitalizaci z jiného regionu.

Kazuistika

Žena, narozena 1981, diabetes mellitus 2. typu má od roku 2007. Léčena byla postupně u několika specialistů dietou, různými perorálními antidiabetiky i inzulínem. Kompenzace diabetu nebyla nikdy uspokojivá: glykemie kolísaly od 3 do 25 mmol/l, glykovaný hemoglobin HbA_{1c} opakovaně nad 70 mmol/mol.

Anamnéza

Od dětství hůře slyší na levé ucho, opakovaně měla záněty močových cest, zjištěna hypoplázie levé ledviny. Nepravidelně byla léčena kombinací ipratropia s fenoterolem (Berodual) pro dechové potíže nejisté příčiny. Od roku 2014 byla sledována rovněž pro polymyalgie a polyartralgie (bolesti levé horní končetiny a levého zápěstí a také nepravidelné bolesti jiných kloubů).

Mívala anxiózně-depresivní epizody a záchvaty migrény. Špatně spávala. Polyvalentní alergie.

Při přijetí její léčba zahrnovala inzulín glargin 24 U/den, inzulín lispro 14 až 24 U/den podle stavu, linagliptin 5 mg denně, vitaminy B.

Pracovala jako dělnice, byla v dlouhodobé pracovní neschopnosti a nyní je bez zaměstnání. Je vdaná a má dvě zdravé děti.

Matka pacientky má diabetes, je po cévní mozkové příhodě. Otec zdravý.

Somatický nálezn

TK 110/70 mmHg, pulz 74/min, teplota 36,5 °C, hmotnost 73 kg, výška 156 cm, BMI 30 kg/m². Páteř difúzně pokleповě a palpačně bolestivá, dynamický blok krční páteře, paravertebrální spasmy. Syndrom karpálního tunelu lehkého stupně oboustranně. Omezení hybnosti v levém zápěstí pro bolestivost. Další somatický nálezn na hlavě, krku, hrudníku, bříše a končetinách bez významných odchylek.

Laboratorní nálezy

Krevní obraz: hemoglobin 151,3 g/l, hematokrit 0,438, erytrocyty $5,02 \times 10^{12}/l$, leukocyty $8,2 \times 10^9/l$, trombocyty $215 \times 10^9/l$. Moč: pH 5,5, glukóza 4 arb. j., aceton, urobilinogen, bilirubin a krev v moči negativní, erytrocyty $2 \times 10^6/l$, leukocyty $3 \times 10^6/l$, epitelie dlaždicové $3 \times 10^6/l$, hlen $20 \times 10^6/l$.

HbA_{1c} 89 mmol/mol, glykemie nalačno 14,8 mmol/l, kreatinin 49,5 μmol/l, triacylglyceroly 2,36 mmol/l, sodík 131,9 mmol/l, draslík 3,79 mmol/l.

Normální hodnoty v séru: urea, kyselina močová, bilirubin, C-reaktivní protein, cholesterol, tyreostimulační hormon, chloridy, osmolalita, hořčík, ALT, AST, GMT, alkalická fosfatáza, albumin.

Elektromyografie svědčila pro syndrom karpálního tunelu oboustranně lehkého stupně. Kondukční motorické a senzitivní studie na dolních končetinách byly v normě. Při vyšetření jehlovou technikou bez abnormit.

RTG srdce a plic, magnetická rezonance mozku a EKG bez významných odchylek.

Vyšetření likvoru na boreliózu (na neurologické klinice FN Olomouc) nepřineslo žádné pozitivní výsledky.

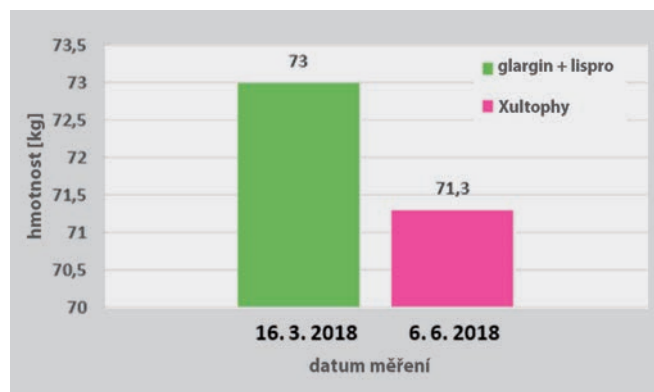
Průběh

Po přijetí do nemocnice dne 15. března 2018 bylo pokračováno v léčbě linagliptinem a intenzifikována léčba inzulínem glargin a lispro, bez přesvědčivého efektu. Přitom byla prováděna intenzivní edukace zaměřená na životospřávu, intenzivní selfmonitoring glukometrem a adaptaci. Paralelně probíhala infúzní léčba (fyziologický roztok, metamizol (Novalgin), magnesium sulphuricum) a rehabilitace s cílem ovlivnit artralgie a bolesti v končetinách.

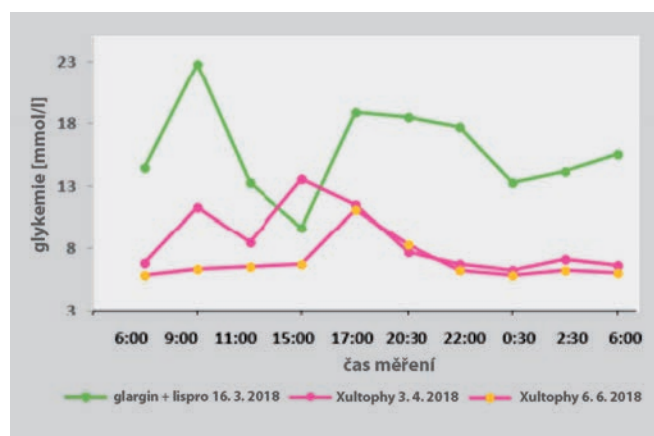
Dne 25. března byl glargin a lispro aplikován naposledy. Následující den ráno dostala poprvé duální preparát Xultophy 16 dávkovacích jednotek s.c., který byl následně titrován až do 26 dávkovacích jednotek/den. Účinnost léčby byla hodnocena podle vývoje subjektivního stavu, tělesné hmotnosti (obr. 1) a kompenzace diabetu. Kompenzace diabetu byla posuzována

podle glykemie (glukometr LUNA Duo, Wellion) při velkém desetibodovém glykemickém profilu v průběhu dne a noci v 6.00-9.00-11.00-15.00-17.00-20.30-22.00-0.30-2.30-6.00 h (obr. 2), podle průměrné glykemie z tohoto profilu (obr. 3) a podle hodnot HbA_{1c} (obr. 4).

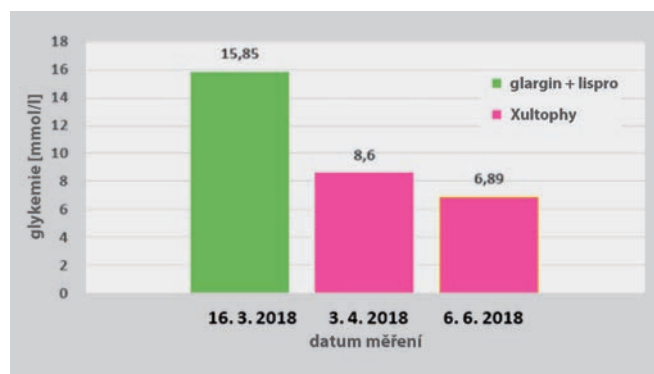
Obr. 1: Tělesná hmotnost před začátkem a po deseti týdnech léčby pomocí Xultophy (26 dávkovacích jednotek/den)



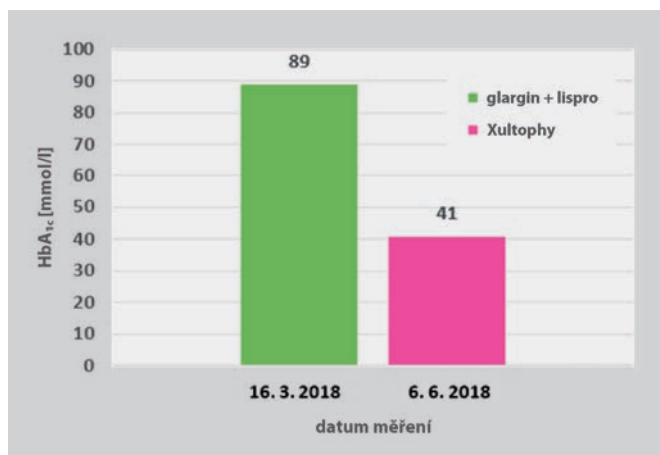
Obr. 2: Glykemické profily při léčbě depotním a rychlým inzulínovým analogem (glargin 24 U a lispro 14 U, inzulín celkem 38 U/den) a při léčbě duálním preparátem (liraglutid + degludek) Xultophy (26 dávkovacích jednotek/den)



Obr. 3: Průměrné glykemie z desetibodových glykemických profilů (viz obr. 2) při léčbě inzulínovými analogy glargin + lispro (celkem 38 U/den) a duálním preparátem Xultophy (26 dávkovacích jednotek/den)



Obr. 4: Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} před začátkem a po deseti týdnech léčby pomocí Xultophy (26 dávkovacích jednotek/den)



Výsledky

Adherence k léčbě i motivace k pravidelnému selfmonitoringu, k přiměřené stravě a pohybovým aktivitám se během měsíční hospitalizace a následné ambulantní léčby zlepšily. Úprava metabolických ukazatelů je vidět na grafech (obr. 1 až obr. 4).

Diskuse

Poslední desetiletí přineslo bohatou nabídku nových antidiabetik, která umožňují zasahovat do jednotlivých mechanismů DeFronzova zlověstného oktetu.¹⁰ Do popředí přitom pronikají nejen otázky úpravy dynamiky inzulínové sekrece a inzulínové rezistence prostřednictvím nových preparátů inzulínu^{11–16}, ale především problematika kardioprotektivity a nefroprotektivity. Studie LEADER přesvědčivě ukázala kardioprotektivitu liraglutidu.¹⁷ Diskutují se i otázky významu koncentrace inzulínových preparátů.^{18–21} Objevují se depotní analogy inkretinů jako dulaglutid²², exenatid²³, semaglutid^{24,25}. Slibné jsou také blokátory SGLT2 dapagliflozin, empagliflozin a kanagliflozin a jejich duální směsi s metforminem. Prvním fixním duálním preparátem inzulínového a inkretinového analogu je Xultophy (IDegLira, tj. degludec + liraglutid).

Lékař tedy stojí před náležitým rozhodnutím, kdy, kde a jak léčbu začít, a jakým způsobem pokračovat. Klasický přístup (tři měsíce dieta, poté tři měsíce metformin, dále tři měsíce duální kombinace metforminu s dalším perorálním antidiabetikem následovaná trojkombinací antidiabetik a teprve nakonec injekční léčba inzulínem) potřebuje ke své realizaci téměř dva roky. Přitom se za projev uspokojivé kompenzace dosud považovaly hodnoty HbA_{1c} do 60 mmol/mol a teprve jejich překročení motivuje lékaře k intenzifikaci léčby. Na základě výše citovaných studií se však tento přístup včetně hodnocení kompenzace dnes může považovat již za archaický.

Cílem této kazuistiky je ukázat vynikající účinnost deseti-týdenní léčby fixní duální kombinací depotního analogu inzulínu degludec s analogem inkretinu liraglutid (preparát Xultophy). Inzulínové analogon degludec účinkuje asi 40 hodin. Jeho samostatný preparát (Tresiba) sice je v České republice re-

gistrován, není však hrazen zdravotními pojišťovnami. Inkretinové analogon liraglutid je u nás známé od roku 2010 – osvědčuje se jako preparát Victoza. Výhodou fixní kombinace těchto analog je především jednoduchost podkožní aplikace jedenkrát denně nezávisle na jídle a jen velmi malé riziko hypoglykemií.

Xultophy jsme nasadili u mladé, dříve málo kompliantní ženy s diabetem 2. typu, kterou se předtím mnoho let nedařilo kompenzovat suplementární léčbou moderními analogy depotního a rychlého inzulínu (glargin + lispro) a linagliptinem. Jednoduchá obsluha dávkovacího pera FlexTouch a důsledná edukace pacientky zdravotnickými profesionály v době hospitalizace a posléze též dobré rodinné zázemí se nepochybně rovněž podílejí na zřetelném zlepšení klinického stavu (pokles hmotnosti ze 73 na 71,3 kg) i na normalizaci glykemií a HbA_{1c} (pokles z 89 na 41 mmol/mol). Žádné hypoglykemie, zařivací potíže ani jiné vedlejší nežádoucí účinky se neprojeví. Elektromyografické vyšetření nepotvrdilo podezření na diabetickou neuropatii. Příčiny polyartralií a polymyalgií dále vyšetřují specialisté v oboru neurologie a ortopedie.

Lze se domnívat, že včasnější nasazení preparátu Xultophy by v tomto případě mohlo zkrátit období dekompenzace diabetu.

Závěr

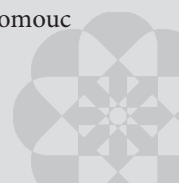
Duální fixní kombinace depotního analogu inzulínu degludec s analogem inkretinu liraglutid (IDegLira, preparát Xultophy) se jeví jako vhodný, patofyziologicky i klinicky opodstatněný prostředek první volby pro léčbu časných stadií diabetu 2. typu.

Literatura

1. Buse, J. B., Vilsbøll, T., Thurman, J. et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37, 11: 2926–2933, 2014.
2. Gough, S. C., Bode, B., Woo, V. et al.; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, 11: 885–893, 2014.
3. Gudiksen, N., Hofstätter, T., Rønn, B. B., Sparre, T. FlexTouch: an insulin pen-injector with a low activation force across different insulin formulations, needle technologies, and temperature conditions. *Diabetes Technol Ther* 19, 10: 603–607, 2017.
4. Snášelová, K. Efekt fixní kombinace inzulínu degludec a liraglutidu u dlouhodobě špatně kompenzovaného diabetika. *Kazuistiky v diabetologii* 15, 1: 20–21, 2017.
5. Blažková, I. První zkušenosti s léčbou novou fixní kombinací inzulínu degludec a analogu GLP-1 liraglutidu. *Kazuistiky v diabetologii* 15, 2: 19–20, 2017.
6. Radová, B. Zkušenosti s časným nasazením kombinované fixní terapie degludec/liraglutid u pacienta s diabetes mellitus 2. typu. *Kazuistiky v diabetologii* 15, 3: 17–18, 2017.
7. Maule, P. Fixní kombinace dlouze působícího inzulínu a analogu GLP-1 – nová šance před intenzifikovaným inzulínovým režimem? *Kazuistiky v diabetologii* 15, 3: 20–22, 2017.
8. Džmurová, L. Významný přínos léčby fixní kombinací inzulínu degludec a GLP-1 antagonisty liraglutidu v jednom peru (Xultophy) s neočekaně

- překvapivým efektem na neuropatii. Kazuistiky v diabetologii 15, 3: 23–24, 2017.
9. Langová, D. Individualizace léčby fixní kombinací bazálního inzulínu a agonisty GLP 1 (degludek + liraglutid). Kazuistiky v diabetologii 16, 1: 13–14, 2018.
 10. Defronzo, R. A. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 58, 4: 773–795, 2009.
 11. Staněk, L., Marková, M. Strašák hypoglykemie zahnán po nasazení rekombinantního inzulínu glargin – Abasaglar. Kazuistiky v diabetologii 15, 1: 25–27, 2017.
 12. Home, P. D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 14, 9: 780–788, 2012.
 13. Heller, S., Bode, B., Kozlovski, P., Svendsen, A. L. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. J Diabetes 5, 4: 482–491, 2013.
 14. Heise, T., Haahr H, Jensen L, et al. Faster-acting insulin aspart improves postprandial glycaemia versus insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 57, Supl. 1: S57, 2014.
 15. Basu, A., Pieber, T. R., Hansen, A.K. et al. Evaluation of early postprandial suppression of endogenous glucose production with faster aspart vs. insulin aspart. Abstrakt z: 77. Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego. Abstract 960-P. Diabetes 66, Supl. 1: A248, 2017.
 16. Dohnalová, L. Abasaglar (rekombinantní inzulín glargin) – užití v klinické praxi. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 35–36, 2018.
 17. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide an cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 375, 4: 311–322, 2016.
 18. Suchožová, K. Dlhodobé zlepšenie metabolickej kompenzácie u diabetičky 2. typu pomocou inzulínu glargin 300 U/ml za súčasného významného zníženia frekvencie hypoglykémii. Kazuistiky v diabetologii 15, 4: 27–28, 2017.
 19. Flekač, M. Prínos převodu na inzulín glargin 300 U/ml pro pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného premixovanou směsí inzulínů. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 11–13, 2018.
 20. Adamíková, A. Humalog 200 U/ml v léčbě pacientky s dlouhotrvajícím diabetem 1. typu. Kazuistiky v diabetologii 15, 2: 25–26, 2017.
 21. Žák, P. Léčba koncentrovaným prandiálním inzulínem lispro 200 U/ml u pacientky s diabetes mellitus 2. typu po transplantaci jater. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 32–34, 2018.
 22. Hasalová-Zapletalová, J. První zkušenosti s použitím nového GLP-1 agonisty Trulicity. Kazuistiky v diabetologii 16, 1: 25–26, 2018.
 23. Scott, L. J. Exenatide extended-release: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 72, 12: 1679–1707, 2012.
 24. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375, 19: 1834–1844, 2016.
 25. Ahmann, A. J., Capehorn, M., Charpentier, G. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. Diabetes Care 41, 2: 258–266, 2018.

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.
2. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz



upoutávka

55. diabetologické dny Luhačovice

10.–13. dubna 2019

Městský dům kultury ELEKTRA, Luhačovice

Pořadatel kongresu:

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

ve spolupráci se Slovenskou diabetologickou společností



Informace: www.gsymposion.cz

Xultophy – optimální řešení včasné intenzifikace léčby diabetu



Petr Maule

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

Souhrn

Jako příklad možného použití nově nabízené možnosti kombinace GLP-1 analoga a bazálního inzulínu v jednom aplikačním peru jsem vybral kazuistiku o 48letém pacientovi s diabetes mellitus (DM) 2. typu, který při selhání kombinace metformin + bazální inzulín potřeboval razantní krok ke zlepšení kompenzace. Vzhledem k náročnosti léčby při volbě intenzifikovaného inzulínového režimu jak ze strany pacienta, tak ze strany lékaře byla zvolena možnost použití přípravku Xultophy jako možné ekvivalentní náhrady této léčby. Při použití přípravku Xultophy bylo dosaženo nejen cílové úrovně kompenzace, ale současně byla zachována jednoduchost léčby (aplikace 1x denně bez vazby na jídlo) při maximální spokojenosti pacienta.

Summary

Xultophy – the optimal solution for the early intensification of insulin therapy

The case report of a 48-year-old patient with the type 2 diabetes mellitus, in whom the combination of metformin + basal insulin failed and who required a powerful measure for improving diabetes control, was chosen as an example of a potential use of a newly available combination of GLP-1 analogue and basal insulin in one insulin pen. Considering the fact that a treatment with intensified insulin regimen is highly demanding both for patients and physicians, Xultophy was chosen as a potential equivalent replacement of such therapy. A treatment with Xultophy resulted not only in the achievement of targeted diabetes control, but it also maintained the benefit of simple administration (OD regardless of food) and maximal patient's satisfaction.

Maule, P. Xultophy – optimální řešení včasné intenzifikace léčby diabetu. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 19–21, 2018.

Klíčová slova

- degludek
- liraglutid,
- neuspokojivá kompenzace
- kombinační léčba

Keywords

- degludec
- liraglutide
- inadequate control
- combined treatment

Úvod

Uvedená kazuistika ukazuje příklad výhodnosti volit při léčbě medikaci, která ovlivňuje patofyziologické odchylky diabetu 2. typu na různých místech. Důležité je ale také současně zachovat jednoduchost léčby pro pacienta – např. menší počet aplikací za den, bez vazby na jídlo, možnost titrace dávky atd. Takovou možností je určitě kombinace GLP-1 analoga a bazálního inzulínu v jednom aplikačním peru, jak nám to nabízí přípravky Xultophy. Navíc se ukazuje, že právě u mladších perspektivních pacientů na začátku diabetu, kdy se rozhoduje o makrovaskulárních aterosklerotických komplikacích, můžeme s kombinační léčbou být velmi agresivní a dosáhnout co nejlepší úrovně kompenzace. Při prodlužujícím se věku diabetiků tím můžeme také oddálit nutnost použít v pozdějším věku intenzifikovaný inzulínový režim, který je léčebně nejnáročnějším krokem. Jak odkazy v odborné literatuře, tak i vlastní zkušenost ukazuje, že včasné použití bazálního inzulínu buď přímo při záchytu diabetu nebo v jeho časně fázi dokáže zajistit velmi dobrou kompenzaci na dlouhou dobu. Bazální inzulín

je v současnosti nejlepším korektorem glykemie nalačno, která představuje jakousi startovní čáru na začátku dne. Na druhé straně použitím GLP-1 analog využíváme jejich protektivní vliv na funkci pankreatu, jehož postupné sekreční selhávání rozhoduje o progresivním charakteru diabetu 2. typu. Použitím GLP-1 analog se také vyrovná negativní vliv bazálního inzulínu na hmotnost. V případě použití přípravku Xultophy navíc získáváme díky liraglutidu pozitivní vliv na kardiovaskulární cíle (studie LEADER). A v neposlední řadě můžeme použitím Xultophy splnit tak zdůrazňovanou individualizaci léčby, kdy každému pacientovi můžeme natitrovat optimální dávku bazálního inzulínu a GLP-1 analoga dle jeho glykemií.

Kazuistika

Prezentovaným pacientem je v současnosti 48letý muž s diabetem 2. typu s diagnózou od roku 2009, který byl doposud léčen praktickým lékařem. V rodinné anamnéze uváděl výskyt diabetu u matky, kdy poznal i možné makro- a mikrovaskulární komplikace. Kromě diabetu v době převzetí do naší péče byl

lěčen současně pro arteriální hypertenzi, dále byla přítomna obezita 1. stupně (hmotnost 98 kg, BMI 32,8 kg/m²). Z nežádoucích návyků uváděl kouření cca 5 cigaret denně od 18 let, ohledně alkoholu přiznal výjimečně 1–3 půllitry piva. Neprovozoval žádný sport, a i běžná pohybová aktivita se omezila pouze na zaměstnání (pracoval jako zámečnick).

Pacient byl přebírán do naší diabetologické ambulance od praktického lékaře v červnu 2014. Odeslán byl pro zhoršení kompenzace při léčbě glipizidem v denní dávce 10 mg/den. Aktuální glykemie nalačno měl pacient v rozmezí 10–15 mmol/l a vzhledem k vyčerpání léčebných možností u praktického lékaře byl odeslán ke specialistovi. Při převzetí do péče kromě léčby glipizidem (5 mg 1-0-1) užíval dále antihypertenzní medikaci (nebivolol 5 mg 1-0-0). Vstupní parametry kompenzace byly neuspokojivé (HbA_{1c} 68 mmol/mol, glykemie nalačno 8,3 mmol/l), ale pacient byl bez komplikací diabetu. Tak jako u každého nového pacienta byla při vstupním vyšetření v naší ambulanci provedena komplexní reedukace diabetika (podstata nemoci a její léčba, dieta, pohybová aktivita, komplikace).

Vstupně došlo ke změně medikace z glipizidu na metformin ve startovní dávce 500 mg 2x denně s postupným navýšením na 1 000 mg 2x denně. K metforminu jsem do kombinace zvolil možnost bazálního inzulínového analoga detemir. Z ostatních možností léčby nejdříve vypadlo použití GLP-1 analoga pro odmítnutí doplatku ze strany pacienta v základní úhradě. V případě gliptinu nebo gliflozinu jsem pak zase neviděl dostatečný potenciál zlepšit kompenzaci do cílových hodnot. Zvolil jsem tedy detemir. Navíc jsem využil přechodu pacienta, kdy snáze přijme razantní změnu léčby, k zavedení injekční medikace. Dalším vodítkem k mému rozhodnutí byly i vysoké glykemie nalačno. Po případném selhání kombinace metformin + bazální inzulín se pak nabízela možnost použití výše zmíněných perorálních antidiabetik (gliptin, gliflozin). Pacient tedy začal na dávce 10 U 1x denně večer s postupnou titrací dle glykemie nalačno – po úvodní edukaci a následných telefonických konzultacích pacient dotitroval na 18 U.

Za šest měsíců po změně léčby byly v lednu 2015 dosaženy cílové hodnoty (HbA_{1c} 50 mmol/mol, glykemie nalačno 5–6 mmol/l, vyrovnané glykemické profily: 5,7/6,2..6,1/7,6..5,7/7,9 mmol/l). Pacient byl s léčbou spokojen, aplikace inzulínu ani selfmonitoring s možností titrace dávky nepředstavovaly pro něj problém.

Následně do února 2017 pacient udržoval při kombinaci metformin + bazální inzulín uspokojivou kompenzaci (HbA_{1c} v pásmu 48–58 mmol/mol, glykemie nalačno 5,7–10,3 mmol/l) s hmotností kolísající mezi 90–98 kg. Denní dávka metforminu zůstávala beze změny (2 000 mg/den), u bazálního analoga docházelo k postupnému navýšování dávky při procesu titrace dle glykemie nalačno – v únoru 2017 byla dávka 34 U/den. Současně došlo ke změně bazálního inzulínového analoga z detemiru na glargin 300 U/ml pro možnost flexibilní doby aplikace, která pacientovi velmi vyhovovala. Pacient byl s léčbou spokojený, trvala absence komplikací diabetu, nebyly zaznamenány hypoglykemie. Do medikace jsem ještě doplnil hypolipidemickou léčbu (atorvastatin 20 mg/den) pro průkaz dyslipidemie.

V červnu 2017 došlo ale k výraznému zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 65 mmol/mol), kdy pacient negoval zhoršení v režimových opatřeních (dieta), potvrzoval i správné dodržování doporučené medikace. Řešil se tedy podobný problém jako při převzetí pacienta do naší ambulance – zvolit co nejjednodušší a nejbezpečnější strategii léčby s dostatečným potenciálem zlepšit kompenzaci k cílovým hodnotám. Nabízely se celkem čtyři možnosti (IIT, gliptin, gliflozin, kombinace GLP-1 analoga s bazálním inzulínem). Intenzifikovaná inzulínová léčba v systému bazál-bolus byla odmítnuta jako nejsložitější možnost s největším rizikem hypoglykemie a hmotnostního přírůstku. V porovnání s možným použitím kombinace bazálního inzulínu a GLP-1 analoga v jednom aplikačním peru, jak to nabízel přípravek Xultophy, mi přidání gliptinu k současné medikaci nepřipadalo dostatečně efektivní k dosažení požadovaných hodnot. Podobné to bylo i u gliflozinu. Ten by mohl být záložní možností posílení léčby při selhání kombinace metformin + Xultophy, pokud by byl pacient ochoten si jej hradit. Pacient ale při kontrole v červnu 2017 při zhoršené kompenzaci nechtěl posílit medikaci, trval na ponechání stávající kombinace (známé rčení „tak to ještě zkusíme“). Bylo tedy domluveno, že pokud budou výsledky podobné za tři měsíce, tak léčbu posílíme.

V říjnu 2017 ale stále trvala neuspokojivá kompenzace (HbA_{1c} 67 mmol/mol, glykemie nalačno 6,7 mmol/l), a tak byla zahájena léčba přípravkem Xultophy (kombinace bazálního inzulínového analoga degludek a GLP-1 analogu liraglutidu), dále zůstával v léčbě metformin v denní dávce 2 000 mg. Jako startovní dávka bylo zvoleno 16 jednotek večer s postupnou titrací dle glykemie nalačno. Pozitivem byly zkušenosti pacienta s titrací bazálního inzulínového analoga.

První měsíc jsem prostřednictvím telefonických konzultací kontroloval u pacienta správnost titrace dávky dle glykemie nalačno a současně zjišťoval toleranci nové fixní kombinace. Pacient léčbu snášel dobře, kromě lehkých přechodných dyspeptických obtíží (nauzea) byl spokojený, uvítal sníženou chuť k jídlu. Dobrým pomocníkem v léčbě byl selfmonitoring, kdy pacient viděl pokles glykemií v průběhu celého glykemického profilu.

Za tři měsíce léčby v lednu 2018 došlo k výraznému zlepšení kompenzace diabetu (HbA_{1c} poklesl z 67 mmol/mol na 46 mmol/mol, glykemie nalačno z 6,7 na 5,1 mmol/l, hmotnost z 93 kg na 89 kg). Fixní kombinace byla dotitrována na dávku 24 jednotek před kontrolou. Vysoká spokojenost pacienta se opírala nejen o zlepšení kompenzace diabetu, ale především o jednoduchost léčby (aplikace 1x denně nezávisle na jídle, možnost jednoduché titrace), dále byl vítán pokles hmotnosti a pocit chuti k jídlu. Velkým benefitem byla absence hypoglykemií.

Za další tři měsíce v dubnu 2018 jsme mohli konstatovat udržení velmi dobré kompenzace diabetu (HbA_{1c} 48 mmol/mol, glykemie nalačno 6,0 mmol/l). Hmotnost byla beze změny (89 kg). Dávka Xultophy byla ponechána stejná (24 jednotek/den). Přetrvávala výrazná spokojenost pacienta s léčbou. Další kontrola je v plánu v červenci 2018.

Přehled vývoje základních laboratorních a tělesných parametrů sledovaných během léčby ukazuje tabulka č. 1.

Tab. 1: Přehled základních laboratorních a tělesných parametrů

	HbA _{1c} (mmol/mol)	glykemie nalačno (mmol/l)	hmotnost (kg)	medikace
červen 2014	68	8,3	98	metformin 2×1 000 mg detemir 0-0-10 U glipizid vysazen
leden 2015	50	5–6	94	metformin 2×1 000 mg detemir 0-0-18 U
duben 2015 – únor 2017	48–58	5,7–10,3	90–98	metformin 2×1 000 mg detemir nebo glargin 300 U/ml 18–34 U/den
červen 2017	65	8,3	93	metformin 2×1 000 mg glargin 300 U/ml 0-0-34 U
říjen 2017	67	6,7	93	metformin 2×1 000 mg nově Xultophy 0-0-0-16 j. glargin 300 U/ml vysazen
leden 2018	46	5,1	89	metformin 2×1 000 mg Xultophy 0-0-0-24 j.
duben 2018	48	6,0	89	metformin 2×1 000 mg Xultophy 0-0-0-24 j.

Závěr

Výše uvedená kazuistika ukazuje příklad pacienta krátce po záchytu diabetu, kdy může docházet k promeškání vhodné doby k zamezení rozvoje především makrovaskulárních komplikací. Strategie léčby recentního diabetika by měla být dostatečně intenzivní, tak abychom dosáhli co nejlepší kompenzace (HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, nejlépe pod 45 mmol/mol). Jak totiž nedávné poznatky ukazují, v pásmu s HbA_{1c} mezi 45–60 mmol/mol, které je pokládáno za uspokojivou kompenzaci, mají pacienti s nižší hladinou HbA_{1c} (blíže k 45 mmol/mol) menší riziko výskytu kardiovaskulárních komplikací. Možná se tedy nestačí spokojit s kompenzací např. kolem 55 mmol/mol, ale přistoupit po 3–6 měsících nedostatečné kompenzace k intenzifikaci léčby. Těchto výsledků ale nemůžeme u většiny pacientů docílit jen pomocí metforminu, a tak tedy vyvstává otázka použití co nejčasnější kombináční léčby. V tomto kontextu považují snahy o převzetí počáteční péče o diabetiky praktickými lékaři jako velmi nebezpečnou. Jejich léčebné a edukační možnosti jsou v současnosti totiž velmi omezené, nehledě na nemožnost předpisu pomůcek k selfmonitoringu. Často tak můžeme dostat do péče diabetika, u kterého se rozvinuly makrovaskulární komplikace a je již také např. rozhodnuto o nutnosti zavedení inzulinoterapie v jakémkoliv systému.

Přípravek Xultophy představuje jednoduchý krok v kombináční léčbě diabetu a pomůže nám odstranit naši klinickou setrvačnost a inertnost, která se může objevovat před zavedením systému bazál-bolus. Důvodem pro výběr kombinace metformin a Xultophy jsou v současnosti i závěry studie porovnávající léčebný výsledek inzulinového systému bazál-bolus (IIT) versus bazální inzulin + GLP-1 analog.

Xultophy by se dal logicky využít i při přechodu z kombinace perorálních antidiabetik a GLP-1 analogu, což ale bohužel v České republice neumožňují úhradové limity dané zdravot-

ními pojišťovnami. Doufejme, že by se to mohlo v budoucnu změnit.

Literatura

1. SPC Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok
2. Gough, S., Buse, J. B., Woo, V. C. et al. One-year efficacy and safety of IDegLira in patients with type 2 diabetes. Oral presentation 74th Scientific Sessions of ADA. Diabetes 63, Suppl. 1: A17, 2014.
3. Buse, J. B., Vilsbøll, T., Thurman, J. et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care 37, 11: 2926–2933, 2014.
4. 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 clinical trial. JAMA 315, 9: 898–907, 2016.
5. Billings, L. K., Doshi, A., Gouet, D. et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 41, 5: 1009–1016, 2018.
6. Mann, J. F. E., Ørsted, D. D., Brown-Frandsen, K. et al., LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 37, 9: 839–848, 2017.
7. Marso, S. P., Poulter, N. R., Nissen, S. E. et al. Design of the liraglutide effect on action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J 166, 5: 823–830, 2013.

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

Je léčba DPP-4 inhibitory dlouhodobě účinná?



Tomáš Brychta

NZZ Interní a diabetologická ambulance, Olomouc

Souhrn

Tato kazuistika ukazuje dlouhodobou účinnost perorálního antidiabetika vildagliptinu v kombinaci s metforminem po dobu jednoho desetiletí.

Summary

Is the treatment using DPP-4 inhibitors long-term effective?

This case report demonstrates the long-term efficacy of vildagliptin (OAD) used in combination with metformin for a decade.

Brychta, T. Je léčba DPP-4 inhibitory dlouhodobě účinná? Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 22–24, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- perorální antidiabetika
- vildagliptin
- dlouhodobá účinnost

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- oral antidiabetic drugs
- vildagliptin
- long-term efficacy

Úvod

Časný záchyt je předpokladem úspěšné dlouhodobé léčby diabetes mellitus (DM) 2. typu. Dle našich doporučených postupů pro léčbu DM 2. typu je cílem léčby prodloužení a zkvalitnění života nemocných s diabetem. Snahou je snížit celkovou mortalitu a morbiditu, zejména související s kardiovaskulárními komplikacemi a nádory, udržet dlouhodobě optimální metabolickou kompenzaci a zpomalit vznik a rozvoj chronických mikrovaskulárních komplikací diabetu a konečně minimalizovat riziko akutních komplikací (hypo/hyperglykemie).¹

Léčba hyperglykemie je u nemocného s diabetem 2. typu součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidemie, obezity a dalších přidružených onemocnění. Ukazatele kvality léčby nemocného s diabetem a jejich cílové hodnoty, které jsou horní hranicí normálních hodnot, nejsou pro část nemocných prakticky dosažitelné. Pro konkrétního pacienta by měly být terapeutické cíle vždy stanoveny **individuálně**.

V současné době je ke klinickému použití registrována řada antidiabetik a v průběhu posledních deseti let přibývaly další tři nové skupiny léků, jako jsou DPP-4 inhibitory, agonisté GLP-1 receptorů a glifloziny, které efektivně a vzájemně srovnatelně snižují hladiny krevního cukru a HbA_{1c}. Liší se svým bezpečnostním profilem, možnostmi kombinace s jinými antidiabetiky a také vlivem na tělesnou hmotnost či compliance pacienta. Při volbě farmak proto dáváme přednost bezpečným antidiabetikům, zejména s nízkým rizikem hypoglykemií (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glifloziny).

Lékem první volby je metformin. Hodnota HbA_{1c} kolem 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba, zvyšují dávky antidiabetik nebo se upravuje jejich kombinace. Pokud zvolená kombinovaná léčba nevede do šesti měsíců k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu (k poklesu HbA_{1c} ales-

poň o 10 % výchozí hodnoty), je třeba změnit antidiabetikum nebo jeho dávkování.

Výhodou pro pacienta je též dostupnost řady fixních kombinací, které zlepšují jeho compliance. Vzhledem k možnosti terapeuticky využívat tyto léky již řadu let je na místě otázka, zda jsou tyto léky schopné dlouhodobě kompenzovat pacienty, tj. déle než zatím ukazují výsledky běžných klinických studií.

Kazuistika

Kazuistické sdělení přináší příklad z praxe, monitorující léčbu DPP-4 inhibitory – vildagliptinem – ve fixní kombinaci s metforminem (Eucreas 50 mg/1 000 mg). Eucreas je dostupný pro pacienty již deset let, a je tedy možnost zpětně zhodnotit úspěšnost této terapie v reálné praxi.

66letá pacientka s rozvinutým metabolickým syndromem přišla do naší ambulance na doporučení praktického lékaře, u něhož byla dva roky léčena metforminem v dávce 2×1 000 mg/den s celkem dobrou kompenzací – hodnota HbA_{1c} kolem 54 mmol/mol. V posledním půlroce však došlo ke zhoršení na hodnotu HbA_{1c} 70 mmol/mol. Během anamnestického rozhovoru s pacientkou byla zjištěna důležitá fakta, vedoucí k motivaci pacientky navštívit odbornou ambulanci. Pacientka je aktivní důchodkyně, pečující pravidelně o vnučata. Jako koníčky uvedla šití, které musela v poslední době omezit pro zhoršení zraku spojeného pravděpodobně s vyššími postprandiálními glykemiemi (PPG). Vadila jí také současná nadváha a nárůst hmotnosti za poslední rok o 9 kg. S vnučaty je zvyklá chodit na procházky, které začíná omezovat pro bolesti v kyčlích – souvisejícími s nárůstem hmotnosti. Na žádost pacientky jí praktický lékař zaslal do diabetologické a obezitologické poradny.

Po vyšetření pacientky byly dále zjištěny tyto komorbidity: hypertenze I. stupně dle WHO, hyperlipoproteinemie, hyperurikemie, abdominální obezita, hepatopatie, hypotyreóza.

Pravidelně užívala levothyroxin (Letrox 100 µg), simvastatin (Simvor 20 mg), valsartan (Valsacor 160 mg), metformin 1 000 mg 2×1 tbl.

Objektivní vyšetření ukázalo krevní tlak (TK) 127/85 mmHg, TF 63/min., hmotnost 80 kg, výšku 163 cm, BMI 30,1 kg/m², HbA_{1c} 66 mmol/mol, FPG 9,2 mmol/l.

Pro špatnou kompenzaci diabetu (HbA_{1c} 66 mmol/mol) byla do medikace přidána fixní kombinace DPP-4 inhibitoru a metforminu (Eucreas 50 mg/1 000 mg) v dávkování 1-0-1. Cílem změny terapie bylo zlepšení kompenzace diabetu, snížení rizika vzniku komplikací diabetu a podpora hmotnostně neutrální léčbou, která při úpravě režimových opatření a vhodně komunikovanou motivací může podpořit i úbytek hmotnosti pacientky.

Na následných kontrolách byla monitorována kompenzace diabetu, běžná biochemická vyšetření a hmotnost pacientky. Výsledky jsou dále prezentovány tabulkou i graficky.

Tab. 1: Vývoj metabolických parametrů

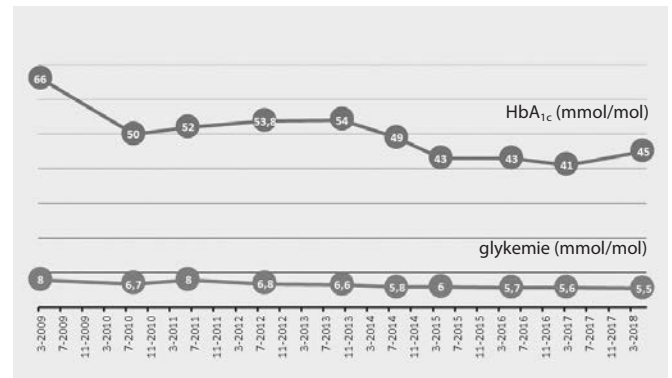
	březen 2009	srpen 2010	květen 2018
TK (mmHg), TF(/min)	127/85, 63	122/85, 62	125/77, 61
hmotnost (kg)	80	73	65
glykemie (mmol/l), HbA _{1c} (IFCC)	9,2, 6,6 %	6,7, 5,0 %	5,5, 4,5 %
celkový cholesterol (mmol/l)	6,2	5,8	5,7
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,05	1,54	1,7
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,06	3,46	3,21
TAG (mmol/l)	1,43	0,95	1,05
ALT (µkat/l)	0,53	0,52	0,25
AST (µkat/l)	0,45	0,40	0,35
GMT (µkat/l)	2,41	1,28	0,39

Pacientka se během nové terapie postupně začínala cítit lépe, neuváděla žádné nežádoucí účinky. Po roční léčbě přípravkem Eucreas, podpořené změnou životního stylu, byly zaznamenány tyto změny: snížení HbA_{1c} o 1,6 % (IFCC), snížení hmotnosti o 7 kg. Po celou dobu byly pravidelně monitorovány základní laboratorní hodnoty, jako jsou jaterní testy, lipidogram, hodnota glykemie a HbA_{1c}. Dále jsme monitorovali TK a BMI pacientky. Všechny tyto parametry se v průběhu deseti let, po úvodním zlepšení, výrazně nezměnily. Stav pacientky zůstává dobře kompenzován a na poslední kontrole v květnu 2018 byly zaznamenány tyto hodnoty: HbA_{1c} 45 mmol/mol (z původních 66 mmol/mol), hmotnost 65 kg (z původních 80 kg).

Současná hodnota BMI 24,4 kg/m² ukazuje, jak při komplexním přístupu, zahrnujícím změnu životního stylu a vhodně

zvolenou medikaci, může pacient dlouhodobě profitovat i z hlediska léčby obezity. Pacientka se vrátila zpět ke svým koníčkům, ještě v 76 letech příležitostně šije, chodí na procházky a celkově se cítí velmi dobře. Nezaznamenali jsme žádnou z diabetických makro- i mikroangiopatických komplikací.

Obr. 1: Vývoj HbA_{1c} a glykemie u sledované pacientky



SPC přípravku Eucreas 50 mg/1 000 mg (vildagliptin/metformin) udává potenciál snížení HbA_{1c} o 1,1 %, což odpovídá i reálné praxi při léčbě výše uvedené pacientky. Účinky na tělesnou hmotnost jsou dle SPC neutrální.⁸ V kombinaci s úpravou režimových opatření může vést i k výraznému snížení hmotnosti, doložené příkladem léčby prezentované pacientky.

Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). Před zahájením léčby je nutno provést funkční testy jater, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkce musí být během léčby v prvním roce monitorovány. V případě naší pacientky jsme ovlivnění jaterních funkcí nezaznamenali ani při dlouhodobé léčbě. Ke zlepšení jaterních testů došlo, dle našeho názoru, především díky redukci hmotnosti a změně životního stylu pacientky.

Výsledky sledování hodnot celkového, LDL- i HDL-cholesterolu a triacylglycerolů potvrzují dobrou kompenzaci těchto parametrů v průběhu deseti let. Jejich zlepšení lze opět pravděpodobně přičíst vlivu redukce hmotnosti na lipidogram.

Nedávné studie srovnávající efekt GLP-1 agonistů s DPP-4 inhibitory ukazují podobnou účinnost těchto obou lékových skupin, což plně ospravedlňuje výhodné místo DPP-4 inhibitorů v léčbě DM 2. typu.

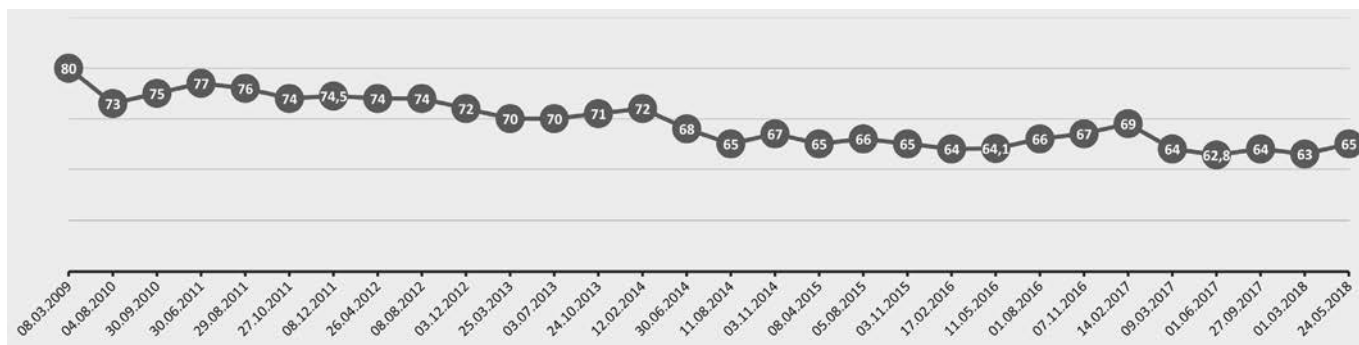
Závěr

Závěrem lze říci, že DPP-4 inhibitory se za posledních deset let staly standardem léčby pacientů s diabetem 2. typu, a to zejména těch, u kterých je samotná léčba metforminem nedostačující. Tyto léky nabízejí jednoduchou terapii s nízkým rizikem

Tab. 2: Monitoring HbA_{1c} a glykemie v průběhu léčby

	březen 2009	srpen 2010	červen 2011	srpen 2012	říjen 2013	srpen 2014	duben 2015	květen 2016	březen 2017	květen 2018
HbA _{1c} (mmol/mol)	66	50	52	53,8	54	49	43	43	41	45
glykemie (mmol/l)	8	6,7	8	6,8	6,6	5,8	6	5,7	5,6	5,5

Obr. 2: Monitoring hmotnosti v průběhu léčby




nežádoucích účinků a dlouhodobým efektem. Dle dosavadních zkušeností při léčbě našich pacientů je jejich dobrý efekt závislý na co nejčasnějším zahájení terapie, hned po zjištění nedosta- tečné kompenzace při léčbě metforminem. Dle našich klinic- kých zkušeností lze docílit dlouhodobé kompenzace pacienta. Nedílnou součástí je však i osobní přístup pacienta, úprava ži- votního stylu, kde klíčovou roli hraje motivace pacienta a čas lékaře strávený při edukaci na pravidelných kontrolách.

Literatura

- Škrha, J., Pelikánová, T., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společností. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. (revize 1. 8. 2017). (online: www.diab.cz)
- Pratley, R. E., Rosenstock, J., Pi-Sunyer, F. X. et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 30, 12: 3017–3022, 2007.
- Goldstein, B. J., Feinglos, M. N., Lunceford, J. K. et al.; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 8: 1979–1987, 2007.
- McInnes, G., Evans, M., Del Prato, S. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 17, 11: 1085–1092, 2015.
- Macauley, M., Hollingsworth, K. G., Smith, F. E. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 4: 1578–1885, 2015.
- Kvapil, M. (ed.) *Diabetologie 2017*. Praha: Triton, 2017.
- Perušičová, J., Owen, K. *Diabetes mellitus a inzulinová rezistence, dyslipi- demie, hypertenze, dna*. Praha: Maxdorf, 2013.
- Eucreas 50 mg/1000 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku.

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.
 NZZ Interní a diabetologická ambulance
 Dlouhá 34
 779 00 Olomouc



upoutávka

42. endokrinologické dny s mezinárodní účastí

10.–12. října 2019

Clarion Congress Hotel, Olomouc

Pořadatel kongresu:

Česká endokrinologická společnost ČLS JEP
 ve spolupráci se Slovenskou endokrinologickou společností



Informace:

www.gsymposion.cz

www.endokrinologie.cz

Významný efekt terapie za využití kombinace metforminu a pioglitazonu u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu



Jana Psottová, Tomáš Schvalb

Diabetologie, interní lékařství a endokrinologie, Praha

Souhrn

V současnosti je mnoho možností moderní antidiabetické terapie, kterou můžeme využít v denní klinické praxi. Nároky na antidiabetickou léčbu jsou stále větší – vyžadujeme samozřejmě hypoglykemizující efekt, nezbytností je bezpečnost, preferencí je pozitivní nebo neutrální efekt na kardiovaskulární systém, benefitem jsou účinky hypolipidemické. Představujeme mladého pacienta s krátkou historií diabetes mellitus 2. typu s velmi účinnou komplexní léčbou kombinací metforminu a pioglitazonu, jež dokladujeme markerem kompenzace diabetes mellitus 2. typu pomocí snížení glykovaného hemoglobinu o 19 mmol/mol.

Summary

A significant effect of therapy with a combination of metformin and pioglitazone in a patient with the type 2 diabetes mellitus

There are currently many possibilities of modern anti-diabetic therapy that can be used in day-to-day clinical practice. Demands for anti-diabetic treatment are increasing – a natural requirement is hypoglycaemic effect, a necessity is safety, a preference is a positive or a neutral effect on the cardiovascular system, an advantage is the hypolipidemic effect. We present a young patient with a short history of type 2 diabetes mellitus and very efficient complex combination therapy of metformin and pioglitazone. Its positive effect is demonstrated by a significant compensation with a glycosylated haemoglobin decrease of 19 mmol/mol.

Psottová, J., Schvalb, T. Významný efekt terapie za využití kombinace metforminu a pioglitazonu u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 26–28, 2018.

Klíčová slova

- pioglitazon
- diabetes mellitus 2. typu
- glykovaný hemoglobin – HbA_{1c}
- antidiabetická terapie

Keywords

- pioglitazone
- type 2 diabetes mellitus
- glycosylated haemoglobin – HbA_{1c}
- antidiabetic therapy

Úvod

Pacientů s diagnózou diabetes mellitus 2. typu celosvětově výrazně narůstá, současně v poslední době došlo k velkému rozvoji možností moderní antidiabetické terapie. Při volbě léčebné strategie je nezbytnou nutností znalost možností léčebných preparátů, ale je důležité zvolit individuální přístup dle ostatních komorbidit nemocného.¹

Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. V **monoterapii** u dospělých pacientů, zejména s nadváhou a obezitou, s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin, buď pro intoleranci, nebo kontraindikaci. Pioglitazon je možné použít **ve dvojkombinaci** – s metforminem u dospělých pacientů především s nadváhou a obezitou s nedostatečnou kompenzací i přes maximální tolerovanou dávkou metforminu, máme možnost ho kombinovat se všemi perorálními antidiabetiky, rovněž lze využít pioglitazon **v trojkombinaci** – se všemi perorálními antidiabetiky včetně

inzulínu u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou při stávající terapii. Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po třech až šesti měsících ve smyslu snížení HbA_{1c}. Samozřejmě jako každý lék má i pioglitazon své limitace, pozornost je třeba věnovat kontraindikacím (srdeční selhání NYHA I–IV, porucha funkce jater, probíhající nebo prodělaná rakovina močového měchýře, nevyšetřená makroskopická hematurie), opatrnosti je třeba u žen v klimakteriu pro riziko fraktur.²

Objevení thiazolidindionů (glitazonů) na začátku osmdesátých let 20. století bylo poměrně překvapivé. Japonští vědci se snažili syntetizovat více potentní hypolipidemikum ze skupiny fibrátů. Tito výzkumníci v laboratořích firmy Takeda roce 1975 syntetizovali sedmdesát jedna analogů klofibrátu a testovali je pro hypolipidemické vlastnosti. Překvapivě některé testované přípravky vykazovaly u diabetických myší jak hypolipidemický, tak i hypoglykemizující efekt. To vedlo k objevení prvního glitazonu, ciglitazonu, který u animálních modelů normalizoval glykemii, hyperinzulinemii a hypertriglyceridemii. Intenzivní

výzkum v oblasti inzulínové rezistence vedl v roce 1988 k objevu dvou potentních inzulínových senzitizerů, rosiglitazonu (UK) a pioglitazonu (Japonsko), které byly v roce 1999 schváleny pro léčbu pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazon je v současnosti používán pouze v USA, v Evropě od roku 2010 není k dispozici.³

Glitazony jsou dnes často předepisovány jako léky druhé volby v léčbě nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Mohou se používat v kombinaci s metforminem, gliptiny, analogy GLP-1, deriváty sulfonylurey či inzulínem. Jsou to selektivní agonisté intranukleárních receptorů PPAR γ vyskytujících se v tukové a svalové tkáni, také v srdečním svalu, játrech, střevě, ledvinách, makrofázích i cévním endotelu či B-buňkách pankreatu. Ovlivňují transkripci genů zapojených v metabolismu glukózy a lipidů, regulaci zánětu a řady dalších celulárních funkcí. Mechanismus inzulín-senzitizujícího efektu glitazonů je spojován s ovlivněním receptorů PPAR γ 2 v tukových buňkách, které ovlivňují lipolýzu, ukládání mastných kyselin v adipocytech a produkci endokrinně aktivních látek.⁴ Výsledkem je snížení inzulínové rezistence, hladiny volných mastných kyselin, redistribuce ektopicky uložených lipidů zpět do tukové tkáně, převážně podkožní, snížení glykemie nalačno i postprandiální glykemie a hladiny glykovaného hemoglobinu.⁵ Snížení hladiny volných mastných kyselin snižuje lipotoxicitu, zvyšuje inzulínovou senzitivitu v játrech a kosterních svalech.³ Redistribuce lipidů je příčinou možného zvýšení hmotnosti pacienta při terapii glitazonem. Významný je i protektivní a antiapoptický vliv na B-buňky pankreatu.⁵ Navíc PPAR γ jsou exprimované v aterosklerotických placích, proto schopnost glitazonů inhibovat zánětlivou sekreci aktivovanými makrofágy je staví do role potenciálního antiaterogenního léku.³

Kazuistika

Polymorbidní osmačtyřicetiletý pacient s metabolickým syndromem, s inzulínovou rezistencí, s dyslipidemií, hypertenzní chorobou a diabetes mellitus 2. typu, který mu byl diagnostikován v březnu 2016, byl do naší diabetologické poradny odeslán praktickým lékařem v září 2017 pro neuspokojivou kompenzaci s hodnotou HbA_{1c} 61 mmol/mol. V té době byl léčen metforminem v denní dávce 3 000 mg, dále v chronické medikaci bisoprolol (Concor 5 mg) 1-0-1, kyselina acetylsalicylová (Stacyl 100 mg) 0-1-0, atorvastatin/perindopril/amlopidin (Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg) 1-0-0, moxonidin (Cynt 0,3) 0-0-1. Nemocný je zatížen pozitivní rodinnou anamnézou – pro DM 2. typu se léčí matka, její bratr, tedy strýc nemocného, a babička. Při převzetí měl pacient hmotnost 121 kg, obvod pasu 134 cm, BMI 33,9 kg/m², tlakově normotenzní – TK 113/70 mmHg, TF 73/min. Kompletní laboratorní vyšetření v úvodu nebylo prováděno, předpokládali jsme, že terapie dyslipidemie atorvastatinem v dávce 20 mg, nastavená praktickým lékařem, je dostatečná. Obezita, nikotinismus, sedavý způsob života u administrativního pracovníka, psychosociální faktory s nasedajícím spektrem komorbidit výrazně zvyšují kardiovaskulární riziko tohoto pacienta. Při prvním vyšetření nemocný absolvoval komplexní edukaci, byla mu

doporučena režimová a dietní opatření, rozebrány chyby ve stravě, komplikace diabetu, možnost prevence a nutnost změny životního rytmu.

V terapii jsme zvolili do kombinace pioglitazon v denní dávce 30 mg podávané 1× denně. Kontrolní návštěva, která byla naplánována na listopad 2017, začala odhalovat efekt nasazené terapie. Hladina glykovaného hemoglobinu klesla na hodnotu 55 mmol/mol. Pacient současně začal žít aktivnější život, pořídil si psa, chodil na pravidelné procházky, začal cvičit, změnil stravovací návyky. Úspěšnost terapie pioglitazonem se naplno projevila při třetí návštěvě v březnu 2018, to je po půl roce, kdy byla naměřena hladina glykovaného hemoglobinu 43 mmol/mol, s dalším mírným poklesem v červnu 2018 na hodnotu 42 mmol/mol. Objektivně byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti na 117 kg a obvodu pasu na 125 cm, BMI 33 kg/m², celkové snížení tělesné hmotnosti činí 4 kg, TK 114/70 mmHg, TF 69/min.

C-peptid nalačno 1,334 nmol (norma 0,3–1,73), TSH 1,53 mU/l, lipidové spektrum – celkový cholesterol 4,22 mmol/l, triacylglyceroly 0,95 mmol/l, HDL-cholesterol 1,27 mmol/l a LDL-cholesterol 2,70 mmol/l, k diskusi je zvážení úpravy léčby dyslipidemie.

Diskuse

Prediabetes i diabetes mellitus 2. typu jsou onemocnění, která výrazně zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací. Pacienti s diabetem 2. typu bez klinických projevů ICHS mají obdobné riziko úmrtí jako pacienti bez diabetu, kteří prodělali infarkt myokardu. Volba vhodného antidiabetika se řídí především jeho účinností, bezpečností, rizikem hypoglykemie, ovlivněním ostatních složek metabolického syndromu a v současné době zároveň účinky na kardiovaskulární systém.⁶ První výsledky zkoumání vlivu pioglitazonu na kardiovaskulární komplikace demonstruje dvojité slepá, randomizovaná studie PRO-active. Primární kompozitní cíl studie (celková mortalita, výskyt infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody, amputace dolní končetiny nad kotníkem a revaskularizace koronárních tepen a tepen dolních končetin) poklesl pouze o 10 %. To ale lze vysvětlit vysokým zastoupením pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin ve studijní populaci.

Významně byl snížen sekundární kompozitní endpoint (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody). U pacientů s infarktem myokardu snížila léčba pioglitazonem pravděpodobnost jeho recidivy o 28 %, u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody byla pravděpodobnost recidivy snížena o 47 %.⁷ Dle studie IRIS redukoval pioglitazon riziko cévní mozkové příhody a riziko akutního infarktu myokardu u pacientů s inzulínovou rezistencí o 24 % ve srovnání s placebem.⁸ Studie PERISCOPE ukázala pomocí intravaskulární sonografie nepřítomnost progresivní aterosklerotické pláty u pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s glimepiridem.⁹

Závěrem klinické studie prokázaly u pioglitazonu dlouhodobý a významný pokles glykovaného hemoglobinu¹⁰, rovněž pokles výskytu cerebrovaskulárních kompli-

kací¹¹, snížení hladiny triglyceridů a současně regresi aterosklerotických procesů¹².

Pioglitazon je vhodné využít mimo jiné i v „terapeutickém vakuu“ preskripčního omezení zdravotních pojišťoven u pacientů s hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 60 mmol/mol a současně neuspokojivě kompenzovaných na dosavadní léčbě při omezení zahájit léčbu perorálními antidiabetiky typu DPP-4 a SGLT2.

Závěr

Kazuistika našeho referovaného pacienta ukazuje významný efekt terapie za využití kombinace metforminu a pioglitazonu, což dokladuje výrazné snížení glykovaného hemoglobinu ze vstupní hodnoty 61 mmol/mol (září 2016) na hodnotu 42 mmol/mol (červen 2017) celkem o 19 mmol/mol za součinnosti režimových a dietních opatření, protože pouze prostřednictvím samotných farmak nelze dosáhnout požadovaných cílů léčby.

Literatura

1. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – doporučení české diabetologické společnosti, revize 1. ledna 2016.
2. Actos – souhrn údajů o přípravku. (online: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf) [cit. 11. 8. 2018]
3. Lalloyer, F., Staels, B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30, 5: 894–899, 2010.
4. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2018.
5. Haluzik, M. *Praktická léčba diabetu*. Praha: Mladá Fronta, 2013.
6. Tuka, V. *Preventivní kardiologie pro praxi*. Praha: Axonite, 2018.
7. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366, 9493: 1279–1289, 2005.
8. Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L. et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 374, 14: 1321–1331, 2016.
9. Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Wolski, K. et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299, 13: 1561–1573, 2008.
10. Tan, M. H., Baksi, A., Krahulec, B. et al.; GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28, 3: 544–550, 2005.
11. Wilcox, R., Bousser, M. G., Betteridge, D. J. et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROactive pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38, 3: 865–873, 2007.
12. Mazzone, T., Meyer, P. M., Feinstein, S. B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *JAMA* 296, 21: 2572–2281, 2006.

MUDr. Jana Psottová, MBA
Krupská 1978/28
100 00 Praha 10
e-mail: psottovaj@gmail.com



upoutávka

44. angiologické dny s mezinárodní účastí

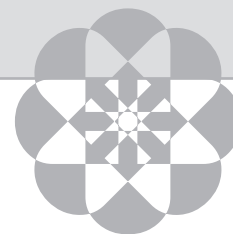
28. února – 2. března 2019

Vienna House Diplomat Hotel, Praha

Informace: www.angiology.cz



Fiasp – nová možnost ovlivnění postprandiální glykemie



Petr Maule

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

Souhrn

Uvedená kazuistika prezentuje použití nového prandiálního inzulínového analogu Fiasp u pacienta se sekundárním diabetem při chronické pankreatitidě. Změna prandiálního inzulínového analogu vedla nejen ke zlepšení kompenzace diabetu, ale hlavně ke snížení počtu hypoglykemických příhod. Zlepšení výše uvedených parametrů bylo navíc doprovázeno výraznou spokojeností na straně pacienta, hlavně díky zmenšení počtu hypoglykemií.

Summary

Fiasp – a novel option of influencing postprandial glycaemia

The case report presents the use of a novel prandial insulin analogue Fiasp in a patient with the secondary diabetes caused by chronic pancreatitis. The switch of prandial analogue resulted not only in improved diabetes control but primarily in reducing a frequency of hypoglycaemic episodes. The improvement of the above mentioned parameters was associated with a significant patient's satisfaction that was a consequence of less frequent hypoglycaemic episodes.

Maule, P. Fiasp – nová možnost ovlivnění postprandiální glykemie. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 30–32, 2018.

Klíčová slova

- inzulínoterapie
- hypoglykemie
- postprandiální hyperglykemie

Keywords

- insulin therapy
- hypoglycaemia
- postprandial hyperglycaemia

Úvod

Sekundární diabetes na podkladě chronické pankreatitidy bývá často terapeutickým problémem, přestože se zdá jeho léčba velmi jednoduchá. Většina pacientů dříve nebo později skončí na léčbě intenzifikovaným inzulínovým režimem. Přestože máme t.č. k dispozici farmakologicky stále efektivnější inzulínová analoga, dosažení uspokojivé kompenzace diabetu se mnohdy nedaří. Problémy jsou u tohoto typu diabetu především na straně pacientů, protože chronická pankreatitida v našich podmínkách je většinou etylické etiologie, a tak dodržování režimových opatření velmi často vážně. Navíc kombinace dietních opatření, které by měl pacient při chronické pankreatitidě dodržovat, může být pro mnohé příliš sofistikovaná záležitost. Dochází tedy k častému kolísání glykemií v důsledku dietních chyb, a přidá-li se k tomu vysoká míra variability glykemií v důsledku podstaty nemoci, má před sebou diabetolog velmi těžký problém. Úroveň kompenzace diabetu charakterizovaná pouze hodnotou HbA_{1c} nemusí pak odrážet úplný stav věci – uspokojivá hodnota může být dosažena na úkor vysoké variability glykemií a častých hypoglykemií. To samozřejmě snižuje pacientovu ochotu spolupráce, a tak se často vytváří bludný kruh, vedoucí k neustále se zhoršující kompenzaci. Tento problém nám může částečně pomoci vyřešit nový prandiální inzulínový analog Fiasp, který je upravenou molekulou nám již dlouho známého a osvědčeného analogu aspart. Modifikací základní molekuly pomocí niacinamidu a L-argi-

ninu došlo k vylepšení farmakologických vlastností analogu. Jak ukazují klinické studie, výsledkem je s klasickým aspartem srovnatelná kompenzace při zlepšení korekce postprandiální glykemie.

Kazuistika

47letý muž navštívil naši ambulanci poprvé v září 2013 po dimisi z interního oddělení. Během hospitalizace pro akutní edematózní pankreatitidu po alkoholovém excessu mu byl diagnostikován diabetes a byla zavedena léčba PAD – glimepirid v dávce 2 mg denně při zachovalé sekreci inzulínu. Jednalo se o muže s pozitivní rodinnou anamnézou (oba rodiče DM 2. typu), bez dalších komorbidit, kuřáka, s hmotností v normě (hmotnost 72 kg, BMI 23,9 kg/m²). Pravidelný abúzus alkoholu popíral, udával pouze příležitostnou konzumaci. V době diagnózy pracoval jako dělník, aktivně nesportoval.

V době záchytu diabetu za hospitalizace v září 2013 při zachovalé sekreci inzulínu byla tedy zahájena léčba glimepiridem v denní dávce 2 mg, současně provedena komplexní edukace o režimových opatřeních (diabetická dieta, abstinence, zákaz kouření), dále byl pacient vybaven glukometrem a poučen o selfmonitoringu.

Při první kontrole v naší ambulanci bylo vzhledem k uspokojivým glykemickým profilům (5,3/6,7..4,2/8,1..4,4/-..6,7 mmol/l) v léčbě glimepiridem pokračováno ve stejné dávce (2 mg/den). Pacient byl spokojený s léčbou, dle profilů a sub-

jektivně bez záznamu hypoglykemie, hmotnost měl stabilní. Současně byl kontrolován gastroenterologem, kdy v březnu 2014 bylo provedeno CT vyšetření pankreatu s průkazem známek chronické pankreatitidy, přítomny dvě pseudocysty. Pacient docházel na diabetologické kontroly spolu s otcem, který byl kontrolován také v naší ambulanci – dle otce syn dodržoval dietní opatření, abstinovat, kouření ale beze změny.

V červnu 2014 pacient přišel po hospitalizaci pro další ataku pankreatitidy. Zjištěna neuspokojivá kompenzace diabetu (HbA_{1c} 70 mmol/mol) a nízká hladina C-peptidu (0,2 nmol/l). Změnili jsme terapii, vysadili glimepirid a zahájili inzulinoterapii v intenzifikovaném režimu – glargin 100 U/ml 6 U ve 21.00 hodin a lispro 100 U/ml 2-2-2 U. Pacient se při zahájení inzulinové terapie obával především hypoglykemií, které znal z léčby svých rodičů. Proto jsem zvolil nízké zahajovací dávky s postupným mírným zvyšováním k zabránění vzniku negativní odezvy pacienta na léčbu v důsledku hypoglykemií. Na opakovaných kontrolách a při telefonických konzultacích byla postupně upravována inzulinoterapie dle profilů s výsledkem zlepšení kompenzace diabetu v říjnu 2014 (glykemický profil 8,4/8,0..7,4/6,8..6,9/6,8 mmol/l, HbA_{1c} 62 mmol/mol). V říjnu 2014 se tedy inzulinoterapie ustálila na následujících dávkách: glargin 100 U/ml 14 U ve 21.00 hodin a lispro 100 U/ml 4-6-6 U. Dle glykemických profilů a subjektivně pacient neměl hy-

poglykemie, tělesná hmotnost narostla o 3 kg na 75 kg, pacient byl s léčbou spokojený.

V listopadu a prosinci 2014 byl pacient opět hospitalizován pro exacerbaci chronické pankreatitidy, přechodně zavedena parenterální výživa na interní JIP, dále pak převeden na enterální výživu. Inzulinoterapie při dimisi beze změny (glargin 100 U/ml 14 U ve 21.00 hodin a lispro 100 U/ml 4-6-6 U). Při kontrole v únoru 2015 jsme ale zjistili výrazné zhoršení kompenzace diabetu (glykemický profil 8,3/8,3..8,2/7,4..7,9/10,2 mmol/l, HbA_{1c} 85 mmol/mol). Provedli jsme reedukaci o režimových opatřeních (diabetická dieta, způsob aplikace inzulínu), kontrolu místa vpichu (bez patologie), technika aplikace inzulínu byla správná. V období od února 2015 do dubna 2016 se ale přes různé změny inzulinoterapie a opakované reedukace nedařilo dosahovat uspokojivé kompenzace (HbA_{1c} v rozmezí od 69 do 82 mmol/mol), pacient byl obtěžován opakovaným výskytem symptomatických hypoglykemií v různou denní dobu, často bez vyvolávající příčiny. Došlo i k postupnému hmotnostnímu nárůstu (až na 81 kg) v důsledku dojídaní, až už v rámci prevence hypoglykemií nebo při jejich řešení. Opakované hypoglykemie a váhový nárůst negativně ovlivňovaly postoj pacienta k léčbě. Inzulinoterapie se postupně ustálila na dávkování glargin 100 U/ml 22 U ve 21.00 hodin a lispro 100 U/ml 5-7-7 U. Razantnější změny inzulinoterapie byly

Tab. 1: Stručný přehled průběhu léčby

říjen 2014	HbA_{1c}	62 mmol/mol
	hmotnost	75 kg
	medikace průběh	glargin 100 U/ml 14 U ve 21.00, lispro 100 U/ml 4-6-6 U Pacient po převodu na IIT od června 2014 po atace pankreatitidy, během léčby bez hypoglykemií.
únor 2015	HbA_{1c}	85 mmol/mol
	hmotnost	73,6 kg
	medikace průběh	glargin 100 U/ml 14 U ve 21.00, lispro 100 U/ml 4-6-6 U Pacient po další atace pankreatitidy v listopadu 2014, při léčbě se objevují lehké hypoglykemie v různou denní dobu, reedukace.
únor 2015 – duben 2016	HbA_{1c}	69 až 82 mmol/mol
	hmotnost	73,6 až 81 kg
	medikace průběh	glargin 100 U/ml 22 U ve 21.00, lispro 100 U/ml 4-6-6 U Při léčbě se stále objevují lehké hypoglykemie v různou denní dobu, negativně ovlivňující spolupráci pacienta, dojídaní jako prevence hypoglykemií.
duben 2016 – prosinec 2017	HbA_{1c}	58 až 72 mmol/mol
	hmotnost	81 až 88 kg
	medikace průběh	glargin 300 U/ml 34 U ve 21.00, lispro 200 U/ml 8-8-8 U Změna nejprve bazálního analoga, následně i prandiálního analoga, dochází ke zlepšení kompenzace, frekvence hypoglykemií ale beze změny.
prosinec 2017	HbA_{1c}	72 mmol/mol
	hmotnost	88 kg
	medikace průběh	glargin 300 U/ml 34 U ve 21.00, Fiasp 7-7-7 U Změna prandiálního analoga na Fiasp.
březen 2018	HbA_{1c}	69 mmol/mol
	hmotnost	89 kg
	medikace průběh	glargin 300 U/ml 36 U ve 21.00, Fiasp 9-9-9 U Pacient po změně bez hypoglykemií, HbA_{1c} mírně zlepšen, po delší době spokojenost pacienta s léčbou.
červenec 2018	HbA_{1c}	59 mmol/mol
	hmotnost	87 kg
	medikace průběh	glargin 300 U/ml 38 U ve 21.00, Fiasp 9-9-9 U Pacient stále bez hypoglykemií, HbA_{1c} dále zlepšen, trvá spokojenost pacienta s léčbou.

velmi často doprovázeny zvýšením frekvence hypoglykemií a přáním pacienta vrátit se k původnímu dávkování. Dle otce trvala u syna snaha o abstinenci.

Určitou změnou k lepším výsledkům byla změna dlouze působícího inzulínového analogu v dubnu 2016 – přechod z glarginu 100 U/ml na glargin 300 U/ml, následně pak přechod z lispro 100 U/ml na lispro 200 U/ml. Od dubna 2016 do prosince 2017 se tak HbA_{1c} pohyboval v rozmezí od 58 do 72 mmol/mol. Glykemické profily byly vyrovnanější (5,4/7,6..6,3/10,0..4,7/6,3 mmol/l), nedošlo ale ke změně frekvence hypoglykemií. Navíc docházelo k dalšímu nárůstu hmotnosti až na 88 kg. Dávky inzulínových analog se nakonec ustálily na těchto hodnotách: glargin 300 U/ml 34 U ve 21.00, lispro 200 U/ml 8-8-8 U s volností na straně pacienta upravit prandiální dávky dle aktuální glykemie a množství sacharidů ve stravě.

Postupně se do centra zájmu pacienta dostal požadavek na absenci hypoglykemií, bez ohledu na stav kompenzace. Hrozilo tedy, že pacient bude aplikovat pouze takové dávky analog, které zabrání jen akutním komplikacím diabetu bez ohledu na úroveň dlouhodobé kompenzace. V prosinci 2017 jsem tedy z důvodu neuspokojivé kompenzace diabetu a častému výskytu hypoglykemií s narůstající nespokojeností pacienta ihned využil možnosti změnit krátce působící inzulínový analog lispro 200 U/ml na rychlý aspart, který sliboval možnost lepšího ovlivnění postprandiálních glykemií. V prosinci 2017 byl tedy pacient převeden na Fiasp v dávkování 7-7-7 U, dávka glarginu 300 U/ml ponechána beze změny (34 U). Výchozí HbA_{1c} při převodu byl 72 mmol/mol, hmotnost 88 kg. Již v březnu 2018 došlo k mírnému zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 69 mmol/mol, glykemický profil 8,2/9,9..9,3/11,2..9,9/12 mmol/l). Hlavním benefitem změny bylo ale vymizení hypoglykemií, které se dříve vyskytovaly nepravidelně v různou denní dobu většinou bez jasných vyvolávajících příčin. Dávkování analog bylo v březnu 2018 následující: glargin 300 U/ml 36 U ve 21.00, Fiasp 9-9-9 U. Pacient byl spokojen s posunem aplikace inzulínu těsně před jídlo.

Při následujících kontrole v červenci 2018 bylo zjištěno další zlepšení kompenzace (HbA_{1c} 59 mmol/mol), trvala absence hypoglykemií, hmotnost s poklesem o 1 kg na 87 kg. Glykemické profily byly vyrovnané, bez větších postprandiálních výkyvů (5,5/6,5..6,0/6,6..5,8/7,3 mmol/l). Pacient byl výrazně spokojen s léčbou. Proto jsem ponechal stávající inzulínoterapii v dávkování glargin 300 U/ml 38 U ve 21.00 a Fiasp 9-9-9 U.

Závěr

Uvedená kazuistika ukazuje na důležitost vývoje nových inzulínových analog, jejichž působení se bude co nejvíce blížit fyziologickému stavu. Zejména ovlivnění postprandiálního stavu může snížit vznik mikroangiopatických komplikací diabetu. Je to totiž právě postprandiální glykemie, která se větší měrou podílí na neuspokojivé kompenzaci nahlížené optikou HbA_{1c} v pásmu do 53 mmol/mol. S dalším prohlubováním špatné kompenzace narůstá vliv glykemie nalačno. A právě na této úrovni kompenzace by mělo začít naše rozhodování, jak změním terapii. Ke změně terapie ale velmi často dochází mnohem později. To je samozřejmě otázkou naší klinické setrvačnosti, ale i dalších aspektů (omezení ze strany zdravotních pojišťoven, přístup pacienta atd.). Ovlivnění postprandiálního stavu krátkým analogem s sebou ale může přinášet vyšší riziko hypoglykemie, která je často pro pacienta důležitějším aspektem léčby než samotná celková úroveň kompenzace. Jak ukazuje výše uvedená kazuistika, může mít změna léčby provedená z důvodu snahy o lepší kompenzaci vliv i na výskyt hypoglykemií, což může být pro pacienta tím největším ziskem. I když nám program studií Onset jasně nedokládá pozitivní ovlivnění výskytu hypoglykemií při použití rychlého aspartu, tak určitě stojí za úvahu vyzkoušet tento analog k dosažení lepší kompenzace při nižší frekvenci hypoglykemií. Přípravek Fiasp je tedy pro mě po prvních zkušenostech další dobrou cestou, jak dosáhnout nejen dobré kompenzace diabetu, ale hlavně možností, jak získat spokojeného pacienta.

Literatura

Fiasp 100 jednotek/ml, souhrn údajů o přípravku.

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



Trulicity – nová motivace pro pacienty



Jitka Wernerová

Diabetologická ambulance, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov

Souhrn

V kazuistice je prezentován případ 62leté pacientky s dlouhodobě neuspokojivou kompenzací diabetes mellitus 2. typu, která měla velké obavy z aplikace injekční formy léčivých přípravků. Díky novému preparátu Trulicity, jenž je aplikován pouze jednou týdně a je podáván velmi jednoduše použitelným aplikátorem, se její obavy podařilo překonat a došlo ke zlepšení kompenzace diabetu.

Summary

Trulicity – a new motivation for patients

The case report of a 62-year-old patient with a long-lasting inadequate control of the type 2 diabetes mellitus is presented. The patient had fear of injection therapy. Thanks to a novel product Trulicity that is administered only once a week she overcame her fear and her glycaemic control improved.

Wernerová, J. Trulicity – nová motivace pro pacienty. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 34–35, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- injekční aplikace
- dulaglutid
- Trulicity

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- injection administration
- dulaglutide
- Trulicity

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronické onemocnění, provázené závažnými mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi. V posledních letech se významně rozšířily terapeutické možnosti – máme k dispozici celou řadu antidiabetických preparátů – mimo jiné i dulaglutid (Trulicity).

Dulaglutid je preparát ze skupiny agonistů receptoru pro GLP-1, který je podáván u pacientů s diabetes mellitus 2. typu jednou týdně pomocí předplněného aplikátoru na jedno použití. Do terapie bývá zařazován zejména jako lék druhé či třetí volby, optimálně v dvojkombinaci s metforminem, nicméně jeho využití je vhodné i v kombinaci s dalšími preparáty.

Vzhledem k tomu, že se jedná o injekčně aplikovaný preparát, je důležité pacienty před zahájením terapie motivovat pro přijetí této terapie a edukovat je o správném postupu aplikace.

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku pacientky, účetní v malé firmě, která přišla poprvé do naší ambulance na jaře roku 2014 ve věku 62 let. Na vlastní žádost byla odeslána praktickou lékařkou, u níž byla pro diabetes mellitus 2. typu léčena od roku 2008, hodnoty glykemií však byly dlouhodobě neuspokojivé – „něco málo nad deseti“. Pacientka se velmi obávala komplikací diabetu, neboť její babička zemřela v 54 letech na komplikace cukrovky, pro kterou se léčila necelých 5 let, a její otec, též diabetik 2. typu, zemřel v 69 letech na infarkt myokardu. Při příchodu do naší

ambulance byla pacientka léčena 2 500 mg metforminu a 90 mg gliklazidu, pro hypertenzi byla dále medikována dvojkombinací antihypertenziv, hypolipidemika přes přítomnost hyperlipoproteinemie neužívala. Poslední měsíce před příchodem k nám se snažila zhubnout, protože věděla o vysokých hodnotách glykemií. Vstupně měla BMI 32 kg/m² poté, co za předcházející tři měsíce zhubla asi 6 kg. Komplikace diabetu nebyly dle provedeného screeningu u pacientky přítomny.

Vstupní laboratorní hodnoty byly značně neuspokojivé – glykemie nalačno 20,5 mmol/l, prandiální 22,8 mmol/l (po vynechání medikace PAD poslední čtyři dny), glykovaný hemoglobin 79 mmol/mol, celkový cholesterol 5,8 mmol/l, LDL-cholesterol 4,05 mmol/l, triglyceridy 2,11 mmol/l, HDL-cholesterol 1,16 mmol/l, mírná elevace ALT. Pacientka v naší ambulanci absolvovala standardní vstupní edukaci, byla vybavena glukometrem, zahájila selfmonitoring glykemií a stávající terapie perorálními antidiabetiky byla posílena přidáním sitagliptinu v dávce 100 mg/den, byla mírně navýšena dávka metforminu na 3 000 mg/den. Dle dostupných informací byly gli-tazony v minulosti zkoušeny přechodně v jiné diabetologické ambulanci, pacientka je však netolerovala pro značné otoky dolních končetin.

Po nasazení sitagliptinu a edukaci došlo při velmi dobré spolupráci pacientky k významnému poklesu glykemií až do cílových hodnot, po dvou měsících byla nutná redukce dávky gliklazidu z původních 90 mg na 60 mg pro frekventní hypoglykemické stavy kolem poledne. Do terapie byly přidány statiny, antihypertenzní terapie zůstala beze změn.

Tab. 1: Vývoj glykemických profilů v průběhu roku 2018

	glykemie před/po jídle (mmol/l)			
	ráno	v poledne	večer	
leden 2018	12,1/14,3	5,8/6,9	10,1/13,4	před nasazením dulaglutidu (Trulicity)
březen 2018	9,5/11,6	5,2/8,9	10,2/11,1	
květen 2018	8,7/10,4	5,4/7,6	7,1/9,2	HbA _{1c} 58 mmol/mol
srpen 2018	7,2/8,5	4,8/6,2	6,9/8,2	HbA _{1c} 52 mmol/mol

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

V dalších cca 18 měsících byla kompenzace vcelku stabilní, glykovaný hemoglobin se pohyboval mezi 49 a 55 mmol/mol, přetrvávaly mírně vyšší glykemie nalačno (průměr mezi 8 a 8,5 mmol/l), glykemie během dne se pohybovaly preprandiálně mezi 4,5 a 6 mmol/l, postprandiálně mezi 7 a 8 mmol/l, BMI se prakticky nezměnil a došlo ke zlepšení hodnot lipidogramu – celkový cholesterol 3,98 mmol/l, HDL-cholesterol 1,09 mmol/l, LDL-cholesterol 2,65 mmol/l, triglyceridy 1,8 mmol/l.

V průběhu roku 2017 docházelo postupně ke zhoršení kompenzace, glykemie nalačno stouply koncem roku na hodnoty mezi 10 a 15 mmol/l, glykovaný hemoglobin na hodnotu 75 mmol/mol, došlo i ke zhoršení hodnot lipidogramu. Výsledky ostatních laboratorních vyšetření byly v mezích normy, hladina C-peptidu byla odpovídající diabetu 2. typu se zachovalou reakcí na stimulaci (1 625..3 082 pmol/l). I přes zhoršení kompenzace pacientka udávala cca 1–2x do měsíce obtížné predikovatelné hypoglykemie. Při větších námaze občas snižovala dávku gliklazidu na 30 mg denně. Delší snížení dávky však s sebou přinášelo výrazný vzestup glykemií. V rámci reedukace byl kontrolován jídelníček, jehož složení rámcově odpovídalo doporučeným dietním opatřením, nedošlo ke změně jeho složení proti předcházejícímu období, kdy byla kompenzace stabilní. Aplikaci léků v injekční formě pacientka po celou dobu zhoršené kompenzace v roce 2017 odmítala. Zlom v jejím přístupu nastal až počátkem roku 2018, ve chvíli, kdy jsem pacientce názorně předvedla předplněný aplikátor s přípravkem Trulicity (dulaglutid). Z injekční aplikace sice i nadále nebyla

nadšena, ale byla ochotna tuto terapii vyzkoušet, i díky nabídce několika úvodních aplikací v ambulanci, pokud by měla obavy ze samostatného použití.

Pro obavy z hypoglykemií jsme při nasazení dulaglutidu (Trulicity) v dávce 1,5 mg týdně redukovali dávku gliklazidu na 30 mg denně, dávka metforminu byla ponechána na stávajících 3 000 mg denně. Průběh zlepšování kompenzace diabetu v průběhu roku 2018 demonstruje tabulka a graf.

Pacientka je s terapií nyní spokojena, aplikaci preparátu Trulicity zvládla i přes úvodní obavy a strach z injekční léčby velmi dobře a hodnoty glykemií jsou stabilizované. Aktuálně se u ní nevyskytují dříve přítomné hypoglykemické stavy, došlo k mírnému poklesu hmotnosti – od nasazení dulaglutidu (Trulicity) o 2 kg, nemá dyspeptické obtíže. Hypertenze je nadále stabilizovaná dvojkombinační terapií a pokračujeme v terapii atorvastatinem, hodnoty lipidogramu se v průběhu terapie dulaglutidem významně nezměnily.

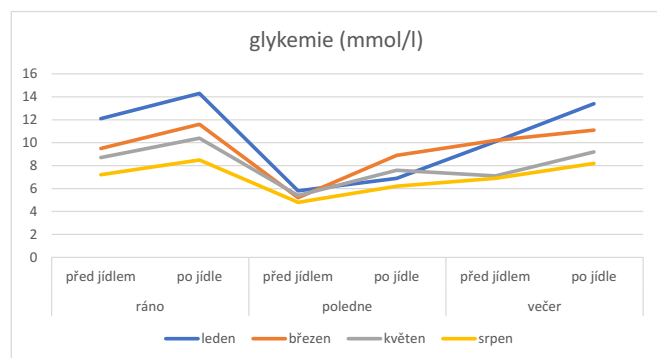
Závěr

Sestavení terapie na míru u pacientů s diabetes mellitus 2. typu ovlivňuje řada faktorů. Mezi nimi zaujímá významné místo i postoj pacienta k injekční formě léčby. Preparát Trulicity díky své frekvenci podání 1x týdně pomocí jednoduchého a pro edukaci velmi elegantního aplikátoru umožňuje snáze motivovat a přesvědčit pacienty s obavami z injekční aplikace pro novou terapii. Uvedená kazuistika je toho příkladem.

Literatura

1. Trulicity 0,75 mg injekční roztok v předplněném peru, Trulicity 1,5 mg injekční roztok v předplněném peru, souhrn údajů o přípravku.
2. Kvapil, M. (ed.). Diabetologie 2018. Praha: Triton, 2018.
3. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. 4. vydání. Praha: Maxdorf, 2010.

Obr. 1: Grafické znázornění glykemických profilů v průběhu roku 2018



MUDr. Jitka Wernerová
Diabetologická ambulance
Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov
Máchova 400
256 01 Benešov

Léčba pacienta s diagnózou diabetes mellitus 1. typu za využití inzulínu glargin 300 U/ml s nízkou glykemickou variabilitou zdokumentovanou CGMS



Jana Psottová, Tomáš Schvalb

Diabetologie, interní lékařství a endokrinologie, Praha

Souhrn

Dnešní dynamická doba přináší v životě aktivního člověka vrcholy i pády, které jsou navíc často ovlivněné přítomnou nemocí. Kontinuální glykemická monitorace diabetika 1. typu nám často podobné situace demonstruje v grafech glykemií. Proto je vhodné nasazení inzulínu, který je schopen udržet hodnoty glykemie v pásmu normy ve dne i v noci, má nízký výskyt hypoglykemií a poskytuje pacientovi akceptovatelný komfort při aplikaci. Prezентujeme případ diabetika 1. typu s mnohočetnými komplikacemi, dominantně neurologickými, zjištěnými již v úvodu terapie, léčeného inzulínem glargin 300 U/ml – Toujeo, jehož efekt dokladujeme výbornými hodnotami HbA_{1c}, záznamy kontinuální monitorace glykemií, a hlavně spokojeností samotného pacienta.

Summary

The treatment with insulin glargin 300 U/mL with low glycaemic variability documented by CGMS in a patient with the type 1 diabetes mellitus

Today's dynamic age brings risings and falls into a life of an active person. These risings and falls can be often affected by present disease. Continuous glucose monitoring of type 1 diabetes patient presents situations such as that in glycaemic graphs. That is why it is suitable to deploy insulin, which can keep the levels of glycaemia in the norm all day and night, lowers the number of cases of hyperglycaemia and provides acceptable comfort to the patient during application. We present a patient with type 1 diabetes suffering from several complications, mainly neurological, which were discovered at the beginning of the treatment. The patient was treated by insulin glargine 300 U/ml – Toujeo and its positive impact is declared by good HbA_{1c} levels, continuous glucose monitoring results and especially by the welfare of the patient.

Psottová, J., Schvalb, T. Léčba pacienta s diagnózou diabetes mellitus 1. typu za využití inzulínu glargin 300 U/ml s nízkou glykemickou variabilitou zdokumentovanou CGMS. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 36–38, 2018.

Klíčová slova

- glargin 300 U/ml – Toujeo
- diabetes mellitus 1. typu
- glykovaný hemoglobin – HbA_{1c}
- antidiabetická terapie
- kontinuální monitorace glukózy (CGMS)

Keywords

- glargine 300 U/ml – Toujeo
- type 1 diabetes mellitus
- glycated hemoglobin – HbA_{1c}
- antidiabetic therapy
- continuous glucose monitoring system (CGMS)

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu je výsledkem autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu u osob s genetickou predispozicí, vedoucí k absolutní inzulínopenii a celoživotní závislosti na jeho exogenní substituci.¹ Stanovení diagnózy diabetes mellitus 1. typu je pro mladého, aktivního člověka velkou životní změnou. Vyvolá to lavinu myšlenek a obav o kvalitu svého, doposud plnohodnotného života, o svoji budoucnost a kariéru. Dnešní doba je pro takového člověka příznivá. Pacient a i lékař se mohou spolehnout na nové, modernější, rychlejší a stabilnější inzulíny, které od počátku terapie poskytují hladký start a průběh terapie, méně komplikací, které by znamenaly nutnost časté modifikace léčby a demotivovaly samotného pacienta.

Kazuistika

Nyní čtyřiačtyřicetiletý pacient byl v září roku 2015 odeslán praktickým lékařem do diabetologické ambulance pro hyperglykémii, zjištěnou již v srpnu. Pacient byl měsíc léčen metforminem v dávce 500 mg denně. V období první návštěvy hodnoty glykemie dosahovaly 20–22 mmol/l, hladina HbA_{1c} byla **102 mmol/mol**. Pacient byl doposud bez dalších nemocí, bez rodinné zátěže. Subjektivní obtíže charakteru polyurie, polydipsie nebo únavy negoval, ale během čtyř let zaznamenal výrazný úbytek hmotnosti přibližně 50 kg. Tělesná hmotnost v naší poradně byla vstupně 90 kg při výšce 191 cm, BMI 24,94 kg/m². To bylo dáváno do souvislosti s katabolismem při protrahované hyperglykémii a glykosurii. Vznikla suspekce na 1. typ diabetes mellitus typu LADA, proto jsme zahájili inzuli-

Tab. 1: Záznamy ze selfmonitoringu glykemií v mmol/l

glykemie ráno		glykemie v poledne		glykemie večer		
nalačno	postprandiální*	nalačno	postprandiální	nalačno	postprandiální	22:00
5,0	5,1	6,9	6,8	6,9	7,2	6,3
6,2	7,5	8,5	5,3	7,4	6,9	7,2
6,0		6,4		5,7		6,8

*hodnoty postprandiálních glykemií měřeny 2 hodiny po jídle

noterapii prandiálním, rychle působícím inzulínem aspart v dávce 5 jednotek před jídly, postupně byl titrován na dávku 10-10-8 jednotek, metformin byl v terapii zatím ponechán. Pacient absolvoval komplexní edukaci, byla mu doporučena režimová a dietní opatření, rozebrány chyby ve stravě a komplikace diabetu, sdělena možnost prevence, spolupracoval výborně. Laboratorně byl zjištěn velmi vysoký titr protilátek anti-IA2, anti-GAD, ICA, diagnóza diabetes mellitus 1. typu byla potvrzena. Do terapie byl přidán bazální inzulínový analog glargin 100 U/ml, dávka byla postupně navyšována na 21 jednotek denně. Postupně došlo ke stabilizaci glykemických profilů s možností mírné redukce prandiálního inzulínu na dávku 7-7-6 jednotek před jídly, tab. 1.

Druhá kontrola byla naplánována za dva měsíce. Pacient udával progredující únavu, slabost, difuzní bolesti břicha a zad, obstipaci, nechutenství. Metformin byl proto vysazen. Laboratorní nález včetně jaterních testů, kortizolu a štítné žlázy byl v normě, byl zaznamenán pokles HbA_{1c} na **69 mmol/mol**. Pro udávané obtíže byl zahájen vyšetřovací proces. Sonografické a CT vyšetření břicha neodhalilo patologii. Ambulantně provedenou gastrokopií vzniklo podezření na přítomnost gastroparézy. Do terapie bylo přidáno prokinetikum itoprid a kyselina thioktová. Za hospitalizace ve FN Motol byla provedena elektrogastrografie, následně dynamická scintigrafie žaludku, která nález gastroparézy potvrdila, navíc elektromyografie potvrdila přítomnost distální symetrické periferní diabetické neuropatie dolních i horních končetin s postižením sensorických i motorických vláken. Za hospitalizace byla aplikována infuze s kyselinou thioktovou, nasazen gabapentin. Postupně docházelo k odeznívání symptomů polyneuropatie, úlevě od dispeptických obtíží. Asi po osmi týdnech inzulínoterapie začal pacient naznačovat dyskomfort při aplikaci většího objemu bazálního inzulínu, v tom čase aplikoval 21 jednotek glarginu 100 U/ml. Rozhodli jsme se inzulín vyměnit za glargin 300 U/ml (Toujeo) v dávce 17 jednotek. Aplikací obtíže odezněly. Po stabilizaci neuropatických komplikací v červnu 2016 jsme provedli kontinuální

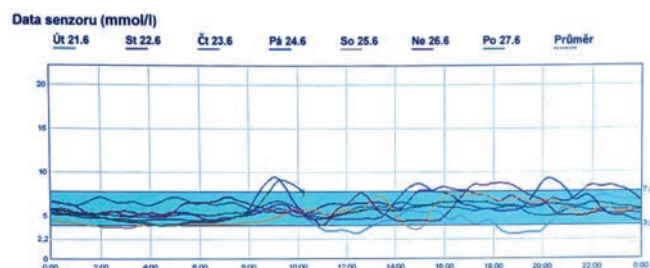
glykemickou monitoraci, která ukázala neuvěřitelně stabilní glykemické profily, jeden den zaznamenány dvě lehké hypoglykemie. Pacient prováděl velice racionální a pečlivý selfmonitoring, byl schopen citlivě upravovat dávky inzulínu, sám snížil dávku bolusů o jednu až dvě jednotky, snížení dávek inzulínu mu bylo doporučeno. Hladina glykovaného hemoglobinu byla **36 mmol/mol**.

V lednu 2017 jsme provedli kontrolní kontinuální monitoraci glykemie, která opět odhalila nadále velmi stabilní glykemické profily, v noci prakticky uniformní křivka bez tendence k hypoglykemiím, přítomny byly pouze mírné exkurze po jídlech se spontánní normalizací v závislosti na intervalu podání inzulínu před jídlem. Inzulínoterapie byla ponechána beze změny, inzulín aspart (následně ultra rychle působící aspart) v dávce 6-6-6 jednotek a glargin (Toujeo 300 U/ml) v dávce 17 jednotek večer. Hladina glykovaného hemoglobinu se dlouhodobě drží na úrovni **39-42 mmol/mol**.

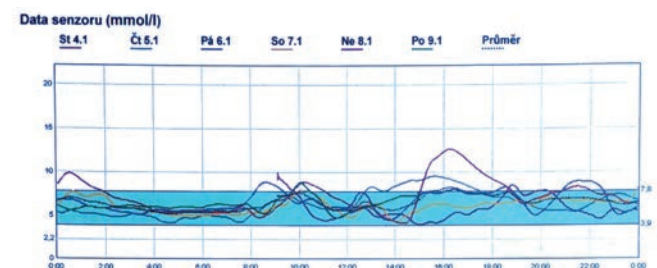
Diskuse

V roce 2017 proběhla multicentrická, otevřená, šestnáctitýdenní překřížená studie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, hodnotící glykemickou kontrolu pomocí CGMS při podávání inzulínu glargin 300 U/ml vs. glargin 100 U/ml 1x denně ráno nebo večer. Inzulín glargin 300 U/ml vykazoval nižší variabilitu glukózové fluktuaace během celého dne nezávisle na době podání. Ranní aplikace inzulínu glargin 100 U/ml byla spojena s většími glykemickými exkurzemi ve srovnání s nočním podáním. Riziko výskytu noční hypoglykemie je v případě inzulínu glargin 300 U/ml nižší o 55 %.² Další jednocentrová, randomizovaná, dvojitě slepá studie srovnávala farmakokinetický a farmakodynamický profil inzulínu glargin 300 U/ml oproti inzulínu degludek v ranní aplikaci. Inzulín glargin 300 U/ml má profil koncentrace inzulínu v séru plochý, podobný plató, po dobu až 16 hodin po podání, koncentrace inzulínu degludek stoupá od času aplikace až do dosažení maxima během 10 hodin, s následným pozvolným poklesem.³

Obr. 1: Záznam CGMS v červnu 2016



Obr. 2: Záznam CGMS – leden 2017



Závěr

Inzulín glargin 300 U/ml je moderní a velmi efektivní léčebnou modalitou. Kontinuální monitorace dokumentuje, jak nízkou glykemickou variabilitu je schopen udržet s minimálním výskytem hypoglykemií. Snížení objemu subkutánní injekce (o 2/3) při zachování stejného množství inzulínu a možnost až tříhodinové flexibility v podání přirozeně zvyšuje komfort a následně i compliance pacienta k terapii.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2018.
2. Bergenstal, R. M., Bailey, T. S., Rodbard, D. et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 40, 4: 554–560, 2017.
3. Bailey, T. S., Pettus, J., Roussel, R. et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metabolism* 44, 1: 15–21, 2015.

MUDr. Jana Psottová, MBA
Krupská 1978/28
100 00 Praha 10
e-mail: psottovaj@gmail.com



upoutávka

22. kongres o ateroskleróze

6.–8. prosince 2018

NH Collection Olomouc Congress Hotel

Témata:

- Epidemiologie oběhových onemocnění
- Genetika diagnostiky a léčby aterosklerózy
- Rizikové faktory a rizikové markery aterosklerózy a KV rizika
- Vzácné typy poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů
- Familiární hypercholesterolemie
- Režimová opatření v léčbě dyslipidemií a managementu KV rizika
- Stratifikace KV rizika v různých populačních skupinách
- Novinky ve farmakoterapii KV rizika
- Mechanismy aterogeneze a možnosti jejich ovlivnění
- Snížení rizika aterosklerotických komplikací: nejen ovlivnění dyslipidemie
- Detekce aterosklerotického poškození obrazovými a funkčními metodami
- Varia
- Hot lines: výsledky posledních klinických studií s komentářem

Prezident kongresu:

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

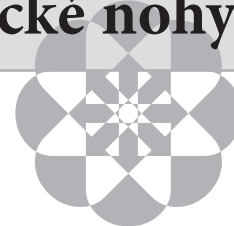


Informace:

www.athero.cz

www.gsymposion.cz

Využití sekvenční léčby krytím UrgoClean Ag a UrgoStart v hojení syndromu diabetické nohy



Pavλίna Piřhová

Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Léčba diabetických ulcerací musí být komplexní, zahrnující odlehčení nohy, revascularizaci, léčbu infekce, debridement a lokální léčbu. V léčbě nehojících se ulcerací může významně pomoci sekvenční léčba nejprve krytím s čistícím a antibakteriálním účinkem a následně dohojení krytím s použitím technologie inhibující aktivitu matrix-metaloproteináz, což je dokumentováno kazuistikou.

Summary

The usage of sequential wound management with UrgoClean Ag and UrgoStart dressing in the diabetic foot treatment

The diabetic foot treatment must be complex and contain offloading, revascularization, infection therapy, debridement and local therapy. The sequential wound management using dressing with cleansing and antibacterial effect in the first phase and inhibition of matrix-metalloproteinases and support of tissue reparation in the second phase can be very effective in the treatment of non-healing ulcerations, which is documented in the case report.

Piřhová, P. Využití sekvenční léčby krytím UrgoClean Ag a UrgoStart v hojení syndromu diabetické nohy. Kazuistiky v diabetologii 16, 3: 39–42, 2018.

Klíčová slova

- syndrom diabetické nohy
- nehojící se ulcerace

Keywords

- diabetic foot syndrome
- non-healing ulcerations

Úvod

Syndrom diabetické nohy je závažnou situací, která výrazně zhoršuje kvalitu života diabetika. V patogenezi diabetických ulcerací se uplatňuje porucha čítí na podkladě diabetické senzitivní neuropatie a/nebo ischemie tkání, hojení zhoršuje přítomnost infekce. Vlastními mechanismy, které však přímo vedou ke vzniku ulcerace, je nejčastěji otlak z nepadnoucí obuvi (chybí protektivní vjem bolesti, pacient díky diabetické neuropatii nepozná, že obuv tlačí) či chůze s cizím tělesem v obuvi, drobný úraz nebo termické poškození (jak teplem, tak chladem).¹

Léčba diabetických ulcerací musí být komplexní a zahrnuje odstranění tlaku na ulceraci (odlehčení, které je zásadním momentem v léčbě ulcerace), v případě ischemie je nutná revascularizace endovaskulární nebo chirurgickou cestou, v případě infekce bývá nutně přeléčení antibiotiky. Nedílnou součástí léčby je ale i pravidelný debridement a systematická příprava spodiny rány. Teprve po dokonalé přípravě rány můžeme zvolit vhodný typ krytí, v jeho výběru se většinou řídíme pravidly The wound healing continuum.

V případě diabetických ulcerací je však na povrchu rány často přítomen biofilm, bránící hojení rány. V tomto případě je velmi výhodné volit lokální krytí, které dokáže zmírnit bakteriální nálož v ráně a urychlit tak hojení.

Chronické rány postupně vykazují velkou nerovnováhu v expresi růstových faktorů a matrix-metaloproteináz, jejichž

zvýšená aktivita brání reparaci tkání a vede ke stagnaci hojení. Po vyčištění rány bývá tedy nutné změnit typ lokálního krytí, právě s ohledem na inhibici aktivity těchto enzymů.²

Krytí na rány UrgoClean Ag

Krytí UrgoClean Ag bojuje proti lokální infekci kombinací antimikrobiálního a čistícího účinku a je indikováno k lokální léčbě exsudujících ran (bércové vředy, dekubity, diabetické vředy), akutních ran (traumatické rány, pooperační rány) a ran s rizikem nebo příznaky lokální infekce. Jedná se o krytí s polyabsorpčními vlákny (polyakrylát), potažené částicemi karboxymethylcelulózy, lipofilními látkami a stříbrnými solemi (Ag_2SO_4). Při výrobě byla použita unikátní lipidokoloidní technologie – netkaný polštářek z polyakrylátových vláken je na straně, která se přikládá k ráně, potažen lipidokoloidní matrix, která obsahuje „kapičky“ karboxymethylcelulózy, lipofilních látek a stříbrných solí (tzv. TLC-Ag technologie). Krytí vykazuje výborný čistící účinek a silný antibakteriální účinek včetně účinku proti biofilmu. Antibakteriální účinek byl jednoznačně prokázán jak *in vitro*, tak v randomizovaných studiích.⁴ Tento typ krytí vykazuje silnou baktericidní aktivitu i vůči methicilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa* (které mnohdy představují velkou výzvu v léčbě ranných infekcí), po 24hodinovém kontaktu s ránou byl zaznamenán pokles o více než 99,99 %. Antimikrobiální účinnost je však širokospektrá, po 24hodinovém kon-

taktu krytí s ránou byla prokázána inhibice 36 bakteriálních a 4 kvasinkových kmenů.^{5,6}

Krytí na rány UrgoStart

Krytí na rány UrgoStart je inovativní krytí modulující aktivitu proteáz. Je tvořeno kontaktní jemně adhezivní TLC-NOSF vrstvou, absorpční pěnou a svrchní polopropustnou membránou. Absorpční pěnový polštářek je schopen pojmout střední množství ranného exsudátu. Svrchní polopropustná vrstva umožňuje evaporaci části ranného exsudátu, zabraňuje podtékání krytí a tím i maceraci okolí rány. TLC-NOSF vrstva je tvořena sloučeninou tzv. nano-oligosacharidového faktoru (NOSF), který je vestaven do lipido-koloidní matrice (TLC). Tato vrstva inhibuje zvýšenou aktivitu matrix-metaloproteináz, která brání proliferaci fibroblastů, tvorbě extracelulární matrice a konečné reparaci tkáně. Efektivita TLC-NOSF technologie na hojení ran byla prokázána randomizovanou klinickou studií.⁷

Kazuistika pacienta, sekvenčně léčeného krytím UrgoClean Ag a následně UrgoStart

Nyní 75letý muž, hypertonik, s 10 let trvajícím diabetem 2. typu, aktuálně na léčbě glimepiridem a linagliptinem, se slušnou metabolickou kompenzací (HbA_{1c} 58 mmol/mol), ale s rozvinutými orgánovými komplikacemi diabetu (neprolife-

rativní retinopatie po laserfotokoagulaci, makulární edém, manifestní diabetická nefropatie s renální insuficiencí, diabetická polyneuropatie), byl sledován v podiatrické poradně FN v Motole v roce 2015 celkem 9 měsíců pro defekt na plosce levé nohy.

Koncem října 2017 byl na dovolené na Šumavě, hodně chodil a způsobil si otlak na palci pravé nohy. Po návratu do Prahy přišel do naší podiatrické ambulance s vlhkou gangrénou a osteomyelitidou (na spodině defektu fragmentovaná kost) distálního článku pravého palce (obr. 1). Pro ohrožení končetiny byl akutně přijat k hospitalizaci, byla aplikována antibiotika i.v. (ciprofloxacin, klindamycin, metronidazol), po zjištění významného poklesu periferního prokrvení provedena balónková angioplastika a stenting stenotické *a. femoralis l. dx.*, byla rovněž provedena nekrektomie a zkrácení postižené kosti kleštěmi.

Na uvedené léčbě došlo velmi brzy k poklesu zánětlivých parametrů (CRP 133,3..22 mg/l po 8 dnech), po provedené revascularizaci se zlepšilo periferní prokrvení a došlo k velkému zlepšení i lokálního nálezu (obr. 2). Lokálně bylo používáno gázové krytí s povidon-jódem. Po 10 dnech byl pacient propuštěn do domácího ošetřování.

Po týdnu přišel na první ambulantní kontrolu. Aplikovaná standardní léčba (débridement + obklady + krytí s antibakteriálním působením) v kombinaci s důsledným odlehčením oblasti defektu a edukací pacienta nevedla po čtyřech týdnech k dalšímu zlepšení (obr. 3), ulcerace obsahovala vždy velké množství slough a biofilmu. Z tohoto důvodu jsme použili nový typ krytí UrgoClean Ag. Po šesti týdnech došlo k dramatickému zlepšení ulcerace (obr. 4), proto jsme provedli výměnu

Obr. 1:
Počáteční stav



Obr. 2: Stav rány při propuštění z nemocnice



Obr. 3: Stav rány po 7 týdnech léčby – zahájení léčby UrgoClean Ag



Obr. 4: Stav rány po 6 týdnech léčby UrgoClean Ag, zahájení léčby UrgoStart



Obr. 5: Stav rány po 6 týdnech léčby UrgoStart

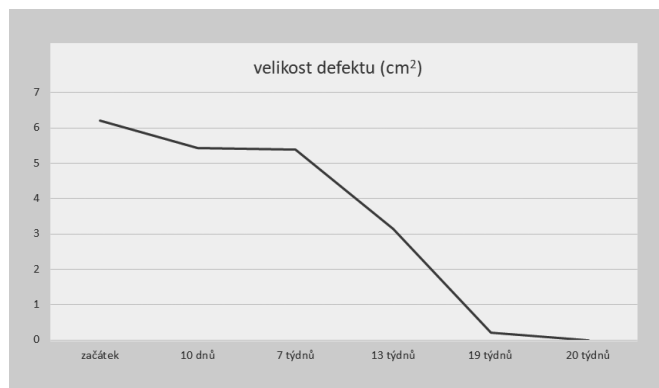


Obr. 6: Výsledek léčby – zhojení defektu



Zdroj obrázků: archiv autorů

Obr. 7: Vývoj plochy defektu



lokální léčby na UrgoStart k podpoře epitelizace. Za dalších šest týdnů zůstal jen velmi malý reziduální defekt (obr. 5) a za další týden se defekt zcela zhojil (obr. 6).

Závěr

Nové krytí UrgoClean Ag s komplexním čistícím a protibakteriálním účinkem může být významným pomocníkem v komplexní léčbě nehojících se diabetických ulcerací.

Naše první praktické zkušenosti s použitím krytí UrgoStart jsou velmi pozitivní. Krytí bylo pacientem dobře tolerováno, manipulace s krytím byla snadná a zaznamenali jsme urychlení hojení rány bez lokálních či systémových nežádoucích účinků.

Literatura

1. Jirkovská, A. et al. Syndrom diabetické nohy. Komplexní týmová péče. Praha: Maxdorf, 2006.
2. Gray, D., White, R., Cooper, P., Kingsley, A. R. Understanding applied wound management. Wounds UK 1, 1: 62–68, 2005.
3. Říhánková, R. Jak na diabetickou dietu aneb životní styl je volba. Česká diabetologická společnost, 2018. (online: www.diab.cz)
4. Lazareth, I., Meaume, S., Sigal-Grinberg M. et al. The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonisation: results of a randomised controlled study. Wounds 20, 6: 158–166, 2008.
5. Gottrup, F., Apelqvist, J., Bjansholt, T. et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. J Wound Care 22, Supl. 5: S1–S89, 2013.
6. Desroche, N., Dropet, C., Janod, P., Guzzo, J. Antibacterial properties and reduction of MRSA biofilm with a dressing combining polyabsorbent fibres and a silver matrix. J Wound Care 25, 10: 577–584, 2016.
7. Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J. L., Alfayate-García, J. M. et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 6, 3: 186–196, 2018.

MUDr. Pavlína Pithová, Ph.D.
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: pavlina.pithova@fnmotol.cz



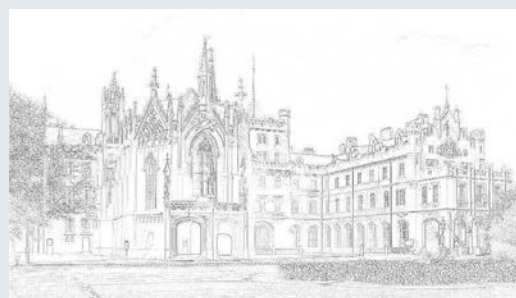
upoutávka

25. česko-slovenské angiologické sympozium

13.–14. června 2019

Multifunkční centrum zámek Lednice

Informace: www.angiology.cz



Inhibitory PCSK9 hrazeny už i v ČR

Jaké jsou podmínky předepisování?

Od 1. června 2018 je i v ČR možné předepisovat inhibitory PCSK9. Zatím je úhrada jejich preskripce vázána na 16 vybraných center, mezi ně patří kardiologická centra pěti pražských fakulturních nemocnic, v regionech pak většinou krajské nemocnice. Jejich seznam je na internetových stránkách VZP.^{1,4}

Inhibitory PCSK9 jsou u nás reprezentovány evolokumabem (Repatha) a alirokumabem (Praluent).⁷

Evolokumab je hrazen v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to: 1) v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH), s hladinou LDL-cholesterolu $\geq 4,0$ mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě, 2) v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (ICHS nebo stav po iCMP včetně TIA nebo ICHDK nebo stav po koronární anebo jiných typech arteriální revaskularizace), s hladinou LDL-cholesterolu $\geq 3,0$ mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě.²

Effekt terapie evolokumabem musí být pravidelně hodnocen. Úhrada bude ukončena při prokazatelné nespolečné práci pacienta či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1× za 14 dní.²

Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě: 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku a s manifestním aterosklerotickým onemocněním, u kterých platí pro A) alirokumab 75 mg, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-cholesterolu alespoň 4,0 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie nebo alespoň 3,0 mmol/l u nefamiliární hypercholesterolemie či smíšené dyslipidemie; pro B) alirokumab 150 mg, že mají i přes stávající vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu stále výrazně zvýšený LDL-cholesterol vyžadující redukci >60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná, nebo kteří i přes minimálně tříměsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL-cholesterolu dle platných doporučených postupů.³

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Effekt terapie alirokumabem musí být pravidelně hodnocen. Úhrada alirokumabu bude ukončena při prokazatelné nespolečné práci pacienta či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu ve 24. týdnu terapie (75 mg), resp. nedostatečném snížení LDL-cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1× za 14 dní, resp. 1 subkutánní injekce 150 mg 1× za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg 1× za 4 týdny, resp. za měsíc.³

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie. V případě myalgií/bolestí svalů musí být prokázána normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovunasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující čtyřnásobek horních mezí bez klinické symptomatologie.^{2,3}

Literatura

1. VZP. Specializovaná pracoviště pro léčbu primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie. (Online: <https://www.vzp.cz/pojistenci/zdravotnicka-zarizeni-a-specializovana-centra/specializovana-pracoviste/specializovana-pracoviste-pro-lecbu-primarni-hypercholesterolemie-a-smisene-dyslipidemie>) [cit. 3. 9. 2018]
2. Rozhodnutí SÚKL ze dne 9. 5. 2018 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Praluent. (www.sukl.cz)
3. Rozhodnutí SÚKL ze dne 9. 5. 2018 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Repatha. (www.sukl.cz)
4. Česká společnost pro aterosklerózu. Inhibitory PCSK9 – aktuální stav. (www.athero.cz) [cit. 3. 9. 2018]
5. Repatha 140 mg, souhrn údajů o přípravku.
6. Praluent 75 mg, Praluent 150 mg, souhrn údajů o přípravku.
7. Pomocník diabetologa 2018. Praha: GEUM, 2018.

Karel Vízner

Výživová doporučení při onemocnění štítné žlázy



Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Hlavatá, K. Výživová doporučení při onemocnění štítné žlázy. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 46–48, 2018.

Onemocnění štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie ve většině zemí světa. V oblastech s nevyřešeným deficitem jódu se týkají 80–90 % populace. Tyreopatie jsou do značné míry vázány na pohlaví, ženy bývají postiženy 4–6× častěji. Je tu i jistá věková závislost, protože tyreopatií přibývá s věkem. Odhadem tyreopatie postihují v naší populaci 5–7 % osob.

Spektrum poruch postihujících štítnou žlázu je poměrně pestré, zjednodušeně je lze rozdělit na několik skupin.

Tab. 1: Tyreopatie

vrozené vývojové poruchy štítné žlázy
nemoci z nedostatku jódu
○ eufunkční struma (benigni)
○ kretenismus
záněty štítné žlázy
autoimunitní tyreopatie
poruchy funkce
○ hypotyreóza (snížená funkce štítné žlázy)
○ hypertyreóza (zvýšená funkce štítné žlázy)
nádory štítné žlázy

Hormony štítné žlázy

Hormony ŠŽ (tyroxin – T₄, trijódtyronin – T₃) jsou produkovány folikulárními buňkami a jejich tvorba je závislá na přívodu jódu. Jód se dostává do organismu výhradně potravou, přičemž hlavním rezervoárem jódu je moře. V oblastech vzdálenějších od moře bývá častý jeho deficit, jelikož nedostatek jódu v půdě vede i k jeho nízké koncentraci v potravinách rostlinného a živočišného původu. Obsah jódu v potravinách také kolísá v závislosti na ročním období. Hlavními zdroji jódu v potravě jsou mořské řasy a mořské ryby, sůl obohacená jódem a potraviny s použitím jodizované soli (především pečárenské výrobky, uzeniny), mléčné výrobky a mléko (krmivo skotu bývá obohacováno jódem), žloutky, některé minerální vody (např. Vincentka) a také řada potravin je obohacována jódem (umělá dětská výživa, nápoje určené pro těhotné a kojící). Při zajišťování dostatečného příjmu jódu je nutné mít na zřeteli i určité ztráty jódu stolicí a také fakt, že vlivem zpracování potravin dochází ke ztrátám jódu.

Hormony štítné žlázy zastávají řadu biologických funkcí, například zvyšují metabolickou aktivitu buněk, což se projevuje zvýšenou spotřebou kyslíku a produkcí tepla. Při snížené funkci štítné žlázy často dochází k vzestupu hmotnosti (prů-

měrně o 5 kg), při nadbytku hormonů štítné žlázy bývá problémem nežádoucí pokles tělesné hmotnosti. Řada obézních „svádí“ svou nadměrnou hmotností na potíže se štítnou žlázou, ale po nastavení odpovídající substituční terapie není důvod k dalšímu přibírání. Kromě toho za nárůst tělesné hmotnosti při hypotyreóze je z větší části zodpovědné zadržování tekutin.

Významné je působení hormonů štítné žlázy na vývoj mozku. Nedostatek hormonů štítné žlázy v posledních šesti měsících prenatálně a v prvních šesti měsících postnatálně může být příčinou vzniku kongenitálního kretenismu, u dospělých nedostatek hormonů ovlivňuje reflexní reakční dobu. Hormony štítné žlázy také ovlivňují srdeční činnost, proto při jejich nedostatku dochází ke zpomalení srdeční činnosti (bradykardii) a naopak nadbytek hormonů se projevuje zrychlením srdeční akce a nepříjemnými pocity (palpitace).

Tvorba hormonů štítné žlázy může být negativně ovlivněna nejen nedostatečným příjmem jódu, ale i nadbytečným příjmem tzv. strumigenů. Strumigeny v potravinách patří do skupiny strumigenů II. řádu. Jejich negativní účinek spočívá v blokadě enzymů zodpovědných za přeměnu jódu na jeho aktivní

Tab. 2: Rizika z nedostatku jódu podle věku^{1,2}

věk	riziko
oplozené vajíčko	poruchy fertility způsobené poruchou nidace
plod	zvýšené riziko potratů narození mrtvého dítěte extrémní nedostatek jódu v těhotenství způsobuje kretenismus
nedonošení novorozenci	opoždění vývoje
novorozenci	neonatální hypotyreóza porucha zrání mozku opožděné zrání kostry poruchy sluchu syndrom hyperaktivního dítěte
děti a dospívající	syndrom hyperaktivního dítěte zpomalený růst poruchy paměti a poruchy neurologického a psychického vývoje poruchy pohlavního vývoje
dospělí	struma hypotyreóza poruchy fertility
senioři	struma hypotyreóza

Tab. 3: Doporučený příjem jódu⁵

věk	jód – Německo, Rakousko (µg/den)	jód – WHO, Švýcarsko (µg/den)
kojenci		
0–3 měsíce	40	50
4–11 měsíců	80	50
děti		
1–3 roky	100	90
4–6 let	120	90
7–9 let	140	120
10–12 let	180	120
13–14 let	200	150
dospívající a dospělí		
15–18 let	200	150
19–24 let	200	150
25–50 let	200	150
51–64 let	180	150
≥65 let	180	150
těhotné ženy	230	200
kojící ženy	260	200

formu. Strumigeny se přirozeně nacházejí v celé řadě druhů zeleniny a luštěnin, typickým příkladem je brukvovitá zelenina (zelí, kapusta, růžičková kapusta, ředkev, pekingské zelí, řepka, brokolice, ředkvičky apod.), cibule, česnek, hrách, fazole, čočka, sójové boby. Za normálních okolností, tj. při dostatečném příjmu jódu a přiměřené konzumaci zeleniny nehrozí žádná rizika. Nicméně zvýšený příjem těchto látek (například u vegetariánů či veganů) může vést ke vzniku strumy i při mírném nedostatku jódu. Obsah strumigenů se snižuje vlivem teplotné úpravy a téměř se ztrácí v procesu fermentace.

Normální funkce hormonů štítné žlázy se odvíjí od řady minerálních látek. Příkladem je dostatečný příjem selenu, železa a zinku.

Doporučený příjem jódu se různí v závislosti na věku a různých situacích, jako je například těhotenství či kojení. Poruchy vzniklé v důsledku nedostatečného příjmu jódu v těhotenství patří mezi nejzávažnější. Důvodem je, že potřeba jódu v těhotenství stoupá, protože z krevního oběhu matky je jodem zásobována jak matka, tak vyvíjející se plod. Existují obavy, že až 50 % všech novorozenců v Evropě nedosáhne plného kognitivního potenciálu z důvodu nedostatečného příjmu jódu. Již lehký nedostatek jódu totiž vede k poklesu IQ o 5–7 stupňů. Problematické je, že řada nastávajících matek nemá dostatek informací o vlivu jódu na mentální a psychický vývoj plodu.

Tab. 4: Kategorie jodurie¹

hodnota jodurie (µg/l)	riziko	kategorie
<19	endemický kretenismus, těžká hypotyreóza, struma	těžká jodopenie
20–49	struma, hypotyreóza, poruchy vývoje	závažná jodopenie
100–199	bez odchylek	optimální saturace
300–499	aktivace autoimunity, tyreoiditida, hypo/hypertyreóza	nadměrná saturace

Pro posouzení saturace organismu jódem se s výhodou využívá odpad jódu močí (jodurie). Močí se totiž vylučuje až 90 % přijatého jódu, takže jeho odpad močí je spolehlivým ukazatelem jeho příjmu. K přesnému posouzení je vhodné vyšetření provádět opakovaně. Pomocným ukazatelem zásobení jódem je velikost štítné žlázy, zjišťovaná sonografickým vyšetřením.

Snížená funkce štítné žlázy (hypotyreóza)

Příčin vzniku hypotyreózy je řada, nejčastěji se však jedná o autoimunitní zánět štítné žlázy. Příznaky zahrnují zimomřivost, spavost, zpomalení psychického tempa, zácpu a meteorismus, ztuhlost kloubů, suchost kůže, vypadávání vlasů a často také vzestup tělesné hmotnosti. Laboratorně se projevuje zvýšenými hladinami TSH (tyreostimulační hormon) a sníženými hodnotami FT4 (volný tyroxin) a FT3 (volný trijódtyronin).

V případě, že hypotyreóza vznikla na autoimunitním podkladě, je třeba pátrat i po jiných autoimunitách, například celiakii. Na druhé straně, pokud je již přítomné jiné autoimunitní onemocnění, například diabetes mellitus 1. typu, je důležité pamatovat i na možnost autoimunitně podmíněné tyreopatie.

Dietoterapie v léčbě hypotyreózy má také své místo, byť pouze sekundární. Hlavním cílem je zajistit přiměřený energetický příjem, který by zabránil zbytečnému nárůstu hmotnosti. Zejména u neléčených pacientů je bazální metabolismus snížen o 15–40 % a je nutné tomu uzpůsobit energetický příjem. Pacienti s hypotyreózou by se měli pravidelně vážit. Dalším krokem je zajištění dostatečného příjmu minerálních látek, jako je především vitamin B₁₂, kyselina listová a železo. Vzhledem ke sníženému vstřebávání je možné volit i multivitaminové přípravky. Cílená suplementace jódem se nedoporučuje zejména u autoimunitních forem hypotyreózy. Častým neduhem provázejícím hypotyreózu je zácpa. Základním opatřením je dostatečný příjem vlákniny a tekutin. Tekutiny by měly být nekalorické a celkový pitný režim rozložený do celého dne.

Hypertyreóza (tyreotoxikóza)

Podstatou je neadekvátně zvýšená sekrece hormonů štítné žlázy. Laboratorně zjišťujeme snížené hodnoty TSH a zvýšené hodnoty FT3 a FT4. Nejčastějším typem onemocnění je tyreotoxikóza vznikající na autoimunitním podkladě (autoimunitní Graves-Basedowova choroba). Klinické projevy jsou zjednodušeně řečeno protipólem projevů při hypotyreóze – neklid, nervozita, hubnutí, nesnášenlivost tepla, zvýšená tepová frekvence, arytmie, průjmy atd. V mládí převládá metabolická a nervová symptomatologie (nervozita, neklid, hubnutí), ve vyšším věku symptomatologie oběhová.

V dietoterapii je klíčové zajistit adekvátní energetický příjem (začít s 40 kcal/kg), což je při hmotnosti 70 kg 2 800 kcal/11 760 kJ. Důležitou součástí stravy jsou bílkoviny, jejichž příjem má činit 1–1,75 g/kg tělesné hmotnosti/den. Důvodem je, že hormony štítné žlázy v nadbytku vedou k rozpadu tělesných bílkovin. Projevem je ztráta svalové hmoty, slabost, třes. Dalším závažným důsledkem je také osteoporóza, proto je nezbytné pamatovat na dostatečný příjem vápníku a vita-

minu D jako prevence demineralizace. Stejně jako v případě hypotyreózy je vhodné zařadit multivitaminové přípravky (hlavně B komplex, vitamin A a C), ovšem za pravidelné kontroly jodurie. Denní příjem tekutin má činit 3–4 l, kromě stavů renálního nebo oběhového selhávání. Z pitného režimu je přínosné vyřadit kofein z kávy a kofeinových nápojů, protože zvyšuje nervozitu a podrážděnost.

Literatura

- Zamrazil, V., Čerovská, J. Jod a štítná žláza. Optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku. Praha: Mladá fronta a.s., 2014.
- Kasper, H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada, 2015.
- Stárka, L. et al. Pokroky v endokrinologii. Praha: Maxdorf, 2007.
- Escott-Stump, S. Nutrition and Diagnosis – Related Care. United States: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Referenční hodnoty pro příjem živin. Praha: SPV, 2011.

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.

OB klinika

Pod Krejčárkem 975

130 00 Praha 3

e-mail: karolina.hlavata@gmail.com



aktualita z klinických studií

Semaglutid u diabetiků i nediabetiků – aktuálně z klinických studií

Semaglutid je analog GLP-1 podávaný subkutánně jednou týdně, indikovaný k léčbě diabetu 2. typu, který krom vlivu na redukci HbA_{1c} prokazuje účinky také na snížení hmotnosti. Ve studii SUSTAIN 6 bylo u 3 297 diabetiků 2. typu s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo ve vysokém kardiovaskulárním riziku prokázáno, že proti placebu signifikantně snižuje riziko vzniku velkých kardiovaskulárních příhod (MACE) o 26 %.^{3,4}

Určit, zda toto riziko je sníženo i pro pacienty s nízkým kardiovaskulárním rizikem si vytkli za cíl autoři, kteří dodatečně analyzovali z tohoto pohledu studie SUSTAIN 1–5. Analýza ukázala, že redukce KV rizika platí i pro diabetickou populaci v nízkém kardiovaskulárním riziku, byť výsledky jsou omezeny nízkým počtem KV příhod v analyzovaných studiích. Výsledky byly prezentovány na letošním kongresu Evropské kardiologické společnosti.³

V klinické studii fáze 2 u obézních dospělých nediabetiků byla testována účinnost a bezpečnost semaglutidu ve srovnání s placebem nebo liraglutidem (3 mg). Mezinárodní, dvojité zaslepená studie zahrnuje 957 pacientů. Součástí studie byla také dietní a pohybová intervence. Primárním sledovaným cílem studie byla změna hmotnosti (%), sekundárními pak procento pacientů se snížením o 5, resp. 10 %, změna tělesné hmotnosti (kg), HbA_{1c} a glykemie nalačno v 52. týdnu podávání oproti výchozímu stavu.

Výsledky této studie byly prezentovány na výroční konferenci Endokrinologické společnosti ENDO 2018.¹ 83 % obézních pacientů léčených semaglutidem v dávce 0,4 mg snížilo svou hmotnost o 5 % a více (ve srovnání s 23 % léčených placebem a 66 % léčených 3 mg liraglutidu) a 65 % obézních snížilo svou hmotnost o 10 % a více (ve srovnání s 10 % léčenými placebem a 34 % léčenými 3 mg liraglutidu). Pacienti léčení semaglutidem tak snížili svou hmotnost o 13,8 %, významně více než pacienti na placebu (2,3 %).

Novo Nordisk plánuje klinický program studií fáze 3 s názvem STEP, který by měl začít v roce 2018 a zkoumat potenciál semaglutidu pro léčbu obezity. Měl by zahrnout 4 500 osob s obezitou a nadváhou a trvat 68 týdnů. Dále by měla následovat také studie s kardiovaskulárním zaměřením (SELECT), která by měla sledovat vliv semaglutidu (podávaného subkutánně jednou týdně) na kardiovaskulární příhody u pacientů s již preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a současně obezitou. Ta by měla zahrnout přibližně 17 500 osob.²

Literatura

- O'Neil, P. M., Birkenfeld, A. L., McGowan, B. et al. A randomized, phase II, placebo- and active-controlled dose-ranging study of semaglutide for treatment of obesity in subjects without diabetes. Přednáška na ENDO 2018 (OR12), 17.–20. 3. 2018, Chicago, USA.
- Semaglutide injection phase 2 data presented at ENDO demonstrated significant weight loss in adults with obesity. Tisková zpráva PRNewswire, Chicago, 19. 3. 2018.
- Bain, S., Réa, R., Warren, M. L. et al. Semaglutide consistently reduces cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes regardless of baseline cardiovascular risk level: post hoc analyses of the SUSTAIN trial programme. Abstract number P-2859. Prezentováno na: Congress of the European Society of Cardiology, 25.–29. 8. 2018, Mnichov, Německo.
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoi, A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375, 19: 1834–1844, 2016.

Karel Vízner



Bernhard Naunyn

2. září 1839 – 26. července 1925

Významný německý lékař-internista Bernhard Naunyn se zapsal do dějin léčení cukrovky nejvíce tím, že na sklonku 19. století, v roce 1898, vydal ve Vídni monografii nazvanou *Diabetes mellitus*.

Působil na lékařské fakultě univerzity ve francouzském Štrasburku. Ve své knize shrnul všechny poznatky o diabetu, ke kterým dospěla medicína druhé poloviny 19. století. Spíše pro oživení připomeňme jeden citát z jeho naučného historického přehledu o pankreatickém diabetu, který přednášel v roce 1929 ve Štrasburku: „... *Není nic nudnějšího než pitva diabetika, kromě pitvy dvou diabetiků...*“. Pozoroval rovněž nadměrnou kyselost krve, které dal již v roce 1898 název „acidóza“ a která byla v té době považována za zodpovědnou za kóma.

Český diabetolog **MUDr. Theodor Vícha** ve své zajímavé knize *Diabetes – minulost, přítomnost, budoucnost* uvádí, že Naunyn také pokračoval v rozepisování diabetických diet. Připomínal rovněž možný vliv rodinné zátěže cukrovkou a v této souvislosti nedoporučoval uzavírání sňatků mezi diabetiky. Mezi preventivní opatření zahrnoval též varování před obezitou, což platí dodnes. Předpokládal, že pro diabetika je nevhodnější potravinou tuk, a proto ve svých modelech diabetických diet silně omezoval bílkoviny a cukry.

Naunyn kromě výzkumu cukrovky položil i základy pro další studium zhoubného bujení a onemocnění žlučovými kameny. Jako první popsal ve své monografii publikované v roce 1892 chemické složení těchto kamenů. Připomeňme v této souvislosti, že žlučové kameny jako první popsal v Padově v roce 1341 při pitvě jedné ženy italský vědec **Gentile da Foligno**. Možná již zde má svůj původ oblíbený aforismus, který říká, že „*typický pacient se žlučnickovými kameny je tlustá, spravedlivá, plodná žena po čtyřicítce*“.

Naunyn se zabýval také chemickou oxidací, a to v klinických laboratořích **Friedricha Theodora von Frerichse**, kde prováděl své experimenty. Zajímalo jej, co se děje v lidském těle s uhlovodíky ve spojení s benzenem, toluenem, xylenem aj. Později se spojil s kolegou z těchto laboratoří **Schultzenem**, který měl více chemických zkušeností. Společně pak napsali práci *Chování odvozených uhlovodíků v živočišném organismu*.

Tato jejich práce velmi zaujala jiného pracovníka výše uvážených laboratoří – chemika a mikrobiologa polského původu **Marceli Nenckiho** (1847–1901), profesora na univerzitě ve švýcarském Bernu a vedoucího chemického oddělení Ústavu experimentální medicíny v ruském Petrohradu, který na jejich bádání úspěšně navázal. Dodejme k němu, že zkoumal biochemickou úlohu různých druhů organických sloučenin v živém organismu, hnilobné procesy a jedy, funkci jater při tvorbě močovin, chemismus tohoto procesu, funkci čpavku v normálním i patologickém stavu organismu. Společně s polským chemikem **Leonem Marchlewskim** (1869–1946), profesorem na



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

univerzitě v Krakově, členem Polské akademie věd, zkoumal otázku chemické příbuznosti hemoglobinu a chlorofylu a studoval i chemické složení některých bakterií.

Jméno Bernharda Naunyna připomíná ve své pozoruhodné publikaci *Dějiny cukrovky* také další český diabetolog, **doc. MUDr. Alois Kopecký, CSc.**, a to v souvislosti s pokusy dvou německých lékařů ze Štrasburku – **Josepha von Meringa** (1849–1908), profesora interní medicíny a ředitele kliniky v německém Halle, a **Oskara Minkowského** (1858–1931), profesora na univerzitách ve Štrasburku a Vratislavi. Právě ten tehdy konzultoval se šéfem kliniky profesorem Bernhardem Naunynem skutečnost, že jinak velmi čistotný pokusný pes nedokázal udržet moč. Naunyn mu doporučil, aby vyšetřil moč na přítomnost cukru. Zkouška tehdy ukázala hodnoty cukru kolem 12 %. Potvrdilo se tak, že ze psů se po odstranění slinivky břišní stávali diabetici.

Doplňme ještě, že v roce 1873 začal Bernhard Naunyn společně s německým farmakologem **Johannem Ernestem Oswaldem Schmiedebergem** (1838–1921), profesorem na univerzitách v Dorpatu a Štrasburku, a německým patologem a bakteriologem **Edwinem Klebsem** (1834–1913), profesorem na univerzitách v Berlíně, Praze, Curychu a Chicagu, vydávat ve Štrasburku časopis nazvaný *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. **PhDr. Ladislav Niklíček, CSc.** a **MUDr. Karel Štein** ve své publikaci nazvané *Dějiny medicíny v datech a faktech* uvádějí, že založení tohoto časopisu, který uveřejňoval příspěvky farmakologů, patologů, fyziologů i kliniků z celé Evropy, bylo vyjádřením nejenom počátku rozvoje moderní farmakologie, ale i nutnosti mezioborové a mezinárodní spolupráce v oblasti vědy o lécích.

Mgr. Josef Švejnoha

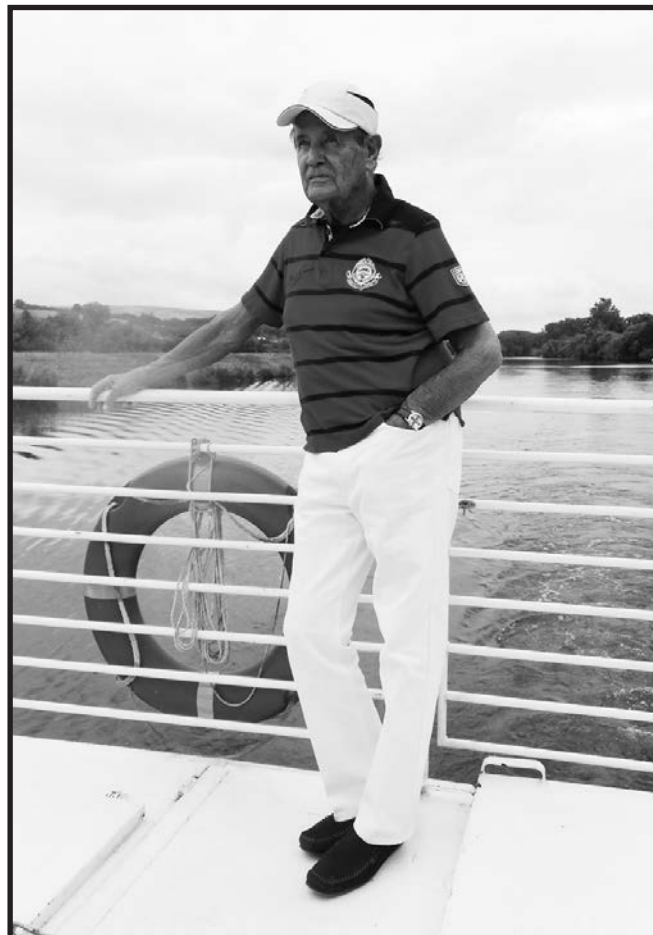
Odešel profesor MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

(21. 11. 1931 – 3. 7. 2018)

Dne 3. července 2018 odešel zakladatel moderní české diabetologie, skvělý internista, špičkový manažer lékařské péče, lékař s obrovským rozhledem přes řadu oborů, učitel a filantrop, který se zasloužil mimo jiné o zlínskou medicínu, diabetologii, kardiologii a vnitřní lékařství.

Významný podnikatel a zakladatel moderní zlínské historie Tomáš Baťa před lety napsal: „Co chceš, můžeš“, možná můžeme citát mírně upravit: „Můžeš, když víš, co chceš“. Prof. Rybka, DrSc. dovedl jednoznačně definovat problém a způsob, jak jej cílevědomě řešit. Patřil mezi silné osobnosti, které dovedou jít za svým cílem přes překážky, přesvědčit nejisté a znejistit již nesprávně rozhodnuté. Stejně působil na své okolí, na spolupracovníky, kolegy i podřízené. Jeho učitelem byl profesor Syllaba, který ovlivnil rozhodnutí věnovat se diabetologii. Získával zkušenosti na zahraničních pobytech, mimo jiné na Joslin Diabetes Center v Bostonu v USA. V roce 1983 přišel s programovým řešením péče o diabetiky a Národní diabetologický program koordinoval. V letech 1970–2001 pracoval jako přednosta interní kliniky Baťovy nemocnice ve Zlíně. V roce 1988 bylo toto pracoviště jmenováno Světovou zdravotnickou organizací Spolupracujícím centrem pro studium diabetu. Klinika se zaměřovala také na postgraduální vzdělávání českých, slovenských i řady zahraničních lékařů v diabetologii a vnitřním lékařství. Prof. Rybka byl členem Americké diabetologické asociace, Evropské asociace pro studium diabetu, Mezinárodní diabetologické federace. Dlouhodobě působil ve výboru České diabetologické společnosti a Diabetické asociace České republiky, v roce 2010 byl jmenován čestným členem ČDS. Účastnil se jako hlavní investigátor mezinárodních klinických studií, byl členem redakční rady řady českých i mezinárodních časopisů, autorem článků a odborných publikací. Pořádal ve Zlíně internistické a diabetologické kongresy, na kterých přednášeli významní domácí i zahraniční odborníci. Byl oceněn Rytířským řádem „Pro Merito Melitensi“, Medailí Slovenské geriatrické společnosti, Cenou České internistické společnosti. 25. září 2015 převzal Stříbrnou pamětní medaili Senátu České republiky při příležitosti Dne české státnosti, která se uděluje významným osobnostem vynikajících ve svých oborech. 28. října 2015 prezident Miloš Zeman udělil prof. Rybkovi DrSc. medaili Za zásluhy u příležitosti 97. výročí založení samostatného Československa.

Prof. Rybka léčil celou řadu významných osobností veřejného i kulturního života. Mezi jeho pacienty patřil Jan Werich, Vladimír Menšík, Rudolf Hrušínský a další. Byl velkým přítelem cestovatele a spisovatele Ing. Miroslava Zikmunda. Velkou oporou mu byla manželka MUDr. Vlasta Rybková, která ho neochvějně podporovala na jeho životní cestě. Po úmrtí paní doktorky Rybkové v roce 2013 vytvořil odkaz, ze kterého jsou odměňováni Cenou Vlasty Rybkové nadějní studenti Univerzity Tomáše Bati nebo Nadačního fondu ADIUVARE.



Všichni, kdo jsme měli možnost s ním pracovat, jsme po letech ocenili přísný řád, pracovní nasazení a subordinaci, která na klinice vládla, o to více v problémech současného zdravotnictví. Asi poslední zážitek, který mám, je ze zcela nedávné víkendové služby na metabolické jednotce intenzivní péče našeho pracoviště, kde jsme zrovna řešili závažný případ těžké diabetické ketoacidózy u mladé diabetičky. Po příchodu na JIP najednou slyším jeho hlas a automatická reakce byla: „Professor! Co jsme udělali špatně?“. Bohužel, už to nemohl být profesor, jen jeho hlas z filmu režiséra Tomáše Zidlera „Doktor Rybka“, který sledoval jeden z pacientů na tabletu.

Profesor Rybka opakovaně uvedl, že ctí krédo Jana Wericha, který říkal: „Uměním je sehrát se špatnou kartou dobrou hru“. Dařilo se mu to celou jeho profesní kariéru a je pro nás ctí, že jsme se toho mohli účastnit.

Čest památce prof. MUDr. Jaroslava Rybky, DrSc.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.



Ektopická linguální štítná žláza



Jindřich Lukáš^{1,2}, Barbora Hintnausová³, Petr Jiráček¹

¹Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Otorinolaryngologická klinika, LF UK a FN Plzeň

³Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Linguální ektopická štítná žláza reprezentuje poruchu sestupu základu štítné žlázy z oblasti *foramen caecum* kořene jazyka do místa definitivního uložení na krku. Je nejčastější tyreoidální ektopií s incidencí až 90 % případů. Kazuistika se zaměřuje na šedesátiletého muže, který byl doporučen k ORL vyšetření pro progresi dysfagie a hypotyreózu kompenzovanou levothyroxinem. Epifaryngoskopie, počítačová tomografie (CT) a scintigrafie izotopem technecia (^{99m}Tc-pertechnetat) detekovaly heterotopickou tyreoidální tkáň (31×31×27 mm) v kořeni jazyka s vyklenutím do pravé valemuly a nepřítomnost tyreoidální tkáně na přední straně krku. Pro velikost lokálního nálezu byl zvolen zevní přístup – transhyoidní faryngotomie a dočasná tracheostomie. Operace byla provedena harmonickým skalpelem. Nekomplikovaný pooperační průběh byl zajišťován čtyřicetiosmihodinovou kanylací trachey a alimentační nazogastrickou sondou zavedenou na deset dní. Stehy z klidné rány byly odstraněny sedmý pooperační den. Pooperační histologie prokázala ektopickou tkáň štítné žlázy, bez typického pouzdra, vrůstající do okolní příčně-pruhované svaloviny a tuku, byla bez maligních struktur. Pacient je nadále sledován chirurgem i endokrinologem. Linguální ektopie štítné žlázy je vzácná anomálie, na kterou je ale třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky dysfagie, dysfonie či pocitu cizího tělesa v krku. Velikost linguální tyreoidální heterotopie a klinická symptomatologie jsou nejdůležitějšími faktory při volbě chirurgického přístupu.

Summary

The ectopic lingual thyroid gland

The ectopic lingual thyroid gland represents the impaired descent of the base of thyroid gland from the area of *foramen caecum* in a tongue root to its definitive position in the neck. This is the most common thyroidal ectopy with the incidence of up to 90% of cases. The case report deals with a 60-year-old man who was referred to the ENT specialist for a progressive dysphagia and hypothyroidism treated with levothyroxine. Epipharyngoscopy, computed tomography (CT scan) and technetium isotope scintigraphy (^{99m}Tc-pertechnetate) detected heterotopic thyroid tissue (31×31×27 mm) in a tongue root protruding to the right vallecula and the absence of thyroidal tissue in the anterior part of the neck. Due to a large local mass the external approach – transhyoidal pharyngotomy and temporary tracheostomy – was chosen. The surgery was performed with harmonic scalpel. The prevention of complications was supported by the insertion of tracheal cannula for 48 hours and the insertion of alimentary nasogastric probe for 10 days. The wound healed well and sutures were removed 7 days after

Klíčová slova

- linguální tyreoidální ektopie
- tracheostomie
- transhyoidní faryngotomie

Keywords

- lingual thyroid ectopy
- tracheostomy
- transhyoidal pharyngotomy

the surgery. The post operative histology confirmed the ectopic thyroid tissue without its typical sheath that invaded to the surrounding transversely striated muscles and fat. There weren't any malignant structures detected. The patient is still followed up by his surgeon and endocrinologist.

Lingual thyroid ectopy is a rare anomaly that must be taken in mind in a process of differential diagnosis in dysphagia, dysphonia or when "alien body" is felt in a throat. The extent of lingual thyroid heterotopy and its clinical presentation are the most important factors when selecting the optimal surgical approach.

Lukáš, J., Hintnausová, B., Jiráček, P. Ektopická linguální štítná žláza. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 52–56, 2018.

Úvod

Štítná žláza se zakládá ve 3. týdnu embryonálního života z primitivního hltanu a neurální lišty a jako výchlípek endodermu invaginuje do kořene jazyka, v místě *foramen caecum*. Odtud kolem 7. týdne sestupuje epitelovým kanálkem – *ductus thyroglossus* do místa definitivního uložení na přední straně krku, mezi 2. až 5. tracheální prstenec.^{1,2} Linguální ektopie štítné žlázy je vzácná anomálie reprezentující poruchu sestupu, ale zároveň jde o nejčastěji se vyskytující tyreoidální ektopii s incidencí kolem 90 % případů, prevalencí 1 případ/100 000–300 000 obyvatel^{1,2,3} a častějším postižením žen v 75–80 % případů.^{2,3,4} Méně často se může jednat o polohu sublinguální (mezi svaly *geniohyoideus* a *mylohyoideus*), tyreoglosální či laryngotracheální.^{1,3,4} V 70–75 % případech je linguální ektopie jedinou tyreoidální tkání v těle.^{1,3} Hypotyreózu má 33–66 % pacientů s tyreoidální ektopií^{2,4,5} a jen výjimečně se vyskytuje hypertyreóza Graves-Baseowova typu.^{6,7} Dysgeneze štítné žlázy není zcela objasněna.^{3,5} Mezi příčiny je uváděn vliv mateřských antityreoidálních imunoglobulinů, mutace genů či transkripce faktorů TITF-1/NKX2-1, FOXE1 (TTF-2) a PAX8, které vedou jak k narušení vývoje, tak k chybnému uložení žlázy.^{3,5,8} Diagnóza ektopické tyreoidální tkáně je stanovena na základě klinického vyšetření a zobrazovacích modalit.^{3,9} K neefektivnějším metodám patří scintigrafie izotopem technicia ^{99m}Tc (dříve radioaktivním jódem ¹³¹I nebo ¹²³I) a počítačová tomografie (CT), které současně ověří přítomnost štítné žlázy v obvyklé lokalizaci na přední straně krku. V předoperačním vyšetření přispívají k upřesnění nálezu ektopické tyreoidální tkáně další zobrazovací metody: ultrazvuk (UZ), tenkojehlová aspirační cytologie (fine needle aspiration cytology – FNAC) k odlišení benigní a maligní léze či magnetická resonance (MRI).^{1,3,9} Symptomatologie linguální tyreoidální ektopie je obvykle závislá na její velikosti a lokalizaci, věku pacienta a jeho celkové kondici.^{2,3,6} Mezi nejčastěji se vyskytující příznaky patří pocit cizího tělesa v krku a suchý kašel, dysfagie, dyspnoe, stomatolalie, krvácení^{3,5,9} a vzácně syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA).^{10,11} V léčbě jazykové ektopie štítné žlázy není dosud shoda v optimálním postupu.^{1,3,4} Pacienti s minimálním diskomfortem a asymptomatickým, často náhodným nálezem jsou doporučováni ke sledování.^{1,3,4} V případech přítomnosti obstrukčních symptomů horní části aerodigestivního traktu, dále s krvácením či podezřením na maligní transformaci je indikováno chirurgické odstranění, jak z přístupu transorálního

(transoral laser microsurgery) nebo zevního přístupu transfaryngeálního – (suprahyoid/transhyoid pharyngotomie, lateral pharyngotomie) a transmandibulárního – (mandibular swing).^{1,3,4,5}

Kazuistika

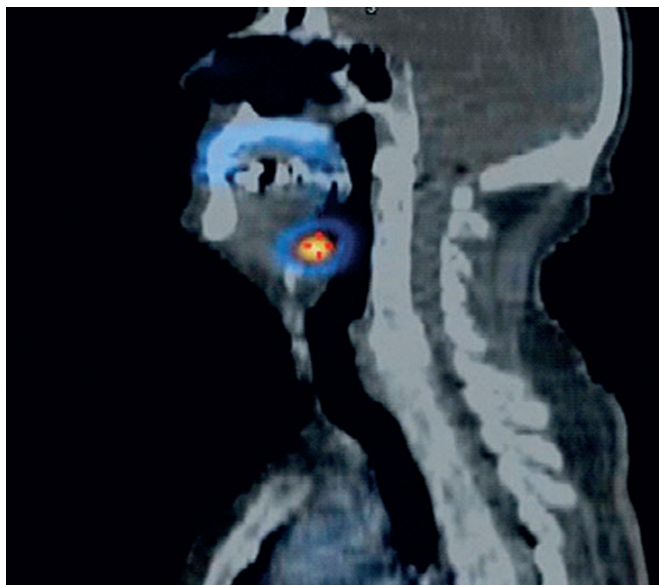
Šedesátiletý muž byl doporučen k ORL vyšetření pro postupně se zvěšující dysfagii horního typu trvající více než půl roku. Hypofunkce štítné žlázy byla kompenzována levothyroxinem v dávce 150 µg denně. Sonografické vyšetření krku nedetekovalo štítnou žlázu v její obvyklé lokalizaci. Epifaryngoskopie a CT vyšetření krku prokázaly ohraničený tumor (31×31×27 mm) v kořeni jazyka s vyklenutím do pravé valemuly (obr. 1). Scintigrafie vykazovala akumulaci radiofarmaka (^{99m}Tc-pertechnetat) v tkáni kořene jazyka a potvrdila nepřítomnost štítné žlázy na přední straně krku (obr. 2). Závěr endokrinologického vyšetření doporučil pokračovat v hormonální substituci a chirurgické odstranění ektopické tkáně štítné žlázy jak z důvodu progresivní dysfagie, tak prevence malignity. Byl zvolen zevní přístup – transhyoidní faryngotomie a dočasná tracheostomie. Ope-

Obr. 1: CT sken boční projekce heterotopické tyreoidální tkáně v kořeni jazyka, bez přítomnosti štítné žlázy v obvyklé poloze



Zdroj obrázků: archiv autora

Obr. 2: Scintigrafie prokázala akumulaci radiofarmaka (^{99m}Tc -pertechnetát) v kořeni jazyka a nepřítomnost tyreoidální tkáně v obvyklé lokalizaci na přední straně krku



Zdroj obrázku: archiv autora

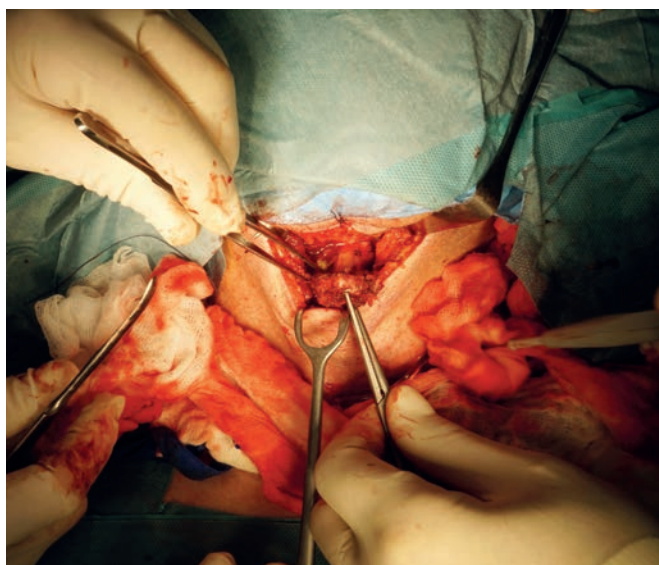
Obr. 3: Nákres lokalizace jazyky, umístění transverzální kožní incize (tečkovaně), horní okraj chrupavky štítné a lokalizace dočasné tracheostomie



Zdroj obrázku: archiv autora

race byla zahájena tracheostomií z důvodu prevence sufokace při pooperačním otoku kořene jazyka, navíc eliminace intubační rourky z hypofaryngu zlepšila přehlednost a manipulovatelnost v operované oblasti. Horizontální kožní incize byla provedena nad hyotyreoidní membránou. Po mobilizaci kožně-svalového laloku (obr. 3) následovala expozice jazyky, z jejíž centrální části byly odděleny suprahyoidní svaly a tělo bylo resekováno (obr. 4). Exstirpace ectopické tyreoidální tkáně byla provedena harmonickým skalpelem, k otevření polykacích cest došlo ve výši epiglotické valemuly. Na závěr operace byla zavedena alimentační nazogastrická sonda, Redonův drén a rána byla uzavírána po anatomických vrstvách, kůže intradermálním stehem. Pooperační průběh byl bez komplikací, pacient byl dekanýlován za 48 hodin po operaci, stehy odstraněny

Obr. 4: Od těla jazyky odděleny suprahyoidní svaly a centrální část resekována



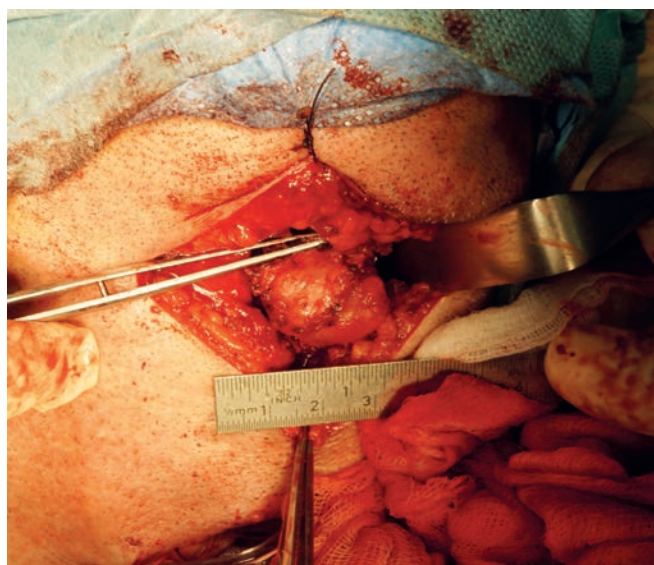
Zdroj obrázku: archiv autora

sedmý a nazogastrická alimentační sonda desátý pooperační den. Histologicky byla verifikována tkáň štítné žlázy bez typického pouzdra, vrůstající do okolní příčně-pruhované svaloviny a tuku, bez maligních struktur (obr. 6). Pacient je trvale sledován, lokální nález na krku a hypofaryngu za půl roku po operaci viz obrázky (obr. 7 a 8).

Diskuse

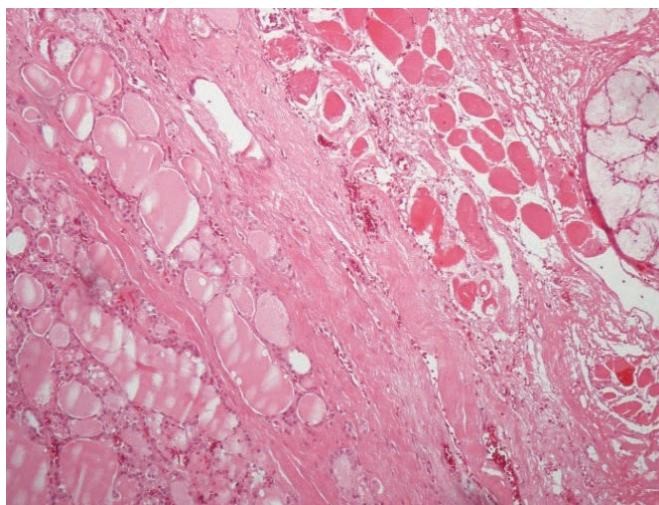
Ektopie štítné žlázy je nejčastější tyreoidální dysgenézí, představující 48–61 % případů,⁵ z čehož linguální uložení štítné žlázy ve střední části jazyka mezi hrazenými papilami a *epiglottis* je nejčastější – v 90 % případů.^{1,2,3,5} U embrya velkého 23 mm (10. týden embryonálního života) je štítná žláza ve své

Obr. 5: Exstirpace ectopické štítné žlázy



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 6: Exstirpovaná ektopická tkáň štítné žlázy – bez typického pouzdra, tyreoidální tkáň vrůstá do okolní příčně-pruhované svaloviny a tukové tkáně, bez známek malignity (barveno H&E, zvětšení 100×)



Zdroj obrázku: archiv autora

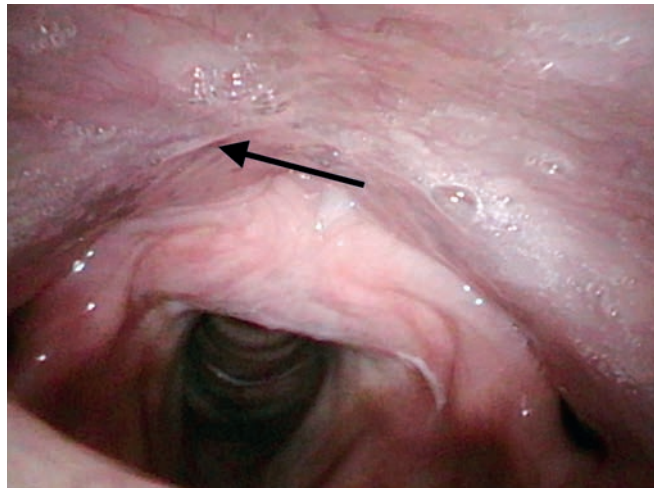
definitivní pozici na přední straně krku a *ductus thyreoglossus* obliteruje. Avšak cca v 7 % případů embryonální kanálek nezániká a je vrozenou predispozicí pro vznik střední krční cysty nebo sekundárně píštěle ve střední čáře krku.^{12,13} Kromě sublinguální, tyreoglosální a laryngotracheální ektopie jsou v oblasti hlavy a krku uváděny i další lokality ektopické tkáně štítné žlázy, ve většině ojedinělé případy – podčelistní žláza, laterální strana krku, horní čelist, patrové tonzily, bifurkace karotid, oční duhovka a hypofýza či sfenoidální sinus.^{3,5} Santangelo a kol. uvádějí další lokality ektopické štítné žlázy – intratracheální, v mediastinu, srdci, ascendentní aortě, thymu, jícnu, ale také ve vzdálených podbráničních orgánech: stěně žaludku, pankreatu, duodenu, tenkém střevu, žlučníku, *porta hepatis*, nadledvině, vaječníku, vejcovodu, uteru a vagíně.³ Ektopická štítná žláza v ovariu je známá jako „struma ovarii“, obsahuje velké množství biologicky normální tyreoidální tkáně a je považována za teratom. Struma ovarii tvoří 1 % všech ovariálních nádorů a 2–4 % ovariálních teratomů.¹⁴ Alt a kol. prokázali, že embryogeneze a migrace tkáně štítné žlázy probíhá ve dvou fázích. V první fázi má prekursor štítné žlázy přímý vztah k vývoji srdce, ve druhé fázi tyreoidální migrace sleduje vývoj aorty a krkavic. Abnormální vývoj vaskularizace v této oblasti vede k úplné zástavě migrace štítné žlázy.¹⁵ Maligní transformace ektopické štítné žlázy je výjimečná s incidencí méně než 1 % a podobným rizikem malignity jako u ortotopické štítné žlázy.¹ Dosud bylo v literatuře uvedeno asi 33 případů malignity a nejčastěji šlo o papilární karcinom nebo jeho další histologické podtypy.¹⁶ Byl popsán nález folikulárního¹⁷ a medulárního karcinomu.¹⁸ Závislost na věku není ve výskytu heterotopické tyreoidální tkáně prokázána.^{1,2,4} Nicméně rozdíl mezi pohlavími je zřejmý, s jasnou převahou žen v poměru až 1 : 7,¹ zejména v zátěžovém období ženského života: puberta, těhotenství a menopauza, a také trauma a infekce. Heterotopická tyreoidální tkáň je kvantitativně deficitní, což způsobuje nadměrné zvýšení hladiny tyreotropního hormonu (TSH), které vede k hyperplázii ektopické tkáně a jejímu kompenzačnímu zvětšení.² Linguální ektopie s hypothyreózou zahrnuje jak chirurg-

Obr. 7: Zevní nález na krku, půl roku po operaci



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 8: Pooperační nález, jizva v hypofaryngu za půl roku po operaci (šipka = jizva)



Zdroj obrázku: archiv autora

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

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

(zdroj informací: archiv redakce)

gickou, tak konzervativní léčbu. U pacientů s hypotyreózou je nutná zvýšenou hladinu TSH suprimovat levothyroxinem za účelem korekce hypotyreózy, kontroly velikosti tyreoidální ektopie a lokálních symptomů s růstem souvisejících.^{4,5} Ibrahim a kol. však uvádí, že redukce velikosti tkáně je pomalá nebo jí není dosaženo, a doporučuje podávat levothyroxin i u asymptomatických eutyroidních pacientů jako prevenci hypotyreózy a možné maligní transformace.⁵ Intraorální operační přístup je obvyklý u malých linguálních tyreoidálních ektopií, daný omezeným přístupem k lézi. U velkých tyreoidálních ektopií je jejich expozice dosaženo z přístupu transfaryngeálního či transmandibulárního.^{2,3,4,5} Alternativou chirurgické léčby je ablace radioaktivním jódem nejčastěji izotopem ¹³¹I, zejména u pacientů kontraindikovaných k operaci z důvodů zdravotních či anatomických, anebo operaci odmítajících. Radioablace je kontraindikována u dětí, adolescentů a těhotných žen.^{4,5}

Závěr

Linguální ektopie štítné žlázy je vzácné onemocnění, na které je třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky dysfagie, dysfonie, pocitu cizího tělesa v krku, chronického kašle i obstrukčního syndromu spánkové apnoe. V diferenciální diagnóze tyreoidální ektopie musí být vyloučen nálezk krčních uzlinových metastáz primárního karcinomu štítné žlázy. Nejdůležitějšími faktory při volbě chirurgického přístupu jsou velikost linguální tyreoidální tkáně a klinická symptomatologie.

Literatura

1. Nossios, G., Anagnostis, P., Goulis, D. G. et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol* 165, 3: 375–382, 2011.
2. Toso, A., Colombani, F., Averono, G. et al. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 29, 4: 213–217, 2009.
3. Santangelo, G., Pellino, G., De Falco, N. et al. Prevalence, diagnosis and management of ectopic thyroid glands. *Int J Surg* 28, Supl. 1: S1–S6, 2016.
4. Kumar, L. K., Kurien, N. M., Jacob, M. M. et al. Lingual thyroid. *Ann Maxillofac Surg* 5, 1: 104–107, 2015.
5. Ibrahim, N. A., Fadeyibi, I. O. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones* 10, 4: 261–269, 2011.
6. Abdallah-Mata, M. P., Dubarry, P. H., Pessey, J. J., Caron, P. Lingual thyroid and hyperthyroidism: A new case and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 25, 3: 264–267, 2002.
7. Kamijo, K. Lingual thyroid associated with Graves' disease Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 15, 12: 1407–1408, 2005.
8. De Felice, M., Di Lauro, R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 25, 5: 722–746, 2004.
9. Khamassi, K., Jaafoura, H., Masmoudi, F. et al. Ectopic lingual thyroid. *Case Rep Pediatr* 2015: 252357, 2015.
10. Babademez, M. A., Günbey, E., Acar, B., Günbey, H. P. A rare cause of obstructive sleep apnea syndrome: lingual thyroid. *Sleep Breath* 16, 2: 305–308, 2012.
11. Barnes, T. W., Olsen, K. D., Morgenthaler, T. I. Obstructive lingual thyroid causing sleep apnea: a case report and review of the literature. *Sleep Med* 5, 6: 605–607, 2004.
12. Chandra, R. K., Maddalozzo, J., Kovarik, P. Histological characterization of the thyroglossal tract: implications for surgical management. *Laryngoscope* 111, 6: 1002–1005, 2001.
13. Dufek, Z., Školoudík, L., Čelakovský, P. et al. Ektopická linguální štítná žláza – neobvyklý případ obstrukce polykacích a dýchacích cest a jeho řešení. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 5, 2: 4–7, 2008.
14. Roth, L. M., Miller, A. W., Talerman, A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 27, 4: 496–506, 2008.
15. Alt, B., Elsalini, O. A., Schrupf, P. et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocation. *Development* 133, 19: 3797–3804, 2006.
16. Wang, Y. J., Chu, P. Y., Tai, S. K. Ectopic thyroid papillary carcinoma presenting as bilateral neck masses. *J Chin Med Assoc* 73, 4: 219–221, 2010.
17. Tucci, G., Rulli, F. Follicular carcinoma in ectopic thyroid gland. A case report. *G Chir* 20, 3: 97–99, 1999.
18. Yadav, S., Singh, I., Singh, J., Aggarwal, N. Medullary carcinoma in lingual thyroid. *Singapore Med J* 49, 3: 251–253, 2008.

Redon Henri (1899–1974) – francouzský chirurg. Vystudoval Lycée Gambeta v Cahors, později medicínu v Toulouse a Paříži. Je po něm pojmenován tzv. Redonův drén.

(zdroj informací: archiv redakce)

MUDr. Jindřich Lukáš, CSc.
Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5



Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euvolemickou hyponatremií



Tomáš Brutvan, Jana Ježková

3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Kazuistika popisuje případ paraneoplastického syndromu nepřiměřené sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH) jako symptomu malobuněčného karcinomu plic. Ukazuje diagnostický přístup k pacientovi s hyponatremií a doporučení pro léčbu hyponatremie u SIADH.

Summary

Paraneoplastic SIADH with hypoosmolar euvolemic hyponatremia

The case report describes paraneoplastic syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone as a complication of small cell lung cancer. It shows diagnostic approach to patients with hyponatremia and methods of correcting level of sodium in SIADH.

Brutvan, T., Ježková, J. Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euvolemickou hyponatremií. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 58–61, 2018.

Klíčová slova

- hyponatremie
- hypoosmolalita
- SIADH
- malobuněčný karcinom plic

Keywords

- hyponatremia
- hypoosmolality
- SIADH
- small cell lung carcinoma

Úvod

Hyponatremie, pokles koncentrace Na^+ v séru pod referenční hodnotu (v závislosti na laboratorní metodě 135–137 mmol/l), je častým laboratorním nálezem. Důležité je zhodnocení závažnosti hyponatremie a korelace s dalšími parametry, zejména osmolalitou séra, objemem extracelulární tekutiny a koncentrací Na^+ ve vzorku moči. Jednou z příčin hyponatremie může být syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Podstatou SIADH je neadekvátní sekrece vazopresinu při snížené osmolalitě séra, kdy by měla být normálně sekrece vazopresinu suprimována. Vazopresin vede k reabsorpci vody v ledvinách a zvětšení objemu extracelulární tekutiny, což vede k aktivaci natriurézy a následnému poklesu koncentrace sérového natria. Cílem léčby je odstranit příčinu SIADH, což není vždy možné nebo není příčina známá. Základním terapeutickým opatřením je restrikce tekutin.

Kazuistika

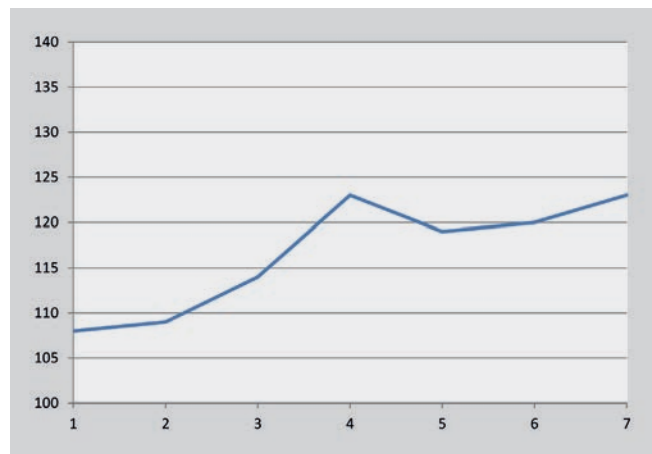
69letá pacientka, dlouholetá kuřačka s asthma bronchiale a s depresivním syndromem, byla v červenci 2017 přijata na spádové interní oddělení pro slabost, nauzeu a zvracení. Laboratorně byla zjištěna těžká hyponatremie (Na 108 mmol/l), hypochloremie (Cl 72 mmol/l), snížená osmolalita séra (S-Osm 263 mmol/kg) a zvýšená koncentrace natria v moči (Na^+ v moči 99 mmol/l).

Vzhledem k těžké symptomatické hyponatremii byla zahájena substituční léčba mírně koncentrovaným roztokem NaCl

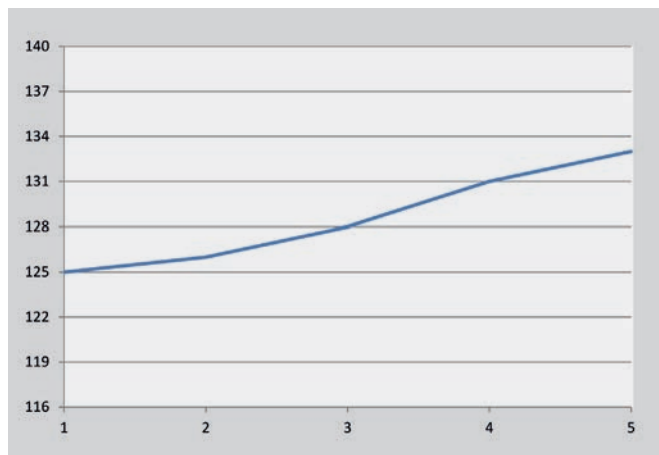
(1,25% roztok). Tato léčba nevedla k úpravě hyponatremie, bylo dosaženo pouze částečné korekce sérového Na^+ (Na 124 mmol/l). Vývoj hladin Na^+ je znázorněn na obr. 1. Stav byl uzáven jako rezistentní hyponatremie a pacientka byla přeložena k dalšímu vyšetření na 3. interní kliniku VFN a 1. LF UK.

Na 3. interní klinice byla při vstupním vyšetření potvrzena hyponatremie (Na 125 mmol/l) a snížená osmolalita séra (S-Osm 269 mmol/kg). Po přijetí byla ihned zahájena restrikce tekutin do 1 000 ml za 24 hodin denně, podávání kapslí s obsahem NaCl (3 g denně) a parenterální substituční léčba hy-

Obr. 1: Vývoj hladin sodíku v průběhu hospitalizace na spádovém interním oddělení (osa x znázorňuje počet dnů hospitalizace, osa y znázorňuje hladinu sodíku v séru v mmol/l, norma 138–145 mmol/l)



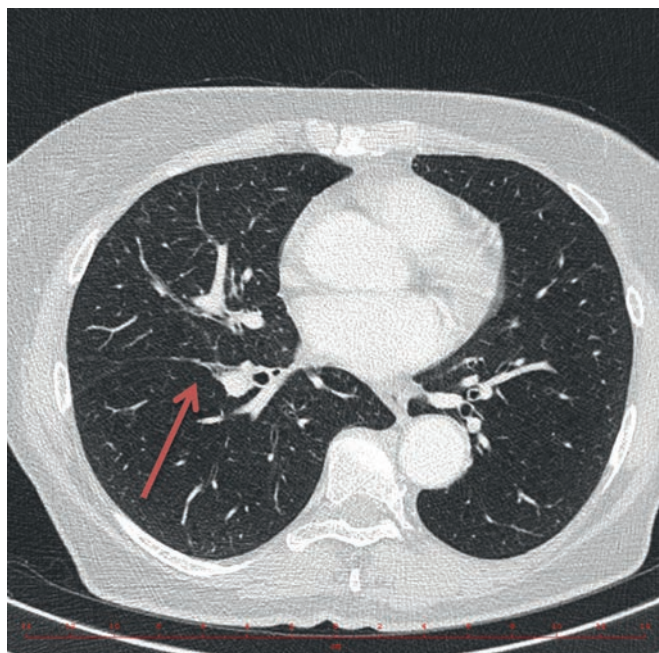
Obr. 2: Vývoj hladin sodíku v průběhu hospitalizace na 3. interní klinice VFN (osa x znázorňuje počet dnů hospitalizace, osa y znázorňuje hladinu sodíku v séru v mmol/l, norma 138–145 mmol/l)



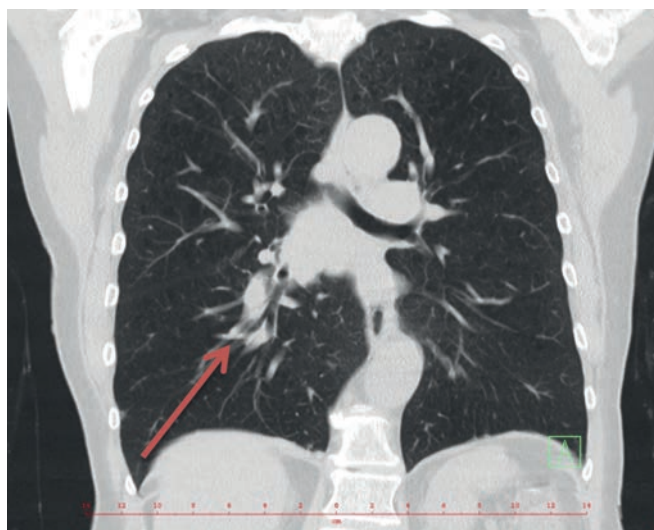
pertonickým roztokem NaCl (1,75% roztok). Při této léčbě došlo k postupnému zvýšení hladin Na⁺ a parenterální léčba byla po třech dnech ukončena (obr. 2).

V diferenciální diagnostice bylo vzhledem k euvolemické hyponatremii pomýšeno na SIADH, hypokortikalismus a hypotyreózu. Endokrinologické vyšetření vyloučilo hypotyreózu (prokázána normální hodnota TSH a FT₄) a hypokortikalismus (hodnota ranního kortizolu >500 nmol/l). S ohledem na anamnestické údaje, klinický stav a nálezy laboratorních vyšetření pacientka splňovala kritéria pro diagnózu SIADH. Příčiny a diagnostická kritéria SIADH jsou uvedeny v tabulce 1 a 2. Antidepressiva typu SSRI bývají popisována jako možná příčina

Obr. 3: CT hrudníku, transverzální rovina (šipka označuje pravostrannou lymfadenopatii a suspektní ložisko v S7 pravého plicního laloku)



Obr. 4: CT hrudníku, frontální rovina (šipka označuje pravostrannou lymfadenopatii a suspektní ložisko v S7 pravého plicního laloku)



SIADH, proto byla po domluvě s psychiatrem změněna léčba citalopramem na léčbu trazodonem, patřícím do 3. generace antidepressiv. Změna antidepressivní medikace neovlivnila hladiny natria. Je známo, že nejčastějším typem SIADH je typ A (tab. 3), pro který je patofyziologicky charakteristická zvýšená sekrece vazopresinu, bez závislosti na osmolalitě séra, v rámci ektopické sekrece tumory. Laboratorní vyšetření vazopresinu ovšem není v ČR rutinně k dispozici. Nejčastějším zdrojem ektopické sekrece vazopresinu je malobuněčný karcinom plic. Vzhledem k anamnéze dlouholetého nikotinismu bylo v rámci dalšího vyšetřovacího postupu provedeno CT vyšetření hrudníku s nálezem pravostranné hilové a mediastinální lymfadenopatie a se suspektním ložiskem v sedmém segmentu pravé plicce (obr. 3 a 4). Následnou bronchoskopií byl biopsicky potvrzen malobuněčný karcinom plic.

Barré Jean Alexandre (1880–1967) – francouzský neurolog. Vystudoval ve svém rodném městě Nantes. V dizertační práci navázal na výzkum J. M. Charcota. V roce 1919 byl jmenován profesorem neurologie ve Štrasburku. Publikoval více než 800 vědeckých prací. Při službě v neurologické jednotce armády za 1. světové války se seznámil s Guillaínem, se kterým později trvale spolupracoval. Související eponyma: Guillain-Barré syndrom (akutní, progresivní neuropatie, charakterizovaná slabostí, parestéziemi a hyporeflexií), Barré-Masson syndrom, Barré-Liéou syndrom a další.

(zdroj informací: archiv redakce)

Guillan Georges Charles (1876–1961) – francouzský neurolog. Doktorát získal v roce 1902 v Paříži, osm let poté habilitoval. Po válce pracoval v Hôpital Charité, v roce 1923 se stal profesorem ve slavném Hôpital de la Salpêtrière v Paříži, kde působil až do odchodu do důchodu. Je autorem velkého množství odborných prací, získal mnohá ocenění. Byl členem francouzské, americké a japonské akademie věd. Jeho jméno nalézáme v mnoha eponymech – např. Guillain-Barré syndrom.

(zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 1: Příčiny SIADH

postižení CNS	nádory	plicní onemocnění	léky	ostatní
CMP	malobuněčný karcinom plic	plicní infekce	antiepileptika	idiopatický
hemoragie		cystická fibróza	antidepresiva (především SSRI)	přechodný (nauzea, bolest, stres)
infekce	mezoteliom	<i>status asthmaticus</i>	antipsychotika	hereditární
traumata	karcinomy hlavy a krku	akutní respirační selhání	anestetika	spojený s vyšší fyzickou aktivitou
nádory	olfaktoriální neuroblastom	pneumotorax	chemoterapeutika (cyclofosfamid, ifosfamid, vincristin)	
<i>sclerosis multiplex</i>	mimoplicní malobuněčné karcinomy		analoga vazopresinu	
psychózy			„extáze“	
operace				
Guillain-Barré syndrom				

Tab. 2: Diagnostická kritéria SIADH

hypoosmolalita séra <275 mmol/kg
osmolalita moči >100 mmol/kg
klinicky euvolemie
koncentrace Na ⁺ v moči >30 mmol/l
normální funkce štítné žlázy a nadledvin
neužívání diuretik

Stav byl zhodnocen jako paraneoplastický SIADH s euvolemickou hypoosmolární hyponatremií při malobuněčném karcinomu plic a po prezentaci na mezioborovém semináři byla pacientka předána do péče onkologů. Z naší kliniky byla pacientka propuštěna na počátku srpna 2017 s doporučením restrikce tekutin a podávání kapslí s NaCl a nutností pravidelných kontrol mineralogramu. Během kontrol nebyla zjištěna recidiva těžké hyponatremie. Stav pacientky se však po propuštění z hospitalizace zhoršoval a vyžádal si opětovnou hospitalizaci na spádovém interním oddělení. Onkologové bylo vzhledem k výraznému a rychlému zhoršení celkového stavu rozhodnuto o paliativní léčbě. Pacientka zemřela v září 2017.

Diskuse

V kazuistice je prezentován paraneoplastický SIADH s euvolemickou hypoosmolární hyponatremií při malobuněčném karcinomu plic. K stanovení diagnózy SIADH je nutné splnit diagnostická kritéria. Léčba SIADH spočívá v odstranění příčiny, pokud je to možné a pokud je známa. V terapii hyponatremie je základním opatřením restrikce tekutin (do 800–1 200 ml/den), dále substituční léčba (NaCl v kapslích, hypertonické roztoky NaCl) a/nebo perorální podání ury. Další léčebnou možností SIADH jsou vaptany – antagonisté vazopresinu (vazopresin = ADH) na V2 receptoru ve sběrném kanálku ledvin. Terapie vaptany je finančně nákladná a vyžaduje schválení na mimořádný dovoz. Pro léčbu je nutné rozlišit akutní hyponatremii, vzniklou do 48 hodin, a hyponatremii chronickou, vznikající delší dobu. Pokud doba trvání hyponatremie není známa, pak k ní přistupujeme jako k hyponatremii chronické. Při rychlé korekci chronické hyponatremie hrozí osmotický demyelizační syndrom, proto je nutná pozvolná korekce, nárůst natremie nemá přesáhnout 8 mmol/l za den.

Malobuněčný karcinom plic tvoří 10–15 % všech plicních karcinomů, vyskytuje se téměř výhradně u kuřáků. Hyponatremie se vyskytuje u 25 % pacientů s malobuněčným karcinodem, z toho je v 60 % příčinou paraneoplastická produkce vazopresinu. Onemocnění je spojeno s vysokou mortalitou a přítomnost hyponatremie je negativním prognostickým faktorem.

Tab. 3: Klasifikace SIADH

charakteristika	incidence
typ A výrazně zvýšená hladina ADH nezávislá na osmolalitě séra, typická ektopická sekrece, nejčastěji u bronchogenního karcinomu	60–70 %
typ B abnormálně nízký osmotický práh pro vylučování ADH, zachována závislost vylučování na osmolalitě, porucha osmostatu v hypotalamu či hypofýze	20–40 %
typ C hladiny ADH jsou trvale ve fyziologickém rozmezí, bez reakce na změny osmolality séra, někdy ve spojení s ektopickou sekrecí ADH	vzácný
typ D normální osmoregulace, aktivační mutace genu pro V2 receptor	vzácný
typ E pokles ADH při zvýšené koncentraci sodíku po podání hypertonického solného roztoku, hypotetizuje se o zapojení baroreceptorů, které přes normovolemii signalizují i minimální snížení objemu nebo tlaku krve, což vede ke zvýšení hladiny ADH a naopak	vzácný

Závěr

Pro SIADH je charakteristická euvolemická hypotonická hyponatremie s nesuprimovanou koncentrací Na^+ v moči (tj. >30 mmol/l). Jednou z příčin je paraneoplastická produkce tumory, nejčastější nádorovou etiologií SIADH je malobuněčný karcinom plic.

Literatura

1. Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 2011.
2. Marek, J., Hána, V. et al. Endokrinologie. Praha: Galén, 2017.
3. Hána, V. Endokrinologie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2014.
4. Jiskra, J. Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. Interní Med 14, 8–9: 312–317, 2012.
5. Grohé, C., Berardi, R., Burst, V. Hyponatremia – SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. Crit Rev Oncol Hematol 96, 1: 1–8, 2015.
6. Iyer, P., Ibrahim, M., Siddiqui, W., Dirweesh, A. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) as an initial presenting sign of non small cell lung cancer–case report and literature review. Respir Med Case Rep 22: 164–167, 2017.

MUDr. Tomáš Brutvan

3. interní klinika 1. LF UK a VFN

U nemocnice 1

128 08 Praha 2

e-mail: tomas.brutvan@vfn.cz



upoutávka

Rány a defekty

9.–10. května 2019

Hotel Vitality, Vendryně

Konference s mezinárodní účastí o hojení chronických ran, kožních defektů a reparaci tkání

Odborný program:

- Neantibiotická antimikrobiální terapie infekce
- Nehojící se rány v dětském věku
- Spolupráce pacienta na léčbě rány – faktory ovlivňující compliance a adherenci
- Ekonomika léčby ran – pohledy makro a mikroekonomické
- Nové trendy v lokální terapii ulcerací
- Aktualizace standardů péče o pacienta s nehojící ránou
- Poziční dokumenty EWMA (s participací lektorů EWMA)
- Infekce v místě chirurgického výkonu
- Atypické nehojící se rány
- Pokročilé technologie v terapii ran

Organizační výbor:

MUDr. Jan Stryja, Ph.D. – prezident kongresu
doc. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.

Informace:

www.rande2019.cz



Odešla další osobnost české endokrinologie – prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc. (28. 9. 1936 – 27. 6. 2018)

Začátek druhé poloviny minulého století byl svědkem velkých objevů o hormonech a o onemocněních žláz s vnitřní sekrecí. To přivedlo k endokrinologii řadu vynikajících osobností, přestože tato medicínská disciplína se u nás netěšila oficiální podporou, ba dokonce byla oficiální ideologií zahrnována mezi buržoazní pavědy. Tato skupina pionýrů české endokrinologie nyní odchází, jak nám to potvrzuje řada úmrtí v období na přelomu roku 2017/18: prof. Rajko Doleček, prof. Olga Hníková, prim. Alexander Kreze nebo doc. Jana Musilová. Koncem června se, bohužel, k této skupině odcházejících osobností připojil i prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Václav Zamrazil se narodil v Praze, absolvoval břevnovské gymnázium a vystudoval medicínu na Fakultě všeobecného lékařství UK. Studium ukončil promoci v r. 1960 a po promoci nastoupil jako sekundář v písecké nemocnici. V Písku se cítil velice dobře, líbila se mu úroveň medicínské práce i vstřícnost tamějších kolegů, kulturní tradice města i výjimečnost jeho okolí, která vyhovovala jeho náklonnosti k turistice. Přesto po pěti letech z Písku odešel do Prahy, kde se mu otvírala cesta k nukleární medicíně, v té době zcela novému oboru medicíny.

Doc. MUDr. Karel Šilink, DrSc. jako asistent u prof. Pelnáře se ještě před válkou zaměřil na endokrinologii a po různých peripetiích se mu podařilo založit k 1. 1. 1957 Výzkumný ústav endokrinologický. Šilink měl velmi široký okruh zájmů, vedle onemocnění štítné žlázy a deficitu jodu ho zaujala kybernetika, využití radioizotopů v lékařství a později i srovnávací endokrinologie. Aby realizoval své zkušenosti s využitím radiojodu v diagnostice a terapii tyreopatií, potřeboval lůžkovou základnu, a té se mu v klášteře Voršilek na Národní třídě, kde ústav sídlil, nedostávalo. Proto v roce 1958 vyjednal s vedením nemocnice v Motole založení lůžkového radioizotopového oddělení v jednom z pavilonů areálu nemocnice. Toto oddělení se velice osvědčilo v zavádění využití radioizotopů a stalo se tak modelem pro pozdější zřízení oddělení nebo klinik nukleární medicíny v celém Československu. Samo se rozrůstalo a přitahovalo mladé a perspektivní lékaře, z nichž si Šilink pečlivě vybíral. Jedním z úspěšných adeptů byl i MUDr. Václav Zamrazil, kterého Šilink získal pro své radioizotopové oddělení v roce 1964.

V době příchodu dr. Zamrazila mělo toto oddělení za sebou již 7 let existence a bylo v něm soustředěno několik vynikajících mladých lékařů (Jaroslav Blahoš, Jan Němec, Stanislav Váňa, Marta Neradilová, Luboš Valenta, Evžen Strouhal, Radmil Höschl a další) a bylo naplněno tvůrčím elánem, se kterým byly uskutečňovány některé Šilinkovy vize. Velkým přínosem byla možnost rozšířit diagnostické i léčebné možnosti v tyreologii použitím radiojodu v době, kdy klasické přístupy disponovaly jen malým souborem vhodných prostředků. V tomto



inspirativním prostředí se Václav Zamrazil zapojil do výzkumné činnosti v oblasti diagnostiky a léčby tyreopatií a do práce na vypracování komplexních postupů v tomto oboru. Zařazen byl také do vědecké přípravy s tématem vztahů štítné žlázy a sacharidového metabolismu a kandidátskou práci obhájil v roce 1972. Aktivně se zúčastnil diagnostiky a léčby karcinomu štítné žlázy a jeho účast na tomto projektu byla později (1985) oceněna Státní cenou. Své praktické zkušenosti Václav Zamrazil nenabyl pouze v tyreologii, ale při svých ambulantních službách v ústavu na Národní třídě se setkával s problematikou celé endokrinologie.

V roce 1968 v době pražského jara se projevily důsledky těžkého kuřáctví docenta Šilinka na jeho zdraví, podrobil se operaci a po delším pobytu ve Švýcarsku si jeho nemoc vyžádala trvalý pobyt na lůžku na jeho motolském radioizotopovém oddělení ústavu. V roce 1973 Šilink skonal. Dlouhá nemoc a úmrtí zakladatele ústavu spolu s důsledky sovětské okupace a následné normalizace měly na ústav neblahý účinek zejména v personálním obsazení, které bylo postiženo úmrtími, emigrací a kádrovými důsledky postojů z doby pražského jara u velké většiny zaměstnanců (počet zbylých straníků nestačil ani na utvoření základní organizace). Pod vedením těžce nemocného zastupujícího ředitele dr. Pečeného ústav hledal ztracené perspektivy a novější zaměření ústavu. Nakonec v roce 1983 zejména zásluhou prof. Jaroslava Rybky a ve shodě s Ministerstvem zdravotnictví byl přijat program klinické péče a výzkumu v oblasti endokrinologie a metabolických onemocnění, zejména diabetu. Pro realizaci těchto záměrů vedení ústavu vybralo jistě jako nevhodnějšího adepta MUDr. Václava Zamra-

zila, CSc. V roce 1983 po úmrtí MUDr. Pečeného byl proto z Radioizotopového oddělení Výzkumného ústavu endokrinologického v motolské nemocnici povolán na hlavní pracoviště ústavu na Národní třídě, aby jako vedoucí klinického oddělení ústavu převzal reorganizaci klinického provozu i výzkumu. Oddělení vedl až do roku 2004. Ve funkci vedoucího lékaře a zástupce ředitele se pak Václav Zamrazil stal oporou ústavu na více než třetinu století.

V 90. letech se Václav Zamrazil zasloužil o renesanci epidemiologického terénního průzkumu výskytu tyreopatií a jodového deficitu u nás a navázal tak na průkopnickou práci zakladatele ústavu doc. Šilinka. V souvislosti s řešením jodového deficitu se zabýval i interdisciplinární koordinací této problematiky jako člen Národní komise pro řešení jodového deficitu a jako zástupce ČR v Evropské komisi ICCIDD (Mezinárodní rady pro sanaci chorob z jodového deficitu). Podílel se organizačně, prakticky i interpretačně na akci Thyromobil, která pro řešení epidemiologie jodového deficitu proběhla v Evropě. Zajímal se také intenzivně o záněty štítné žlázy a o autoimunně podmíněné tyreopatie. Je autorem a spoluautorem více než 450 publikací (z toho kolem dvou set odborných prací uváděných na PubMed, h-index 11 podle Web of Science) a mnoha přednášek a několika monografií. V roce 1989 obhájil doktorskou dizertační práci na téma jodového deficitu, v roce 1993 byl habilitován na 2. LF UK v Praze a v roce 1997 byl jmenován profesorem vnitřního lékařství. Přednášel nejen na 2. LF UK, ale také na LF UK v Plzni a na Jihočeské univerzitě v Budějovicích.

V roce 1999 byla na návrh ředitele IPVZ zřízena v Endokrinologickém ústavu subkatedra endokrinologie IPVZ a jejím

vedením byl pověřen prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc. V této funkci a jako předseda atestační komise pro endokrinologii byl garantem kvality vzdělávání a úrovně lékařské péče v tomto oboru pro celou jednu generaci endokrinologů.

Vědecké práce prof. Zamrazila byly oceněny třikrát cenami České endokrinologické a diabetologické společnosti, cenou České lékařské společnosti JEP a Státní cenou v roce 1985. Byl členem výboru České endokrinologické společnosti, v několika obdobích jako místopředseda, byl i členem výboru České diabetologické společnosti.

Prof. Zamrazil byl výtečným klinikem a v této činnosti mu pomáhala nejen dlouholetá zkušenost, ale i obdivuhodná diagnostická intuice. Byl výborným endokrinologem, ale měl i rozsáhlé encyklopedické znalosti v oblasti celé medicíny. To mu umožnilo, aby spolu s prof. J. Blahošem vydali, kromě dalších, monografii mapující průniky endokrinologie do ostatních oborů lékařství (J. Blahoš a V. Zamrazil: Endokrinologie – interdisciplinární obor. Triton, Praha, 2006). Vynikal také mimořádnou orientací v umění výtvarném i múzickém. Zcela unikátní byla jeho paměť, což se nejpřesvědčivěji projevovalo ve schopnosti téměř nedotčené věkem po mnoho hodin bez paměťového škobrtnutí procítěně recitovat díla z české poezie.

Odchod prof. MUDr. Václava Zamrazila, DrSc. je ztrátou pro českou medicínu, jak pro praxi, tak pro vědu a výzkum, i pro jeho pacienty, o které se pečlivě staral do konce svých sil.

Čest jeho památce.

Luboslav Stárka