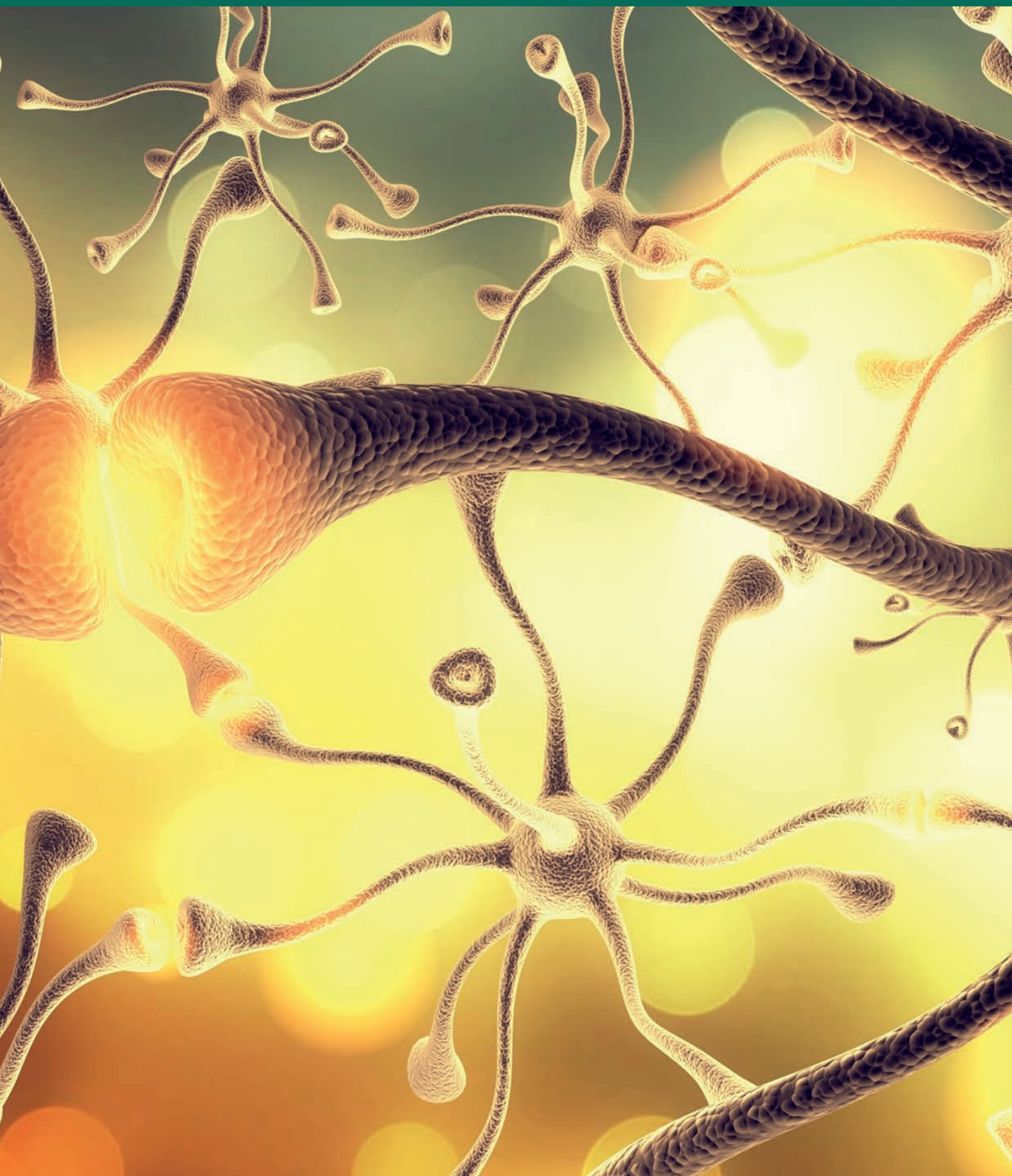




KAZUISTIKY v diabetologii

1 | 20
21
ROČNÍK 19



Jaká je naše budoucnost?

Naše!

Ročně umírá v ČR okolo 100 000 osob. 42,3 % úmrtí je způsobeno srdečními onemocněními, včetně cerebrovaskulárních. 24,2 % pak zhoubnými novotvarami. Všechna respirační onemocnění jsou příčinou úmrtí v 5,2 % případů a diabetes mellitus pak 3,4 % případů (data pocházejí ze zdrojů ÚZIS z roku 2015, ale v letech se nijak zásadně nemění).¹ Přibližně 1 400 osob spáchá každý rok sebevraždu.⁶

Je zjevné, že statistiky nám ukazují jen malý kousek pravdy a oprávněně můžeme namítnout mnohá ale. Jedním z nich by mohlo být například velmi nízké procento úmrtí na diabetes. Kouzlo je v tomto případě (jako tak často) skryto v detailu, který zná každý diabetolog a internista – diabetičtí pacienti umírají z velké většiny na kardiovaskulární onemocnění a jsou tak započtení v kolonce první. Všichni odborníci vědí, že v případě diabetes mellitus 2. typu (který má devět z deseti pacientů s diabetem) je v základu nemoci krom nezbytné genetické predispozice především obezita a nezdravý životní styl. Ten vede k syndromu označovanému postaru jako syndrom X, nově jako syndrom metabolický.

Pacienta s metabolickým syndromem zná ze své ambulance nejen diabetolog, ale v podstatě lékař každé specializace. Obezita je totiž spojena s více než **200 dalšími onemocněními**, pro které (s větší či menší pravděpodobností) znamená zvýšené riziko.² Zkušený internista se podívá na obézního pacienta a ve většině případů správně odhadne, že nemocný bude mít také zvýšený krevní tlak, dyslipidemii a v budoucnu také možná diabetes mellitus 2. typu. (Pouze v případě 2–4 % obézních osob nenajdeme žádnou metabolickou odchylku a hovoříme o nich jako o „metabolicky zdravých“). Ale i z tohoto nevelkého množství bude do čtyř let detekována nějaká metabolická porucha u 50 % z nich.)

V roce 2017 bylo v ČR 936 124 pacientů s diabetem (**tedy téměř každý desátý obyvatel této země**), z toho jen 6,8 % činil diabetes mellitus 1. typu (kdy autoimunitní proces zničí inzulinotvorné Langerhansovy ostrůvky pankreatu), zbytek pacientů byli nemocní s diabetem 2. typu (84 %) a poruchou glukózové tolerance.⁴

Cigaretový kouř v sobě obsahuje více než 8 000 různých chemických látek. Za 25 let mé práce ve zdravotnictví jsem měl možnost se účastnit kolem dvou set domácích i zahraničních konferencí. Přečetl jsem tisíce odborných statí. Nevzpomínám si na jediný obor, kde by specialisté neoznačovali kouření tabáku za rizikový faktor – od gynekologie přes hojení ran a onkologii po kardiovaskulární choroby... Tristní vliv můžeme pozorovat třeba v případě chronické obstrukční plicní nemoci, u které platí (poté co jsme opustili otevřená ohniště uvnitř našich obydlí), že ne každý kuřák ji dostane, ale prakticky každý pacient s CHOPN je kuřák nebo exkuřák. Prevalence CHOPN činí v ČR 25,4 osob/1 000 obyvatel, tj. celkem 228 859 (diagnostikovaných!) pacientů. O vazbě nej-různějších typů plicních karcinomů na kouření ani nemluvě.

Mohl bych pokračovat stále dál výčtem řady faktů z mnoha medicínských oborů. Nicméně laskavý čtenář již určitě tuší, kam mířím namátkovým výčtem. **Naše společnost čelí epidemii gigantických rozměrů.** Tou epidemií je nezdravý životní styl a civilizační choroby. Jsme tlustí, jíme nezdravé věci, neuvěřitelně málo se pohybujeme, špatně spíme a čelíme chronickému stresu.

Příčin tohoto stavu je mnoho. Každý z nás by jistě dokázal vyjmenovat řadu z nich. Docela jistě by se lišily v závislosti na úhlu pohledu. Někdo by příčinu hledal v kapitalismu, někdo jiný v naší nepokoře a chamtivosti, pohodlnosti a nevědomosti, jiný v neschopnosti čelit svobodě a s ní spojené odpovědnosti za své zdraví. To často slyším od kolegů lékařů – pacient očekává pilulku, která vyřeší jeho problémy. A odmítá přijmout skutečnost, že lékař je jen pomocník a rádce, že tím kouzelníkem, který zaceluje otevřené rány a hojí nemoci, je tělo samo.

Ještě v první polovině minulého století byly nejčastější příčinou úmrtí u nás infekční a parazitární nemoci (více než 21 %), následované nemocemi dýchacího ústrojí (13,3 %) a nemocemi nervového ústrojí.⁵

Za 25 let mé činnosti ve zdravotnictví jsem neztratil úžas nad možnostmi, které současná medicína má. Naše lékařská věda a praxe ušla obrovský kus cesty, přinesla antibiotika, neuvěřitelně precizní diagnostické metody i fascinující operační i terapeutické postupy a pomohla prodloužit průměrnou délku lidského života.

Takže v současné době neumíráme ve své většině na infekční choroby, ale na choroby označované jako civilizační. Na choroby, na jejichž rozvoji má naše chování lví podíl a jež jsou v mnoha případech preventabilní částečně nebo zcela. Poznání a přijetí tohoto faktu námi samotnými je nutným předpokladem k tomu, abychom mohli změnit svou perspektivu, svou budoucnost.

Karel Vízner
šéfredaktor

Literatura

1. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled mortalitních dat ČR z listu o prohlídce zemřelého 2004–2015. (online: www.uzis.cz)
2. Danzig, V. Včasná léčba obezity. Přednáška v sekci: Neřesti a kardiovaskulární prevence. 46. angiologické dny s mezinárodní účastí, 25.–27. 2. 2021, online. (online: www.angiodyn.cz)
3. Výskyt CHOPN (J40–44, J47). Statistické výstupy za rok 2017. ÚZIS. (online: www.uzis.cz)
4. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. NZIS REPORT č. K/1 (08/2028) (online: www.uzis.cz)
5. Skalák, Z. Úmrtnost v českých zemích v letech 1920–1937 s důrazem na vybrané infekční choroby. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta, UK, Praha. 2013.
6. Sebevraždy. Český statistický úřad. (online: https://www.czso.cz/csu/czso/sebevrazdy_zaj) [cit. 28. 2. 2021]



Obsah

Editorial

Jaká je naše budoucnost? Naše!

What is the future? Ours! 1

Zdeněk Jankovec

Když dva dělají totéž, nestojí je to vždy totéž...

**When two people do the same thing, it does not always
cost the same... 8**

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

**Ertugliflozin – nový inhibitor SGLT2 receptorů v léčbě
diabetes mellitus – 2. část**

Výsledky studií VERTIS SITA, VERTIS SITA 2 a VERTIS SU

**Ertugliflozin – a new SGLT2 receptor inhibitor in
the treatment of diabetes mellitus – part 2**

**Results of VERTIS SITA, VERTIS SITA 2
and VERTIS SU studies 11**

Anotace / Annotation

Otomar Kittnar a kolektiv

Přehled lékařské fyziologie 14

Jana Pecová

**Využití inzulinu Toujeo u seniora s diabetes mellitus
2. typu s diabetickým onemocněním ledvin**

**Insulin Toujeo in a senior patient with type 2 diabetes
mellitus and diabetic kidney disease 15**

Linda Buková

Deintenzifikácia ako efektívna správna voľba

Deintensification as the effective right choice 19

Zpráva / Report

Nové parametry kompenzace diabetu

New parameters of diabetes control 23

Oznámení / Announcement

Semináře edukačního projektu DIAPRO

Educational project DIAPRO seminars	25
--	-----------

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Control-IQ a hybridní uzavřená smyčka – opět o krok dále

Výsledky klinické studie

Control-IQ and hybrid closed loop – one step further

Results of a clinical study	27
--	-----------

Zpráva / Report

Konference o hojení ran představila nová IWGDF guidelines

prevence a péče o diabetickou nohu

The Wound Healing Conference introduced new IWGDF

guidelines for prevention and care of diabetic foot	28
--	-----------

Zpráva / Report

Covid-19 a syndrom diabetické nohy

Covid-19 and diabetic foot syndrome	32
--	-----------

Anotace / Annotation

**Miloš Táborský, Josef Kautzner, Aleš Linhart, Robert Hatala, Eva Gonçalvesová,
Peter Hlivák a kolektiv**

Kardiologie	33
--------------------------	-----------

Pavel Tománek

**Záhada intermitentních nočních hypoglykemií u recentního diabetika 2. typu na kombinované
terapii PAD (metformin, vildagliptin a repaglinid)**

**The mystery of intermittent nocturnal hypoglycaemia in a recent type 2 diabetic on PAD
combination therapy (metformin, vildagliptin and repaglinide)**

35

Zpráva / Report

Karel Vízner

Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe

What you can do for your elderly patients and what you can do for yourself	38
---	-----------

Katarína Halčíková

Příznivý renoprotektivní účinek při terapii diabetu GLP-1 analogem – semaglutidem

Beneficial renoprotective effect of a GLP-1 analogue (semaglutide) in diabetes treatment	42
---	-----------

Jiří Hradec, Barbora Doležalová

Jak si zničit život – kazuistika

How to ruin your life – a case report 44

Karolína Hlavatá

Znamé i méné známé směry ve výživě 48

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

Charles Herbert Best 50

Oznámení / Announcement

Zemřel významný slovenský diabetolog, MUDr. Jaroslav Fábry

MUDr. Jaroslav Fábry, the eminent Slovak diabetologist, has died 51

Endokrinologie / Endocrinology

Petra Němčíková, Vojtěch Kratochvíl

Od námahové dušnosti přes ložiskový proces plic ke karcinomu štítné žlázy

From exertional dyspnoea through the focal pulmonary process to thyroid cancer 52

Když dva dělají totéž, nestojí je to vždy totéž ...

Zdeněk Jankovec

Interní a diabetologická ordinace, DIALINE s.r.o., Plzeň

Souhrn

Za poslední roky se moderní léčba diabetu agonisty GLP-1 receptorů stala součástí naší běžné léčby, v doporučeních odborných společností stojí na předních místech. Přesto v reálné praxi její zastoupení tomu neodpovídá. Jednou z překážek širšího využití mohou být i finanční okolnosti. Na dvou kazuistikách pacientů léčených kombinací dulaglutidu a bazálního inzulínu chci demonstrovat rozdíly v úhradách i paradox, kdy pacient léčený v souladu s doporučeními léčby je v konečném výsledku zatížen vyšší finanční spoluúčastí.

Summary

When two people do the same thing, it does not always cost the same...

Over the last years, the modern therapy of diabetes using GLP-1 receptor agonists has become a part of our treatment routine. However, despite standing in the forefront of the medical societies' guidelines, it is not so widely used in daily practice. One of the main obstacles for wider use of this treatment can be financial. The presented case reports give two examples of patients treated with a combination of dulaglutide and basal insulin. These examples demonstrate the differences in insurance coverage as well as the paradox that a patient treated according to the treatment guidelines is ultimately burdened with a higher financial participation.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- dulaglutid
- Trulicity
- inzulinoterapie
- úhrada léčby

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- dulaglutide
- Trulicity
- insulin therapy
- insurance coverage

Úvod

V poslední době vidíme inkretiny (GLP-1RA) na předních místech všech možných doporučení v léčbě diabetu a stále další a další studie nás přesvědčují o jejich prospěšnosti (i bezpečnosti). Zatím tomu ale naše běžná praxe a počty léčených pacientů příliš neodpovídají. Existuje více důvodů, proč léčba GLP-1 agonisty není zatím tolik rozšířená, a ty ekonomické patří často k zásadním. Na jedné straně lékaři zvažují dopady základní a zvýšené úhrady na své „limity“, v druhé linii bojují s nechutí pacientů investovat do své léčby (doplatků za léky při základní úhradě).

Kazuistika 1

Pacientka narozená 1957, diabetes mellitus 2. typu od roku 2008, z komplikací diabetu jen neproliferativní diabetická retinopatie. Dále je přítomna obezita, metabolický syndrom, hyperlipidemie, arteriální hypertenze, hypotyreóza, chronická žilní insuficience dolních končetin (léčena rosuvastatinem – Rosucard, levothyroxinem – Letrox, telmisartanem – Tezeo). V minulosti dobrý efekt antiobezitické terapie (orlistat – Xenical). Do února 2018 byla pacientka léčena kombinací metformin + DPP4 inhibitor, pro zhoršení kompenzace převedena na léčbu metformin 2 × 1 000 mg + dulaglutid (Trulicity) 1,5 mg s.c. 1 × týdně (HbA_{1c} 63 mmol/mol, BMI 31,8 kg/m²). Pacientka

léčbu dobře tolerovala, během šesti měsíců došlo ke zlepšení kompenzace diabetu i redukci hmotnosti (HbA_{1c} 49 mmol/mol, BMI 28,4 kg/m²), v dalším průběhu byly tyto parametry stabilní. Na přelomu roku 2019 a 2020 došlo postupně ke zhoršení zejména ranních glykemií nalačno i celkové kompenzace (HbA_{1c} 60 mmol/mol, BMI 29,7 kg/m²), v dubnu 2020 byla zahájena léčba inzulínem spolu se zavedenou léčbou (glargin 300 U/ml – Toujeo 12 jednotek s.c. 1 × denně). Po titraci dávek inzulínu pacientka nyní aplikuje 22 jednotek 1 × denně s metforminem 1 000 mg 2 × denně a Trulicity 1,5 mg s.c. 1 × týdně. Spolu se zpřísněním režimových opatření se podařilo opět dosáhnout optimální kompenzace bez častějších hypoglykemií nebo sklonu k nárůstu hmotnosti (HbA_{1c} 53 a 49 mmol/mol, BMI 28,6 kg/m²).

Kazuistika 2

Pacientka narozená 1962, diabetes mellitus 2. typu od roku 2008, bez komplikací diabetu. Dále nadváha, hyperlipidemie, arteriální hypertenze, hypotyreóza, depresivní syndrom (léčena rosuvastatinem – Rosucard, levothyroxinem – Euthyrox, tran-dolaprilem – Gopten, verapamilem – Verogalid ER, amlodipinem – Apo-amlo a rilmenidinem – Rilmenidin). Do října 2018 byla pacientka v péči internisty, léčena kombinací metformin + inzulín lispro – Humalog Mix25 18-0-14 jednotek s.c., se sklonem k častějším hypoglykemiím zejména vlivem fyzické

aktivity a dietních chyb (HbA_{1c} 79 mmol/mol, BMI 27,4 kg/m²). Pacientka byla po převzetí do péče reedukována a převedena na léčbu metformínem 1 000 mg 2× denně + Toujeo 22 jednotek s.c. 1× denně. Současně byla informována o možnosti léčby inkretiny. Dávka inzulínu byla postupně navýšena na 32 jednotek s.c., v únoru 2019 byla přidána léčba Trulicity 1,5 mg s.c. 1× týdně. Pacientka léčbu velmi dobře tolerovala, během pěti měsíců došlo ke zlepšení kompenzace diabetu i redukci hmotnosti o 7,4 kg a dávky inzulínu na 26 jednotek (HbA_{1c} 64 mmol/mol, BMI 24,7 kg/m²), v dalším průběhu došlo k dalšímu zlepšení (HbA_{1c} 53 mmol/mol, BMI 22,6 kg/m²) při dávce inzulínu 22 jednotek. V současnosti trvá stabilní hmotnost i kompenzace bez častějších hypoglykemií (HbA_{1c} 55..52 mmol/mol, BMI 22,4..22,8 kg/m²).

Diskuse

Výše uvedené případy se liší velmi málo. Jedná se o pacientky podobného věku, trvání diabetu, dalších přidružených onemocnění, jsou ve výsledku léčeny stejnou terapií i s podobnou výslednou kompenzací. U obou patientek byla léčba dobře snášena, bez nežádoucích účinků, s výborným efektem na zlepšení kompenzace a redukci hmotnosti, obě jsou velmi motivované a o léčbu stojí i v případě finanční spoluúčasti. Přesto, při striktním výkladu omezení úhrady (obr. 1), má na plnou/zvýšenou úhradu dulaglutidu zdravotní pojišťovnou nárok jen pacientka, které byla léčba dulaglutidem nabídnuta až dlouho po zahájení (a hlavně až po selhání) inzulínové léčby. Pacient léčený dle doporučení odborných společností (obr. 2) nejdříve metformínem, dulaglutidem a až nakonec bazálním inzulínem má smůlu.

V úhradových podmínkách pro inkretiny (a nejen pro ně) je řada omezení odporujících současnému stavu poznání, doporučení odborných společností i zdravému rozumu. Pomineme-li nelogickou hranici glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol, minimální dávku inzulínu 20 jednotek a absenci dalšího často používaného bazálního inzulínu (degludek), nedává smysl podmínit zvýšenou úhradu dulaglutidu v kombinaci

s bazálním inzulínem jen pro pacienty nejdříve léčené inzulínem – viz obr. 1.

Byl bych nerad, aby můj příspěvek vyzněl, že jsem „odmítám“ spoluúčasti pacientů na léčbě a bez zvýšené úhrady k léčbě nepřistupuji. Naopak se snažím indikovaným pacientům nabídnout přípravky ze skupiny agonistů GLP-1 receptorů co nejdříve a přesvědčit je o smyslu případného doplatku – mohu tak využít tuto terapii u výrazně většího množství svých pacientů, než kdybych čekal na splnění podmínek pro zvýšenou úhradu (osobně si myslím, že např. BMI 35 kg/m² překračuje méně než 20–25 % pacientů s diabetem 2. typu).

Má zkušenost také ukazuje, že pacienti se spoluúčastí na léčbě lépe spolupracují, snáze překonají fázi vyššího výskytu nežádoucích účinků (zejména gastrointestinálních) na počátku léčby, jsou ochotnější k úpravě diety a životosprávy a zejména neukončují terapii bez závažných důvodů. Na druhou stranu to neznamená, aby spolupracující pacient s nárokem na zvýšenou úhradu léku jej musel zbytečně doplácet.

Velkou roli hraje motivace a přesvědčení pacienta, že má opravdu kvalitní (pro něj nejlepší) léčbu. Pacienti podobně informují o výhodách (velký hypoglykemizující efekt, vliv na redukci hmotnosti, kardiovaskulární i renální protektivita, jednoduchost aplikace, podání 1× týdně), otevřeně je ale upozorním i na případná negativa (možné nežádoucí účinky, injekční aplikace, doplatky při základní úhradě). Ohledně úhrady je důležité zdůraznit limity na maximální roční doplatek – pro většinu motivovaných a pracujících pacientů je částka 5 000 Kč/rok za moderní léčbu akceptovatelná (samozřejmě v kontextu všech výhod, které jim léčba může přinést), ani pro pacienty nad 65 a 70 let nejsou maximální částky 1 000 nebo 500 Kč/rok omezující. Při rozhodování o další léčbě je pro pacienta také velmi důležité srovnání s jinými alternativami léčby (např. Trulicity vs. bazální inzulín se všemi riziky – hypoglykemie, aplikace 1× denně, častější selfmonitoring, nárůst hmotnosti...). Velká část pacientů si potřebuje vše v klidu promyslet nebo se poradit se svými blízkými a dopřát jim dostatečný čas (většinou do další kontroly) je na místě.

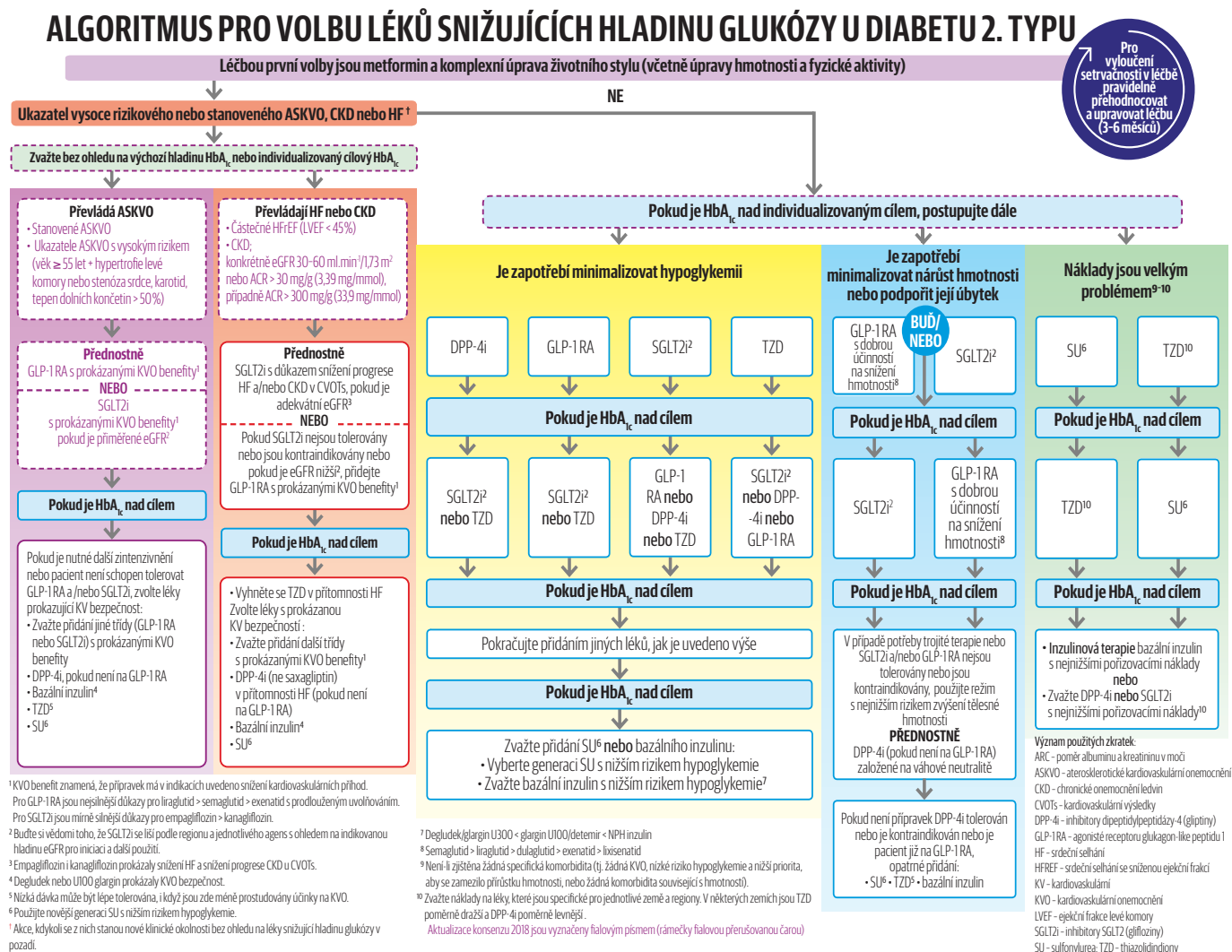
Obr. 1: Informace o druhé úhradě ze zdravotního pojištění⁴

Dulaglutid je ve zvýšené úhradě hrazen:

1) v kombinaci s metformínem a sulfonylureou u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků (včetně gliptinu nebo thiazolidindionu) po dobu alespoň tří měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol a zároveň při obezitě II. a vyššího stupně definované jako BMI nad 35 kg/m². Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu a 10% či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti po šesti měsících léčby, není dulaglutid dále hrazen.

2) v kombinaci s bazálním analogem inzulínu u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorálního antidiabetika s bazálním analogem inzulínu (inzulín detemir nebo inzulín glargin) v denní dávce alespoň 20 jednotek po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po šesti měsících léčby, volná kombinace dulaglutidu s bazálním analogem inzulínu není dále hrazena.

Obr. 2: Algoritmus pro volbu léků snižujících hladinu glukózy u diabetu 2. typu.¹



Ertugliflozin – nový inhibitor SGLT2 receptorů v léčbě diabetes mellitus – 2. část

Výsledky studií VERTIS SITA, VERTIS SITA 2 a VERTIS SU

Ertugliflozin (Steglatro) je nový, silný, vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2 receptorů, který byl v letošním roce uveden do praxe také v České republice. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to v monoterapii u pacientů, u kterých není metformin snášen nebo je kontraindikován, anebo jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům. Doporučená zahajovací dávka je 5 mg jednou denně, ta může být zvýšena na 15 mg jednou denně.^{1,2}

Bezpečnost a účinnost podání ertugliflozinu při léčbě diabetes mellitus 2. typu v monoterapii i v kombinaci s dalšími antidiabetiky byla sledována v rozsáhlé sérii klinických studií fáze III se souborným názvem VERTIS. V minulém díle jsme představili výsledky studií VERTIS MONO a VERTIS MET.³

VERTIS SITA

VERTIS SITA je randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze III klinického zkoumání. Studie byla designována k potvrzení účinnosti a bezpečnosti zahájení léčby diabetes mellitus 2. typu společným podáváním ertugliflozinu a sitagliptinu u pacientů dosud léčených dietou a pohybem.

Studie trvala 26 týdnů a zahrnula 291 diabetiků 2. typu. Pacienti byli dosud léčeni pouze dietou a cvičením (nebo absolvovali 8týdenní wash-out období před vstupem do studie), měli vstupní HbA_{1c} v rozmezí 8–10,5 % (v průměru 8,9 %) (64–91 mmol/mol). Sledované osoby byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 k podávání ertugliflozinu v dávce 5 mg jednou denně spolu se sitagliptinem v dávce 100 mg jednou denně (E5/S100), nebo k podávání ertugliflozinu v dávce 15 mg jednou denně spolu s totožnou dávkou sitagliptinu (E15/S100), nebo k podávání placeba. Za primární cíl byla stanovena změna HbA_{1c} ve 26. týdnů studie (oproti počátku studie). Mezi sekundární cíle byla zařazena změna glykemie nalačno (FPG) a postprandiální glykemie ve 26. týdnů studie, dále počet pacientů, kteří dosáhli kompenzace HbA_{1c} do 7 % (53 mmol/mol), změna tělesné hmotnosti, systolického a diastolického krevního tlaku a další. Z kritérií bezpečnosti byla vyhodnocena incidence nežádoucích účinků se zvláštním ohledem na symptomatickou hypoglykémii, mykotické infekce genitálu a močového ústrojí a hypovolémii.⁴

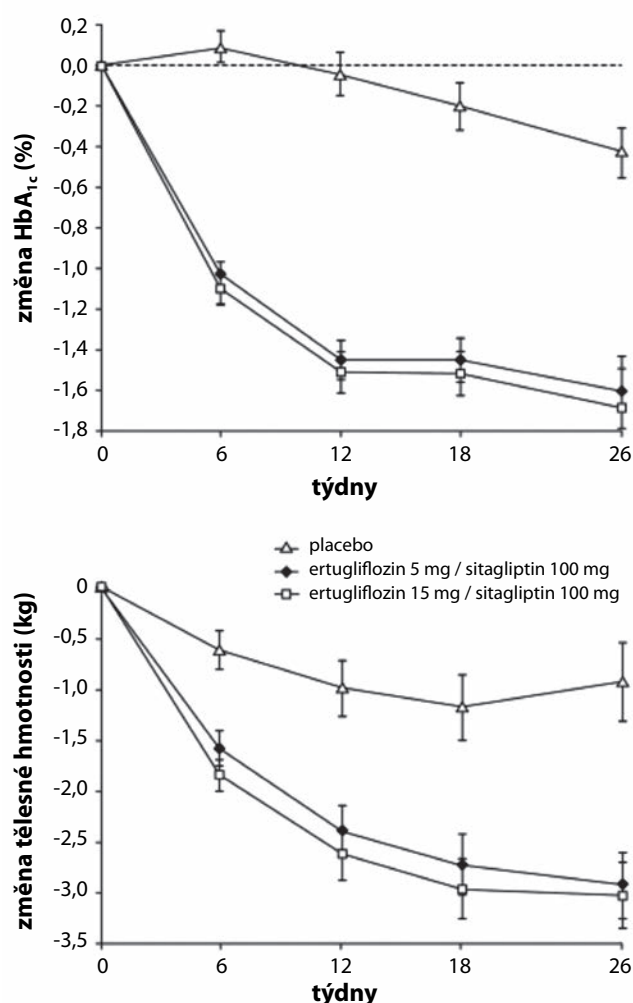
Při vstupu do studie činila průměrná hodnota HbA_{1c} 74 mmol/mol, průměrný BMI 32,2 kg/m², průměrná eGFR 90,7 ml/min/1,73 m². Průměrná doba trvání diabetu byla 6,3 roku.⁴

Ve 26. týdnů studie bylo zaznamenáno v obou aktivně léčených ramenech studie signifikantní snížení HbA_{1c} proti výchozí hladině ve srovnání s placebem. Průměrná změna HbA_{1c} činila -1,7 %, tj. -18,4 mmol/mol (E15/S100), -1,6 %, tj. -17,5 mmol/mol (E5/S100) a -0,4 %, tj. -4,8 mmol/mol (placebo). Této kompen-

zace glykovaného hemoglobinu dosáhlo 8,3 % pacientů na placebo, 35,7 % pacientů na E5/S100 a 31,3 % na E15/S100.⁴ Signifikantní rozdíly ve prospěch aktivní větve (ertugliflozin + sitagliptin) byly zaznamenány také pro sekundární cíle – glykémii nalačno, postprandiální glykémii, tělesnou hmotnost a systolický krevní tlak.⁴

Výskyt nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl nízký a nelišil se významně mezi větvemi studie. Nebylo hlášeno žádné úmrtí, pankreatitida ani ketoacidóza. Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou byl mírně vyšší ve skupině E15/S100. U mužů ve studii byla zaznamenána incidence infekcí genitálu 0 % (placebo), 5,3 % (E5/S100), resp. 1,9 % (E15/S100), u žen byl výskyt této infekce podobný ve všech ramenech studie. Další nežádoucí účinky viz tabulka 1.⁴

Obr. 1: Efektivita léčby ve studii VERTIS SITA⁴



Tab. 1: Nežádoucí účinky ve studii VERTIS SITA⁴

počet pacientů n (%)	placebo	E5/S100	E15/S100
nežádoucí účinky spojené s léčbou – n (%)	8 (8,2)	9 (9,2)	13 (13,5)
nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby – n (%)	3 (3,1)	2 (2,0)	2 (2,1)
mykotická infekce genitálu (muži) – n (%)	0 (0,0)	3 (5,3)	1 (1,9)
mykotická infekce genitálu (ženy) – n (%)	2 (5,0)	2 (4,9)	3 (7,0)
infekce močového ústrojí – n (%)	5 (5,2)	8 (8,2)	3 (3,1)
dokumentovaná hypoglykemie	1 %	6,1 %	3,1 %

Studie VERTIS SITA prokázala, že u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nedostatečně kompenzovaných dietou a cvičením může zahájení léčby společně ertugliflozinem a sitagliptinem zajistit zlepšení glykemické kontroly, redukovat systolický krevní tlak i tělesnou hmotnost. Kombinovaná léčba byla dobře tolerována.⁴

VERTIS SITA 2

Kombinační léčbě ertugliflozinem a sitagliptinem se věnovala i studie VERTIS SITA 2. Ta si však za cíl vzala sledovat, jak účinné a bezpečné bude přidat ertugliflozin do léčby diabetiků 2. typu, kteří jsou již léčeni sitagliptinem a metforminem a jejichž metabolická kompenzace na této léčbě není dostatečná.

Jednalo se o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou, randomizovanou klinickou studii fáze III klinického zkoumání. Probíhala ve 104 centrech 12 zemí a trvala celkem 52 týdnů (26 týdnů k naplnění primárního cíle a 26 týdnů extenze). Zahrnula dospělé pacienty s diabetes mellitus 2. typu dosud léčené metforminem v dávce minimálně 1 500 mg/den a současně sitagliptinem v dávce 100 mg denně. Vstupní hodnota HbA_{1c} musela být v rozmezí 53–91 mmol/mol.^{6,7}

Primárním cílem studie byla změna HbA_{1c} od počátku studie k týdnu 26. Mezi sekundární cíle patřila změna glykemie nalačno, tělesné hmotnosti a systolického tlaku ve 26. týdnu studie, HOMA-B a další, dále podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Vyhodnocen by také vliv na kvalitu života (hodnoceno dotazníkem EuroQol) a parametry snášenlivosti a bezpečnosti (počet pacientů s nežádoucími účinky, nežádoucí účinky zvláštního zájmu – hypoglykemie, genitální mykotické infekce, infekce močového ústrojí a hypovolemie a další parametry).^{6,7}

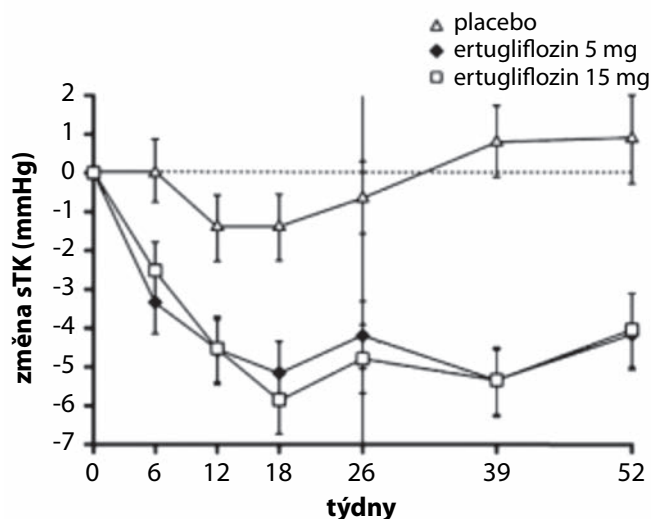
Po úvodní fázi, ve které byla otestována dostatečná compliance k léčbě, byli pacienti (celkem 464) randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k posílení léčby o 5 mg ertugliflozinu denně nebo 15 mg ertugliflozinu denně, ev. placebo. V odůvodněných případech mohl být použit v otevřeném režimu glimepirid nebo inzulin glargin. Předem bylo určeno kritérium pro ukončení léčby pro pokles renálních funkcí reprezentovaný trvalým vzestupem nad 133 μ mol/l u mužů, resp. nad 124 μ mol/l u žen, nebo eGFR při opakovaném měření pod 50 ml/min/1,73 m².⁶

Průměrný věk zařazených pacientů činil 59,1 roku, průměrný BMI 30,8 kg/m², průměrné trvání diabetu 9,5 let a průměrný HbA_{1c} 64,3 mmol/mol. 72,9 % pacientů bylo bílé rasy. Průměrná dávka dosud užívaného metforminu byla 2 000 mg/denně.⁶

Ve 26. týdnu prokázal ertugliflozin oproti placebo přidaný k dosavadní léčbě schopnost snížit HbA_{1c} o 7,5 mmol/mol (95% CI -9,5 až -5,5) – dávka 5 mg denně, resp. o 8,3 mmol/mol (95% CI -10,3 až -6,3) – dávka 15 mg denně. Efektivita byla zaznamenána ve všech podskupinách, vyšší byla pro pacienty s horší výchozí hodnotou glykovaného hemoglobinu.⁶

Ve skupinách léčených ertugliflozinem také bylo dosaženo vyššího podílu osob, které dosáhly definované kompenzace HbA_{1c} pod cílovou hodnotu 53 mmol/mol. Tohoto cíle dosáhlo 32 % osob s ertugliflozinem 5 mg, 39,9 % osob s ertugliflozinem 15 mg a 13,7 % na placebo. Rozdíl byl statisticky signifikantní (p<0,001). Obdobnou efektivitu ukázal ertugliflozin i pro další parametry sekundárního cíle: FPG -1,5 mmol/l (5 mg), -1,8 mmol/l (15 mg), +0,2 mmol/l (placebo). BMI -3,4 kg/m² (5 mg), -3,0 kg/m² (15 mg), -1 kg/m² (placebo), STK -3,8 mmHg (5 mg), -4,8 mmHg (15 mg), +0,8 mmHg (placebo).⁶

Obr. 2: Vývoj systolického krevního tlaku ve studii VERTIS SITA 2⁶



Extenze studie na celkovou délku 52 týdnů ukázala, že účinky ertugliflozinu na HbA_{1c}, BMI, FPG i sTK přetrvávaly až do 52. týdne studie.⁶

Podíl pacientů s přítomností nežádoucích účinků byl ve všech skupinách podobný. Výskyt nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl celkově nízký a podobný napříč terapeutickými větvemi. Během léčby nebyla hlášena žádná úmrtí. Ve skupinách léčených ertugliflozinem byl pozorován dle očekávání častější výskyt mykotických infekcí genitálu. Výskyt infekcí močového traktu byl nízký a rozdíl mezi skupinami nedosáhl statistické významnosti. Výskyt symptomatické hypoglykémie byl nízký a podobný ve všech skupinách. Nebyla zaznamenána pankreatitida ani ketoacidóza u žádného z pacientů. V 6. týdnu studie byl pozorován dočasný pokles průměrného eGFR, který byl zprostředkován nejspíše změnami v hemodynamice, a který se upravil v dalším průběhu léčby. Vliv na snížení krevního tlaku (navzdory tomu, že většina pacientů vstupovala do studie již s užíváním antihypertenziv) autoři studie přisuzují mírnému diuretickému účinku ertugliflozinu.⁶

Ertugliflozin prokázal, přidán do kombinační léčby se sitagliptinem a metforminem, schopnost efektivně snížit HbA_{1c}, glykemii nalačno, tělesnou hmotnost a systolický krevní tlak. Ertugliflozin byl dobře snášen, nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti hypoglykemií, infekcí močových cest či hypovolemii a jediný nežádoucí účinek, který se vyskytoval signifikantně častěji než u placeba, byla infekce genitálu.

Ertugliflozin může být, namísto derivátů sulfonylurey, vynikající volbou u řady pacientů s diabetes mellitus, kteří potřebují posílit kombinační léčbu diabetu.

VERTIS SU

Přímému srovnání efektivity a bezpečnosti ertugliflozinu vůči derivátu sulfonylurey glimepiridu se věnovala studie VERTIS SU.

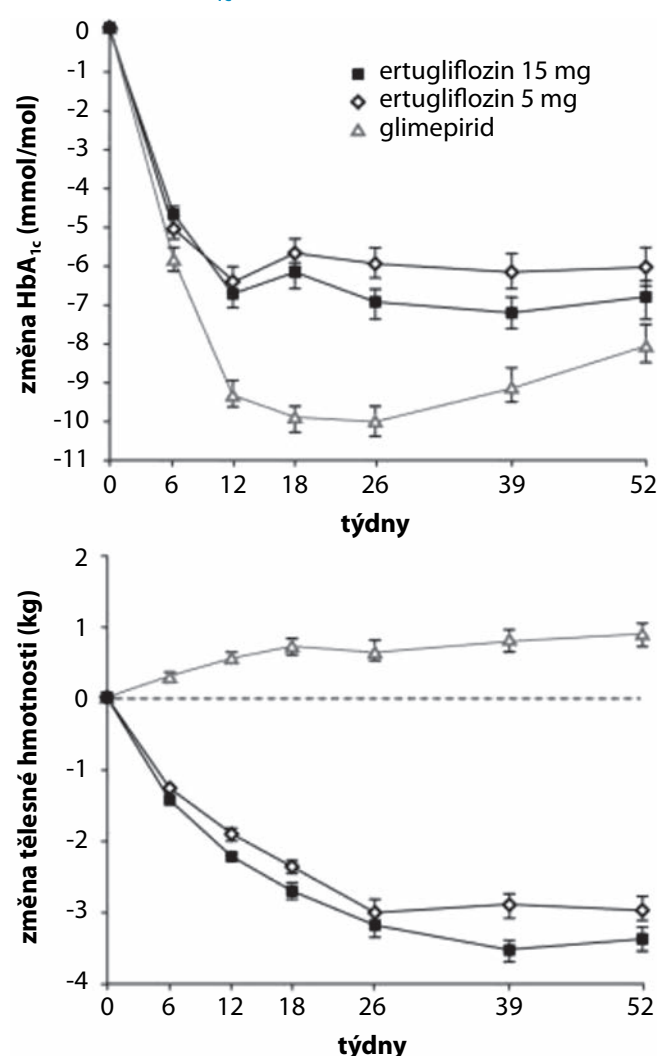
Jednalo se také o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou, klinickou studii fáze III.

Studie zahrnuje dospělé diabetiky 2. typu nedostatečně kompenzované monoterapií metforminem. Primární hypotéza byla postavena na non-inferioritě glykemické účinnosti ertugliflozinu v dávce 15 mg vůči glimepiridu, pokud jsou přidány k dosavadní léčbě metforminem.⁸

Studie trvala 104 týdnů, přičemž primární i sekundární cíle byly nastaveny k vyhodnocení po 52 týdnech a extenze studie byla určena k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a efektivity. Primárním cílem byla změna HbA_{1c} od počátku do 52. týdne studie, sekundárními cíli pak podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, změna glykémie nalačno, diastolického krevního tlaku, HOMA-B a řada dalších, včetně kompozitních cílů zahrnujících změnu hmotnosti. Sledovány byly nežádoucí účinky se zvláštní pozorností k infekcím močového traktu a genitálu, hypovolemii a hypoglykemií.⁸

Do studie byli zahrnuti dospělí diabetici druhého typu, s HbA_{1c} mezi 53 až 75 mmol/mol, dosud léčení monoterapií metforminem minimálně v dávce 1 500 mg/den. Zařazeno (ran-

Obr. 3: Změna HbA_{1c} a změna hmotnosti ve studii VERTIS SU⁸



domizováno k léčbě) bylo celkem 1 326 diabetiků, z nichž 52 týdnů studie dokončilo celkem 1 161 nemocných (87,6 %). 440 pacientů obdrželo léčbu ertugliflozinem 15 mg, 448 ertugliflozinem 5 mg a 437 glimepirid titrovaný postupně podle potřeby od 1 mg případně k dávce 6 nebo 8 mg denně.⁸

Průměrný věk účastníků studie byl 58,2±9,6 let, trvání diabetu 7,5±5,7 let, HbA_{1c} při vstupu do studie 67,7±6,6 mmol/mol, FPG 8,9±1,9 mmol/l, BMI 31,4±6,1 kg/m² a eGFR 87,2±18,5 ml/min/1,73 m².⁸

Z hlediska vlivu na HbA_{1c} vedl glimepirid v 6. a 12. týdnu studie k vyššímu snížení HbA_{1c}, poté se křivky účinnosti v 52. týdnu studie přiblížily. V 52. týdnu studie byla změna HbA_{1c} pro ertugliflozin 15 mg -7 mmol/mol (95% CI -7,9 až -6,0), pro ertugliflozin 5 mg -6,1 mmol/mol (95% CI -7,1 až -5,1) a pro glimepirid pak -8,1 mmol/mol (95% CI -9,0 až -7,1). Průměrná dávka glimepiridu byla 3 mg. Bylo tak dosaženo primárního cíle studie – non-inferiority ertugliflozinu 15 mg vůči glimepiridu v 52. týdnu studie v efektivitě působení na HbA_{1c}.⁸

Podíl pacientů, kteří v 52. týdnu studie dosáhli HbA_{1c} pod 53 mmol/mol činil 38 % pro ertugliflozin 15 mg, 34,4 % pro ertugliflozin 5 mg a 43,5 % pro glimepirid.⁸

Ve skupině s ertugliflozinem bylo pozorováno snížení hmotnosti v průměru o 3,4, resp. 3 kg, ve skupině s glimepiridem byl oproti tomu pozorován nárůst průměrné hmotnosti o 0,9 kg. Ve srovnání s glimepiridem bylo ve skupině s ertugliflozinem pozorováno v 52. týdnu studie snížení systolického krevního tlaku, průměrná změna činila -3,8 mmHg (ertugliflozin 15 mg), -2,2 mmHg (ertugliflozin 5 mg) a +1,0 mmHg (glimepirid).⁸

Snížení glykemie nalačno bylo pozorováno u všech sledovaných léků. Ve srovnání s glimepiridem bylo v případě 15 mg ertugliflozinu pozorováno větší snížení FPG, to však nebylo prokázáno u 5 mg ertugliflozinu, kde bylo snížení podobné jako u glimepiridu.⁸

Četnost výskytu nežádoucích účinků byla ve všech skupinách obdobná. Pacienti užívající glimepirid zaznamenali častěji symptomatické hypoglykemie – 19,2 % vs. 5,2 % (E15) vs. 3,1 (E5). U pacientů léčených ertugliflozinem byla oproti glimepiridu častěji zaznamenána infekce genitálu.⁸

Přidání 15 mg ertugliflozinu k monoterapii metforminem nebylo z hlediska účinnosti na HbA_{1c} horší než užití glimepiridu. Ertugliflozin nabídl srovnatelnou glykemickou kontrolu a navíc zajistil snížení hmotnosti a krevního tlaku. Ertugliflozin měl nižší četnost hypoglykemií, včetně závažných, častěji se při jeho léčbě vyskytla infekce genitálu. Prokázal, že může být účinnou alternativou ke glimepiridu při potřebě intenzifikace dosavadní monoterapie metforminem.

Literatura

1. Steglatro 5 mg potahované tablety. Steglatro 15 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 25. 9. 2020]
2. Pomocník diabetologa 2020. Semily: GEUM, 2020.
3. Ertugliflozin – nový inhibitor SGLT2 receptorů v léčbě diabetes mellitus. Výsledky studií VERTIS MONO a VERTIS MET. Kazuistiky v diabetologii 18, 2: 23–25, 2020.
4. Miller, S., Krumins, T., Zhou, H. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: The VERTIS SITA randomized study. Diabetes Ther 9, 1: 253–268, 2018.
5. Efficacy and safety of ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with sitagliptin in the treatment of participants with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with inadequate glycemic control on diet and exercise (MK-8835-017). NCT02226003. ClinicalTrials.gov [cit. 25. 9. 2020]
6. Dagogo-Jack, S., Liu, J., Eldor, R. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. Diabetes Obes Metab 20, 3: 530–540, 2018.
7. Safety and efficacy of ertugliflozin in the treatment of participants with Type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control on metformin and sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). NCT02036515. ClinicalTrials.gov [cit. 26. 9. 2020]
8. Hollander, P., Liu, J., Hill, J. et al. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: The VERTIS SU randomized study. Diabetes Ther 9, 1: 193–207, 2018.
9. Ertugliflozin vs. glimepiride in type 2 diabetes mellitus (T2DM) participants on metformin (MK-8835-002). NCT01999218. ClinicalTrials.gov [cit. 26. 9. 2020]
10. Gantz, I. Pooled analysis of the safety and efficacy of ertugliflozin in the elderly. ePoster 746, Session: SGLT2 inhibitors: clinical studies. EASD Annual Meeting. 19. 9. 2019. (online: www.easd.org) [cit. 2. 6. 2020]

anotace



Otomar Kittnar a kolektiv

Přehled lékařské fyziologie

Přehled lékařské fyziologie by měl sloužit jako zdroj opakování základních znalostí fyziologie člověka pro všeobecné lékaře, ale také pro studenty lékařských a nelékařských zdravotnických oborů.

V sedmnácti hlavních kapitolách autoři přibližují fyziologické procesy základních životních pochodů a systémů lidského těla – svalstva, krve, krevního oběhu, dýchání, vylučování, trávení a vstřebávání, kůže, termoregulace, acidobazické rovnováhy, žláz s vnitřní sekrecí, reprodukčního systému, CNS, senzorického, motorického i autonomního nervového systému.

Sympatické je, že autoři každou kapitolu začínají od základních pojmů a opakování bazálních principů, které dále rozvíjejí až po specializovanou problematiku.

Většinu hlavních fyziologických procesů zdravotnický odborník, ať již všeobecný lékař nebo specialista, důvěrně zná z časů studia medicíny. V řadě případů naše znalosti fyziologických procesů lidského těla přesáhnou – díky vlastní praxi v oboru – hranice základní učebnice fyziologie a díky stálému vzdělávání – nezbytnému pro všechny lékaře – udržují se na hraně aktuálního poznání. Ve všech ostatních případech se hodí mít v knihovničce aktuální přehled fyziologie, kam se lze obrátit k zopakování a doplnění svých znalostí.

*Grada Publishing, 1. vydání, 2021, 332 stran, A5, ISBN 978-80-271-1025-4, doporučená cena 699 Kč
(k objednání na www.grada.cz)*

Využití inzulinu Toujeo u seniora s diabetes mellitus 2. typu s diabetickým onemocněním ledvin

Jana Pecová

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

Souhrn

V kazuistice je popisována léčba diabetes mellitus 2. typu u seniora s 12letým trváním diabetu s postupně se zhoršující glomerulární filtrací, která nechtěně vedla k omezení širších možností farmakoterapie. S poklesem GFR byl redukován a následně vysazen metformin, se zahájením léčby inzulinem Toujeo byl vysazen linagliptin. Praxe ukazuje, že v řadě tomuto podobných případů je efektivní, spolehlivou a bezpečnou léčbou injekční aplikace bazálního inzulinového analogu glargin 300 U/ml (Toujeo).

Summary

Insulin Toujeo in a senior patient with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease

The case report describes the treatment of type 2 diabetes mellitus in a senior patient with 12 years of diabetes, and with gradually deteriorating glomerular filtration, which inadvertently led to a reduction in pharmacotherapy options. With a decrease in GFR, treatment with metformin was reduced and subsequently discontinued, and linagliptin therapy was terminated upon the initiation of Toujeo insulin therapy. Experience has shown that in many cases similar to this one, injection of the basal insulin analogue glargine 300 U/mL (Toujeo) is a reliable, effective and safe treatment option.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- nefropatie
- Toujeo

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- nephropathy
- Toujeo

Úvod

U diabetiků může dojít s přibývajícím věkem a komorbiditami ke zhoršení renálních funkcí, což se může stát omezujícím v použití některých perorálních antidiabetik. Je na to potřeba pamatovat a pravidelně kontrolovat glomerulární filtraci a sérový kreatinin. V případě, že se jedná o diabetika s CKD stadia 3–5, je vždy potřeba přehodnotit terapii perorálními antidiabetiky, často také převést pacienta na léčbu inzulinem. Ze stejného důvodu může být u pacientů již inzulinem léčených potřeba provést úpravu dávkování inzulinu (při snížené funkci ledvin klesá spotřeba inzulinu v důsledku sníženého metabolismu inzulinu), viz tabulka 4.

Kazuistika

Kazuistika prezentuje 82letého pacienta s diabetes mellitus 2. typu, který je s diabetem sledován od 70 let věku. Diabetes byl na počátku zaléčen praktickým lékařem nasazením metforminu 500 mg 1 tbl po večeri. Dále byla léčena hypertenze kombinací losartan (Lozap) 50 mg 1-0-0 a amlodipin (Agen) 5 mg 1-0-0. V anamnéze je cholecystektomie pro lithiázu, ope-race varixů na dolních končetinách, obezita I. stupně.

Po pěti letech trvání diabetu byl pacient předán na naše pracoviště z důvodů nárůstu glykovaného hemoglobinu na 66 mmol/mol, glykemie nalačno 7,9 mmol/l, glomerulární filtrace 0,95 ml/s, kreatinin 125 µmol/l, mikroalbuminurie (MAU) 33,2 mg/mmol, kvantitativní proteinurie (KVP) 0,5 g/24 hod, celkový cholesterol 6,7 mmol/l, LDL-cholesterol 3,1 mmol/l. Vyšetření očního pozadí neprokázalo retinopatii, výsledky neurologického vyšetření byly také v normě.

Pacient byl poučen o diabetické dietě a současně byla upravena léčba metforminem ve stoupající dávce do 1 000 mg 2×1, kterou pacient dobře toleroval. Na hyperlipoproteinemii byl nasazen atorvastatin v dávce 10 mg denně. Kontrolní glykovaný hemoglobin klesl na 52 mmol/mol, LDL-cholesterol na 2,0 mmol/l.

Další fortifikace léčby diabetu byla provedena o tři roky později při nárůstu HbA_{1c} na 59 mmol/mol. Součástí vyšetření byla i každoroční kontrola renálních funkcí, kdy hodnota sérového kreatininu byla 136 µmol/l, eGFR 0,89 ml/s, MAU 56 mg/mmol, KVP 0,78 mg/24 hod, glykemie nalačno 6,9 mmol/l. Léčba metforminem mohla být ponechána, k udržení dlouhodobé kompenzace byl přidán linagliptin 5 mg 1-0-0.

Pacient byl předán ke sledování nefropatie do nefrologické ambulance, kde byl nález vyhodnocen jako chronické onemoc-

Tab. 1: Úprava terapie diabetu v závislosti na hodnotách HbA_{1c}, eGFR a glykemie

	2014–2017	2017	2018	2019	2020
HbA _{1c} (mmol/mol)	66...52	59	58	60	58...55
FPG (mmol/l)	7,9	6,9	8,1	7,2	7,6
eGFR (ml/s)	0,95	0,89	0,65	0,51	0,50
kreatinin (μmol/l)	125	136	142	148	145
MAU (mg/mmol)	33,2	56,0	101,1	88,0	81,0
KVP (mg/24 hod.)	0,5	0,78	1,2	1,0	0,9
terapie	metformin 1 000 mg 1-0-1	metformin 1 000 mg 1-0-1 linagliptin 5 mg 1-0-1	metformin 500 mg 0-0-1 linagliptin 5 mg 1-0-0 Toujeo 14 U	metformin/ex linagliptin 5 mg 1-0-0 Toujeo 16 U	linagliptin/ex Toujeo 20 U

Tab. 2: Klasifikace proteinurie a albuminurie

kategorie	PCR (mg/mmol kreatininu)	proteinurie (mg/24 hodin)	ACR (mg/mmol kreatininu)	albuminurie (mg/24 hodin)
fyziologická až mírně zvýšená (A1)	<15	<150	<3	<30
zvýšená (A2)	15–50	150–500	3–30	30–300
závažná (A3)	>50	>500	>30	>300

PCR – protein-kreatininový kvocient v moči; ACR – albumin-kreatininový kvocient v moči

nění ledvin s klasifikací CKD G3aA3. Na doporučení nefrologa byla upravena dávka amlodipinu 5 mg na 1-0-1. Bylo provedeno nové oční vyšetření s nálezem prosté diabetické retinopatie, neurologické vyšetření s nálezem počínající smíšené polyneuropatie dolních končetin, EKG bez patologie. Ultrazvukové vyšetření ledvin a vývodných močových cest bylo bez patologie, bakteriologické vyšetření moči bylo negativní.

Koncem roku 2018 byla v rámci pravidelné kontroly na diabetologii provedena kontrola renálních funkcí, kde bylo zjištěno další zhoršení renálních parametrů. Kreatinin se zvýšil na 142 μmol/l, došlo k poklesu glomerulární filtrace (GFR) na 0,65 ml/s. Pacient měl stále uspokojivé hodnoty glykovaného hemoglobinu, poslední 58 mmol/mol, a uspokojivý glykemický profil nalačno 8,1..5,4..6,8 mmol/l, kompenzovány byly i postprandiální glykemie v rozmezí 8,1–11,2 mmol/l. Pokles hodnoty GFR byl důvodem k další úpravě terapie. Byla snížena dávka metforminu na 500 mg 0-0-1, ponechán linagliptin 5 mg 1-0-0.

K udržení dobré kompenzace diabetu bylo v tomto stadiu nefropatie již nutné zahájit léčbu inzulinem. Abychom při tom minimalizovali riziko možných hypoglykemií, byl zvolen bazální inzulinový analog nové generace glargin 300 U/ml (Toujeo). Léčba byla zahájena dávkou 10 jednotek večer před spaním. Po vytitrování glarginu 300 U/ml na 14 jednotek se ranní glykemie pohybovala mezi 6,6–7,2 mmol/l. Pacient byl dále léčen pro hypertenzi a hyperlipoproteinemii.

V roce 2019 při dalším poklesu glomerulární filtrace na hodnotu 0,51 ml/s a přítomnosti rizika dalšího možného zhoršení

funkce ledvin byla léčba metforminem ukončena, byl ponechán linagliptin 5 mg 1-0-0 a Toujeo 16 jednotek před spaním. V červenci 2020 na základě změn v úhradách gliptinů bylo nutno léčbu dále „zeštíhlit“. Je vysazen linagliptin a pokračujeme v samotné léčbě inzulinem Toujeo v dávce 20 jednotek před spaním.

Z poslední kontroly v prosinci 2020 měl pacient glykovaný hemoglobin 55 mmol/mol, ranní glykemie nalačno v selfmonitoringu mezi 5,8–7,6 mmol/l a nezachytil hypoglykémii, s terapií je spokojen. K dosažení dobré kompenzace jen mírným navýšením dávky Toujeo při vysazení DPP4i jistě pomohla i bezproblémová titrace bez limitujícího výskytu hypoglykemie. Přehled terapie viz tabulka 1.

Tab. 3: Kategorie CKD podle eGFR¹

kategorie	eGFR (ml/s/1,73 m ²)
G1	≥1,50
G2	1,0–1,49
G3a	0,75–0,99
G3b	0,5–0,74
G4	0,25–0,49
G5	<0,25 (selhání ledvin)

Není-li přítomno poškození ledvin, kategorie G1a G2 nesplňují kritéria CKD.

Tab. 4: Základní antidiabetika – možnost použití při chronickém poškození ledvin³

		lehké poškození CKD2 (GFR 1,0–1,49 ml/s)	středně závažné poškození CKD3 (GFR 0,5–0,99 ml/s)	závažné poškození CKD4 (GFR 0,25–0,49 ml/s)	selhání ledvin CKD5 (GFR <0,25 ml/s)
deriváty SU	gliquidon*	x	x	x	x
	gliklazid	x	x	–	–
	glimepirid	x	x	–	–
	glipizid	x	x	–	–
	glibenklamid	x	–	–	–
glinidy	repaglinid*	x	x	x	x
biguanidy	metformin*	x	x/– v redukované dávce	–	–
glitazony	pioglitazon	x	x	x	x
gliptiny	sitagliptin	x	x/– v redukované dávce	x/– v redukované dávce	x/– v redukované dávce
	vildagliptin	x	x/– v redukované dávce	x/– v redukované dávce	x/– v redukované dávce
	saxagliptin	x	x/– v redukované dávce	x/– v redukované dávce	–
	linagliptin	x	x	x	x
	alogliptin*	x	x/– v redukované dávce	–	–
inkretinová mimetika	exenatid	x	x/– v redukované dávce	–	–
	liraglutid	x	x	–	–
	lixisenatid	x	x	–	–
	dulaglutid	x	x	–	–
glifloziny	dapagliflozin	x	–	–	–
	empagliflozin**	x	x/– v dávce 10 mg/d	–	–
	kanagliflozin**	x	x/– v dávce 100 mg/d	–	–
inzulín	inzulín humánní	x	x	x	x
	inzulínová analoga	x	x	x	x

x (žlutá barva) – je možné podat, bez redukce dávky

x/– (světlejší barva) – je možné podat v redukované dávce

– (bez barvy) – lék je kontraindikován nebo pro nedostatek zkušeností není podávání doporučeno

* s modifikací SPC podle ČDS

** při GFR >0,75 ml/s (>45 ml/min)

Závěr

Kazuistika popisuje léčbu diabetu u pacienta s chronickým one-mocněním ledvin s postupnou progresí renální insuficience, kvůli které léčba vyžadovala postupné úpravy dávek perorálních antidiabetik a posléze vedla k samotné inzulinoterapii analogem inzulinu Toujeo.

Bazální inzulinový analog Toujeo je výhodný u starších dia-

betiků se současnou poruchou funkce ledvin, jak je popisováno v kazuistice. Toujeo pacientovi umožnilo bezpečně dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu. Toujeo má v porovnání s ostatními bazálními analogy velmi nízké riziko hypoglykemie s dobře známým benefitem již v titrační fázi, má stabilní křivku působení s účinkem přesahujícím 24 hodin (až 36 hod.). Vytitrování dávky inzulinu Toujeo vychází ze znalosti glykemie ráno nalačno. V tomto případě zvolený „bed-time“ inzulinový

režim s Toujeo byl dostatečným pokrytím léčby pacienta bez nutnosti převodu do intenzifikovaného inzulínového režimu.

U starších pacientů a všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin je třeba pamatovat, že postupné zhoršování funkce ledvin může vést k potřebě úpravy, resp. snížení dávky inzulínu, a to s progredující retencí N-láték a poklesem GFR. Pacient musí být vždy edukován k pravidelnému selfmonitoringu glykemií a poučen o možné hypoglykemii. Je třeba sledovat glomerulární filtraci, což je spolu se selfmonitoringem glykemií a glykovaným hemoglobinem ukazatel pro průběžné úpravy dávky inzulínu. Terapie bazálním inzulínovým analogem Toujeo je na rozdíl od řady perorálních antidiabetik indikovaná a využitelná bez omezení ve všech stádiích chronické renální insuficience (viz tabulka 2, 3).

Literatura

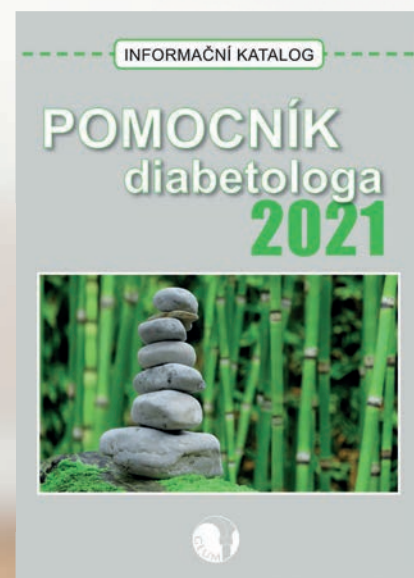
1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2011.
2. Škrha, J. et al. Diabetologie. Praha: Galén, 2009.
3. Česká diabetologická společnost. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin – aktualizace 2017. (online: www.diab.cz/standardy)
4. Toujeo 300 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku.

MUDr. JANA PECOVÁ

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno



Aktuální informace z mnoha zdrojů v jedné knize.



Registrace k odběru **POMOCNÍKA DIABETOLOGA 2021**
je možná do 15. 5. 2021

www.geum.org

Deintenzifikácia ako efektná správna voľba

Linda Buková

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

Súhrn

V kazuistike prezentujeme priaznivý efekt deintenzifikácie, t.j. prechodu z intenzifikovaného inzulínového režimu na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu degludek a agonistu GLP-1 receptora liraglutidu (IDegLira) u 72-ročného pacienta so 16-ročnou diagnózou diabetes mellitus 2. typu, anamnézou prekonanej kardiovaskulárnej príhody a chronickým obličkovým ochorením, na zlepšenie kompenzácie ochorenia a redukcii telesnej hmotnosti. Využitie GLP-1 receptorových agonistov má obvykle najlepší efekt u krátko trvajúceho diabetes mellitus 2. typu, kedy je predpoklad zachovanej endogénnej sekrécie inzulínu. Liraglutid ako súčasť fixnej kombinácie má pozitívny účinok na zníženie kardiovaskulárnej morbidita aj mortality, ako aj zníženie progresie chronického obličkového ochorenia. Bazálny inzulín degludek vo fixnej kombinácii je efektívny pre potrebu kontroly glykémie nalačno pri klesajúcej endogénnej inzulínovej sekrécii, čo je prísľubom aj pre efekt liečby IDegLira pri dlhšie trvajúcim ochorení ako je prípad nášho pacienta.

Summary

Deintensification as the effective right choice

The case report presents the positive effect of deintensification, i.e. the transition from an intensified insulin regimen to a fixed combination of basal insulin degludec and GLP-1 receptor agonist liraglutide (IDegLira) in a 72-year-old patient with a 16-year diagnosis of type 2 diabetes mellitus, history of an overcome cardiovascular event and chronic kidney disease, on the improvement of disease compensation as well as weight reduction. The use of GLP-1 receptor agonists is usually the most effective in patients with short-lasting type 2 diabetes mellitus, where endogenous insulin secretion is expected to be preserved. Liraglutide as part of a fixed combination has a positive effect on reducing cardiovascular morbidity and mortality as well as reducing the progression of chronic kidney disease. Basal insulin degludec in a fixed combination is effective for the need to control fasting blood glucose with decreasing endogenous insulin secretion, which is also a promise for the effect of IDegLira treatment even in a longer-lasting disease than in our patient.

Kľúčové slová

- liraglutid
- degludek
- diabetes mellitus 2. typu

Keywords

- liraglutide
- degludec
- type 2 diabetes mellitus

Úvod

Intenzifikovaný inzulínový režim vedie u mnohých pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu k ďalšiemu nárastu telesnej hmotnosti, čo je nežiadúce a môže predstavovať problém z hľadiska dosiahnutia cieľových hodnôt liečby všetkých parametrov metabolického syndrómu. Compliance pacientov s DM 2. typu k liečbe môže zhoršovať aj zložitá liečebná schéma, ktorou je intenzifikovaný inzulínový režim. Z klinických skúseností vieme, že pacienti niekedy vynechávajú pri viacerých dávkach inzulínu pravidelnú aplikáciu inzulínu z pracovných dôvodov – nedostatok času, niekedy si ho aplikujú v nesprávnej dávke pri flexibilnom inzulínovom režime, keď si dávky inzulínu neupravujú podľa konzumovaných sacharidových jednotiek. Významným prínosom v liečbe DM je kombinovaná injekčná liečba jedenkrát denne ultra dlho pôsobiaceho bazálnym

analogom inzulínom degludek a dlhodobo pôsobiaceho GLP-1 receptorovým agonistom (GLP-1RA) liraglutidom vo fixnom pomere. Jedno naplnené pero obsahuje 3 ml, čo zodpovedá 300 jednotkám inzulínu degludek a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu.¹ Bazálny analóg inzulínu degludek má vplyv na zníženie glykémie nalačno znížením glukoneogenézy a glykogenolýzy v pečeni počas noci. Dlhodobo pôsobiaci GLP-1RA liraglutid na rozdiel od inzulínu má antiobezitické účinky: pôsobí v centrálnom nervovom systéme na receptory, a tak znižuje chuť do jedla, spomaľuje vyprázdnenie žalúdka a pasáž tenkým črevom, a tým udržiava dlhšie pocit sýtosti, ovplyvňuje počet receptorov pre hormón obezity leptín a zvyšuje jeho účinok.²

GLP-1RA stimulujú syntézu inzulínu v B bunkách podžalúdočnej žľazy, a tiež jeho vylučovanie, potláčajú vylučovanie glu-

kagónu z A buniek podžalúdkovej žľazy po perorálnom príjme sacharidov.

Spomalením vyprázdňovania žalúdka sa znižuje jeho schopnosť pohybu, čím sa spomalí prísun glukózy do tenkého čreva a zníži sa pre pacienta s DM 2. typu nežiadúci vzostup glykémie dve hodiny po jedle.³ Spomaľovanie vyprázdnenia žalúdka znižuje výkyvy postprandiálnej glykémie, čo má vplyv na čiastočné obnovenie endogénnej sekrécie inzulínu. GLP-1RA redukciami telesnej hmotnosti znižujú množstvo centrálne uloženého tuku, a tak priaznivo pôsobia na viacerých úrovniach rozvoja aterosklerózy. V štúdiách na zvieratách napríklad znižovali zápalový proces v cievnej stene, tiež znižovali aktiváciu trombocytov.⁴ Nedávne štúdie s liraglutidom, semaglutidom, dulaglutidom a ďalšími, v ktorých boli zaradené tisíce pacientov s DM 2. typu s rôznym rizikom kardiovaskulárnych (KV) ochorení ukázali, že agonisty GLP-1 receptorov významne znižujú riziko KV príhod ako cievna mozgová príhoda o 24 % až 39 %, infarktu myokardu o 25 %, potreby koronárnej alebo periférnej revaskularizácie o 35 %, úmrtia pre srdcovocievne ochorenia o 22 % až 50 % a úmrtia z akejkoľvek príčiny o 14 % až 49 %. Štúdie tiež preukázali významnú redukciu progresie poškodenia obličiek o 22 % až 36 %.⁵

Kazuistika

72-ročný pacient, ktorý dlhodobo neraňajkoval, mal diagnostikovaný DM 2. typu v marci 2004. V úvode bol na diabetickej diéte, od februára 2005 na liečbe perorálnymi antidiabetikami (PAD), metformín v dávke 1 000 mg 3× denne a gliklazid 120 mg. V marci 2013 bola glykémia 15,91 mmol/l a glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) zistený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC), resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) bol 9,96 %/11,3 % – pacientovi bolo odporúčané sprítniť režimové opatrenia. V januári 2014 mal glukózu nalačno v sére 17,51 mmol/l a HbA_{1c} IFCC/DCCT 10,31 %/11,59 %, preto mu bola zmenená liečba na vildagliptín/metformín (Eugrease) 50/1 000 mg 1-0-1, glimepirid 4 mg a inzulín glargín 100 U/ml (Lantus) 22 jednotiek s.c. o 21.00, ktorý mu bol postupne navýšený na 40 jednotiek.

V našej diabetologickej ambulancii je dispenzarizovaný od októbra 2015. Krvný tlak mal vstupne v našej ambulancii 120/80 mmHg a telesná hmotnosť pri výške 180 cm bola 126 kg, obvod pásu mal 127 cm. V čase prvovýšetrenia v našej ambulancii mal vstupnú glykémiu z venóznej krvi 8,4 mmol/l a HbA_{1c} IFCC/DCCT bol 5,7 %/7,4 %.

Z mikrovaskulárnych komplikácií DM 2. typu je dlhodobo prítomná diabetická senzitivná neuropatia dolných končatín. Očné vyšetrenie v roku 2014 bolo bez diabetickej retinopatie.

V čase dispenzarizácie v našej ambulancii mal pacient liečenú dyslipidémiu atorvastatínom v dávke 40 mg a fenofibrátom v dávke 215 mg. Vstupne kreatinín bol 142 µmol/l, clearance kreatinínu 0,72 ml/s, triacylglyceridy boli 2,66 mmol/l, cholesterol 5,7 mmol/l, malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) cholesterol 3,19 mmol/l a hladina lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL) cholesterolu bola 1,3 mmol/l. V ap-

rilii 2012 bolo pri koronarografickom vyšetrení zistené dvojcievne postihnutie. V osobnej anamnéze bola známa v čase dispenzarizácie v našej ambulancii artériová hypertenzia liečená sartanom, betablokátorom a slučkovým diuretikom. Pre ischemickú chorobu srdca po invazívnom koronarografickom riešení bol pacient na duálnej antiagregačnej liečbe kyselinou acetylsalicylovou a klopidogetrelom a užíval aj molizidomín. V osobnej anamnéze bola tiež hyperurikémia a dyslipidémia, vertebrogénny algický syndróm, polyartróza váhonosných kĺbov a depresívny syndróm. U pacienta bola pozitívna rodinná anamnéza pre ochorenie diabetes mellitus u otca pacienta a tiež u strýka. Pri ultrasonografickom vyšetrení brucha v roku 2016 bol u pacienta popisovaný obraz diabetickej nefropatie – obojstranne menšie obličky a steatóza heparu. Pre nedostatok vitamínu D mu bol pridaný do liečby cholecalciferol.

Po reedukácii mal do marca 2017 uspokojivú kompenzáciu ochorenia. Pacient odmietol absolvovať nefrologické vyšetrenie. Podarilo sa mu redukovať telesnú hmotnosť o 4 kg. V októbri 2017 pre zhoršovanie postprandiálnych glykémií, zhoršenie obličkových funkcií, vzostup kreatinínu na 424 µmol/l a GF 0,2 ml/s bol prestavený na intenzifikovaný inzulínový režim a hospitalizovaný na internej klinike. Chronické ochorenie obličiek bolo hodnotené ako diabetická nefropatia na podklade nefroangiosklerózy – akútne zhoršené dehydratáciou pri hyperglykémiami a nedostatočnom pitnom režime.

Po perorálnej aj parenterálnej rehydratácii pokles obličkových parametrov (kreatinín 125 µmol/l, GF 0,87 ml/s) – pacient bol vrátený vzhľadom na non compliance k aplikácii inzulínu 1× denne bazálny analóg inzulínu, gliquidon 3×1 a linagliptín 5 mg, avšak kompenzácia ochorenia bola neuspokojivá. V septembri 2018 bol pre neuspokojivú kompenzáciu ochorenia z liečby vysadený gliquidon a pacient bol prestavený na intenzifikovaný inzulínový režim v kombinácii s linagliptínom a sporadicky metformínom.

V máji 2019 sme po reedukácii pacienta aj manželky zaznamenali pokles HbA_{1c} IFCC/DCCT z 8,2 %/9,7 % na 7,1 %/8,6 %. Pre priberanie a non compliance a potrebu kardiovaskulárnej protektivity bola v septembri 2019 pri HbA_{1c} IFCC/DCCT 5,4 %/7,1 % liečba deintenzifikovaná prechodom z intenzifikovaného inzulínového režimu (20 jednotiek bazálneho analógu inzulínu, 40 jednotiek prandiálneho analógu inzulínu) na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu degludek a agonistu GLP-1 receptora liraglutidu (IDegLira) a metformín. IDegLira sme titrovali od 22 na 32 jednotiek postupne o 2 jednotky podľa glykémie nalačno na základe telefonických konzultácií. Päť mesiacov po nastavení na IDegLira bola kompenzácia ochorenia zlepšená – pokles HbA_{1c} IFCC/DDCT z 5,4 %/7,1 % na 4,9 %/6,6 %, a pacient redukoval telesnú hmotnosť o 8 kg, tiež sme zaznamenali pokles LDL-cholesterolu z 3,25 mmol/l na 2,77 mmol/l. Následne až doteraz je kompenzácia dľa HbA_{1c} uspokojivá. V januári 2021 mal pacient glykémiu nalačno 6,7 mmol/l a HbA_{1c} IFCC/DDCT 4,9 %/6,6 % – bez hypoglykémii. Od zahájenia liečby IDegLira si udržal pokles hmotnosti 8 kg.

V tabuľkách 1, 2 a 3 uvádzame antropometrické a laboratórne parametre.

Tab. 1: Antropometrické parametre

	január 2020 Xultophy + metformín	apríl 2020 Xultophy + metformín	august 2020 Xultophy + metformín	január 2021 Xultophy + metformín
výška (cm)	180	180	180	180
hmotnosť (kg)	130	128	132	130
BMI (kg/m ²)	40,12	39,5	40,74	40,12
TK (mmHg)	130/80	130/80	135/80	130/80

BMI – body mass index; TK – krvný tlak

Tab. 2: Laboratórne parametre

	január 2020 Xultophy + metformín	apríl 2020 Xultophy + metformín	august 2020 Xultophy + metformín	január 2021 Xultophy + metformín
glykémia nalačno (mmol/l)	11,5 – vypil kávu s cukrom	9,3	7,9	6,7
HbA _{1c} (IFCC) (%)	4,9	5,7	4,9	4,9
cholesterol (mmol/l)	4,9	4,5	3,4	5,5
HDL (mmol/l)	1,44	1,28	1,46	1,7
LDL (mmol/l)	2,77	1,96	1,3	3,02
TAG (mmol/l)	3,15	2,78	1,4	1,71

HDL – lipoproteín s vysokou hustotou; LDL – lipoproteín s nízkou hustotou; TAG – triacylglyceroly

Tab. 1: Antropometrické parametre

	január 2020 Xultophy + metformín	apríl 2020 Xultophy + metformín	august 2020 Xultophy + metformín	január 2021 Xultophy + metformín
kreatinín (μmol/l)	103	113	89	161...148
clearance kreatinínu kalkul (ml/s)	1,08	0,94	1,26	0,61
ALT (μkat/l)	0,45	0,4	0,36	0,32
GMT (μkat/l)	2,95	1,91	1,38	1,04

ALT – alanín-aminotransferáza; GMT – glutamyltransferáza

Diskusia

K výhodám deintenzifikácie prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a agonistu GLP-1 receptorov v jednom dennom podaní patrí: menej injekčných podaní a preto menej stresujúca liečba, voľnejší čas aplikácie lieku, menšie riziko opomenutia a omylov pri podávaní, nižšia frekvencia selfmonitoringu, potreba menej striktného prepočítavania sacharidových jednotiek a časového režimu jedál, menej nárokov pri riešení zladení liečby s fyzickou aktivitou a samozrejme nižšie riziko hypoglykémii a prírastku na hmotnosti.⁵

Kritériom kompenzácie DM 2. typu je okrem HbA_{1c} aj variabilita glykémii a čas v cieľovom rozmedzí, ktorý by sme vedeli určiť pomocou glukózového senzora a pomohol by nám u mnohých pacientov, u ktorých dlhodobé nekorelujú výsledky selfmonitoringu s hodnotou HbA_{1c}, čo nám sťažuje úpravu liečby, čo však nie je prípad nášho pacienta.

Celková denná dávka inzulínu v štúdiu bola pri IDegLira (40 jednotiek) nižšia ako bazálny bolus (celkovo 84 jednotiek; 52 jednotiek bazálne). U pacientov s nekontrolovaným diabetom 2. typu na IGLar 100 U/ml a metformíne vyvolala liečba IDegLira zníženie HbA_{1c} porovnateľné s bazálnym bolusom, so štatisticky vynikajúcimi nižšími hladinami hypoglykémie a stratou hmotnosti oproti nárastu hmotnosti.⁶

V japonskej štúdiu u pacientov, ktorí prešli z premixovaného inzulínu na IDegLira, bol HbA_{1c} DCCT 8,26 % na začiatku a 6,68 % v 26. týždni. Priemerná telesná hmotnosť sa znížila o 1,5 kg. V 26. týždni bola denná dávka inzulínu 34,2 jednotiek. Po 26 týždňoch bol priemerný prandiálny vzostup glykémii menší pri všetkých jedlách s IDegLira bez ohľadu na predchádzajúci inzulínový režim. Miera hypoglykemických príhod bola počas 26 týždňov 2,59 udalostí.⁷

Naplnené pero poskytuje dávku maximálne 50 dávkových jednotiek v jednej injekcii s možnosťou nastavenia po jednej

dávkovacej jednotke.¹ Odporúčaná počiatočná denná dávka po prechode z perorálnych antidiabetík (PAD) je 10 jednotiek s následnou individuálnou úpravou dávkovania. Liek môže byť pridaný podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) k existujúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami, čo je však liečba mimo indikačných obmedzení a pacient je samoplatca. Pri prechode z agonistu GLP-1 receptora je odporúčaná počiatočná dávka lieku IDegLira (Xultophy) 16 dávkovacích jednotiek (16 jednotiek inzulínu degludek a 0,6 mg liraglutidu), čo je však liečba mimo indikačných obmedzení a pacient je samoplatca. Odporúčaná počiatočná dávka sa nemá prekračovať.

Ak sa prechádza z dlhodobu účinkujúceho agonistu GLP-1 receptora, má sa uvažovať o dlhšej dobe prechodu. Liečba má začať v tom momente, kedy by sa mala užiť nasledujúca dávka agonistu GLP-1 receptora. Po prvom použití pera sa liek môže uchovávať 21 dní pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Maximálna denná dávka lieku IDegLira (Xultophy) je 50 dávkovacích jednotiek (50 jednotiek inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu). Jedno naplnené pero obsahuje 3 ml, čo zodpovedá 300 jednotkám inzulínu degludek a 10,8 mg liraglutidu.

Polčas premeny inzulínu degludek je približne 25 hodín a polčas premeny liraglutidu je približne 13 hodín.

Pri prechode z 3 – 4 dávok inzulínu denne na IDegLira (Xultophy) je dôležitý pravidelný telefonický selfmonitoring pacienta s titráciou o 2 dávkovacie jednotky pri nedosiahnutí cieľových hodnôt glykémie nalačno po týždni liečby. Cieľ glykémie nalačno sú individuálne a zohľadňujú vek a dĺžku trvania ochorenia.

V čase zahájenia liečby postupná titrácia od nižších dávok znižuje výskyt nežiadúcich gastrointestinálnych účinkov, ktoré sú typické pre GLP-1 receptorových agonistov. Tiež metformíny s predĺženým uvoľňovaním sa podľa našich skúseností vyznačujú lepšou toleranciou v kombinácii s IDegLira pre nižší výskyt gastrointestinálnych nežiadúcich účinkov.

Kombinovaná injekčná liečba bazálnym inzulínom degludek a GLP-1 analógom liraglutidom vo fixnom pomere sa podľa indikačných obmedzení v Slovenskej republike môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM 2. typu s HbA_{1c} DCCT viac ako 7 %, ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po šiestich mesiacoch liečby nedôjde k poklesu HbA_{1c} aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hrazená poisťovňou. Liraglutid v štúdií Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) znížil riziko kardiovaskulárneho úmrtia o 22 %.⁸

Záver

Kombinovaná injekčná liečba bazálnym inzulínom a GLP-1 analógom vo fixnom pomere by mala byť preferovanou liečbou pred intenzifikovaným inzulínovým režimom u pacientov s kardiovaskulárnym rizikom, respektíve KV postihnutím ako aj chronickým ochorením obličiek. Predstavuje vzhľadom na injekčnú aplikáciu len jedenkrát denne menej stresu a komfort

pre pacienta, nevedie v porovnaní s intenzifikovaným inzulínovým režimom k zvýšeniu telesnej hmotnosti a je spojená s nižším výskytom hypoglykémii a KV morbiditu a mortality, tiež má vplyv na významnú redukciu progresie poškodenia obličiek.

Podľa našich skúseností, ako aj podľa niektorých kazuistík a prednášok, u pacientov s vysokou celkovou dennou dávkou inzulínu, vysokým HbA_{1c} v čase zahájenia liečby IDegLira a dĺžkou trvania ochorenia nad 10 rokov, ako je náš pacient, môže byť nižšia šanca na výraznejšie zlepšenie kompenzácie ochorenia (vtedy je vhodnejšie titrovanie liečby počas hospitalizácie alebo frekventné telefonické titrovanie) ako u pacientov s kratším trvaním ochorenia, s nižšou celkovou dennou dávkou inzulínu a nižším HbA_{1c} v čase zahájenia liečby. Nápomocné môže byť aj vyšetrenie C-peptidu pred plánovanou zmenou liečby, tiež použitie glukózového senzoru. Náš 72-ročný pacient vo veľmi vysokom KV riziku, po prekonanej KV príhode, s diabetickou nefropatiou, so 16-ročnou anamnézou trvania diabetes mellitus bol však nastavovaný ambulantne. Po deintenzifikácii prechodu z intenzifikovaného inzulínového režimu na IDegLira dosahuje cieľové hodnoty liečby bez hypoglykémii, udržiava si pokles telesnej hmotnosti 8 kg a je veľmi spokojný.

Literatúra

1. Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok. Súhrn charakteristických vlastností lieku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_sk.pdf)
2. Doničová, V. Tri v jednom, GLP-1 a ich vplyv na hmotnosť. *Diaspektrum* 9, Špeciál: 14–16, 2020.
3. Uličiansky, V. Liečba diabetes mellitus 2. typu. In: Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P. et al. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M, 2008. (s. 276–322)
4. Tkáč, I. Agonisty GLP-1 receptorov: antidiabetiká s antiaterogénnym účinkom. *AtheroRev* 5, 3: 181–184, 2020.
5. Martinka, E. Terapie pacienta s cukrovkou 2. typu. I. časť – agonisty GLP-1 receptorov. *Diaspektrum* 9, Špeciál: 10–13, 2020.
6. 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.
7. Watada, H., Agner, B. F. R., Doshi, A. et al. IDegLira improves glycemic control in japanese patients with uncontrolled type 2 diabetes on premixed insulin therapy. *Diabetes Ther* 11, 1: 331–339, 2020.
8. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.

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

Nové parametry kompenzace diabetu

Poznámky na okraj webináře projektu DiaPro

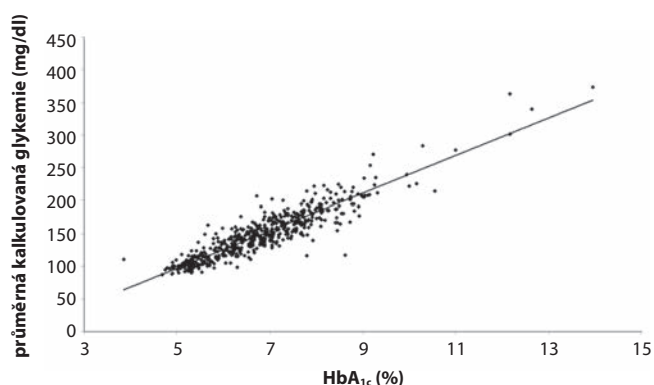
Odborný webinář projektu DiaPro, ve kterém přednášeli MUDr. Jan Šoupal, Ph.D. a MUDr. Milan Flekač, Ph.D. z VFN v Praze, se věnoval z velké části novým metodám hodnocení kompenzace diabetu. Autoři přinesli řadu doporučení, jak měřit, vyhodnocovat a také terapeuticky ovlivňovat tyto parametry kompenzace. Praktické rady a doporučení, jak zvýšit time in range u pacientů léčených inzulinovou pumpou a za pomoci systému CGM, množství kazuistik a praktických příkladů měli možnost posluchači shlédnout v rámci projektu DiaPro na webináři 26. ledna 2021. Na internetových stránkách projektu je možné nalézt záznamy několika webinářů tohoto projektu.

Tradičním parametrem kompenzace diabetu (krom aktuální glykemie) je **glykovaný hemoglobin (HbA_{1c})**. Tento parametr je standardem hodnocení dlouhodobé kompenzace glykemie u diabetiků. Studie prokázaly, že dobře koreluje s průměrnou glykemií za posledních 8–12 týdnů.^{1,18} Tento parametr byl také použit pro hodnocení kompenzace glykemie v řadě velkých klinických studií posledních let a řada důkazů pro hodnocení glykemické či kardiovaskulární účinnosti řady antidiabetik, rizika akutních či pozdních komplikací diabetu, byla validována právě k parametru HbA_{1c}.

Jaká jsou omezení HbA_{1c} pro hodnocení kompenzace glykemie? Primárním je pochopitelně skutečnost, že vypovídá o průměrné glykémii. V případě velké glykemické variability může přinášet falešně lepší výsledky, než by odpovídalo reálnému stavu. Dále je třeba vzít úvahu také individuální rozdíly v úrovni glykace hemoglobinu mezi jednotlivými osobami. Hodnota HbA_{1c} 53 mmol/mol tak může odpovídat (v závislosti na individuální úrovni glykace hemoglobinu) očekávanému průměrnému rozmezí glykemie 6,8–10,3 mmol/l.^{2,3,4} Vliv na výsledek HbA_{1c} může mít také celá řada faktorů, např. hematologické abnormality, stárnutí, těhotenství, infekce, léky, další onemocnění apod. Ze všech těchto omezení vyplývá, že v typické diabetologické ambulanci je 14–25 % hodnot HbA_{1c} zavádějících.⁴

Intenzivnější **monitorování** glykemie, systém Flasch Glucose Monitoring (FGM) a kontinuální monitorace glykemie (CGM) přinesly rozšíření možností také pro **hodnocení** kompenzace

Obr. 1: Korelace mezi průměrnou glykemií a HbA_{1c} (%)²



glykemie. Do hodnocení kompenzace diabetu tak stále častěji vstupují parametry **glykemické variability** a **času stráveném v cílovém rozmezí** (ev. času stráveném nad či pod cílovým rozmezím).

Čas v cílovém rozmezí (time in range) je relativně jednoduchý parametr, který je definován jako procento času, které pacient stráví v cílovém rozmezí glykemie 3,9–10 mmol/l (tento cíl lze pochopitelně individualizovat). Obvykle je jedním z automatických výstupů, které nabízí systém kontinuální monitorace glykemie (CGMS). Souvisejícím hodnocením je pak čas strávený v hyperglykémii (TAR) a čas strávený v hypoglykémii (TBR).^{5,6,7,8,9}

Tab. 1: Cílové hodnoty pro TIR (čas v cílovém rozmezí) v doporučení Americké diabetologické společnosti⁹

parametr	glykemie (mmol/l)	cílová hodnota (% denního času)	(čas)
TIR	3,9–10	nad 70 %	16 h 48 min
TAR-1	10,1–13,9	pod 25 %	6 h
TAR-2	nad 13,9	pod 5 %	1 h 12 min
TBR-1	3,0–3,9	pod 4 %	58 min
TBR-2	pod 3	pod 1 %	14 min

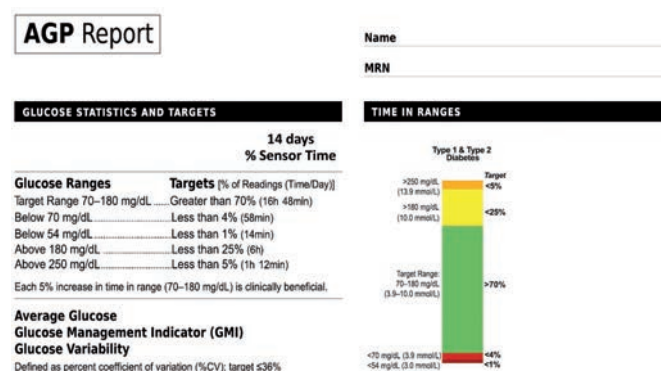
TAR – čas v hyperglykémii

TBR – čas v hypoglykémii

TIR – čas v cílovém rozmezí

Aktuální doporučené postupy Americké diabetologické společnosti (ADA) udávají jako glykemický cíl buď 1) hladinu HbA_{1c} pod 53 mmol/mol (bez signifikantních hypoglykemií) nebo 2) více než 70 % času stráveného v cílovém rozmezí a současně čas v hypoglykemii pod 4 %. Podrobněji viz tabulka 1. Potvrzují, na základě důkazů z klinických studií, asociaci času stráveného v cílovém rozmezí s rizikem mikrovaskulárních komplikací a doporučují jej použít k hodnocení glykemické kontroly.⁹

Obr. 2: Cílové hodnoty TIR ve standardním glykemickém profilu (AGP) dle guidelines ADA⁹



Výhodou hodnocení času stráveného v cílovém rozmezí je mj. dobrá uchopitelnost samotnými pacienty, pro které je tento parametr srozumitelnějším hodnocením než abstraktní hodnota HbA_{1c}.

Aby parametr TIR byl dostatečně vypovídající o kompenzaci glykemie, měl by čas strávený na monitorování CGM činit alespoň 70 % sledovaného období (a lépe blížit se 100 %).^{4,9} S diskrepancí mezi hodnotou HbA_{1c} a TIR se můžeme setkat např. pokud je systém CGM uplatňován *po nedostatečnou část hodnoceného období*. Horší hodnota HbA_{1c} než by odpovídalo hodnotě parametru TIR, tak může být např. důsledkem skutečnosti, že pacient v době, kdy užívá CGM, má lepší kompenzaci než bez něj a parametr TIR je pak jen vyhodnocení období, kdy pacient CGM používal.⁴

Jestliže hodnoty HbA_{1c} a TIR nebo TAR (při dostatečném čase měření) vzájemně dobře korelují, hodnoty času stráveného v hypoglykemii (TBR) a HbA_{1c} nekorelují (viz tabulka 2).^{8,10}

Tab. 2: Korelace mezi TIR a HbA_{1c}^{8,10}

glykemie	korelace (r)
3,9–10 mmol/l (TIR)	0,75
nad 13,9 mmol/l (TAR)	0,72
pod 3,9 mmol/l (TBR-1)	-0,39
pod 3,0 mmol/l (TBR-2)	-0,21

Zvýšení TIR o 10 % (tj. 2,4 hodiny za den) odpovídá snížení HbA_{1c} o cca 0,8 % (tj. 9 mmol/mol).¹¹

Dalším parametrem hodnocení kompenzace glykemie je **kalkulovaný HbA_{1c}** (estimated HbA_{1c}). Jde o kalkulaci, která za pomoci algoritmu (založeného na průměrných hodnotách glykace v populaci) převádí údaje průměrné glykemie (naměřené CGM nebo vzácněji z opakovaných měření na glukometru) obvykle z posledních 10 nebo 14 dní na hodnotu estimated HbA_{1c}. Nověji je tento parametr nazýván spíše **GMI (glucose monitoring index, glucose management index)**. Můžeme najít mírně odlišné vzorce pro výpočet GMI. Jedním z posledních^{12,14} je např.:

$$\text{GMI (mmol/mol)} = 12,71 + 4,70587 \times (\text{průměrná glykemie v mmol/l})$$

Kalkulátor pro výpočet GMI je k dispozici na www.jaeb.org/gmi nebo na www.AGPreport.org/agp/links.^{13,14}

Parametr GMI, respektive jeho difference vůči HbA_{1c}, může s výhodou detekovat některé klinické situace. GMI obecně je schopen změny v kompenzaci rozlišit časněji než laboratorně vyšetřovaný HbA_{1c}. V případě krátkých období akutních hyperglykemií (např. při interkurentní nemoci, podávání kortikoidů apod.) se dá očekávat vyšší GMI než následně stanovený HbA_{1c}. V terapeutickém ohledu může být užitečné zaměřit se v takovém případě na čas strávený v hyperglykemii, nejčastěji kontrolu postprandiální glykemie. V opačném případě (kratší období snížené glykemie, např. při zahájení nové diety, intenzivním cvičebním plánu, po změně terapie...) se dá očekávat, že GMI bude nižší než HbA_{1c}. Terapeuticky by nás taková situace měla vést k pozornosti věnované času strávenému v hypoglykemii a variabilitě glykemie.^{4,12}

Významným parametrem kompenzace glykemie, využívajícím častěji díky možnostem analýzy záznamů CGMS, je **glykemická variabilita**. Prokázán je vztah glykemické variability k riziku těžké hypoglykemie. Předpokládá se také, že by zvýšená glykemická variabilita mohla vést k aktivaci oxidačního stresu. Glykemická variabilita se nejčastěji stanovuje pomocí standardní odchylky nebo variačního koeficientu (tj. standardní odchylka/průměr glykemie).^{15,16,17}

Literatura

- Škrha, J. Poruchy metabolismu sacharidů a diabetes mellitus. In: Zima, T. et al. Laboratorní diagnostika. Praha: Galén, 2013. (s. 164)
- Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R. et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31, 8: 1473–1478, 2008.
- Rodríguez-Segade, S., Rodríguez, J., Paz, J. M., Camina, F. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 32, 1: e10, 2009.
- Šoupal, J., Flekač, M. Nové parametry hodnocení kompenzace. Přednáška na webináři Hodnocení kompenzace diabetu v 21. století. 26. 1. 2021.
- Selvin, E. The prognostic value of time in range in type 2 diabetes. Diabetes Care 44, 2: 319–320, 2021.
- Berck, R. W., Bergenstal, R. M., Riddlesworth, T. D. et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care 42: 400–405, 2019.

7. Lu, J., Ma, X., Zhou, J. et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41: 2370–2376, 2018.
8. Friedecký, B., Kratochvíla, J. Současný stav kontinuálního sledování glukózy. Minireview. *Klin Biochem Metab* 28 (49), 3: 117–120, 2020.
9. Glycemic Targets: Standards of medical care in diabetes – 2021. In: Standards of medical care in diabetes. ADA 2021. *Diabetes Care* 44, Suppl. 1: S73–S84, 2021.
10. Hirsch, I. B., Welsh, J. B., Calhoun, P. et al. Association between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med* 36, 12: 1637–1642, 2019.
11. Vigersky, R. A., McMahon, C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21, 2: 81–85, 2019.
12. Bergenstal, R. M., Beck, R. W., Close, K. L. et al. Glucose Management Indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 41, 11: 2275–2280, 2018.
13. New proposed metric – GMI and Calculator. International Diabetes Center, 2021. (online: www.AGPreport.org/agp/links) [cit. 27. 1. 2021]
14. Glucose Management Indicator (GMI). JAEB Center for Health Research. (online: www.jaeb.org/gmi) [cit. 27. 1. 2021]
15. Šoupal, J., Prázný, M. Glykemická variabilita. *DMEV* 15, 3: 162–169, 2012.
16. Haluzík, M. Glykemická variabilita: nový parametr kompenzace diabetu? *Forum Diab* 1, 2–3: 71–76, 2012.
17. Prázný, M., Rušavý, Z., Šumník, Z. et al. Použití inzulinové pumpy a glukózových senzorů u pacientů s diabetem léčených inzulinem. *DMEV* 22, 4: 152–169, 2019.
18. Friedecký, B., Kratochvíla, J., Springer, D. et al. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Doporučený postup ČSKB a ČDS. (online: https://www.diab.cz/dokumenty/standard_labor_2019.pdf) [cit. 28. 1. 2021]

Milé kolegyně a kolegové,

v rámci edukačního projektu DIAPRO zaměřeného na sdílení aktuálních informací, zkušeností a nejnovějších trendů vedoucích ke zlepšení péče o pacienty s diabetem v České republice pro vás připravujeme ve spolupráci s garantem MUDr. Janem Šoupalem, Ph.D. následující témata:



18. 5. 2021 – Deintenzifikace léčby DM 2. typu

30. 6. 2021 – Postřehy z kongresu ADA 2021

Těšíme se na vás
Tým DiaPRO



Naskenujte QR kód a připojte se k nám na www.diapro.cz

Control-IQ a hybridní uzavřená smyčka – opět o krok dále

V šestiměsíční multicentrické, randomizované klinické studii *The International Diabetes Closed Loop (iDCL) trial* byli sledováni diabetici 1. typu s cílem analyzovat vliv inzulinové pumpy s uzavřenou smyčkou na procento času stráveného v cílovém rozmezí.

Po úvodní 2–8týdenní edukační a seznamovací periodě (v níž byli někteří pacienti převedeni na léčbu CSII) byli pacienti randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě inzulinovou pumpou s CGM senzorem a uzavřenou smyčkou (pumpa t:slim X2 se systémem Control-IQ a senzor Dexcom G6) a k terapii pumpou + senzorem (bez možnosti využít systém Control-IQ). Pacienti v obou skupinách měli navíc k dispozici také glukometry a ketometry. Sledování probíhalo po dobu 26 týdnů.¹

Primárním sledovaným cílem bylo procento času stráveného v cílovém rozmezí (time in range) 3,9–10 mmol/l.¹

Ze 168 pacientů zařazených ve studii 112 užívalo systém uzavřené smyčky, 56 bylo v kontrolní skupině. Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 14–71 let, HbA_{1c} 5,4–10,6 %. Před vstupem do studie 79 % pacientů užívalo inzulinovou pumpu (ostatní MDI) a 70 % CGMS. Všichni účastníci studii dokončili.¹

Průměrný čas (±SD) v procentech strávený v cílovém rozmezí stoupl v průběhu šesti měsíců studie v aktivní skupině (Control-IQ) ze 61±17 % na 71±12 %. V kontrolní skupině zů-

stalo nezměněno na 59±14 %. Bylo tak dosaženo rozdílu 11 % (95% CI 9–14, p<0,001). Tento rozdíl znamenal v průměru o 2,6 hodiny denně více strávené v cílovém rozmezí ve prospěch uzavřené smyčky. Efekt na primární cíl se projevil již v prvním měsíci použití a byl konzistentní po celou dobu studie (obr. 1). Vynikající výsledek pro primární cíl byl tažen především ovlivněním glykemie v noci (obr. 2).¹

Také sekundární cíle (procento času stráveného v glykemii nad 10 mmol/l, HbA_{1c} ad.) statisticky signifikantně favorizovaly systém uzavřené smyčky. Průměrný rozdíl v HbA_{1c} činil -3 mmol/mol, tj. -0,33 % DCCT (95 % CI -0,53 až -0,13, p=0,001) ve prospěch uzavřené smyčky. Procento času stráveného v glykemii nad 10 mmol/l bylo o 10 % nižší v případě uzavřené smyčky (tj. 2,4 hodiny denně v průměru). Procento času stráveného v hypoglykemii (pod 3,9 mmol/l) bylo 2,25 % v případě kontrolní skupiny vs. 1,58 % u uzavřené smyčky (p<0,001).¹

Medián času, ve kterém byl systém v aktivním rameni využíván v režimu uzavřené smyčky, činil v průběhu studie 90 %.¹

V žádné skupině se nevyskytly závažné hypoglykemické příhody, ve skupině s uzavřenou smyčkou došlo k jedné epizodě diabetické ketoacidózy.¹

V případě využití funkce Control-IQ v pumpě t:slim X2 zůstává nutnost podávat bolusy k jídlu standardně bolusovým kalkulátorem. Systém sám provádí automatické korekce při predikci nad 10 mmol/l v průběhu 30 minut s maximální frekvencí jednou za hodinu. Velikost tohoto bolusu je 60 % propočítané dávky při dané citlivosti při cílové glykemii 6,2 mmol/l. Cílové pásmo je mezi 6,2–8,9 mmol/l, v noci je možné jej snížit na 6,2–6,7 mmol/l (ve sleep modu se neaplikují automatické korekční bolusy), při cvičení naopak zvýšit na 7,8–8,9 mmol/l (exercise mode).²

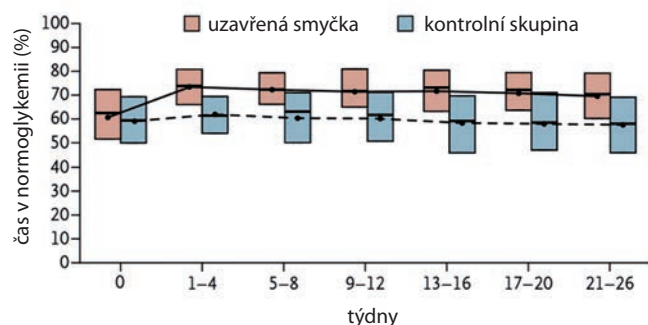
V praxi v případě glykemie 6,2–8,9 mmol/l ponechává systém stávající dávkování, pokud je predikce vývoje glykemie nad 8,9 mmol/l, zvýší dávkování bazálního inzulinu, a při predikci vývoje nad 10 mmol/l přidá korekční bolus. Při predikci glykemie pod 6,2 mmol/l snižuje dávku bazálu a vypne dávkování bazálního inzulinu při predikci vývoje do hodnot pod 3,9 mmol/l.

Systém s hybridní uzavřenou smyčkou, reprezentovaný funkcí Control-IQ v inzulinové pumpě t:slim X2 (DexCom, A.IMPORT.CZ) spojené s nejnovějším senzorem CGMS DexCom G6 představuje zcela novou možnost pro terapii inzulinovou pumpou. V citované klinické studii prokázal statisticky signifikantní a terapeuticky významnou výhodu v podobě zlepšení glykovaného hemoglobinu, zvýšení času v cílovém rozmezí a současně snížení času v hypoglykemii.

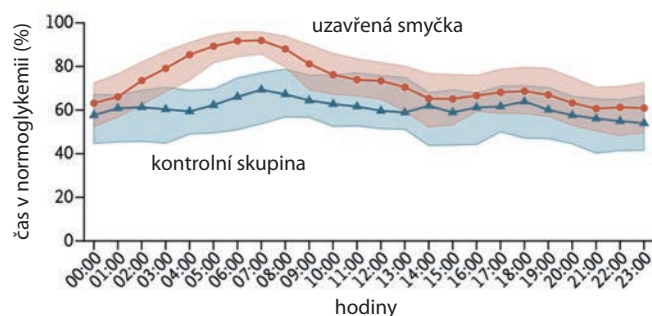
Literatura

1. Brown, S. A., Kovatchev, B. P., Raghinaru, D. et al., iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381, 1: 1707–1717, 2019.
2. Šumník, Z. Moderní technologie mění diabetologii. Symposium společnosti A.IMPORT.CZ. 56. diabetologické dny, 22.–24. 10. 2020, online. (online: www.diadny.cz) [cit. 28. 10. 2020]

Obr. 1: Primární cíl studie – čas v cílovém rozmezí 3,9–10 mmol/l¹



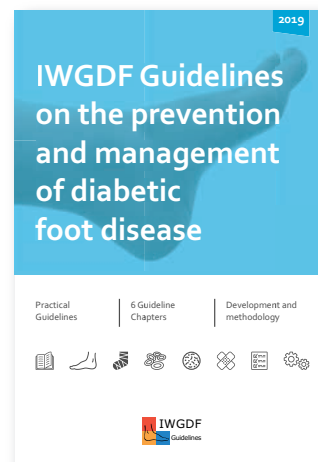
Obr. 2: Vynikající výsledek pro primární cíl byl tažen především ovlivněním glykemie v noci¹



Konference o hojení ran představila nová IWGDF guidelines prevence a péče o diabetickou nohu

Mezinárodní pracovní skupina pro diabetickou nohu (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) již řadu let vytváří mezinárodní doporučení prevence a péče o diabetickou nohu. Je určena poskytovatelům zdravotní péče a cílem je snížit hrůzné dopady důsledků syndromu diabetické nohy na jednotlivé pacienty i celou společnost. Vychází důsledně z medicíny založené na důkazech a reprezentuje práci téměř stovky specialistů s mezinárodním věhlasem. Doporučení jsou pravidelně aktualizována a překládána do řady jazyků, včetně češtiny.

Naposledy byly tyto guidelines aktualizovány v roce 2019, v současné době pracuje tým českých odborníků na jejich vydání také v národním jazyce. V originálním znění jsou volně dostupné na internetových stránkách IWGDF (www.iwgdfguidelines.org).



Guidelines mají několik částí, základem jsou Praktická doporučení prevence a léčby diabetické nohy, samostatné části jsou věnovány prevenci ulcerací, odlehčení končetiny, managementu ischemické choroby dolních končetin, infekci rány, podpoře hojení, klasifikaci ulcerací a metodologii.

Podrobněji byla tato doporučení představena na konferenci uspořádané společně Podiatrickou sekcí ČDS a Českou společností pro léčbu ran (ČSLR), který se konal v podobě webináře 22. ledna 2021. Přední čeští odborníci – prof. Alexandra Jirkovská, MUDr. Michal Dubský, MUDr. Vladimíra Fejfarová, plk. MUDr. Radek Doležel a MUDr. Věra Adámková – ve svých přednáškách představili jak nová Guidelines IWGDF, tak se věnovali dalším aspektům prevence a léčby diabetické nohy – lokální terapii, antibiotické léčbě, NPWT i omezením, která pro léčbu pacientů se syndromem diabetické nohy přinesla opatření v souvislosti s covid-19.

Obr. 1a: Webinář uspořádala společně ČSLR a Podiatrická sekce ČDS



Obr. 1b: Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. představuje Guidelines IWGDF



Prevence syndromu diabetické nohy

Klíčová doporučení prevence syndromu diabetické nohy z nových Guidelines IWGDF jsou podle prof. Alexandry Jirkovské identifikace pacientů rizikových pro vznik diabetické nohy a jejich dispenzarizace, edukace pacientů i jejich pečovateli v prevenci ulcerací, zajištění nošení vhodné obuvi a léčba rizikových faktorů.

Stratifikační systém rizika řadí pacienty v riziku do čtyř kategorií a doporučuje každé kategorii různou frekvenci kontrol. Nemocní zařazení do kategorie 0 (velmi nízké riziko) jsou reprezentováni diabetiky bez ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a bez ztráty protektivního čítí (LOPS). U těchto pacientů stačí frekvence kontrol 1× ročně. Každých 6–12 měsíců by měli být kontrolováni pacienti v nízkém riziku (kategorie 1), tedy nemocní, u nichž se již vyvinula porucha čítí nebo mají ICHDK. Ve středním riziku (kategorie 2) s doporučenou frekvencí kontrol jednou za 3–6 měsíců jsou pacienti, kteří mají kombinaci dvou z poruch – ICHDK, deformita nohy nebo LOPS. Vysoké riziko (kategorie 3, doporučené kontroly za 1–3 měsíce) je referováno u pacientů s LOPS nebo ICHDK, kteří současně v minulosti již měli diabetickou ulceraci, jsou po amputaci nebo mají konečné stadium onemocnění ledvin.^{1,2,3}

Jestliže pacienti v nižších kategoriích rizika mohou být ošetřeni u podiatricky školených pedikérů, dispenzarizace pacientů v nejvyšší kategorii rizika by měla být vyhrazena specializovaným podiatrickým ambulancím a měla by zahrnout integrovanou péči o nohu (léčba rizikových faktorů a profesionální ošetření), ale i kontrolu nošení vhodné obuvi a strukturovanou edukaci v péči o nohy a diabetes mellitus.

Pacienti v rizikové kategorii 1–3 by měli být vedeni k tomu, aby si denně kontrolovali stav nohou i vnitřku obuvi, řádně o ně pečovali (opatrné sušení po mytí, promazávání, vhodná pedikúra). U osob ve středním a vysokém riziku je doporučeno každodenní domácí monitorování kožní teploty nohou (samotnými pacienty). Cílem je včas zachytit známky zánětu. Pokud je teplotní rozdíl mezi chodidly během dvou po sobě následujících denních měření větší než 0,5–1 stupeň Celsia, měl by pa-

Tab. 1: Klasifikace závažnosti infekce nohy dle IGDF^{3,4}

stupeň	klinická klasifikace	definicepočet pacientů
1	neinfikovaná	bez známek lokální nebo systémové infekce ^a
2	mírná	subkutánní lokální infekce (bez známek systémové infekce) ^b
3	středně závažná	hlubší lokální infekce (bez známek systémové infekce) ^c
4	závažná	lokální + systémová infekce ^d

Pokud infekce zasáhne kost (osteomyelitida), je uvedený stupeň označován jako 3O nebo 4O.

^aZa infekci je považováno, pokud jsou přítomny alespoň dva příznaky infekce: místní otok nebo indurace, erytém v okolí rány větší než 0,5 cm², místní brnění nebo bolest, lokální zvýšení teploty kůže, hnisavá sekrece.

^bHloubka infekce nepřesahuje subkutánní vrstvu a erytém nepřesahuje více než 2 cm od okraje rány.

^cInfekce způsobuje erytém větší než 2 cm od okraje rány a/nebo jsou zasaženy hlubší tkáně než podkožní (svaly, šlachy, klouby, kost).

^dInfekce nohy syndromem systémové zánětlivé odpovědi (SIRS): teplota nad 38 st. C nebo pod 36 st. C, tachykardie nad 90 tepů/min, tachypnoe nad 20 dechů/min nebo PaCO₂ pod 4,3 kPa (32 mmHg), leukocytóza nad 12 000/mm³ nebo pod 4 000/mm³ nebo nad 10 % nezralých forem (splněny musí být více než 2 známky).

cient omezit pohybovou aktivitu a konzultovat odborníka.^{2,3}

U osob s nízkým a středním rizikem je doporučeno cvičení nohou a zvýšení tělesné aktivity (především chůze) pro prevenci ulcerací a snížení příznaků neuropatie a rizika deformit nohy. Za bezpečné je u této skupiny diabetiků považováno zvýšení chůze o 1 000 kroků za den, současně by tyto pacienti měli provádět pravidelnou kontrolu pokožky nohou, známek případného preulcerózního poškození a nosit vhodnou obuv.^{2,3}

Velký význam v doporučeních je věnován významu strukturované edukace. Ta by měla být opakovaná, zahrnovat praktický nácvik a zpětnou vazbu a její součástí by vždy mělo být motivování pacienta a posilování jeho adherence k sebepečí a léčbě.³ Tematicky by měla zahrnout informace o ulceracích, nošení vhodné obuvi, kontrole nohou a principech hygieny nohou a také, pro které problémy je třeba vyhledat profesionální pomoc.²

Infekce u syndromu diabetické nohy

Infekce při syndromu diabetické nohy je nejčastější příčinou hospitalizace pro komplikace diabetu a současně nejčastější příčinou amputací. Guidelines IWGF nabízí celkem 27 komentovaných doporučení.

Nově je definována také klasifikace infekce (viz tab. 1).

U diabetiků se závažnou infekcí nohy (nebo středně závažnou infekcí spojenou s relevantními komorbiditami) je třeba zvážit hospitalizaci. V případech nejednoznačného výsledku vyšetření u diabetiků s podezřením na infekci nohy je doporučeno zvážit vyšetření CRP, sedimentace erytrocytů, ev. prokalcitonin.

V případě podezření na osteomyelitidu je doporučen probe to bone test (zjištění kosti na spodině rány pomocí sondy), vyšetření zánětlivých markerů (FW nebo CRP a/nebo prokalcitonin) a RTG vyšetření nohy. Pokud výsledek RTG vyšetření je nejasný, je možné využít MR, SPECT-CT, ev. PET-CT. Pokud je to možné, je u diabetiků s podezřením na osteomyelitidu nohy doporučeno odebrání kostního vzorku ke kultivaci.

Terapie infekce měkkých tkání v případě SDN by měla probíhat pomocí antibiotik, které mají doloženu účinnost v kon-

trolovaných klinických studiích. Guidelines IWGDF zmiňuje jmenovitě jako možnou volbu peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, metronidazol (v kombinaci), klindamycin, linezolid, daptomycin, fluorochinolony nebo vankomycin, nikoli však tetracykly. U mírné a střední infekce je obvykle účinná perorální ATB léčba. Úvodní antibiotická terapie u **těžké** infekce diabetické nohy by měla být parenterální, až v případě zlepšování pacienta by mělo být přistoupeno k perorální terapii. Ani v případě mírné infekce není doporučena antibiotická léčba topickými přípravky. Preventivní léčba antibiotiky u pacientů bez systémové či lokální infekce není doporučena.⁴

V guidelines IWGF není pro léčbu infekce u diabetických ulcerací rutinně doporučena hyperbarická oxygenoterapie, granulocyty stimulující faktor, topická antiseptika, krytí se stříbrem, medem a NPWT.⁴

Ischemická choroba dolních končetin a diabetická ulcerace

I v případě, že pacient nemá přítomnou ulceraci nohy, je doporučeno každoroční vyšetření ischemické choroby dolních končetin. V případě přítomnosti diabetické ulcerace je krom klinického vyšetření zdůrazněn význam vyšetření ABI, TBI a TcPO₂. Doporučeným klasifikačním systémem pro stratifikaci rizika amputace je WIfI.

V případě, že se vřed na noze u diabetika s ICHDK nehojí při optimální péči více než 4–6 týdnů, měla by být zvážena angiografie a revaskularizační výkon.

Součástí péče by mělo být dle guidelines IWGDF standardní ovlivnění kardiovaskulárního rizika zahrnující nekouření, terapii hypertenze, kontrolu glykemie a dyslipidemie (statiny) a nízkou dávku antiagregancií (klopidogrelu nebo aspirinu).

Opatření na podporu hojení diabetických ulcerací

Část guidelines IWGDF, věnovaná opatřením na podporu hojení diabetických ulcerací, je v materiálu IWGDF reprezentována 13 opatřeními. Podrobněji je na konferenci věno-

Obr. 2: Stanovení rizika amputace pomocí Wifl klasifikace⁶

Component	Score	Description
W (Wound)	0	No ulcer (ischaemic rest pain)
	1	Small, shallow ulcer on distal leg or foot without gangrene
	2	Deeper ulcer with exposed bone, joint or tendon ± gangrenous changes limited to toes
	3	Extensive deep ulcer, full thickness heel ulcer ± calcaneal involvement ± extensive gangrene
I (Ischaemia)		ABI Ankle pressure (mmHg) Toe pressure or TcPO ₂
	0	≥0.80 >100 ≥60
	1	0.60-0.79 70-100 40-59
	2	0.40-0.59 50-70 30-39
fl (Foot Infection)	0	No symptoms/signs of infection
	1	Local infection involving only skin and subcutaneous tissue
	2	Local infection involving deeper than skin/subcutaneous tissue
	3	Systemic inflammatory response syndrome

vané syndromu diabetické nohy rozebral MUDr. Michal Dubský.⁸

Při čištění rány dávají guidelines přednost ostrému débridementu. Podle mínění odborníků je pro upřednostnění jiného typu débridementu nedostatek důkazů. Odstranění fibrinových náletů, nekrotické tkáně a kalusu obklopujícího diabetickou ulceraci je nezbytné, nutné je přihlédnout k relativním kontraindikacím.¹⁰

Lokální krytí rány by měla být vybírána přednostně podle možnosti kontroly exsudátu, pohodlí pacienta a jeho ceny. Krytí s povrchovými antimikrobiálními prostředky, pokud je jejich jedinou indikací urychlení hojení rány, by neměla být používána.

Hyperbarická terapie by měla být zvážena jako doplňková terapie u pacientů s nehojícím se vředem ischemické etiologie (navzdory maximální péči).

Doporučení IWGDF z roku 2019 nedoporučuje lokální kyslíkovou terapii jako primární ani doplňkovou terapii u diabetických ulcerací (včetně nehojících se) pro nejednoznačné výsledky klinických studií.¹⁰ Dr. Dubský však zmínil mezinárodní multicentrickou, dvojité zaslepenou randomizovanou klinickou studii publikovanou v roce 2020, která pozitivní výsledky lokální kyslíkové terapie potvrzuje a doporučil lokální léčbu kyslíkem jako doplněk nejlepšího standardu péče u diabetických ulcerací, včetně těch, které jsou obtížně léčitelné.^{8,11}

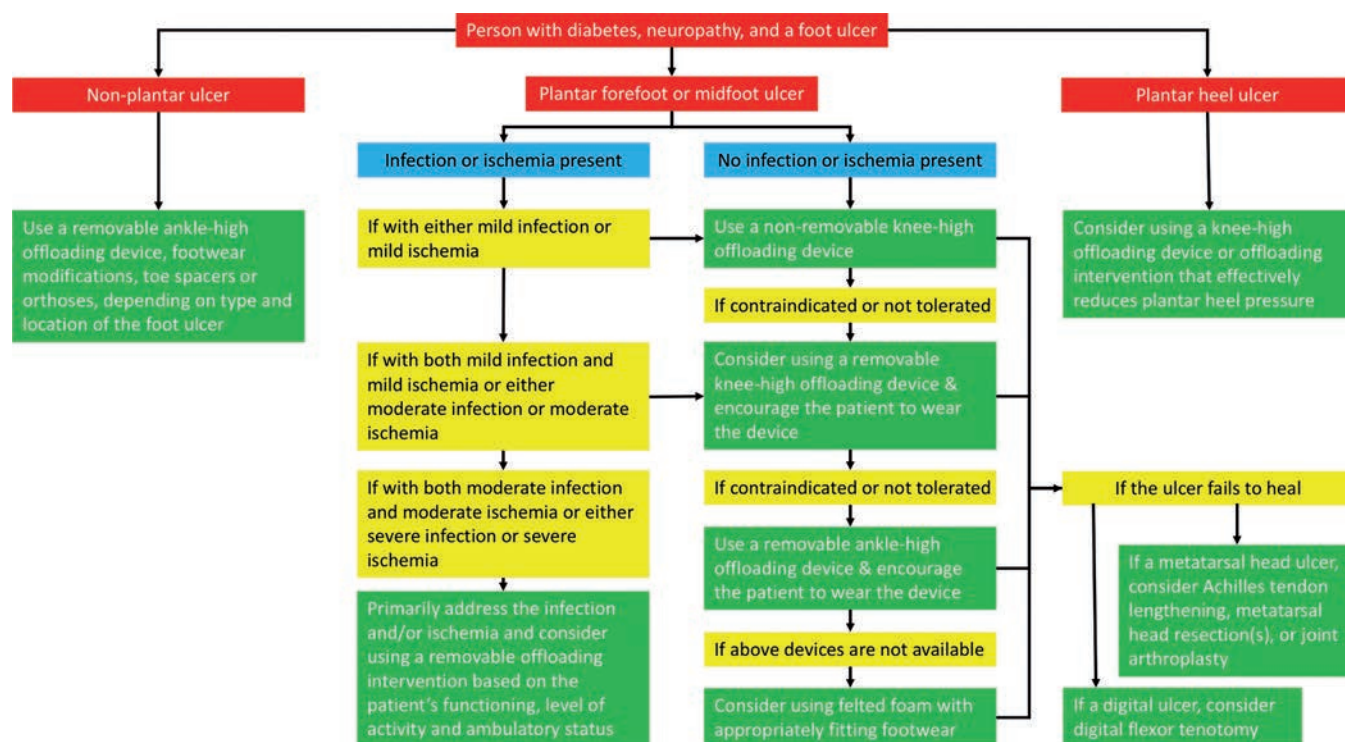
Mezinárodní, multicentrická, dvojité zaslepená studie (NCT02326337) hodnotila efektivitu léčby lokálním kyslíkem u pacientů s diabetickými vředy nehojícími se při standardní terapii.

Ve studii bylo (po randomizaci) zařazeno 73 pacientů, 89 % byli diabetici 2. typu (ostatní 1. typu).

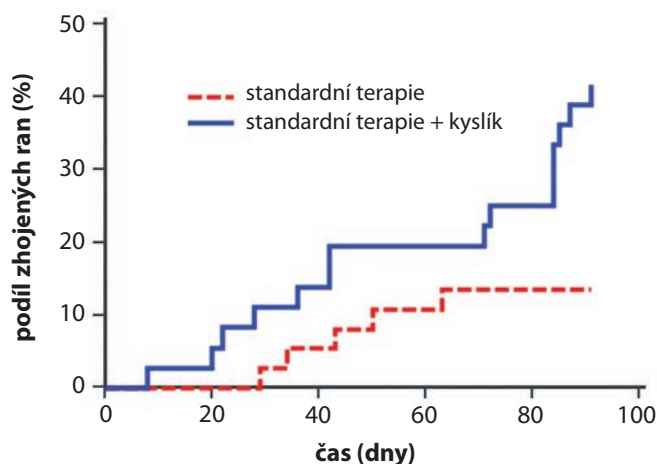
Pacienti byli randomizováni do dvou skupin, první byla ke standardní terapii přidána léčba lokálním kyslíkem, v druhé (kontrolní) skupině byla kyslíková terapie nahrazena shame terapií (pouze vzduch, nikoli kyslík). Za primární cíl studie byl určeno procento vředů, které byly kompletně zhojeny během 12 týdnů studie.

V aktivním rameni (kyslík) bylo dosaženo zhojení u 41,7 % ulcerací, ve srovnání s 13,5 % v kontrolní skupině. Rozdíl ve výsledku prokázal OR 4,57 (97,8 % CI 1,19–17,57, $p=0,01$), po úpravě na UTC klasifikaci pak 6 (97,8 % CI 1,44–24,93, $p=0,004$). Při hodnocení po 12 měsících činilo procento uzavřených ran v aktivně léčené skupině 56 % ve srovnání s 27 % v kontrolní skupině ($p=0,013$). Výsledky i design studie jsou však nadále diskutovány.^{12,13}

Obr. 3: Doporučené schéma odlehčení v terapii pacienta s diabetickou ulcerací na noze dle IWGDF⁷



Obr. 4: Procento zhojených vředů ve studii s podáním lokálního kyslíku¹¹



Podtlaková terapie (NPWT) je v doporučeních IWGDF určena jako doplňková léčba u diabetiků s pooperační (chirurgickou) ránou na noze (nikoli však v případě u nechirurgických ran).¹⁰

Ze v současné době dostupných důkazů daných klinickými studiemi vyplývá, že preparáty z placenty mohou příznivě ovlivnit hojení ulcerací a jejich užití by mělo být zváženo. Nejsou důkazy pro preferenci některého z těchto preparátů. Důkazy pro použití látek, měnících biologii rány (růstové faktory, autologní destičkové gely, splitované kožní štěpy, ozon ad.) ani modifikace rány mechanickými a fyzikálními prostředky (magnetismus, ultrazvuk, ad.) nejsou dle guidelines dostatečné. Užití kombinace autologních leukocytů, destiček a fibrinu je možné zvážit pro doplňkovou léčbu neinfikovaných špatně se hojících diabetických ulcerací.^{8,10}

Literatura

- Schaper, N. C., Netten, J. J., Apelqvist, J. et al.; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3266, 2020.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J. et al.; IWGDF Editorial Board. IWGDF Guidelines on the prevention and management of the diabetic foot disease. (IWGDF Guideline) IWGDF, 2019. (online: www.iwgdfguidelines.org) [cit. 23. 1. 2021]
- Jirkovská, A., Koliba, M. Co přináší nová KDP syndromu diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Lipsky, B. A., Senneville, E., Abbas, Z. G. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3280, 2020.
- Hinchliffe, R. J., Forsythe, R. O., Apelqvist, J. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3276, 2020.
- Mills, J. L. Sr., Conte, M. S., Armstrong, D. G. et al.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 59, 1: 220–234, 2014.
- Bus, S. A., Armstrong, D. G., Gooday, C. et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3274, 2020.
- Dubský, M., Wosková, V. Nová EBM v lokální terapii syndromu diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Vas, P., Rayman, G., Dhatariya, K. et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3284, 2020.
- Rayman, G., Vas, P., Dhatariya, K. et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36, S1: e3283, 2020.
- Frykberg, R. G., Franks, P. J., Edmonds, M. et al.; TWO2 Study Group. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care* 43, 3: 616–624, 2020.
- Löndahl, M. Number eight in the service of diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Care* 43, 3: 515–517, 2020.
- Liakos, A., Liakopoulou, P., Tzapas, A. Cyclical pressurized topical wound oxygen therapy increased healing of refractory diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med* 172, 6: JC27, 2020.
- Fejfarová, V. Novinky z D-foot, EWMA se zaměřením na covid epidemii a syndrom diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Doležel, R., Jirkovská, J. Chirurgická péče o rány u syndromu diabetické nohy v době covidu. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
- Adámková, V. ATB strategie v léčbě infekčních komplikací syndromu diabetické nohy v ambulantní sféře. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]



KAZUISTIKY v diabetologii

diabetologie.kazuistiky.cz

Covid-19 a syndrom diabetické nohy

Každých 20 sekund přijde ve světě někdo o nohu v důsledku komplikací cukrovky.⁹ Naše země, naše společnost je součástí toho světa. Riziko amputace (a reamputace) dolní končetiny u diabetiků je 15–46krát vyšší než u nediabetiků. Pětileté přežití diabetiků po vysoké amputaci dolní končetiny je 41–70 %.¹⁰

Opatření realizovaná v souvislosti s onemocněním covid-19 vedla k redukci prevence a omezení pravidelných kontrol chronických pacientů, a to jak na straně zdravotnického systému (přechod na telemedicínské postupy, odkládání kontrol i plánovaných výkonů), tak na straně pacienta (obavy z nákazy, logistické obtíže). Autoři řady studií popisují problémy v zajištění standardní péče o pacienty ohrožené syndromem diabetické nohy.^{2,3} Současně jsou to právě diabetičtí pacienti, kteří patří mezi rizikové skupiny více ohrožené závažným průběhem onemocnění covid-19.^{11,12,13}

Identifikovat můžeme, ve shodě s domácí i světovou praxí, následující změny, které mohou mít vliv na kvalitu a dostupnost péče o pacienty se syndromem diabetické nohy: sníženou kapacitu pro hospitalizace pacientů, nedostatek personálu, v některých případech využití méně kvalifikovaných profesionálů, omezení kapacity cévních intervencí a odkládání plánovaných operací a zákroků, potíže s přepravou pacientů, zhoršení přístupu k lékům a zdravotnickému materiálu pro logistické potíže na straně pacienta i zdravotnického systému, snížení pohybové aktivity pacientů, zvýšení míry deprese a sociální izolace, zhoršení dostupnosti edukace i klinické kontroly ohrožených pacientů.^{2,3,4}

Výzkum Petersena et al. sledoval, zda a jaká je závislost výskytu rekurence plantárních vředů v rámci syndromu diabetické nohy na intervalech mezi rutinními kontrolami preventivní péče a z nich vyvozovali, jaké je zpoždění mezi vznikem rekurence plantární ulcerace a jeho identifikací. Na základě výsledků odhadují – v době bez anticovidových opatření, že zpoždění mezi výskytem ulcerace a jeho identifikací bylo v průměru 15,3 dne (IQR 7,4–23,7 dne).⁶

Dnes již máme k dispozici první studie o tom, jak lockdown motivovaný opatřeními proti covid-19 ovlivňuje výsledky léčby syndromu diabetické nohy. Italští autoři studovali pacienty se syndromem diabetické nohy přijaté do Fakultní nemocnice University Campania v italské Neapoli v období od 9. března do 18. května 2020 a porovnali jejich parametry s populací pacientů přijatých pro stejnou diagnózu v roce 2019.

Významným rozdílem bylo, že v roce 2020 byl podíl pacientů přicházejících k hospitalizaci z pohotovosti významně vyšší než v roce 2019 (76 % vs. 26 %, $p < 0,001$) a podíl pacientů přicházejících z ambulancí naopak významně nižší (16 % vs. 45 %, $p = 0,028$). Zásadně se pacienti lišili stavem, ve kterém přicházeli k hospitalizaci. Významně se zvýšil podíl pacientů, jejichž stav si vyžádal amputaci (60 % vs. 18 %, $p = 0,001$). Tyto výsledky dobře korespondovaly s vyšší albuminurií a častějším výskytem gangrény u pacientů hospitalizovaných v roce 2020. **Relativní riziko amputace pacientů hospitalizovaných pro syndrom diabetické nohy tak bylo v roce 2020 více než 3× vyšší oproti**

roku 2019 (RR 3,26, 95% CI 1,55–6,84). Autoři tento rozdíl přisuzují oddálení diagnózy a omezení péče o nemocné se syndromem diabetické nohy způsobené opatřeními v souvislosti s covid-19.⁷

Obdobné výsledky přinesla např. nizozemská studie sledující vaskulární výkony provedené v době jarního lockdownu ve srovnání s obdobnými z roku 2019. V rámci opatření byla zastavena plánovaná operativa a poskytována pouze urgentní péče. Autoři srovnali výsledky urgentních chirurgických zákroků pro ischemii končetiny. V případě intervencí pro kritickou ischemii končetiny razantně narostl počet i podíl provedených amputací (15/42 % v roce 2020, 5/18 % v roce 2019 a 8/15 % v roce 2018). **Autoři hodnotí výsledky studie tak, že opatření během lockdownu pro covid-19 měla zásadní negativní vliv na morbiditu necovidových pacientů s vaskulárním onemocněním a vedla k zásadnímu zvýšení amputací končetin.**⁸

Obdobné alarmující výsledky i problémy hlásí i řada českých a slovenských pracovišť. Mezinárodní organizace, např. IWGDF, D-Foot International ad. vydaly řadu provizorních doporučení k doporučeným postupům určených pro velmi špatně předvídatelnou situaci danou opakovanými lockdowny a omezením standardní a plánované péče. Apelováno je na pečlivější stratifikaci rizika pacientů, důraz na sebekontrolu pacientů, přesun důrazu v kontrole pacientů se syndromem diabetické nohy na domácí péči a tím i změnu struktury multidisciplinárního týmu pečujícího o diabetiky s rizikem diabetické nohy. Na domácích i zahraničních pracovištích jsou rozvíjeny telemedicínské postupy, které však jen zčásti (např. v terapii infekce jsou velmi nedostatečné) mohou nahradit standardní péči. Studie z roku 2020 naznačují, že je vysoce pravděpodobné, že důsledkem anticovidových opatření bude významný nárůst komplikací diabetu, včetně závažnosti stavu pacientů se syndromem diabetické nohy. Nejistou proměnnou zůstává i nadále nevypočitatelnost politických rozhodnutí pro chod společnosti, a tím i zdravotního systému.

V rámci jarního lockdownu daného opatřeními proti covid-19 italští lékaři využili medicínský telemonitoring svých pacientů s diabetem a syndromem diabetické nohy. Následně v květnu telefonicky vyhodnotili, jak pacienti akceptovali tyto postupy. Krom toho, že pacienti hodnotili i telemedicínskou kontrolu jako užitečnou (v případě, že nemohla proběhnout kontrola standardní), výzkum ukázal zajímavou skutečnost. Pacienti se syndromem diabetické nohy se více obávali dopadů SDN než onemocnění covid-19. Na pětistupňové škále od 0 (vůbec se nebojí) po 5 (vyděšení) činil rozdíl $4,79 \pm 0,05$ (SDN) vs. $3,27 \pm 1,03$ (covid-19), $p < 0,05$. V případě pacientů po proběhlé amputaci byl tento rozdíl ještě vyšší.⁵

Hodnocení pacientů v tomto případě o poměru rizika onemocnění covid-19 a dopadu syndromu diabetické nohy byla jistě čistě subjektivní a pravděpodobně také bez znalosti reálného rizika podloženého EBM. Zdravotní systém a zdravotní politika by měla přistupovat k hodnocení zdravotního rizika racionálně a na základě klinických důkazů. Jiné rozhodování je trestuhodné a může vést k nedozírným vedlejším škodám na zdraví a životech pacientů. Hysterie spojená s onemocněním covid-19, kterou můžeme pozorovat v průřezu celé společnosti, by neměla mít místo v racionálním rozhodování v péči o pacienty.

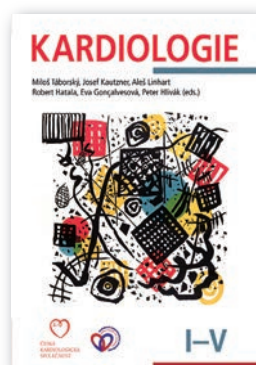
Literatura

1. Fejfarová, V. Novinky z D-foot, EWMA se zaměřením na covid epidemii a syndrom diabetické nohy. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
2. Jaly, I., Iyengar, K., Bahl, S. et al. Redefining diabetic foot disease management service during covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 14, 5: 833–838, 2020.
3. Shin, L., Bowling, F. L., Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M. Saving the diabetic foot during the covid-19 pandemic: a tale of two cities. *Diabetes Care* 43, 8: 1704–1709, 2020.
4. Schmidt, B. M., Munson, M. E., Rothenberg, G. M., Holmes, C. M. Strategies to reduce severe diabetic foot infections and complications during epidemics (STRIDE). *J Diabetes Complications* 34, 11: 107691, 2020.
5. Iacopi, E., Pieruzzi, L., Goretti, C., Piaggese, A. I fear covid but diabetic foot (DF) is worse: survey on patient's perception of a telemedicine service for DF during lockdown. *Acta Diabetol*, Epub Jan 13, 2021.
6. Petersen, B. J., Bus, S. A., Rothenberg, G. M. et al. Recurrence rates suggest delayed identification of plantar ulceration for patients in diabetic foot remission. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8, 1: e001697, 2020.
7. Caruso, P., Longo, M., Signoriello, S. et al. Diabetic foot problems during the covid-19 pandemic in a tertiary care center: The emergency among the emergencies. *Diabetes Care* 43, 10: e123–e124, 2020.
8. Schuivens, P. M. E., Buijs, M., Boonman-de Wintr, L. et al. Impact of the covid-19 lockdown strategy on vascular surgery practice: more major amputations than usual. *Ann Vasc Surg* 69: 74–79, 2020.
9. IWGDF (online: www.iwgdfguidelines.org) [cit. 23. 1. 2021]
10. Doležel, R., Jirkovská, J. Chirurgická péče o rány u syndromu diabetické nohy v době covidu. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]
11. Rottoli, M., Bernante, P., Belveder, A. et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol* 183, 4: 389–397, 2020.
12. Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Přednáška na XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský klášter, Praha, 10. 9. 2020.
13. Vašáková, M., Slisz, T. Co je covid-19 a jak na něj. Abstrakt z: XXV. setkání pneumologů a IX. setkání pneumologů a pneumochirurgů, Emauzský klášter, Praha, 10. 9. 2020. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, S1: 11–12, 2020.
14. Adámková, V. ATB strategie v léčbě infekčních komplikací syndromu diabetické nohy v ambulantní sféře. Přednáška na: Novinky v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy. 22. 1. 2021. (webinář) [cit. 23. 1. 2021]

anotace

Miloš Táborský, Josef Kautzner, Aleš Linhart, Robert Hatala, Eva Goncalvesová, Peter Hlivák a kolektiv

Kardiologie



Nakladatelství Grada vydává ve spolupráci s Českou kardiologickou společností výjimečnou publikaci *Kardiologie*, s níž pomyslně oslaví své třicáté narozeniny vydávání kvalitní odborné literatury.

Tato objemná publikace je z praktického hlediska rozdělena do několika částí. Obsahuje totiž mimořádně rozsáhlou obrazovou dokumentaci včetně videí. Sestává tudíž celkem z deseti svazků, které jsou uloženy ve dvou boxech.

První pětice svazků se zabývá tématem kardiovaskulárních onemocnění a vyšetřovacími metodami v kardiologii. Dále rozebírá aterosklerotická a žilní onemocnění, srdeční selhání a arytmiologii. Zbývající části se dotýkají chlopenních vad, kardiomyopatie, preventivní kardiologie, plicních kardiovaskulárních onemocnění a kardiovaskulárních onemocnění v definovaných populacích.

V kapitolách popisujících dynamické jevy najde čtenář odkazy – QR kódy nebo prokliky – na videa. Díky této názorné prezentaci je snazší pochopit danou problematiku.

Publikace je určena pro kardiology, internisty a další související obory, mimo jiné také pro studenty medicíny. Autorský kolektiv je složen z více než osmdesáti českých i slovenských odborníků.

Grada, 1. vydání, 2021, formát 205×295, svazek I–V: 1 136 stran, ISBN 978-80-271-1439-9, svazek VI–X: 1 120 stran, ISBN 978-80-271-1997-4, cena při koupi obou svazků 3 970 Kč (k objednání na www.grada.cz)

Záhada intermitentních nočních hypoglykemií u recentního diabetika 2. typu na kombinované terapii PAD (metformin, vildagliptin a repaglinid)

Pavel Tománek

Ambulance interní a diabetologická – THERÁPON 98, a.s., Kopřivnice

Souhrn

Uvedená kazuistika dokumentuje předpokládaný vliv kombinace PAD na kompenzaci pacienta s recentně diagnostikovaným diabetes mellitus (DM) 2. typu. Díky správně zvolené kombinaci medikamentů ovlivňujících jak inzulinovou rezistenci, tak defekt inzulinové sekrece bylo dosaženo doporučených parametrů kompenzace diabetu. Nicméně až díky monitoraci glykemie formou FGM (flash glucose monitoring) bylo možné odhalit nečekaně intenzivní efekt kombinace metforminu s vildagliptinem (vlivem na snížení inzulinorezistence) na rozvoj popůlnočních hypoglykemií. Tyto vymizely po vysazení večerní dávky uvedené fixní kombinace PAD – tím se potvrdila tato hypotéza, současně byl vyloučen vliv repaglinidu na rozvoj hypoglykemických stavů.

Summary

The mystery of intermittent nocturnal hypoglycaemia in a recent type 2 diabetic on PAD combination therapy (metformin, vildagliptin and repaglinide)

The presented case report documents the expected effect of PAD combination therapy on diabetes compensation in a patient recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Due to the correctly chosen combination of drugs affecting both insulin resistance and the defect of insulin secretion, the recommended parameters of diabetes compensation were achieved. However, it was not until flash glucose monitoring (FGM) that the unexpectedly intensive effect which the combination of metformin and vildagliptin has (due to its influence on reducing insulin resistance) on the development of midnight hypoglycaemia was revealed. These disappeared after discontinuation of the fixed combination of PAD, which confirmed this hypothesis, and, at the same time, the effect of repaglinide on the development of hypoglycaemic conditions was ruled out.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- SBGM
- atypické symptomy hypoglykemie
- FGM
- inzulinorezistence
- porucha inzulinosekrece
- působení repaglinidu, vildagliptinu a metforminu

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- SBGM
- atypical symptoms of hypoglycaemia
- FGM
- insulin resistance
- insulin secretory defect
- effect of repaglinide, vildagliptin and metformin

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je komplexním onemocněním pacienta, které nepostihuje jen metabolismus sacharidů, ale také tuků a bílkovin. Jeho etiologie je multifaktoriální, patofyziologicky u něj jednoznačně dominují dvě zásadní postižení – porucha inzulinosekrece a inzulinorezistence. Ovlivnění těchto dvou mechanismů je klíčové pro adekvátní kompenzaci metabolismu glukózy a sekundárně dalších nutrientů, díky stabilizaci glykemií máme možnost pacienta uchránit zejména od chronických, a to mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu. Rozvoj těchto komplikací se podílí nejen na aktuálním psychickém a somatickém nastavení pacientů, ale jejich vliv na kardiovaskulární systém odpovídá za častou morbiditu

a dřívější mortalitu pacientů. Možnosti terapie diabetes mellitus se v posledních 15 letech významně rozšířily a díky nim se individualizace léčby každého pacienta stala samozřejmostí. Stále platí, že základním terapeutickým kamenem zůstává metformin, jenž pozitivně ovlivňuje inzulinorezistenci stejně jako pioglitazon, deficit inzulinosekrece je možné zvládnout vícero cestami, mezi které se řadí podávání derivátů sulfonylurey (třebaže se stávají obsolentními), repaglinidu, analog GLP-1 receptoru a samozřejmě aplikace krátkodobě působícího anebo premixovaného inzulínu. Jako optimální terapeutická kombinace se u DM 2. typu jeví podávání medikace příznivě působící jak na inzulinorezistenci, tak na nedostatečnou inzulinosekreci, indikace léčby by měla být vždy provedena po důkladném odebrání anamnézy pacienta a provedení klinického vyšetření, na základě

zvážení všech pozitiv a případných negativ navrhované terapie a zhodnocení jejího benefitu pro futuro se zohledněním věku pacienta nejen kalendářního, ale také biologického.

Kazuistika

Pacient, ročník narození 1962, se poprvé do mé diabetologické ambulance dostavil v polovině září 2020 po desetidenní hospitalizaci na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN v Ostravě-Porubě. Indikací k pobytu pacienta v lůžkovém zařízení v druhé půli srpna minulého roku byla incize submandibulárního a pterygomandibulárního abscesu vlevo. Tato byla provedena v celkové anestezii, předoperační vyšetření odhalilo glykemii 20,8 mmol/l a dosud neléčenou hypertenzi (TK 170/95 mmHg) – obě patologické hodnoty jistě také souvisely se stresem provázejícím nejen samotné onemocnění, ale také hospitalizaci. Pacient byl doposud zdravý, v osobní anamnéze byl pozoruhodný pouze údaj o prodělané infekční hepatitidě v dětství a zlomenina klíční kosti vlevo v roce 2010. Žádné léky pacient trvale neužíval a negoval jakoukoliv alergii. Pacient byl přechodně nastaven na intenzifikovanou inzulinoterapii, pomocí které se podařilo stabilizovat glykemie, a před dimisí byl na doporučení nemocniční diabetoložky převeden z inzulinu na kombinaci perorálních antidiabetik (PAD). Pacient byl propuštěn domů s následnou medikací: gliklazid 60 mg 1-0-0, metformin 1 000 mg 1-0-1 a fixní kombinace perindopril 5 mg, indapamid 1,25 mg a amlodipin 5 mg v jedné tabletě ráno ke korekci nově diagnostikované hypertenze.

Při prvním kontaktu s pacientem mu byla naměřena postprandiální glykemie 12,9 mmol/l, TK 150/80 mmHg a BMI byl 26,5 kg/m². Jako milé překvapení se jevila iniciativa pacienta, který si již před návštěvou diabetologické ambulance zakoupil glukometr a hlídal si hladinu glykemií, třebaže zatím jen nalačno – tyto se pohybovaly mezi 8,4 až 11,1 mmol/l. Pacient mi poreferoval své stravovací zvyklosti, prováděnou fyzickou aktivitu (cyklistika a procházky ve svižném tempu) a konstatoval cílený úbytek hmotnosti 5 kg za první polovinu roku 2020. Pacienta jsem motivoval k udržení hmotnosti, jeho stávající dietní stravování pochválil a poučil ho o správném provádění glykemických profilů (jedna hodnota glykemie nalačno a tři po hlavních jídlech) a o zapisování jídelníčků v „měřících“ dnech.

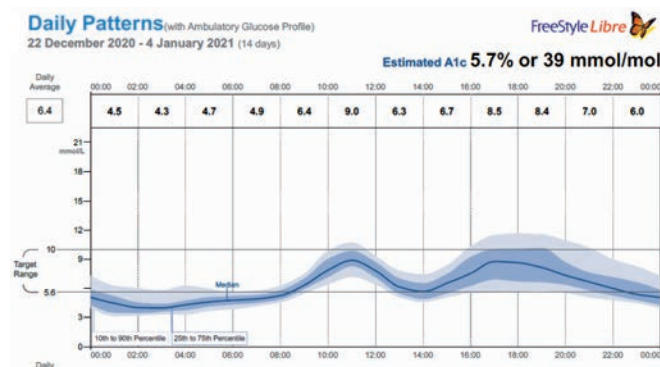
Další návštěva pacienta proběhla koncem září 2020, kdy pacient udával zcela vyhovující subjektivní stav a přinesl s sebou podrobný rozbor glykemií v jednotlivých dnech s precizně vedenými jídelníčky. Uvádím typický glykemický profil: 6,8..11,6..10..12,1 mmol/l, přičemž lze konstatovat, že po solidní hodnotě glykemie nalačno se u něj objevovaly vyšší glykemie postprandiální (PPG), nejvyšší naměřená byla 14 mmol/l po houbové polévce s dvěma krající žitného chleba. Laboratorně byla potvrzena již několik týdnů trvající hyperglykemie, neboť glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) byl 69 mmol/mol a hladina C-peptidu 1 603 pmol/l. Pacientovi jsem do fixní kombinace k metforminu přidal 50 mg vildagliptinu ráno a večer. Z důvodu nedostatečného efektu gliklazidu na PPG jsem tento zaměnil za repaglinid v síle 2 mg, jehož efekt na potlačení vzestupu gly-

kemií po hlavních jídlech je výrazně efektivnější. Po krátké rozvaze jsem pacientovi doporučil užívání repaglinidu 2 mg tbl jen 1-0-1, neboť hodnoty glykemií po obědech nestoupaly tolik jako ráno a večer – pacient v době oběda totiž preferoval konzumaci pouze polévek, na tzv. druhé jídlo nebyl zvyklý, nicméně si potrpěl na teplé večere.

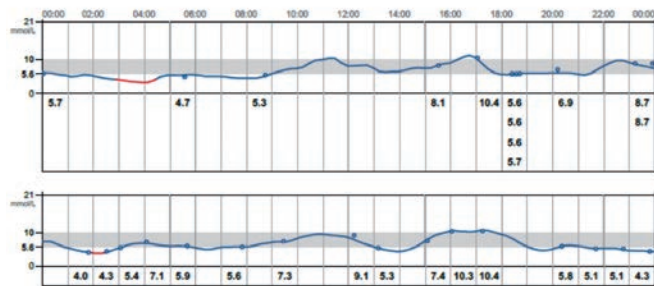
Po jednom měsíci od nastavení nové trojkombinace PAD se pacient dostavil se zcela jinými hodnotami glykemie, a to v dobrém smyslu slova, neboť v posledních týdnech naměřil jen dvakrát glykemie nad 10 mmol/l a běžný glykemický profil vypadal následovně: 5,9..6,2..7,4..5,3 mmol/l. Nejnížší zachycená hodnota 4,4 mmol/l byla po delší procházce, nicméně bez jakékoliv doprovodné symptomatologie. Stav pacienta jsem zhodnotil jako stabilizovaný a následnou kontrolu posunul až na dobu předvánoční. Dne 21. prosince 2020 přetrvávala u pacienta povšechná spokojenost s jeho zdravotním stavem, při občasných experimentech se sladšími pochutinami nebo víkendovou kombinací polévka + druhé jídlo přiznával glykemie mezi 9,7 až 11,6 mmol/l, ale valnou většinou byly mezi 5–8,5 mmol/l. Zavedenou medikaci jsem tak neměl důvod měnit a pacientovi jsem na dobu 14 dnů nabídl šanci ještě detailněji si monitorovat glykemie, třebaže ne z kapilární krve. Pacient nadšeně souhlasil se zavedením senzoru měřícího glykemie v intersticiální tekutině podkoží (FGM), byl vybaven čtečkou a požádan o pokračování zapisování jeho stravování. Počáteční radost z experimentu sice byla umenšena uvědoměním si blížících se Vánoc a oslav Nového roku, ale dostalo se mu ode mne ujištění, že na prohřešky proti doporučené dietě se vztahuje dočasná „amnestie“.

V roce 2021 pacient přinesl vrátit čtečku a senzor již 4. ledna a v mailu jsem obdržel grafické záznamy monitorace glykemií. Tyto mi poskytly v kombinaci s přinesenými jídelníčky zajímavé čtení, což lze posoudit nejen na záznamu zprůměrované dvou-týdenní monitorace glykemií (viz obr. 1). Je možné na nich sledovat vzestupy glykemií po pozdnějších snídaních a bohatších večerech, naopak tendence k poklesu po zvykle skromnějších obědech a nečekaný pozvolný sestup zprůměrované glykemické křivky od asi osmé hodiny večerní trvající téměř až do čtvrté hodiny ranní. Následující dva dny (25.–26. prosince 2020) lze považovat za prakticky ideální stran kompenzace DM 2. typu (viz obr. 2), i když se objevila v záznamu glykemie 10,4 mmol/l

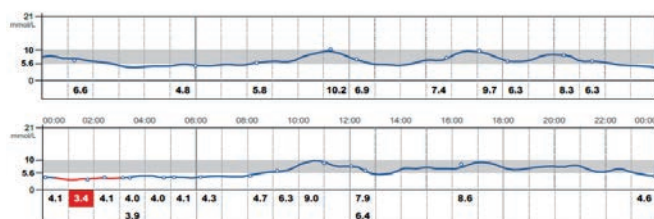
Obr. 1: FGM – přehled všech glykemií (mmol/l) naměřených senzorem za období 22. 12. 2020 - 4. 1. 2021



Obr. 2: FGM – monitorace glykemií (mmol/l) ve dnech 25. a 26. 12. 2020



Obr. 3: FGM – monitorace glykemií (mmol/l) ve dnech 30. a 31. 12. 2020



po odpolední konzumaci vánočního cukroví a následující den po obědě, kdy si pacient dopřál kuřecí řízek v trojbalu s bramborovým salátem, byla naměřena kolem 16. hodiny hodnota glykemie 10,4 mmol/l. Večeře byla ten den identická, ale po ní určitě i vlivem tablet repaglinidu a metforminu s gliptinem zůstala glykemie v optimální hladině – 5,8 mmol/l. Překvapivým způsobem však vyzněla dvojice dnů 30.–31. prosince 2021, kdy po očekávaném průběhu prvního z nich (za zmínku stojí snad jen hodnota glykemie 10,2 mmol/l po snídani – dva žitné chleby s paštikou) došlo po zcela normální večerní glykemii (viz obr. 3) k razantnímu snížení glykemie těsně po půlnoci a k načtení glykemie 3,4 mmol/l. Tato se u pacienta projevila atypickými symptomy, neboť chyběly projevy aktivace sympatoadrenálního systému a pacient si stěžoval jen na pálení chodidel a křeče ve svalu lýtce. Pacient byl dotázán na větší fyzickou aktivitu anebo konzumaci alkoholu, které by mohly mít za následek tak nízkou glykemii, obojí však negoval.

Jelikož podobně nízké hodnoty glykemie byly zachyceny také v noci z 3. na 4. ledna 2021 s obdobnými symptomy, doporučil jsem pacientovi vysadit večerní dávku metforminu s vil-dagliptinem. Repaglinid večer v medikaci zůstal zachován, neboť jeho vliv na PPG se mi jevil jako zcela vyhovující a nevinil jsem ho kvůli délce trvání účinku (3–5 hodin) za zachycené noční hypoglykemie. Tato hypotéza se mi potvrdila díky tele-

fonické konzultaci z 8. ledna 2021, při níž pacient referoval stále neměnné postprandiální glykemie po večeři do 9 mmol/l, nicméně vymizely popůlnoční hypoglykemie – hodnoty glykemií v následujících třech dnech byly 5,4–5,8 mmol/l a nalačno vždy nad 6 mmol/l. Pacientovi jsem doporučil pokračovat v účinné a současně bezpečné kombinaci PAD, jejíž optimální vliv na kompenzaci DM 2. typu byl potvrzen při zatím poslední návštěvě v březnu 2021, kdy se glykemie pohybovaly mezi 5,2–8,8 mmol/l a HbA_{1c} činil 41 mmol/mol.

Diskuse a závěr

V úvodu této kazuistiky zmíněnou pestrou paletu terapeutických možností u diabetes mellitus 2. typu lze vnímat jako požehnání pro současnou diabetologii. Někdy ale paradoxně může komplikovat rozhodovací proces ohledně nasazení správné léčby, neboť kombinace jak PAD, tak inzulínu mohou přinést neočekávané důsledky pozitivní, ale také někdy negativní (vznik hypoglykemií, intolerance anebo vedlejší účinky léčby). U pacienta s recentním DM 2. typu sice někdy vystačíme pouze s metforminem, tento je ale většinou nutné kombinovat s dalšími PAD nebo inzulínem. Medikace ovlivňující inzulinosekreci může přirozeně někdy vést k hypoglykemiím, které bychom ale nečekali u léčiv snižujících inzulinorezistenci. Existují však pacienti, u nichž i tato nečekaná komplikace může nastat a diabetologovi naznačí, že je nutné pomýšlet i na málo časté efekty terapie antidiabetiky, které jsou hodnoceny sice jako glykemií snižující, ale ne jako hypoglykemie způsobující – každého pacienta je vhodné hodnotit jako jedinečný případ.

Literatura

1. Kvapil, M. Diabetologie 2018. Praha: Triton, 2018.
2. Perušičová, J. Diabetes mellitus 2. typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie a hypertenze. Semily: GEUM, 2011.
3. Škrha, J. Diabetologie. Praha: Galén, 2009.
4. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
5. Svačina, Š. et al. Klinická diabetologie. Praha: Grada, 2008.

MUDR. PAVEL TOMÁNEK

Ambulance interní a diabetologická – THERAPON 98, a.s.

Štefánikova 1301/4

742 21 Kopřivnice

e-mail: tomanek.pavel@therapon98.cz

Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe

Jarní webinář Sanofi

Téma jarního webináře – diabetologická péče o starší pacienty – je vysoce aktuální téma. V celém vyspělém světě můžeme pozorovat celkové stárnutí populace. Index stárnutí, který vyjadřuje podíl osob ve věku nad 65 let na 100 dětí do 14 let už překračuje hodnotu 100 (v roce 2018 u nás bylo 123 seniorů na 100 dětí) a kontinuálně roste. Prevalence diabetes mellitus dominuje ve vyšších věkových skupinách. Nejvyšší nárůst věkově specifické prevalence diabetes mellitus je mezi 60. a 75. rokem, kdy dosahuje přibližně 35 000 diabetiků na 100 000 obyvatel.

Obr. 1: Mgr. Bohdana Kubešová zahajuje webinář



Obr. 2: MUDr. Tomáš Hrdina a MUDr. Markéta Kubičková při přednášce



U starších diabetiků (se zohledněním spíše biologického než kalendářního věku) bychom měli přístup k terapii diabetu upravit jak z hlediska cílů léčby, tak z hlediska terapeutických postupů a volby farmakoterapie.

Například aktuální Standardy péče u diabetiků ADA (aktualizace 2021) uvádějí několik specifických doporučení pro starší pacienty. Předně jde o screening geriatrických syndromů, jako je kognitivní dysfunkce, deprese, močová inkontinence, polypragmázie, pády a bolesti, protože ty mohou významně ovlivnit samotnou léčbu diabetu. Screening kognitivní dysfunkce by měl u osob nad 65 let věku probíhat alespoň jednou za rok. Je zdůrazněno, že starší osoby mají zvýšené riziko hypoglykemie, guidelines doporučují cílené dotazování výskytu hypoglykemií při každé návštěvě lékaře. I u starších diabetiků je v relevantních případech vhodné zvážit užití CGMS jako cestu ke snižování rizika hypoglykemie.^{1,2}

Glykemické cíle u starších pacientů v dobrém zdravotním a funkčním stavu a bez poruchy kognitivních funkcí jsou podobné jako u mladších pacientů. Doporučení ADA uvádí 53–58 mmol/mol. U pacientů s kumulací více komorbidit, kognitivní poruchou nebo funkční nesoběstačností by měly být stanoveny méně přísné glykemické cíle, např. 64–69 mmol/mol, a zohledněny všechny komorbidity. Nicméně je důležité vyhnout se příznakům a riziku akutních komplikací hyperglykemie.^{1,2}

U starších diabetiků 2. typu ve zvýšeném riziku hypoglyke-

mie by výběr medikace měl preferovat léčiva s nízkým potenciálem pro vyvolání hypoglykemie. Overtreatment je u geriatrických pacientů častý. Deintenzifikace a zjednodušení léčebných režimů má velký význam pro snížení rizika hypoglykemie i polypragmázie.²

Na druhou stranu, i v populaci diabetiků ve vyšším věku se setkáváme s tím, že značná část pacientů nedosahuje stanovených cílů kompenzace diabetu. Přibližně 55 % osob s diabetem ve věku nad 65 let nemá HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. I tito pacienti jsou ohroženi rozvojem pozdních mikrovaskulárních komplikací spojených s nedostatečnou kompenzací hyperglykemie. Až 40 % diabetiků ve vyšším věku má nejméně jednu mikrovaskulární komplikaci diabetu a s prodlužujícím se věkem dožití diabetiků tato rizika rostou. Terapie diabetu tak stojí na křehké rovnováze mezi snahou dosáhnout dostatečné kompenzace glykemie a snahou vyhnout se hypoglykémii. A to v situaci, kdy řada komorbidit a komplikujících faktorů (kognitivní dysfunkce, deprese, přidružená onemocnění, polypragmázie a další) je častější a současně čelíme zvýšenému riziku hypoglykemie (u osob nad 75 let je dokumentován dvojnásobný počet návštěv pohotovosti z důvodu hypoglykemie oproti osobám ve věku 45–74 let). Kognitivní porucha je častým faktorem, který u seniorů brání dosažení dostatečné kontroly glykemie a zvyšuje riziko hypoglykemie, na druhou stranu pak zhoršená kompenzace a samotné hypoglykemie vedou ke zrychlenému rozvoji kognitivní poruchy.¹

V případě starších diabetiků nabývá na významu i problém při rozeznávání hypoglykemií. Symptomy lehkých hypoglykemií jsou nespecifické, mohou být snadno zaměněny za závratě, poruchy zraku či lehké TIA/CMP. Mohou být mylně interpretovány jak samotnými nemocnými, tak zdravotníky, zvláště v případě takových symptomů, jako je zmatenost. Řada hypoglykemických příhod tak zůstane diagnosticky skryta a nepoznána.

Z aktuálního pohledu – adekvátní kompenzace glykemie má také význam pro ovlivnění úmrtnosti na infekční choroby. V souvislosti s často diskutovaným onemocněním covid-19 bylo zjištěno, že diabetici (a dokonce i pre-diabetici) mají jednoznačně zvýšeno riziko úmrtí na tuto chorobu. Hyperglykemie pak je nezávislým rizikovým faktorem úmrtnosti na covid-19, potřeby mechanické ventilace a těžkého průběhu choroby. Tyto skutečnosti dokládá celá řada studií, které tak diabetes mellitus 2. typu řadí po bok obezity a vysokého věku (resp. křehkého metabolického stavu ve vysokém biologickém, nikoli však kalendářním věku) jako nejvýznamnější rizikové faktory těžkého průběhu a úmrtí onemocnění covid-19. Adekvátní léčba diabetu tak jednoznačně přispívá ke snížení rizika následků covid-19 u diabetiků.^{3,4,5,6}

Léčba diabetu u starších osob musí splňovat jak parametry účinnosti, tak zvýšené požadavky na bezpečnost z hlediska hypoglykemie. Ve farmakoterapii je třeba vybírat léky, které tyto požadavky naplňují. Jistě se bude jednat např. o GLP-1 analogy, glifloziny nebo gliptiny v kombinaci s metforminem.^{1,10} U pacientů, jejichž léčba vyžaduje podávání inzulínu, bazální inzulínová analoga 2. generace umožňují při dosažení srovnatelné kompenzace glykemie dosáhnout nižšího rizika hypoglykemie ve srovnání s bazálními inzulínovými analogy první generace, navíc s menší variabilitou a větší flexibilitou v době aplikace.^{7,8,9} Díky tomu mohou být vhodným řešením i pro starší pacienty s kognitivní poruchou.¹

Specifické problematice léčby starších pacientů inzulínem se ve své přednášce věnoval MUDr. Tomáš Hrdina. Připomněl, že zahájení inzulínové léčby u starších diabetiků 2. typu je často odkládáno. Důvodem jsou obavy jak lékařů, tak samotných pacientů a jejich rodin z rizik, která tato léčba přináší (hypoglykemie, složitost aplikace). Jednoduché inzulínové režimy jsou u starších pacientů těmi nevhodnějšími, zvláště s ohledem na riziko hypoglykemie a zvládnutí aplikace seniorem či pečujícími osobami.²

V programu EDITION, který porovnával terapii inzulínem glargin 300 U/ml (Toujeo) a inzulínem glargin 100 U/ml byli zařazeni také pacienti ve věku nad 65 let. Post hoc analýza dat ze studií EDITION 1, 2 a 3 potvrdila i u skupiny pacientů nad 65 let věku srovnatelnou kontrolu glykemie při snížení rizika hypoglykemie ve prospěch inzulínu Toujeo. Pacienti léčení inzulínem Toujeo měli signifikantně vyšší šanci, že dosáhnou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol bez výskytu potvrzené nebo závažné noční hypoglykemie.^{11,12}

Na výsledky reálné klinické praxe se zaměřila studie DELIVER 3. Ta hodnotila pacienty starší 65 let s diabetes mellitus 2. typu převedené z jiných typů bazálních inzulínů na Toujeo. Vyhodnocení proběhlo retrospektivně z databáze EMR.

Mezi sledované parametry patřila redukce HbA_{1c}, incidence hypoglykemií a dosažení cílových hodnot HbA_{1c} pod 7 %, resp. pod 8 % v 6. měsíci sledování.

Převedení pacientů na glargin 300 U/ml v celé skupině vedlo po šesti měsících k porovnatelné změně v úrovni kontroly HbA_{1c} oproti výchozí hladině (průměrná diference –0,09, p=0,24). Podobný podíl pacientů dosáhl hladiny HbA_{1c} pod 8 % (OR 0,967, p=0,797). Nicméně u pacientů převedených na glargin 300 U/ml byla pravděpodobnost výskytu hypoglykemie během šestiměsíčního sledování o 57 % nižší (OR 0,432, 95% CI 0,307–0,607, p<0,0001). Stejně tak počet hypoglykemických příhod byl signifikantně (o 48 %) nižší ve skupině s glarginem 300 U/ml.^{11,14} Dá se předpokládat, že taková léčba bude pro starší pacienty nejen bezpečnější z hlediska hypoglykemie, ale může také vést k vyšší spokojenosti pacienta s léčbou a lepší adherenci k léčebnému režimu.¹¹

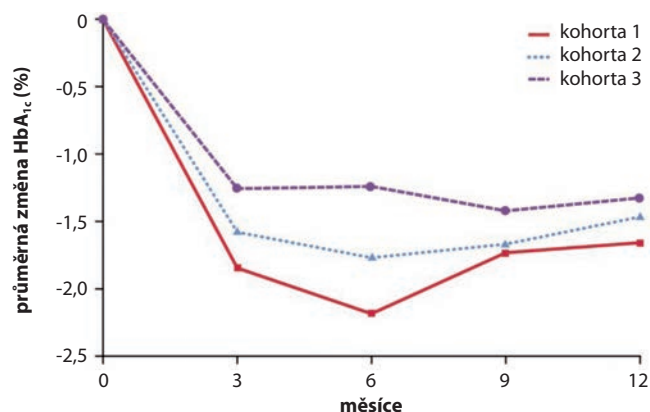
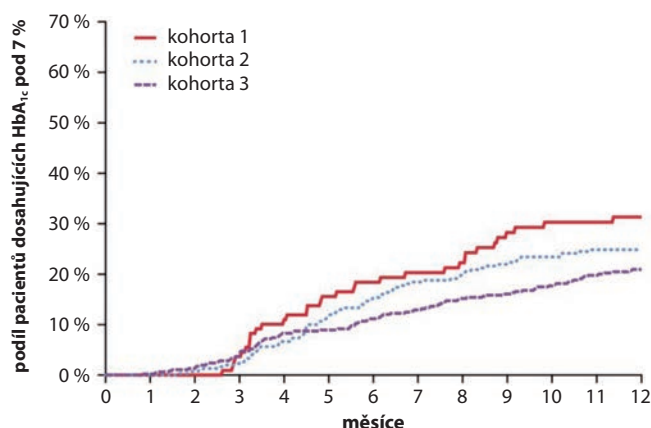
Porovnáním bazálních inzulínů 2. generace, inzulínu glarginu 300 U/ml a inzulínu degludek 100 U/ml, se věnovala studie BRIGHT. Jedna z jejích subanalýz se věnovala právě starší populaci. Snížení HbA_{1c} od výchozí hladiny do 24. týdne bylo v populaci <70 let podobné v obou skupinách Gla-300 i IDeg-100, ale v populaci ≥70 let bylo v podskupině Gla-300 dosaženo významnější redukce HbA_{1c}. Rozdíly v kompenzaci nebyly spojeny s nárůstem rizika hypoglykemií.

Možnostem deintenzifikace a zjednodušení terapie diabetes mellitus 2. typu u starších pacientů se ve své přednášce věnoval profesor MUDr. Martin Haluzík. V úvodu zdůraznil závěry metaanalýzy, která hodnotila dosahování doporučených cílů kompenzace u diabetiků 2. typu zařazených v klinických studiích v rozvinutých zemích (Evropa a USA). Podle ní jen 42,8 % pacientů dosahuje cíle kontroly glykemie, 29 % cíle kontroly krevního tlaku a 49,2 % cílové hodnoty LDL-cholesterolu.¹⁶ Významné procento diabetiků 2. typu má kompenzaci významně horší, než je cílová. Ve studii DISCOVER bylo zjištěno, že 26,7 % diabetiků 2. typu má HbA_{1c} nad 75 mmol/mol (9 %). Mezi faktory spojené s vyšší hodnotou HbA_{1c} patří nízká úroveň vzdělání, nízká životní úroveň a dlouhé trvání diabetes mellitus. Špatná úroveň glykemické kontroly při zahajování léčby 2. volby naznačuje, že k intenzifikaci léčby není přistupováno dostatečně včas.¹⁵

Výsledky z RWE studie z USA (11 525 pacientů) ukazují, že jen u 37 % pacientů s nedostatečnou kompenzací je přistupováno k intenzifikaci léčby včas, tj. podle kritérií studie do šesti měsíců. Včasná intenzifikace léčby je naopak spojena s významnější redukcí HbA_{1c} (–0,33 % HbA_{1c}, 95 % CI –0,41 až –0,25).¹⁷ Pacient je tak zatížen nedostatečnou glykemickou kompenzací, jež v horizontu let vede k významným následkům z pohledu kvality života, morbidit i mortality.

Aktuální doporučení léčby diabetes mellitus americké ADA preferují před započítím inzulínoterapie nasazení léčby GLP-1 agonisty.¹⁸ V naší praxi je vzhledem k úhradové realitě čtenější nasazení inzulínu před předpisem GLP-1 agonisty. Intenzifikace léčby fixní kombinací bazálního inzulínu a GLP-1 agonisty zahrnuje obě hlavní složky podílející se na celkové kompenzaci, tedy jak FPG, tak PPG, a současně jsou možností zajišťující užívatelsky velmi jednoduchý režim.

Graf 1 : Výsledky studie REACHnet¹⁹



Studie REACHnet sledovala u diabetiků 2. typu vliv simultánního versus postupného podávání bazálního inzulínu a GLP-1RA na HbA_{1c}. Sledovaní pacienti byli rozděleni do třech skupin, v první kohortě byla léčba započata simultánně bazálním inzulínem a současně GLP-1RA, v druhé kohortě byla léčba bazálním inzulínem doplněna o GLP-1RA do tří měsíců a v třetí kohortě pak později než za tři měsíce. Hodnocen byl počet pacientů, kteří po 12 měsících sledování dosáhli cíle – HbA_{1c} pod 7 % (53 mmol/mol). Zatímco v kohortě 1 dosáhlo cílového HbA_{1c} 33,4 % pacientů, v třetí kohortě šlo jen o 20,9 % (p=0,0186). Průměrný pokles HbA_{1c} po 12 měsících činil v první kohortě 1,7 %, v druhé kohortě 1,5 % a ve třetí kohortě 1,3 %.¹⁹

V případě, že diabetici 2. typu léčení bazálním inzulínem potřebují vzhledem k nedosažení cílových hodnot kompenzace glykémie intenzifikaci léčby, nabízí se jako efektivní a přitom jednoduchá a uživatelsky příznivá varianta užití fixní kombinace bazálního inzulínu a GLP-1RA. Příkladem takové kombinace je fixní kombinace inzulínu glarginu a lixisenatidu. Oproti jiným možnostem intenzifikace, tedy např. užití intenzifikované inzulínové terapie nebo léčby pomocí premixovaných inzulínů můžeme očekávat příznivější vliv na tělesnou hmotnost, nižší výskyt hypoglykemií a nižší potřebnou dávku inzulínu.^{15,20,21} V případě starších pacientů jde o výhodný léčebný režim s jednoduchou aplikací jednou denně, bez nutnosti self-monitoringu a s potenciálem zlepšit kvalitu života při relativně nízkém riziku hypoglykemií oproti jiným režimům.

Osamělost zabíjí.
Má silnější vliv než kouření nebo alkoholismus.
Robert Waldinger
(z přednášky prof. R. Ptáčka)

Závěr jarního webináře patřil přednášce klinického psychologa a psychoterapeuta, profesora Radka Ptáčka, věnované problematice velmi aktuální. Prezence o medicíně životním stylem, štěstí a stresu v souvislosti s fyzickým zdravím měla jistě význam pro posluchače jak z hlediska odborného, tak i osobního. Je třeba organizátorům i autorovi poděkovat za její zařazení.

Literatura

1. Kubičková, M. Stáří v kruzích aneb diabetes v souvislostech. Jarní webinář Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe. 23. 3. 2021, online.
2. ADA. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care 44, suppl. 1: S168–S179, 2021.
3. Carrasco-Sánchez, F. J., López-Carmona, M. D., Martínez-Marcos, F. J. et al.; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with covid-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. Ann Med 53, 1: 103–116, 2021.
4. Yuan, S., Huaping, L., Chen, C. et al. Association of glycosylated haemoglobin HbA_{1c} levels with outcome in patients with covid-19: a retrospective study. J Cell Mol Med, epub 10. 3. 2021.
5. Yang, Y., Zixin, C., Zhang, J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. Biosci Rep 41, 2: 2, 2021.
6. Vargas-Vázquez, A., Bello-Chavolla, O. Y., Ortiz-Brizuela, E. et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. BMJ Open Diabetes Res Care 9, 1: e002026, 2021.
7. Riddle, M. C., Yki-Järvinen, H., Bolli, G. B. et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 17, 9: 835–842, 2015.
8. Bolli, G. B., Riddle, M. C., Bergenstal, R. M. et al. New insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 17, 4: 386–394, 2015.
9. Danne, T., Matsuhisa, M., Sussebach, C. et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. Diabetes Obes Metab 22, 10: 1880–1885, 2020.
10. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Česká diabetologická společnost, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) (cit. 24. 3. 2021)
11. Hrdina, T. Léčba inzulínem u starších pacientů. Jarní webinář Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe. 23. 3. 2021, online.
12. Yale, J.-F., Aroda, V. R., Charbonnel, B. et al. Older people with type 2 diabetes: glycemic control and hypoglycemia risk with new insulin glargine 300 U/mL. Abstract 991-P. Diabetes 64, suppl. 1: A252, 2015.
13. Ritzel, R., Espinasse, M., Muehlen-Bartmer, I. et al. Insulin glargine 300 U/mL in older people with T2DM: results from a randomized trial. Poster. ATTD, Vienna, Austria, 14.–17. 2. 2018.

-
-
14. Bailey, T. S., Wu, J., Zhou, F. L. et al. Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes Obes Metab* 21, 11: 2384–2393, 2019.
 15. Haluzík, M. Jednodušší cesta k lepší kompenzaci: výhoda i pro starší pacienty. Jarní webinář Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe. 23. 3. 2021, online.
 16. Khunti, K., Ceriello, A., Cos, X., De Block, C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 137: 137–148, 2018.
 17. Fu, A. Z., Sheehan, J. J. Change in HbA1c associated with treatment intensification among patients with type 2 diabetes and poor glycemic control. *Curr Med Res Opin* 33, 5: 853–858, 2017.
 18. ADA. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 44, suppl. 1: S85–S99, 2021.
 19. Peng, X. V., Ayvagari, R., Lubwama, R. et al. Impact of simultaneous versus sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on HbA1c in type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Diabetes Ther* 11, 4: 995–1005, 2020.
 20. Home, P., Blonde, L., Kalra, S. et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 22, 11: 2179–2188, 2020.
 21. Tabák, A. G., Anderson, J., Aschner, P. et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 11, 1: 305–318, 2020.
 22. Ptáček, R. Přednáška o radosti, optimismu a naději. Jarní webinář Co můžete udělat pro své starší pacienty a co můžete udělat pro sebe. 23. 3. 2021, online.

Karel Vízner

...nyní online

Příznivý renoprotektivní účinek při terapii diabetu GLP-1 analogem – semaglutidem

Katarína Halčiaková

Diabetologická ambulance, EUC Klinika Praha a.s., Praha 5

Souhrn

Kazuistika popisuje 53letého pacienta s diabetem 2. typu s pozitivní mikroalbuminurií, u kterého byla zahájena terapie GLP-1 analogem – semaglutidem. Po zahájení terapie semaglutidem došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace a regresi mikroalbuminurie.

Klíčová slova

- semaglutid
- regrese mikroalbuminurie
- zlepšení kompenzace

Summary

Beneficial renoprotective effect of a GLP-1 analogue (semaglutide) in diabetes treatment

The case report describes a 53-year-old type 2 diabetes patient with positive microalbuminuria. After initiating the therapy with the GLP-1 agonist semaglutide, long-term diabetes control was improved, and regression of microalbuminuria was observed.

Keywords

- semaglutide
- regression of microalbuminuria
- improved compensation

Úvod

Semaglutid je agonista GLP-1 receptorů, který je indikován k léčbě pacientů s diabetem 2. typu, a to v monoterapii při intoleranci metforminu, nebo v kombinaci s ostatními antidiabetiky, včetně inzulínu. Aplikuje se podkožně jednou týdně s možností titrace do celkové dávky 1 mg 1× týdně.

Účinnost a bezpečnost semaglutidu byla hodnocena v klinických studiích programu SUSTAIN, ve kterém byla prokázána superiorita semaglutidu vůči placebo či aktivním komparátorům. Semaglutid byl účinnější ve snižování glykovaného hemoglobinu a redukci hmotnosti.

V rámci klinického hodnocení SUSTAIN 6, do kterého byli zařazeni diabetici 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku, byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost semaglutidu (pokles MACE – 26 %). V post hoc analýze byly hodnoceny renální endpointy, které ukazují na příznivý renoprotektivní účinek semaglutidu.

Kazuistika

Kazuistika popisuje 53letého pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu, která mu byla stanovena v lednu 2020.

Pacient byl od roku 2008 sledován praktickým lékařem pro prediabetes, dále je v osobní anamnéze přítomna arteriální hypertenze od roku 2008 léčená kombinací perindoprilu a indapamidu, dyslipidemie od roku 2008 léčená rosuvastatinem, vertebrální algický syndrom, stav po operaci krční páteře pro výhrěz disku v roce 2013. Pacient je sledován na endokrinologii pro eufunkční strumu od roku 2008.

V lednu 2020 byl pacient odeslán praktickým lékařem pro prvozáchyt diabetu, glykemie nalačno byla 10 mmol/l a glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 63 mmol/mol. Renální parametry a lipidogram byly bez patologie, byla přítomna mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin 11,3 g/mol). Pacient je kuřák (30 cigaret denně). Při výšce 173 cm byla jeho hmotnost 90 kg (BMI 30,07 kg/m²).

Pacient byl edukován ohledně režimových opatření, vybaven glukometrem, poučen o selfmonitoringu a byla zahájena terapie metforminem. Metformin byl natitrován do celkové dávky 2 000 mg/den.

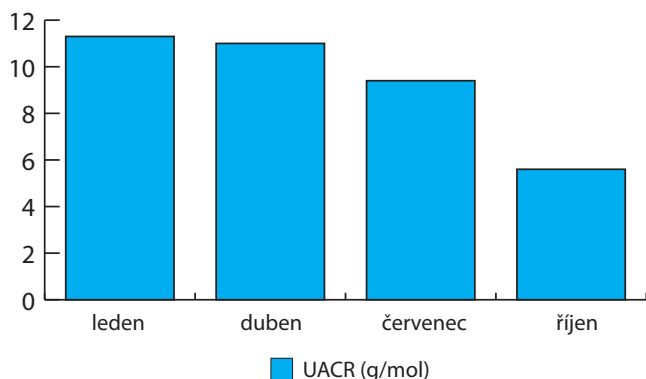
Po třech měsících od zahájení terapie došlo k mírnému zlepšení dlouhodobé kompenzace, glykovaný hemoglobin byl 61 mmol/mol, v laboratorních nálezech přetrvávala mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin 11 g/mol). Hmotnost pacienta byla stejná (90 kg, BMI 30,07 kg/m²), tlakově byl kompenzován.

S ohledem na neuspokojivou kompenzaci diabetu a přítomnost aterosklerotických rizikových faktorů byla zahájena terapie GLP-1 analogem – semaglutidem. Pacient byl poučen o podkožní aplikaci semaglutidu jednou týdně. První měsíc aplikoval dávku 0,25 mg jednou týdně, po měsíci byla dávka navýšena na 0,5 mg 1× týdně.

Při kontrole v červenci 2020 byla dlouhodobá kompenzace zlepšena, glykovaný hemoglobin byl 55 mmol/mol, došlo k poklesu mikroalbuminurie na 9,4 g/mol (obr. 1). Pacient terapii toleroval, neměl dyspeptické potíže, neměl potíže s aplikací. Dávka semaglutidu byla ponechána.

V říjnu 2020 došlo k dalšímu zlepšení dlouhodobé kompenzace (glykovaný hemoglobin byl 50 mmol/mol), došlo k další

Obr. 1: Poměr albumin/kreatinin (g/mol) v čase



regresi mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin 5,6 g/mol). Hmotnost pacienta se snížila o jeden kilogram na 89 kg (BMI 29,74 kg/m²). Pacient je s léčbou spokojen.

Diskuse

Cílem léčby diabetu je dosažení optimální kompenzace, zpomalení vzniku a rozvoje chronických komplikací, snížení celkové mortality a morbidit. Léčba diabetu u každého pacienta by měla být posuzována individuálně. Pokud nejsou přítomny kontraindikace, léčbu zahajujeme metforminem v kombinaci s režimovými opatřeními. Lék druhé volby vybíráme s ohledem na přítomnost komorbidit pacienta, s ohledem na individuálně stanovené cíle léčby, upřednostňujeme léky s prokázaným kardiovaskulárním benefitem.

U pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním či onemocněním ledvin můžeme volit mezi GLP-1 analogy či SGLT2 inhibitory, u pacientů s anamnézou srdečního selhání upřednostňujeme SGLT2 inhibitory.

V případě pacienta z výše uvedené kazuistiky jsem na základě přítomnosti kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů zvolila GLP-1 analog semaglutid s aplikací jednou týdně.

Na základě klinických zkušeností i výsledků klinických studií programu SUSTAIN je léčba semaglutidem účinná nejen ve snižování glykovaného hemoglobinu a hmotnosti, ale má i prokázanou KV bezpečnost (SUSTAIN 6). Výsledky post hoc analýzy renálních endpointů klinické studie SUSTAIN 6 ukazují na příznivý renoprotektivní efekt semaglutidu.

Závěr

Individuálně stanoveným léčebným cílem pacienta z výše uvedené kazuistiky je dosažení dobré kompenzace diabetu, prevence vzniku a rozvoje chronických komplikací. Léčba semaglutidem je z mého pohledu správnou volbou ke splnění těchto cílů.

Literatura

1. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41, 12: 2669–2701, 2018.
2. Leiter, L. A., Bain, S. C., Hramiak, I. et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 18, 1: 73, 2019.
3. Hall, S., Isaacs, D., Clements, J. N. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: A new glucagon like peptide (GLP)-1 receptor agonist. *Clin Pharmacokinet* 57, 12: 1529–1538, 2018.

MUDR. KATARÍNA HALČIAKOVÁ
Diabetologická ambulance, EUC Klinika Praha a.s.
Kartouzská 204/6
150 00 Praha 5 – Smíchov
e-mail: katarina.halciakova@eucklinika.cz

...nyní online

Jak si zničit život – kazuistika

Jiří Hradec, Barbora Doležalová

Intendia klinika, Chrudim

Souhrn

Kazuistika noncompliantního diabetika 2. typu dokládá známý fakt, že pokud není iniciativa na straně pacienta, veškerá intenzivní péče je ve stadiu rozvinutých komplikací málo efektivní. Nedodržování základních zásad léčby může mít i fatální důsledky.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- noncompliance

Summary

How to ruin your life – a case report

The case report of a non-compliant type 2 diabetic proves the well-known fact that with no initiative on the patient's part, all intensive care at the stage of advanced complications is ineffective. Non-compliance with basic principles of the treatment can result in fatal consequences.

Keywords

- diabetes mellitus
- non-compliance

Motto: Dieta ani spolupráce nevyhlídá diabetes mellitus, ale bez dodržování těchto zásad lze v diabetologii mnohé pokazit.

Úvod

Většina kazuistik je pozitivních, ukazuje, jak ten či onen lék, případně léčebný postup, zlepšil kompenzaci, nejlépe po krátkodobém podání, cca do šesti měsíců. Jistě jsou takovéto kazuistiky potřebné, zvláště v počátku nového léčebného postupu. Jsou však základní zásady léčby diabetes mellitus, bez kterých ani sebelepší lék nemůže uspět. A tímto základem je důvěra pacienta k lékaři a obráceně, tedy představa, že pacient přichází se žádostí o pomoc a bude úsilí lékaře akceptovat a snažit se (ne vždy úplně) plnit doporučení, která od lékaře a ostatního zdravotnického personálu dostává. A že někdy těch doporučení je opravdu hodně a v tak rychlém sledu a najednou tolik, že opravdu vše nemůže „pobrat“. Proto je pacient zván k opakovaným kontrolám a důležitá fakta se opakují. Pak hlavně záleží na osobnosti pacienta, jak je schopen a ochoten přijímat doporučení, zda přijme nutnost změnit svůj životní rytmus, zvládne být aktivní v získávání a prohlubování informací a ty pak akceptuje a řídí se jimi. Stejně tak je důležité, jak pacient posuzuje svůj zdravotní stav, jak považuje svou nemoc za závažnou.

Všichni máme ve svých ordinacích pacienty spolupracující, dodávající režim, užívající pravidelně doporučené léky, podrobující se odběrům a konziliárním vyšetřením, žijící s diabetem dlouhá léta bez komplikací. Určitě však máme i pacienty méně vzorné a problémové. Proto chci jednoho takového představit.

Kazuistika

Prezentován je pacient narozený v roce 1970. Diabetes mellitus byl u něho zjištěn za hospitalizace v listopadu 2001, ve 31 letech.

Vzhledem k věku a tehdejšímu možností vyšetření byl zvažován diabetes mellitus 1. typu, ale byla opakovaně naměřena zvýšená hladina C-peptidu nalačno 2,8 µg/l, po stimulaci 7,8 µg/l. Byly patrné známky hepatopatie, steatózy – v nemocnici hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) 2,64 µkat/l, aspartátaminotransferázy (AST) 1,08 µkat/l, triacylglycerolů (TAG) 2,95 mmol/l, ale cholesterolu jen 4,1 mmol/l. Po manifestaci diabetu byla zahájena léčba humánními inzulinými Actrapid 14-12-12 jednotek, na noc Insulatard 10 jednotek. Po propuštění přišel do diabetologické ambulance, byl poučen o dietě a podstatě své nemoci a byla zahájena redukce dávek inzulinu. V této době byla hmotnost pacienta 101 kg, výška 171 cm, BMI 34,5 kg/m², hypertenzi neměl.

Stav byl hodnocen jako diabetes mellitus 2. typu se steatózou jaterní, hypertriglyceridemií. Pro dobrou kompenzaci i po redukci dávek inzulinu byl pacient již koncem ledna 2002 převezen na metformin v dávce 3×500 mg. Následně absolvoval lázeňský edukační pobyt. Byla doporučena práce jen na jednu směnu. Další kontroly probíhaly po třech měsících a dle tehdejších doporučení byl diabetes považován za kompenzovaný: 28. června 2002 HbA_{1c} 6,1 % DCCT = 43 mmol/mol, kyselina močová 322 µmol/l, bilirubin 7 µmol/l, ALT 0,82 µkat/l, AST 0,51 µkat/l, cholesterol 3,96 mmol/l, TAG 0,96 mmol/l. Došetřeny protilátky anti-GAD: 20. prosince 2001 anti-GAD negativní (Ústav klinické biochemie a diagnostiky Hradec Králové).

Proto pokračovala léčba metforminem 500 mg 1-1-1 a alopurinolem (Apo-Allopurinol) 100 mg 1-0-0, celkový stav byl uspokojivý, pacient zredukoval hmotnost o 1 kg. Měl ne zcela pravidelnou životosprávu, pracoval jako řidič malého nákladního vozu. Oční komplikace nebyly zjištěny. Další návštěvy byly nepravidelné, pacient vynechával termíny kontrol. Od dubna 2004 přestal docházet do diabetologické ordinace, přišel až 21. února 2005. Pro zhoršení kompenzace od února 2005 změna

léčby – glibenklamid (Maninil 5 mg) 1-1-1, pokračuje metformin (Siofor 500 mg) 1-1-1.

Laboratorní hodnoty 16. února 2005: glykemie 16,80 mmol/l, glukóza v moči 36,0 g/l, ketolátky v moči nezachyceny, proteinurie negativní.

Laboratorní hodnoty 23. března 2005: glykemie 12,1 mmol/l, glukóza v moči 25 g/l, ketolátky v moči negativní, HbA_{1c} 96 mmol/mol, cholesterol 3,99 mmol/l, HDL-cholesterol 0,96 mmol/l, apolipoprotein B (Apo B) 0,78 g/l, TAG 3,34 mmol/l, IA v séru 3,2 jednotek, LDL-cholesterol 1,50 mmol/l, chylózní sérum, C-peptid 4,69 µg/l – zvýšená hodnota. Dle zvýšené hodnoty C-peptidu a hypertriglyceridemie + snížení HDL-cholesterolu opět vyhodnoceno jako diabetes mellitus 2. typu, proto navýšena dávka metforminu – Glucophage 1 000 mg 1-1-1 + glibenklamid (Maninil 5 mg) 1-1-1.

Pro stále špatnou kompenzaci od listopadu 2005 byl pacient převeden na inzulin v intenzifikovaném režimu – Actrapid 12-12-12 jednotek, Insulatard 12 jednotek na noc, ponechán metformin (Glucophage 1 000 mg) 1-1-1, Maninil vysazen. Vyba- ven glukometrem, poučen o monitoraci a hypoglykemii. Hypertenzi neměl, hmotnost 98 kg – mírný pokles. Při následujícím vyšetření za pět dnů byla kompenzace špatná, glykemický profil výrazně zvýšený: 20,8..20,8..10,7..15,1..20,2..16,0..13,4 mmol/l, proto byl odeslán k hospitalizaci k nastavení léčby. Po hospitalizaci pokračovala léčba stejně, kompenzace mírně zlepšena, od března 2006 změna léčby prandiálním inzulinem – nově Humalog 8-8-8 jednotek. **Dne 5. dubna 2006 edukace nutriční terapeutkou – vyhodnocení: Pije 10 káv denně, s mlékem. Pije 2 litry mléka denně. Jí hroznové víno. Vysvětlena správná dieta D-200 g.**

Laboratorní hodnoty 8. září 2006: glykemie ráno nalačno 20,6 mmol/l, HbA_{1c} 89 mmol/mol.

Na vlastní žádost byl pacient převeden na PAD od prosince 2006, glibenklamid (Maninil 5 mg) 1-1-1, metformin (Adimet 850 mg) 1-1-1.

12. března 2007: HbA_{1c} 67 mmol/mol, ALT 1,70 µkat/l, cholesterol 3,55 mmol/l, HDL-cholesterol 0,89 mmol/l, Apo B 0,68 g/l, TAG 2,46 mmol/l, LDL-cholesterol 1,53 mmol/l – kompenzace mírně zlepšena oproti léčbě inzulinem, proto ponechán na PAD. Pro stále nevalnou kompenzaci od června 2007 přidán bazální inzulin Humulin N 15 jednotek na noc.

Laboratorní hodnoty 6. září 2007: HbA_{1c} 100 mmol/mol, ALT 2,40 µkat/l, AST 0,98 µkat/l, glutamyltransferáza (GMT) 1,63 µkat/l, cholesterol 3,98 mmol/l, HDL-cholesterol 1,08 mmol/l, Apo B 0,83 g/l, TAG 1,82 mmol/l, LDL-cholesterol 2,07 mmol/l. Glykemický profil 9. září 2007: 10,2..9,1..8,4..8,5..9,3..8,2..8,6..8,4 mmol/l. Po vyšetření 11. září 2007 byla změněna léčba bazálním inzulinem na glargin 100 U/ml (Lantus) 20 jednotek večer, metformin (Adimet) navýšen na dávku 1 000 mg 1-1-1, ponechán glibenklamid (Maninil 5 mg) 1-1-1. Hmotnost pacienta byla 97 kg, hypertenze nebyla patrná.

Od prosince 2007 vysazen glibenklamid (Maninil) a podán inzulin glulisin (Apidra) 10-10-10 jednotek.

Kontrola září 2008: hmotnost 93 kg (pokračuje mírný úbytek), bez hypertenze. Laboratorní hodnoty 27. srpna 2008: HbA_{1c} 126 mmol/mol, ALT 0,96 µkat/l, GMT 0,86 µkat/l, cho-

lesterol 5,79 mmol/l, HDL-cholesterol 0,72 mmol/l, Apo B 0,90 g/l, TAG 8,62 mmol/l, sérum chylózní, glykemie 29,80 mmol/l, glukóza v moči 80 g/l, ketony a protein v moči negativní. Glykemický profil: 10,2..9,3..9,1..9,4..8,3..9,1..8,9 mmol/l. Hodnoceno jako zhoršení kompenzace při inzulinové léčbě a pacient byl opět převeden na PAD a byla zdůrazněna dieta. Doporučen glimepirid (Eglymad 3 mg) 1-0-1, metformin (Adimet 1 000 mg) 1-1-1.

Vyšetření v březnu 2009 – opět pro špatnou kompenzaci vysazen glimepirid a podán glulisin (Apidra) 8-10-8 jednotek, objevila se arteriální hypertenze, doporučen perindopril/indapamid (Prenewel 4 mg/1,25 mg) 1-0-0. Při následné kontrole v květnu 2009 byl opět doporučen bazální inzulin glargin 100 U/ml (Lantus) 35 jednotek večer.

20. července 2009: HbA_{1c} 107 mmol/mol, ALT 0,68 µkat/l, cholesterol 4,68 mmol/l, HDL-cholesterol 1,03 mmol/l, apolipoprotein B 0,79 g/l, TAG 3,05 mmol/l, IA v séru 3,5 jednotek, LDL-cholesterol 2,25 mmol/l, C-peptid 1,93 µg/l – v normě.

31. prosince 2009: HbA_{1c} 111 mmol/mol. 4. ledna 2010: glykemie nalačno 19,1 mmol/l, glukóza v moči 50 g/l, ketony a protein v moči nezachyceny. Glykemie ve 13.45: 14,6 mmol/l. Pro klinické známky hyperosmolárního prekómatu při léčbě glulisin (Apidra) 14-10-14-10-14 jednotek, glargin 100 U/ml (Lantus) 8 jednotek na noc, užíval metformin (Siofor 1 000 mg) 1-1-1, byl pacient odeslán k hospitalizaci. Za hospitalizace zkompenzován a převeden na inzulin detemir (Levemir) 14-0-10 jednotek, Actrapid 16-12-10 jednotek, pokračuje metformin (Siofor 1 000 mg) 1-1-1.

23. února 2010: HbA_{1c} 63 mmol/mol – kompenzace zlepšena. Cholesterol 3,66 mmol/l, HDL-cholesterol 1,01 mmol/l, apolipoprotein B 0,69 g/l, TAG 2,46 mmol/l, IA v séru 2,6 jednotek, LDL-cholesterol 1,52 mmol/l, % HDL 27,60 %, glykemie 10,4 mmol/l, glykemický profil: 8,6..9,3..9,1..8,7..9,1..8,6..9,1..9,3..8,6 mmol/l. Stav hodnocen jako zlepšený, byť nebylo dosaženo cílových hodnot. Hmotnost 94 kg, krevní tlak 159/84 mmHg. Stále bez statinů. Došlo k manifestaci distální diabetické neuropatie – podána série injekcí Milgamma (benfotiamin/cyanokobalamin) a amitriptylin (Amitriptylin) ½ tbl na noc. Léčba pokračovala – 15. července 2010: HbA_{1c} 57 mmol/mol.

V srpnu 2010 hnisavá afekce palce levé nohy, pacient byl hospitalizován na chirurgickém oddělení nemocnice v Chrudimi, léčba diabetu sporná, propuštěn jen na metforminu 1 000 mg 1-1-1. Afekce byla postupně zhojena, kompenzace špatná. Následně byl přidán v léčbě glimepirid (Oltar 6 mg) 1-0-0.

Pacient přestal do diabetologické ordinace docházet, poslední návštěva byla 16. února 2011, vysazen inzulin a byl připravován k léčbě GLP-analogem, liraglutidem (Victoza). Na další kontroly však nepřišel. Přišel až roce 2013 pro potvrzení pro řidiče. Byla konstatována noncompliance, doporučeny kontroly a laboratorní vyšetření – nepřišel. Dostavil se až 17. září 2015, kdy pro špatnou kompenzaci byla opět zahájena léčba analogy inzulinu – aspart (NovoRapid) 8-8-8 jednotek + detemir (Levemir) 12 jednotek na noc.

18. září 2015: HbA_{1c} 107 mmol/mol, cholesterol 3,57 mmol/l, HDL-cholesterol 1,08 mmol/l, % HDL-cholesterol 30,3 %, LDL-

cholesterol 2,01 mmol/l, C-peptid 381,4 pmol/l, glykemický profil 13,2..10,4..11,1..9,5..11,3..10,4..10,7..11,3 mmol/l. Navýšena dávka inzulínu aspart na 10-10 jednotek, detemir (Levemir) 22 jednotek na noc, přidán metformin (Siofor 1 000 mg) 1-0-1.

Koncem října 2015 pro nehojící se defekt provedena amputace palce levé nohy, rána se záhy zahojila. Za hospitalizace bylo provedeno ultrazvukové vyšetření tepen dolních končetin – bez známek tepenného uzávěru či hemodynamicky závažné stenózy arteriálních kmenů. Difuzní aterosklerotické změny bez formovaných sklerotických plátů.

23. listopadu 2015: glykemický profil 6,1..5,2..7,6..6,9..8,3..7,4..8,1..6,7 mmol/l.

6. ledna 2016 byla provedena pro diabetickou retinopatii laserkoagulace sítnice obou očí. Retinopathia diabetica non-proliferativa progrediens. Maculopathia exsudativa o.l. utr. gravis – klinicky signifikantní. Provedena laserkoagulace sítnice obou očí. Pacient byl indikován k antiVEGF terapii. Nález velmi závažný s hrozbou trvalé ztráty zraku.

22. ledna 2016: glykemie 12 mmol/l, HbA_{1c} 64 mmol/mol, glykemický profil 9,8..8,3..7,3..7,2..8,1..7,9..8,4..8,2 mmol/l, **masivní proteinurie**, albuminurie 1 307 mg/l. Doporučena dieta D-225 g, aspart (NovoRapid) 11-11-11 jednotek, detemir (Levemir) 23 jednotek na noc, metformin (Siofor 1 000 mg) 1-0-1. Pro krevní tlak 160/94 mmHg dále kandesartan/hydrochlorothiazid (Carzap HCT 32 mg/12,5 mg) 1-0-0, amlodipin (Orcal Neo 5 mg) 1-0-0. Pro proteinurii byl pacient odeslán na UZ vyšetření ledvin, kde normální obraz ledvin, pro proteinurii **zhodnoceno jako diabetická nefropatie.**

15. dubna 2016: glykemie 7,10 mmol/l, HbA_{1c} 57 mmol/mol. Léčba pokračovala, mírné snížení dávek inzulínu aspart (NovoRapid) na 8-8-8 jednotek, změna z detemiru (Levemir) na glargin 100 U/ml (Abasagar) 22 jednotek na noc, metformin (Siofor 1 000 mg) 1-0-1 pokračuje. Pro retinopatii opakovaně podán intravitreálně ranibizumab (Lucentis).

V polovině května 2017 po delší chůzi došlo k defektu na plosce obou nohou, pod metatarzofalangeálním spojením, pacient byl hospitalizován v Pardubicích, na další kontroly tam nezávan, byl léčen u praktického lékaře.

Glykemický profil z 25. června 2017: 8,3..8,1..7,8..7,9..8,4..8,5 mmol/l, 26. června 2017: ráno 8,3 mmol/l. 31. května 2017: HbA_{1c} 59 mmol/mol. 25. června 2017: urea 10,2 mmol/l, kreatinin 120 µmol/l.

Po diabetologickém vyšetření byl pacient objednán do podiatrické ambulance Pardubice, tam po léčbě byly defekty zhojeny, ale při diabetologickém vyšetření **v říjnu 2017 opět zjištěno hnisání mezi a pod metatarzofalangeálním spojením 2. a 3. prstu levé nohy, po podiatrické péči následně zhojeno.**

V březnu 2018 si stěžoval na mlhavé vidění, zhoršení zraku. Vztaheno k laserkoagulačnímu ošetření tři dny před diabetologickým vyšetřením. **Oční vyšetření 2. března 2018: retinopathia diabetica nonproliferativa progrediens dx., proliferativa sin. Diabetický makulární edém bilaterálně, vpravo po terapii afliberceptem (Eylea) 7×. Maculopathia exsudativa o.l. utr. gravis.**

10. dubna 2018: glykemie 16,28 mmol/l, HbA_{1c} 59 mmol/mol. Léčba pokračovala.

15. září 2018: glykemie 11,51..10,38 mmol/l, urea 10,3..9,2 mmol/l, kreatinin 130..134 µmol/l – zhoršení renálních funkcí. Pro poruchu vidění již pacient nebyl schopen dojíždění veřejnými dopravními prostředky, dovážen k vyšetření sanitou.

2. října 2018 další laserkoagulace sítnice obou očí, pak zhoršení vidění, stále viděl špatně, jezdil na další laserové fotokoagulace, dne **23. listopadu 2018 prodělal operaci pravého oka, ale stav hodnocen jako praktická slepota.**

Laboratorní hodnoty 15. května 2019: glykemie 9,85 mmol/l, HbA_{1c} 56 mmol/mol, urea v séru 11,5 mmol/l, sérový kreatinin 169 µmol/l, cholesterol 2,97 mmol/l, HDL-cholesterol 0,72 mmol/l, LDL-cholesterol 1,68 mmol/l, apolipoprotein B 0,63 g/l, triglyceridy 2,54 mmol/l, protein v moči semikvantitativně 3+. Došlo k progresi diabetického onemocnění ledvin. Kategorie G3b. Stav pacienta se dále zhoršoval, žil sám, prakticky neviděl, dávky inzulínu nastavoval dle sluchu, docházela k němu pečovatelka. Opakovaně byl navrhován pobyt v sociálním zařízení, odmítal. Prakticky doma jen ležel.

Laboratorní hodnoty 15. listopadu 2019: glykemie 12,85 mmol/l, HbA_{1c} 74 mmol/mol, urea v séru 15,7 mmol/l, kreatinin v séru 210 µmol/l, kyselina močová 425 µmol/l, kalium 5 mmol/l, cholesterol 3,14 mmol/l, triglyceridy 5,27 mmol/l, MDRD 0,52 ml/s, CKD-EPI 0,51 ml/s. Byla požádána pojišťovna o schválení glukometru pro nevidomé. Pokračovala léčba inzulínem aspart (NovoRapid) 12-12-12 jednotek, glargin (Lantus) 25 jednotek na noc, metformin (Siofor) byl vysazen v listopadu 2018. TK 178/105 mmHg, puls 81/pravidelný, hmotnost 86,5 kg, výška 171 cm, BMI 29,58 kg/m². Další kontrola doporučena v únoru 2020, nedostavil se, na doporučených odběrech nebyl.

Pacient navštívil diabetologickou ambulanci 21. září 2020, stav se nezměnil, praktická slepota, kožní defekty bérků, nohy bez defektu, stále žil sám doma, sociální zařízení odmítal. Laboratorní vyšetření: glykemický profil 15,3..22,4..18,1..14,2..6,7..24..22,3 mmol/l. Laboratorní hodnoty 16. září 2020: glykemie 8,18 mmol/l, urea 20,3 mmol/l, sérový kreatinin 292 µmol/l, kyselina močová 458 µmol/l, kalium 5,6 mmol/l, cholesterol 3,36 mmol/l, HDL-cholesterol 0,76 mmol/l, LDL-cholesterol 1,95 mmol/l, apolipoprotein B 0,61 g/l, triglyceridy 3,87 mmol/l, non-HDL-cholesterol 2,6 mmol/l, MDRD 0,35 ml/s, CKD-EPI (kreat.) 0,34 ml/s, HbA_{1c} 121 mmol/mol. Vzhledem k celkovému stavu a úrovni kompenzace byl doporučen k léčbě Humulin M3 30-0-20 jednotek.

Poslední návštěva v diabetologické ambulanci byla 14. prosince 2020. Pacient prakticky neviděl, mlhavě. Měl psychické potíže, dle pečovatelky si nic nepamatuje, neví, kdo a kdy byl u něj. Slabosti, hypoglykemie neměl. Žil sám. Dávky inzulínu nastavoval dle sluchu, kontrolovala pečovatelka. Strava – obědy mu byly dováženy, snídaně a večeře si kupoval sám. Pečovatelská služba jej navštěvovala 3× denně. Prakticky doma jen ležel. Umístění do zařízení sociální péče odmítal. Glykemický profil: 12,7..15,9..12,4..4,3..13,1..8,1 mmol/l. Prognóza pacienta hodnocena jako kritická.

Závěr

Pokud projdete popisovaná laboratorní a pomocná vyšetření (a omlouvám se za rozsáhlost těchto vyšetření, ale mají dokumentovat snahu o léčbu a její efekty, fyziologické hodnoty byly záměrně vynechány pro rozsáhlost), dočtete se až do těchto částí sdělení, lze konstatovat, že diagnóza diabetes mellitus 2. typu byla správná, i po letech byl C-peptid zvýšený, protilátky anti-GAD byly negativní.

Zpočátku byla kompenzace nevalná, ale tragické bylo přerušení léčby mezi roky 2011 až 2015. I přes veškerou snahu o kompenzaci diabetu intenzifikovaným inzulínovým režimem s metforminem, přes péči podiatrickou, oční a nefrologickou došlo k rychlé progresi komplikací, zvláště očních komplikací do slepoty, k významné progresi diabetického onemocnění ledvin do stadia renální insuficience, trvaly kolísající problémy s nohama. Navíc pacient žil sám, celodenní sociální péči odmítal.

Jistě se na této skutečnosti podílela opakovaná hospitalizace a doporučení různých lékařů na léčbu diabetu, pozornost pacienta byla věnována chirurgické péči o nohy a došlo z jeho

strany k podcenění diabetologické péče. Je pravděpodobné, že pokud by pokračovala diabetologická péče, byly by oddáleny pozdní komplikace diabetu. Z aktuálního doporučení pro léčbu by byla jistě indikována časná léčba GLP-1 analogy, ale tyto léky nebyly ještě k dispozici.

Závěrem lze jen konstatovat, že pokud není iniciativa na straně pacienta, tak veškerá intenzivní péče je ve stadiu rozvinutých komplikací málo efektivní. A nezbývá než zopakovat motto: Dieta ani spolupráce nevléčí diabetes mellitus, ale bez dodržování těchto zásad lze v diabetologii mnohé pokazit.

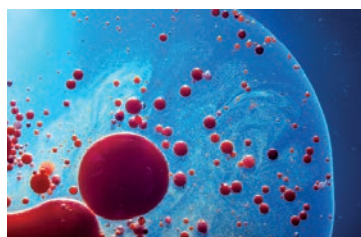
Pacient zemřel 26. prosince 2020 na cévní příhodu mozkovou.

MUDr. Jiří HRADEC
Intendia klinika
Palackého třída 191
537 01 Chrudim III

www.kazuistiky.cz



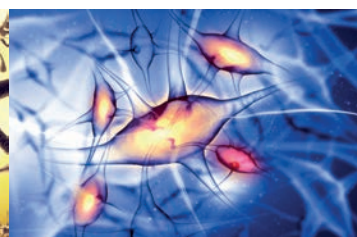
NAKLADATELSTVÍ GEUM
KAZUISTIKY



DIABETOLOGIE



ALERGOLOGIE, PNEUMOLOGIE A ORL



ANGIOLOGIE

Známé i méně známé směry ve výživě

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Důvody, proč se člověk rozhodne stravovat „jinak“, mohou být různé. Nejčastějším motivem jsou ekologické, náboženské a zdravotní pohnutky, u dospívajících se mnohdy jedná o jistý projev revolty (touha odlišit se, vymanit z vlivu rodičů) nebo společenský status.

Existuje velké množství odlišných směrů, můžeme ale pozorovat nový trend – návrat k vlastní přirozenosti a respektování individuálních potřeb těla. Diktát společnosti – štíhlost – vyžaduje od mnohých zaplacení vysoké daně v podobě opakovaného držení nej-různějších diet, odpírání si oblíbených pokrmů a potravin, výčitky, pokud dojde k porušení nastaveného režimu. Roztáčí se kolotoč, v jehož spárech uvízne ne jeden z nás. Problém je ten, že často máme v hlavě tak zakořeněná dietní pravidla, že si stejně na „zakázaných“ potravinách nepochutnáme. Příkladem je čokoláda potají zhltnutá v kuchyni, pár koleček salámu rychle snědených ve dvířkách lednice nebo rezignované přejedení se u televize, protože to už „stejně nemá cenu“. Výsledkem takového postoje a chování je střídání období diet a „rezignace“, v rámci něhož dochází k jo-jo efektu s prohloubením nefunkčního stravovacího chování.

Alternativní způsoby stravování nemají za cíl snižovat hmotnost, nejedná se o žádnou redukční dietu. Jde o životní styl, způsob stravování, který vyhovuje osobnosti člověka a v ideálním případě podporuje zdraví. V současnosti získávají na oblibě směry, které nic nenařizují, nemají striktně daná pravidla, nejsou spojeny s vynecháváním některých skupin potravin, jsou však ohleduplné k životnímu prostředí a obnovují/vytváří zdravý vztah k jídlu.

Jedním z takových směrů je **intuitivní stravování**. Cílem i podstatou intuitivního stravování je zbavit se diktátu diet, naučit se vnímat signály svého těla a adekvátně na ně odpovídat. Při prvních známkách hladu se najíst, při pocitu nasycení přestat jíst. Důležité je rozpoznávat emoční hlad a brát jídlo jako příjemnou součást života, nikoli něco, co mi ovlivňuje život. Tedy žádné počítání kalorií nebo nucené vyřazování potravin z jídelníčku. Můžete jíst vše, na co máte chuť, a to bez výčitek. Samozřejmě to neznamená jíst od rána do večera čokoládu nebo klobásy, důležité je poskytnout tělu co možná nejvhodnější výživu. Značný důraz je kladen na stravovací zvyklosti, jako je pomalé jedení v klidném prostředí, vychutnávání si jídla a soustředění se na něj (nečíst si při jídle, nedívat se na TV nebo do mobilu apod.). Intuitivní stravování v sobě zahrnuje i přijetí sebe sama se všemi nedostatky. Filozofií intuitivního stravování je také přiměřená fyzická aktivita prováděná tak, aby člověku přinášela radost a uspokojení a nejednalo se pouze o nucené cvičení za účelem spalení tuku nebo že je to součást nějakého předepsaného režimu.

Prováděné klinické studie ukazují, že intuitivní stravování nevede k redukci hmotnosti, ale k jejímu udržení. Poukazují na zlepšení psychického zdraví, stravovacích zvyklostí a možné zlepšení krevního tlaku a hladin cholesterolu. Studie z roku 2020 naznačuje, že intuitivní stravování může být spojeno i s lepší kontrolou glykemií u diabetiků 2. typu.

Zajímavé výsledky přinesla také studie sledující vztah mezi intuitivním stravováním a přibíráním hmotnosti v těhotenství. Intuitivní stravování bylo měřeno pomocí dotazníku Intuitive Eating Scale (IES) přizpůsobeného pro těhotné ženy. Zdá se, že intuitivní stravování je spojeno s nižším gestačním přírůstkem hmotnosti, ale porodní hmotnost kojců ovlivněna nebyla.

Dalším populárním směrem je **flexitariánství**. Slovem flexitarián je označen člověk, který se po většinu času stravuje vegetariánským způsobem, ale občas do svého jídelníčku zařadí



maso. Tento výživový směr nemá přesná pravidla, nic nezakazuje ani nenařizuje, a přitom přináší pozitivita vegetariánství. Strava složená převážně z rostlinných potravin je bohatá na vlákninu, vitamíny, minerální látky i fotochemikálie a zároveň má nižší zastoupení nasycených mastných kyselin a cholesterolu. Pozornost není věnována jen nutriční stránce, velkou úlohu sehrávají ekologické aspekty. Produkce rostlinných potravin v porovnání s produkcí masa méně zatěžuje životní prostředí a jejich výroba je levnější. Koncept flexitariánství tedy vybízí ke snížení četnosti spotřeby živočišných produktů a zohlednění původu potravin v jídelníčku (např. nikoli z velkochovů, ale z volných výběhů, z ekologického zemědělství).

Přesto stále mezi nejčastější a nejrozšířenější směry alternativního stravování patří různé formy **vegetariánství**. Obecně je vegetariánem označován člověk, který nekonzumuje maso. Vegetariánství se však dělí do několika podskupin podle rozsahu omezení konzumace potravin živočišného původu. Například lakto-ovo-vegetariáni konzumují vejce a mléčné vý-

robky, vegané vyřazují ze svého jídelníčku veškeré potraviny živočišného původu, včetně medu.

Vegetariánský způsob stravování je spojen se zvýšenou konzumací obilovin, luštěnin, ořechů, semen, zeleniny a ovoce. Vegetariánská strava je tedy bohatá na komplexní sacharidy, vlákninu, mastné kyseliny řady n-6, hořčík, draslík, fotochemikálie (například karotenoidy, flavonoidy), kyselinu listovou, vitamin C a vitamin E.

Vegetariáni a vegané mívají v porovnání s nevegetariány nižší BMI, nižší hladiny celkového a LDL-cholesterolu a nižší hodnoty krevního tlaku. Studie potvrzují u vegetariánů nižší výskyt srdečně cévních onemocnění, například úmrtnost na srdeční příhodu je až o 25 % nižší v porovnání s nevegetariány. Samozřejmě je otázkou, jak silný je vliv výživy a do jaké míry se uplatňují další rysy typické pro vegetariány – tj. nekouření, pravidelná pohybová aktivita a umírněná konzumace alkoholu.

Nic však není bez kazu, jelikož studie ukazují, že lidé, kteří dodržují vegetariánskou stravu, mohou být v porovnání s nevegetariány/nevegany náchylnější k dentálním problémům.

V případě nádorových onemocnění nebyly prokázány jasné rozdíly mezi vegetariány a ostatní populací. Každopádně vegetariáni a vegané přijímají větší množství ochranných látek z ovoce a zeleniny než běžná populace. Také vyloučení konzumace červeného masa a sekundárně zpracovaného masa znamená snížení rizik pro vznik kolorektálního karcinomu.

Vegetariánství je přínosné i pro diabetiky 2. typu, u kterých vede k poklesu tělesné hmotnosti, úpravě glykemie a poklesu LDL-cholesterolu. Převážně rostlinná strava je tedy účinná jak v prevenci, tak léčbě cukrovky 2. typu.

Formy vegetariánství, kde je alespoň částečně zastoupena živočišná složka stravy, jsou vhodné pro všechny věkové kategorie, včetně dětí a těhotných. Potenciální rizika nejčastěji vycházejí ze špatné skladby stravy, jako je tomu například u tzv. americké formy vegetariánství – její stoupenci sice nejí maso, ale klidně si dopřejí hranolky, colu a pochutnají si na sladké tyčince.

Řadu stoupenců má i **organická strava**. Pěstování a produkce BIO potravin je zvláštním druhem zemědělského hospodaření, které je ohleduplné k životnímu prostředí i hospodářským zvířatům. Zvířata mají možnost volného výběhu, pastvy, neuvazují se. Zakázáno je preventivní používání antibiotik, podávání hormonálních přípravků a růstových hormonů. K hnojení půdy se užívá pouze kompost a hnůj, nikoli průmyslová hnojiva. Nesmí se také používat chemické látky na ochranu rostlin.

Biopotraviny jsou vyrobeny pouze z kontrolovaných výrobků ekologického zemědělství. Nesmí obsahovat mnohé přídatné látky, jako jsou syntetická barviva, aromatické a konzervační látky, ochucovadla, emulgátory atd. Výrobci dále nesmí při jejich zpracování používat některé postupy, např. ozařování, bělení nebo mikrovlnný ohřev. Biopotraviny musí být označeny ochrannou známkou BIO.

V čem tedy může nastat problém? Vždyť filozofie ekologického přístupu k přírodě a snaha o konzumaci co nejprůrozeňších potravin je správná. Nicméně u některých lidí může

tato snaha sklouznout až k posedlosti zdravou výživou. Pak se již jedná o patologický a značně nebezpečný stav – ortorexií. Ortorexie patří mezi poruchy příjmu potravy podobné jako mentální anorexie a bulimie. Zastánci ortorexie jsou radikálními odpůrci uměle hnojených, geneticky upravovaných potravin, zaměřují se pouze na BIO potraviny ze specializovaných obchodů. Potraviny, které neodpovídají přísným kritériím, ze své stravy nekompromisně vyřazují. Seznam povolených potravin se však dále časem zužuje, jelikož vyčleňují i z BIO potravin ty, které považují za méně bezpečné třeba z důvodu, že je mohl kontaminovat znečištěný vzduch nebo že se jim nezdá výrobní postup daného výrobce. Ortorexií postižení jedinci trpí nejen poruchami výživy ve smyslu deficitu energie a nutrientů, ale mají i značné sociální problémy (přesvědčují své okolí o nevhodnosti jejich způsobu stravování, vyčleňují se z kolektivu atd.).

O problematice ortorexie velmi pěkně a obsáhle hovoří MUDr. Miroslava Navrátilová, Ph.D., vedoucí lékařka z Poradny pro poruchy metabolismu a výživy Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno (www.fnbrno.cz/co-presne-znamená-ortorexie/t6052).

Závěr

Alternativní směry ve výživě mohou být mocnou inspirací, jak si obohatit své současné stravovací zvyklosti. Pozitivním trendem je důraz na trvalou udržitelnost, ekologii, vlastní přirozenost a respektování potřeb těla bez úzkosti z dodržování mnohdy složitých dietních předpisů. Nic se však nesmí přehánět, určitá pravidla (v ideálním případě základní doporučení pro pestrý a vyvážený jídelníček) sice důležitá jsou, ale přílišné zaobírání se jídlem může i škodit. Takže závěrem okřídlené, leč pravdivé: „Všeho s rozumem“.

Literatura

1. Co přesně znamená ortorexie? Fakultní nemocnice Brno. (online: www.fnbrno.cz/co-presne-znamená-ortorexie/t6052)
2. Van Dyke, N., Drinkwater, E. J. Relationships between intuitive eating and health indicators: literature review. *Public Health Nutr* 17, 8: 1757–1766, 2014.
3. Paterson, H., Treharne, G. J., Horwath, C. et al. Intuitive eating and gestational weight gain. *Eat Behav* 34: 101311, 2019.
4. Soares, F. L. P., Ramos, M. H., Gramelisch, M. et al. Intuitive eating is associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Eat Weight Disord*, 2020.
5. Craig, W. J. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract* 25, 6: 613–620, 2010.
6. Smits, K. P. J., Listl, S., Jevdjovic, M. Vegetarian diet and its possible influence on dental health: A systematic literature review. *Community Dent Oral Epidemiol* 48, 1: 7–13, 2020.

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

Charles Herbert Best

27. 2. 1899 – 31. 3. 1978

Kapitoly z historie

S objevem inzulínu, klíčového prostředku na léčení cukrovky, jsou nejčastěji spojována čtyři jména: kanadského vědce **Fredericka Granta Bantina** (1891–1941), skotského lékaře **Johna Jamese Richarda Macleoda** (1876–1935), kteří oba obdrželi v roce 1923 Nobelovu cenu za medicínu (právě za objev inzulínu), dále kanadského biochemika **Jamese Bertrama Collipa** (1892–1965) a dalšího Kanaďana **Charlese Herberta Besta**, jemuž se dnes chceme věnovat podrobněji.

Narodil se ve městě West Pembroke ve státu Maine v USA kanadským rodičům pocházejícím z Nového Skotska. Jeho otec **Herbert Huestes Best** byl vesnický lékař, který ordinoval na hranicích Kanady a USA, matka se jmenovala **Luella Fisher Bestová**. Pradědeček, major **William Best**, patřil v roce 1749 k zakladatelům města Halifax. Jako dítě malý Charles často doprovázel svého otce při návštěvách pacientů v bryčce tažené koněm. Po dokončení střední školy nastoupil Charles Best na univerzitu v Torontu, kde studoval umění.

Jeho studia přerušila první světová válka. V jejím závěru se přihlásil jako dobrovolník a sloužil jako seržant u Kanadské tankové jednotky. V roce 1919 se vrátil do Toronta, aby pokračoval ve vysokoškolském studiu na zdejší univerzitě. Změnil však studijní obor – zvolil si fyziologii a biochemii a zahájil přípravu na lékařské povolání. Během studia hrál profesionálně baseball. Vysokoškolský bakalářský titul získal v roce 1921 a pokračoval v magisterském studiu.

Spolu se svým spolužákem **Clarkem Noblem** byli už ve 4. ročníku a pracovali u již zmíněného profesora Macleoda jako asistenti za demonstrátorský plat. Když Banting požádal Macleoda o asistenta na provádění analýz krve, přidělil mu oba tyto studenty. Banting prohlásil, že mu zatím stačí jeden asistent a tehdy prý Best a Noble losovali – hodili si mincí. Vyhrál Best, který měl o jednu motivaci k této práci navíc, neboť jeho teta zemřela v roce 1918 na diabetickou kómu, a 17. května 1921 začal pracovat s Bantingem.

Pozoruhodné informace o výborné spolupráci obou vědců nalezneme v románu české spisovatelky **Zdeňky Psůtkové** *Doktor inzulín*. Banting o Bestovi tvrdil, že „*má mnohem šťastnější povahu, je společenštější a také hezčí, vysoký, urostlý mladík*“. Proti poněkud neohrabanému Bantingovi, pocházejícímu z farmářské rodiny, byl Best skutečný mladý gentleman s výborným chováním. Banting vyjímá psům slinivky břišní a Best prováděl analýzu krve a moči pokusných psů. Později prováděl chirurgické úkony i Best.

Zpočátku jejich spolupráce však zdaleka nebylo všechno zcela idylické. Best musel věnovat spolupráci s Bantingem celé prázdniny, místo toho, aby se plavil na jachtě, hrál tenis nebo golf. Jednou jej Banting velmi zkritizoval za nepořádek v labo-



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

ratoři. Vyčetl mu malý zájem o výzkum i to, že dostatečně pořádně nevymýval laboratorní sklo. Best nejprve zuřil, ale pak pracoval celou noc a ráno se v laboratoři všechno jen lesklo. Od té doby oba na výzkumu léku proti diabetu pracovali jako posedlí. Banting pak Besta opakovaně profesoru Macleodovi chválil za jeho čestnost, pečlivost a nestrannost.

Oba vědci se spolu dělili o nápady, o práci, o jídlo i o čaj. Banting Besta vyplácel ze svých skromných prostředků a občas mu za jeho práci zůstal dlužen. Když se jim něco podařilo, sedávali spolu na schodech ústavu torontské univerzity a zplna hrdla zpívali. O sedm let mladší Best Bantina občas i mírnil a usměrňoval (například když došlo k velkému konfliktu Bantina s profesorem Macleodem a Banting chtěl z univerzity uprostřed rozdělané práce odejít, Best jej přesvědčil, aby zůstal, jinak, že půjde také). Dokázal se jej však také zastat – když anglický fyziolog Sir **William Bayliss** napsal do deníku Times tendenční článek, v němž všechnu zásluhu za objev inzulínu připisoval svému krajanovi Macleodovi a zcela pominul Bantina, Best tehdy u profesora Macleoda důrazně protestoval, byť neúspěšně.

Banting společně s Bestem popsali své experimenty se slinivkami břišními u pokusných psů v článku nazvaném *Sekrece slinivky břišní*, jenž vyšel v únoru 1922 v časopise *Journal of Laboratory Medicine*. Zopakujme obecně známou skutečnost, že prvním lidským pacientem, kterému byl poprvé aplikován inzulín, byl čtrnáctiletý chlapec **Leonard Thompson**, který tehdy vážil již pouhých 65 liber a jehož ošetřující lékaři očekávali, že během několika týdnů zemře. Před podáním inzulínu tomuto

chlapci udělali Banting s Bestem pokus sami na sobě – vzájemně si aplikovali inzulin, aby si ověřili, že nemá žádné vedlejší účinky. Inzulín Thompsonovi zachránil život. Dodejme, že žil ještě dalších 11 let a zemřel až v roce 1935, nikoli však na cukrovku, ale na pneumonii po motocyklové nehodě.

Banting opakovaně zdůrazňoval, že bez Bestovy pomoci by inzulin nikdy nedokázal objevit a vyrobit (Best vynikal zejména při provádění biochemických testů na cukr v krvi a v moči). Nobelovu cenu za objev inzulinu v roce 1923 obdrželi společně Banting s Macleodem. Banting byl velmi rozhořčen, že touto cenou nebyl spolu s ním poctěn místo Macleoda právě Best. Cenu nakonec přijal (dal se přesvědčit vlasteneckými důvody, že jde o první Nobelovu cenu v historii, která poputuje do Kanady), ale ihned po jejím obdržení zaslal do Bostonu, kde Best přednášel pro studenty Harvardské univerzity, telegram tohoto znění: „*Dělím se o Nobelovu cenu s Bestem. Bolí mě, že byl Best výběrem Nobelových cen opomenut.*“

Best pokračoval ve studiu, magisterský obor dokončil v roce 1922 a doktorát získal o tři roky později, kdy současně již pracoval také na komerčním získávání inzulinu. Udělejme malou odbočku do jeho soukromí – již během svých výzkumů psal milostné dopisy slečně **Margaret Mahonové**, která Bantingovi i Bestovi pomohla s úpravou rukopisu jejich prvního článku. Později byla známou historičkou a botaničkou. Best se s ní oženil v roce 1924 a později spolu měli dva syny. V roce 1926 se manželé Bestovi přestěhovali do Anglie, kde Charles pracoval dva roky na svém doktorátu v Londýně v laboratoři Sira **Henryho Halleta Dala** (1875–1968), nositele Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu za rok 1936 (za objevy týkající se chemických procesů při přenosu nervových impulsů). Při této práci objevil enzym histaminázu, která je strategickým enzymem. V roce 1928 obdržel Best doktorát na londýnské univerzitě.

Ještě před získáním doktorátu se Best vrátil na univerzitu do kanadského Toronta, kde byl jmenován vedoucím oddělení fyziologické hygieny. Tuto funkci zastával až do roku 1941. Po odchodu Macleoda do důchodu se Best stal ve svých pouhých 30 letech vedoucím katedry fyziologie na lékařské fakultě torontské univerzity (v této funkci zůstal až do roku 1965).

Svémi dalšími výzkumy Best prokázal, že laboratorní psi s odstraněnou slinivkou břišní mají změny na játrech, dochází u nich k jejich ztučnění, podobně jako při cirhóze jater u alkoholiků. Spolu se svými spolupracovníky zjistil, že psy před ztučením jater chrání lecitin. V roce 1930 izolovali cholin jako složku lecitinu a studovali úlohu cholinu při metabolismu. Ve 30. letech 20. století se Best rovněž zajímal o heparin. Objevil, že heparin je významnou protisrážlivou látkou při procesu srážení krve a snažil se jej vyčistit pro další využití v medicíně.

V roce 1941 se stal ředitelem lékařského výzkumu v kanadském námořnictvu. Ve stejném roce, po smrti Bantinga při leteckém neštěstí, se stal vedoucím oddělení lékařského výzkumu na univerzitě v Torontu. Po přestávce způsobené druhou světovou válkou pokračoval Charles Best v dalších výzkumech krve. Založil kanadský projekt využití krevního séra a aktivně se účastnil odběrů krve od dobrovolníků. Tento projekt byl předchůdcem transfúzních stanic Červeného kříže. Napsal řadu odborných článků a byl spoluautorem učebnic fyziologie.

Připomeňme rovněž, že Best aktivně pracoval pro společnosti diabetiků, kde organizoval přednášky pro pacienty a také letní rekondiční tábory pro děti trpící diabetem. V letech 1948–1949 byl prezidentem Americké diabetologické společnosti; později byl jejím čestným prezidentem. Byl také čestným prezidentem Mezinárodní diabetické asociace (IDF). V roce 1953 po něm univerzita v Torontu pojmenovala novou budovu pro lékařský výzkum. Ve stejném roce se stal prvním prezidentem Mezinárodní fyziologické unie. Velmi aktivní byl také jako zdravotnický expert Světové zdravotnické organizace a OSN. Důchod trávil cestováním se svou ženou po světě. Charles Best získal za své výzkumy řadu medailí, cen a vyznamenání, byl oceněn papežem, anglickou královnou a hlavami řady států. Jeho dům ve West Pembroke se stal historickou památkou a byl přeměněn na muzeum. Zemřel v roce 1978 v Torontu a pohřben je, stejně jako Banting, na hřbitově Mount Pleasant v Torontu.

Mgr. Josef Švejnoha

nekrolog



Zemřel významný slovenský diabetolog, MUDr. Jaroslav Fábry

MUDr. Jaroslav Fábry se narodil v roce 1957. Medicínu absolvoval na Lékařské fakultě UK v Bratislavě. Získal atestaci z interní medicíny a později z diabetologie, poruch látkové výměny a výživy.

Byl spoluzakladatelem Svazu diabetiků Slovenska a obdržel ocenění Čestný člen svazu diabetiků Slovenska. Stál u zrodu časopisu Diabetik, působil jako předseda redakční rady. Byl členem SLS, LK a Slovenské diabetologické společnosti, hlavním odborníkem MZ SR pro diabetologii, poruchy látkové výměny a výživy. Spolupracoval na klinických studiích, byl členem EASD. MUDr. Fábry byl autorem monografie Praktická příručka pre diabetika, sepsal i mnoho edukačních materiálů a odborných článků. Jako jeden z prvních na Slovensku u svých pacientů používal kontinuální monitoraci glykémie.

MUDr. Jaroslav Fábry byl oddaný své práci do posledního dne, i přes vážnou chorobu. Boj s ní bohužel prohrál 14. března 2021.

Od námahové dušnosti přes ložiskový proces plic ke karcinomu štítné žlázy

Petra Němčíková, Vojtěch Kratochvíl

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Souhrn

Je popsán případ 75leté pacientky s anamnézou námahové dušnosti a bolesti na hrudi, u které byl objeven po sérii vyšetření drobnoložiskový metastatický proces plic. Pacientka v předchorobí prošla kardiologickým vyšetřením včetně selektivní koronarografie s normálním výsledkem. Plicní vyšetření odhalilo na skiagramu hrudníku drobná ložiska zastínění, která byla následně potvrzena i na výpočetní tomografii. Při pátrání po základním origu byla pacientka odeslána na oddělení nukleární medicíny k provedení FDG PET/CT (fluorodeoxyglukóza pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie) trupu s abnormálním nálezem nodózní strumy s vyšší konsumpcí FDG, jiná možná příčina maligního onemocnění nebyla prokázána. Pacientka podstoupila totální tyreoidektomii, histologie potvrdila nález tří ložisek diferencovaného karcinomu štítné žlázy, při následném vyšetření v hypotyreóze na oddělení nukleární medicíny ložiska vykazovala akumulaci radiojodu, následovalo podání tumorostatické dávky radiojodu, dále byla zahájena substitučně supresní terapie levothyroxinem. Následná kontrolní vyšetření s časovým odstupem prokáží efekt tumorostatické terapie.

Summary

From exertional dyspnoea through the focal pulmonary process to thyroid cancer

The case report describes a 75-year-old patient with a history of exertional dyspnoea and chest pain, in whom a small-area metastatic lung process was discovered after a series of examinations. The patient underwent a cardiology examination, including selective coronary angiography, with a normal result. Pulmonary examination revealed small foci of shading on the chest skiagram, which were subsequently confirmed by computed tomography. During the search for basic origins, the patient was sent to the Department of Nuclear Medicine to perform torso FDG PET/CT (fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) with an abnormal finding of nodular goitre with higher consumption of FDG, and no other possible cause of malignancy was proved. The patient underwent a total thyroidectomy. Histology confirmed the finding of three foci of differentiated thyroid carcinoma, the follow-up examination in hypothyroidism at the nuclear medicine department showed accumulation of radioiodine. Subsequently, a tumoristatic dose of radioiodine was administered, and levothyroxine substitutional suppressive therapy was started. Subsequent follow-up examinations will show the effect of tumoristatic therapy.

Klíčová slova

- karcinom štítné žlázy
- radiojod
- námahová dušnost
- FDG PET/CT trupu

Keywords

- thyroid cancer
- radioiodine
- exertional dyspnoea
- torso FDG PET/CT

Úvod

Nádory štítné žlázy tvoří heterogenní skupinu tumorů různých charakteristik s širokým spektrem biologické aktivity, od těch s velmi dobrou prognózou až po velmi agresivní. Nádory štítné žlázy (benigní i maligní) vycházejí většinou z folikulárního epitelu a manifestují se jako uzle v parenchymu žlázy.

Vyskytují se s incidencí 36–60 případů na 1 milion obyvatel a mezi zhoubnými nádory zaujímají 0,5–1 %. Přesto patří u mladších lidí (ve věku do 45 let) mezi pět nejčastějších karcinomů a počet těchto nádorů stále narůstá. Rizikovým faktorem je předchozí radiační zátěž (např. stavy po ozařování krku, větší je jejich výskyt v oblastech, kde došlo k jaderným katastrofám apod.), výskyt v rodině, jiná onemocnění štítné žlázy, nedostatek jodu a hormonální vlivy. Jeho výskyt stoupá i díky zlepšené diagnostice a dostupnosti zobrazovacích metod.

Klasifikace nádorů

Diferencovaný karcinom štítné žlázy vychází z folikulárního epitelu, jeho nejčastější histologickou formou je papilární karcinom (téměř v 80 % případů). Následuje folikulární karcinom, který představuje 15 % tyreoidálních malignit, a karcinom z Hürthleho buněk se objevuje asi v 3–5 % nádorů. Tyto nádory mají obecně dobrou prognózu, k úplnému uzdravení dospěje díky kombinované léčbě většina pacientů. Pětileté přežití diferencovaných karcinomů stadia I a II činí téměř 100 %, stadia III 71–93 % a stadia IV 50 %. Je ovšem nutno zdůraznit, že pro diferencované tyreoidální karcinomy není pětileté přežití ideálním parametrem, protože recidivy mohou nastat i po mnoha letech, ačkoliv jsou obvykle dobře léčitelné. Nádory typicky akumulují radiojod. Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojodem v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci rekombinantním lidským thyotropinem (rhTSH), která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití. Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v supresních dávkách, jejíž délka závisí na vstupní stratifikaci rizika tumoru a také po léčbě. Doživotní suprese je nutná pouze u perzistujících nádorů či vzdálených metastáz. Až u 30 % pacientů dojde k rozvoji vzdálené diseminace. Metastázy jsou obvykle lokalizovány v plicích (49 %), kostech (25 %), kůži (10 %), játrech, mozku. Nepříznivými faktory pro rozvoj diseminovaného onemocnění jsou věk nad 40 let, mužské pohlaví, histologický nález karcinomu z Hürthleho buněk nebo lokoregionálně pokročilé onemocnění. U pacientů s metastatickým rozsevem může v průběhu nemoci dojít k rozvoji

radiojod refrakterního onemocnění. Rezistence na radiojod je definována jako absence nebo nedostatečné vychytávání radiojodu v nádorové tkáni, progresi onemocnění po léčebné aplikaci radiojodu nebo celková podaná aktivita radiojodu >22 GBq. Nemoc má poté agresivnější průběh, možnosti léčby jsou limitované a desetileté přežití pacientů se snižuje na 10–20 %. V těchto případech je třeba využít jiné léčebné modality. Chemoterapie má u diferencovaných karcinomů velmi omezenou účinnost a jen okrajový význam, lze ji zvážit zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění, pokud nádor neakumuluje radiojod. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu. Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojod jako adjuvantní nebo kurativní léčba (T4 tumory, postižení spádových lymfatických uzlin, neradikální resekce či kontraindikace chirurgického výkonu), popř. jako paliativní léčba vzdálených metastáz. Moderní metodou léčby pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem rezistentním na radiojod je cílená léčba perorálními multikinázovými inhibitory – sorafenibem a lenvatinibem. Terapie těmito léky probíhá do progresi onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Kazuistika

74letá pacientka byla poprvé vyšetřena v červnu 2020 pro bolesti na hrudi a námahovou dušnost na kardiologickém oddělení se suspekci na kardiální etiologii potíží a dle provedené ergometrie možné snížení koronární rezervy. Kardiospecifické markery byly negativní. Echokardiografie bez poruchy systolické funkce, bez patologického nálezu na chlopních. Selektivní koronarografie s příznivým nálezem. Pro přetrvávající potíže a námahovou dušnost byla následně pacientka vyšetřena v plicní ambulanci. Na prostém skiagramu hrudníku byl objeven suspektní ložiskový proces, následně doplněna počítačová tomografie s kontrastní látkou, kde popsána mnohočetná hyperdenzní ložiska v plicním parenchymu difúzně nejasného primárního origa. Bylo zahájeno pátrání po primární příčině metastatického procesu, doplněn ultrazvuk břicha a gynekologické vyšetření, oboje negativní, základní onkomarkery v normě. Následně byla doplněna FDG PET/CT trupu, která potvrdila četné, suspektně maligní noduly na hranici rozlišení PET skeneru, tudíž bez zvýšené akumulace FDG. Jednoznačně primární origo nebylo zjištěno. Na vyšetření dominovala nodózní přestavba levého laloku štítnice s lehce vyšším metabolismem FDG (fluorodeoxyglukózy).

Následovala totální tyreoidektomie na ORL oddělení, histologický rozbor prokázal v pravém laloku dvě ložiska papilárního karcinomu velikosti 8 mm a 1 mm, v levém laloku folikulární variantu papilárního karcinomu velikosti 15 mm. Vyšetření v hypotyreóze bylo nutné časově odsunout pro použití jodové kontrastní látky při zobrazovacích vyšetřeních.

Následně načasované vyšetření v hluboké endogenní hypotyreóze prokázalo na cílených scintigrafických vyšetřeních radiojod akumulující ložiska v plicích, podána tumorostatická dávka radiojodu, hospitalizace probíhala bez komplikací. Za-

HÜRTHLE KARL (1860–1945) – německý fyziolog a histolog. Medicínu vystudoval v Tübingenu, kde zpočátku své kariéry pracoval jako prosektor. V roce 1887 se stal asistentem R. Heidenhaina ve fyziologickém institutu ve Vratislavi, od roku 1895 byl tamtéž již mimořádným profesorem. Věnoval se problematice hemodynamiky, výzkumy vedl v problematice krevního tlaku, krevní viskozity, struktury cévních svalů a v neposlední řadě také morfologii štítné žlázy, kde popsal oxyfilní buňky, někdy známé také jako H. buňky. (zdroj informací – archiv redakce)

hájena substitučně supresní terapií levothyroxinem. Při první ambulantní kontrole TSH suprimováno, ale neoptimálně do cílových hodnot, dále bylo upraveno dávkování hormonů štítné žlázy, hladina TG (tyreoglobulinu) podprahová, v plánu kontrolní přeshetření stavu s odstupem půl roku včetně nativního CT plic k posouzení strukturálního vývoje ložisek.

Anamnéza

Pacientka se léčí s arteriální hypertenzí, dyslipidemií, sníženou funkcí štítné žlázy – terapie levothyroxinem byla zahájena před pěti lety, dispenzarizována cestou praktické lékařky, z operačních zákroků je po cholecystektomii a artroskopii pravého kolene.

Během života nikotinismus celkem 7 let 5 cigaret denně, od roku 1980 nekouří, alkohol pije příležitostně. Je alergická na nikl, prach, vybrané exotické ovoce, lékové alergie neudává.

Z léků užívá antihypertenzivum ze skupiny ACEi, levothyroxin, diuretika, hypolipidemika – statin, hypoureimická terapie – alopurinol.

V rodinné anamnéze – rodiče bez poruchy štítné žlázy, sestra a neteř mají hypofunkci štítné žlázy. Je v důchodu, bydlí v panelovém domě, bez domácích zvířat.

Fyzikální vyšetření

Normotenze 130/80 mmHg, pacientka netrpěla klidovou dušností, byla bez ikteru a cyanózy, obézní – BMI 41,5 kg/m². Orientačně neurologicky bez lateralizace. Hlava byla bez patologického nálezu. Stav po tyreoidektomii, jizva klidná, zhojená, plnění krčních žil bylo v normě. Srdeční akce byla pravidelná, bez šelestu, břicho palpačně nebolestivé, bez hmatné rezistence. Dolní končetiny byly s mírnými otoky, lýtka měkká, palpačně nebolestivá, Homansovo znamení negativní, bez klinických známek tromboembolismu.

Biochemické nálezy při první hospitalizaci v hypotyreóze v říjnu 2020:

Močovina 4,5 mmol/l, kreatinin 106 μmol/l, sodík 141 mmol/l, draslík 5,45 mmol/l, chloridy 99 mmol/l, osmolalita 291 mmol/kg, bilirubin 7,0 μmol/l, ALT 0,40 μkat/l, AST 0,76 μkat/l, C-reaktivní protein 3,1 mg/l, TSH 85,24 mU/l, tyreoglobulin 221 μg/l, anti TG <1,3 IU/ml.

Krevní obraz bez patologického nálezu.

Biochemické nálezy při první ambulantní kontrole po hospitalizaci v lednu 2021:

TSH 0,17 mU/l, fT4 20,0 pmol/l, TG <0,9 μg/l, anti TG 11 IU/ml.

HOMANS JOHN (1877–1954) – americký chirurg. Narodil se v Bostonu a medicínu vystudoval na Harvardu. Během své kariéry pracoval v Massachusetts, Baltimore, Londýně a Bostonu a nakonec na Yaleské univerzitě. Popsal Homansovo znamení (klinický test používaný k vyšetřování hluboké flebotrombózy dolní končetiny). (zdroj informací – archiv redakce)

Zobrazovací metody

Skiagram hrudníku v červenci 2020:

Drobné miliární, polosyté útvary v obou středních plicních polích.

CT plic a mediastina s kontrastní látkou v červenci 2020:

Mnohočetná kulovitá hyperdenzní ložiska velikosti kolem 10 mm v plicním parenchymu difúzně nejasné etiologie. V mediastinu nápadnější uzliny – jedna hraniční 10 mm.

FDG PET/CT trupu v červenci 2020:

Nodózní struma levého laloku štítné žlázy s lehce vyšším metabolismem, v pravém laloku kalcifikované ložisko – doporučujeme endokrinologické vyšetření.

Četné, suspektně maligní noduly s náhodnou distribucí v obou plicích (na hranici rozlišitelnosti PET skeneru).

UZ krku v říjnu 2020:

Stav po totální tyreoidektomii. V měkkých tkáních krku patrný pooperační změní, reziduum štítné žlázy ani patologicky zvětšené lymfatické uzliny nedetekovány.

Nativní CT hrudníku v říjnu 2020:

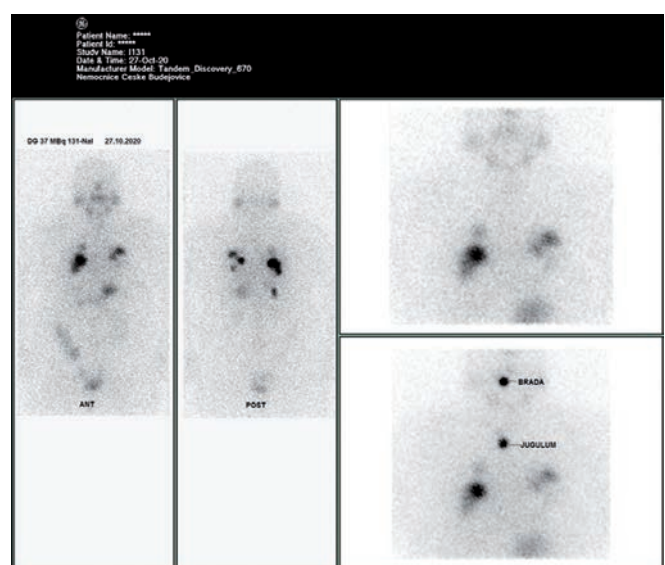
Mírná progresse velikosti difúzního metastatického procesu plic, většina drobných okrouhlých ložisek cca 11 mm v obou plicních křídlech zvětšena o 1 mm v průměru. Parenchym vzdušný.

Cílená scintigrafie krku a celotělový scan za 24 hod. od aplikace – říjen 2020 (obr. 1):

Aplikováno 38 MBq NaI131 per os

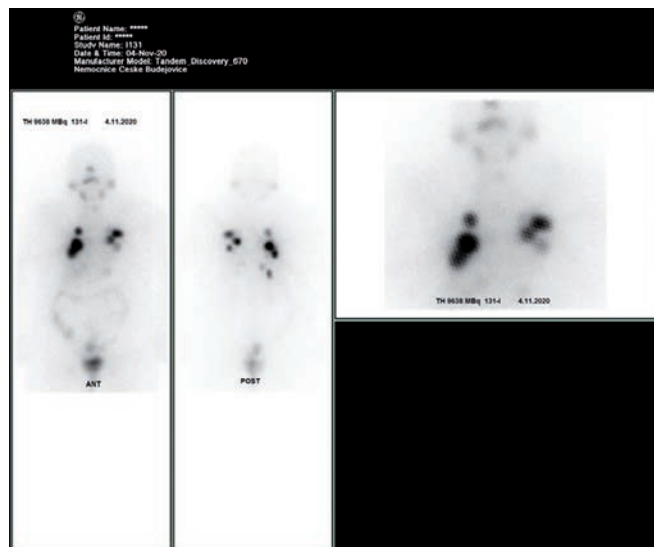
Diskrétní nehomogenity na krku. V obou plicích vcelku rozsáhlé plochy variabilně intenzivní akumulace NaI 131.

Obr. 1: Cílená scintigrafie krku a celotělový scan za 24 hod. od aplikace po podání 37 MBq NaI 131



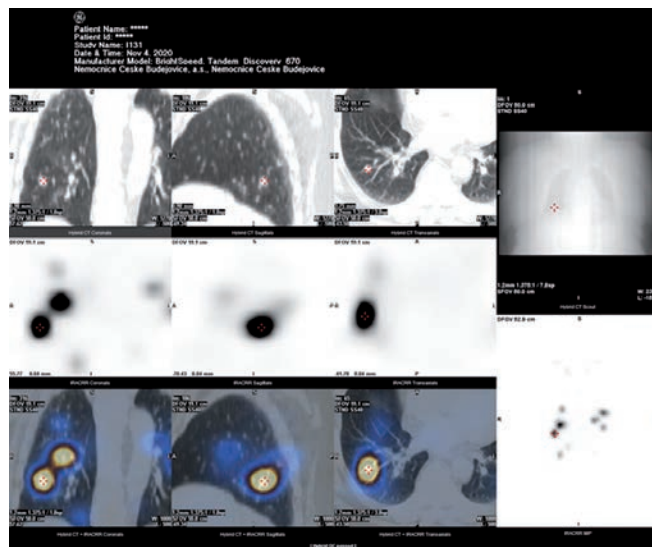
Zdroj obrázků: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Obr. 2.: Distribuční sken po terapeutické dávce NaI 131, 9 638 MBq NaI 131. Celotělový scan, cílený scintigram krku



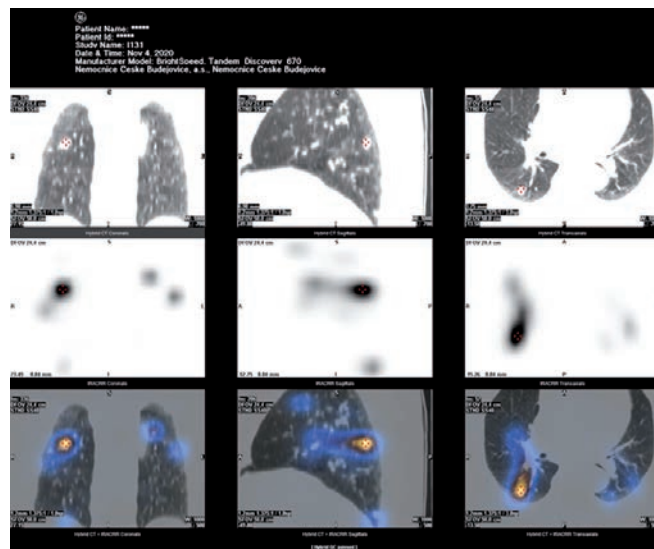
Zdroj obrázku: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Obr. 4: SPECT/Id CT plíc po podání terapeutické dávky 9 638 MBq NaI 131



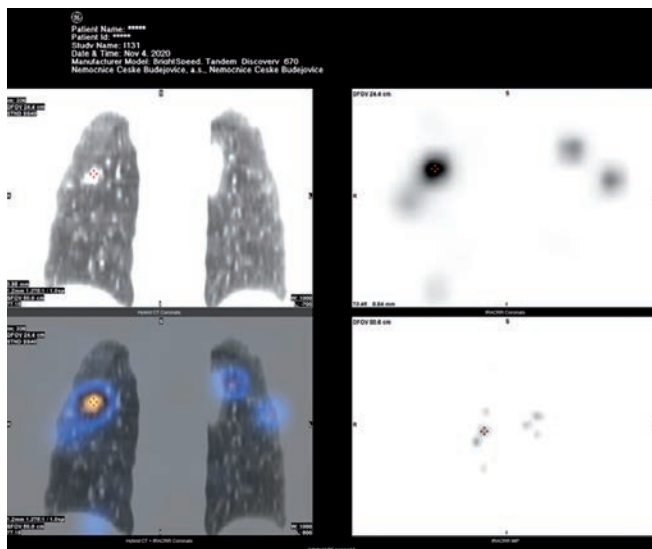
Zdroj obrázku: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Obr. 3: SPECT/Id (low dose) CT hrudníku po podání terapeutické dávky 9 638 MBq NaI 131



Zdroj obrázku: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Obr. 5: SPECT/Id CT plíc po podání terapeutické dávky 9 638 MBq NaI 131



Zdroj obrázku: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Listopad 2020:

Distribuční sken po terapeutické dávce NaI 131, 9 638 MBq NaI 131 (obr. 2)

Celotělový scan, cílený scintigram krku a cílené SPECT/CT krku a hrudníku (obr. 3, 4, 5)

V obou plicních křídlech jsou vícečetná ložiska do 10 mm s variabilně intenzivní akumulací.

Zvýšená aktivita v diskrétním tkáňovém okrsku při levém okraji trachey v lůžku štítnice.

Diskuse

Námahová dušnost a její diferenciálně diagnostická rozvaha je velmi široká a vyžaduje interdisciplinární přístup. Je běžným

a velmi častým příznakem, se kterým se pravidelně setkávají lékaři většiny oborů. Ke správně stanovené diagnóze je důležitá pečlivá anamnéza, data z objektivního vyšetření a vyšetřovací metody jako jsou: echokardiografie, rentgen hrudníku, spirometrie, ergometrie, krevní obraz, krevní plyny a další. Někdy lze příčinu odhalit snadno, jindy je to o něco složitější, avšak vždy by hledání příčiny mělo být dovedeno do konce.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy patří svým biologickým chováním mezi nádory s dobrou prognózou, ta se však zhoršuje v případě vzdálené generalizace. Šanci na dlouhodobě příznivý vývoj představuje v případech mnohočetné diseminace terapie radiojodem. V tomto konkrétním případě plicní metastázy akumulují radiojod, což je základní předpoklad úspěchu, navíc jde o drobnoložiskový proces, což šanci úspěchu zvyšuje.

Mnohočetný ložiskový proces plic může být příčinou dušnosti, i když v případě drobnoložiskového metastatického procesu plic se zdá málo pravděpodobnou. Příčinnou souvislost však ověřit nelze a jiný důvod dušnosti nebyl zjištěn. Aktuálně již pacientka námahovou dušnost neudává.

Závěr

V kazuistice je předkládán případ pacientky s námahovou dušností, jejíž vyšetřování odhalilo metastatický proces plic a diferencovaný karcinom štítné žlázy.

Pacientka podstoupila totální tyroidektomii a adjuvantní terapii radiojodem. Efekt léčby bude hodnocen s časovým odstupem při kontrolních vyšetřeních, při dobrém efektu s časovou regresí bude patrně podána další tumorstatická dávka radiojodu, při progresi bude zvážena terapie multikinázovými inhibitory.

Přestože nelze v tomto konkrétním případě souvislost mezi ložiskovým procesem plic a námahovou dušností ověřit, může být mnohočetný ložiskový proces plic jednou z méně častých příčin dušnosti.

Literatura

1. Jurečková, A. Karcinomy štítné žlázy z pohledu onkologa – systémová léčba. *Onkologie* 10, 4: 181–184, 2016.
2. Vlček, P. Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa. *Onkologie* 14, 4: 182–186, 2020.
3. Al-Hiti, H. Jaká je příčina dušnosti Vašeho pacienta? *Med praxi* 9, 1: 7–9, 2012.
4. Šmalcová, J. Dušnost – diagnostika a léčba. *Interní Med* 13, 3: 120–122, 2011.

MUDR. PETRA NĚMČÍKOVÁ
Oddělení nukleární medicíny,
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
e-mail: nemcikova.petra@nemcb.cz
