

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
duben **2019**
číslo **4**

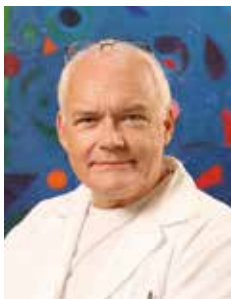
Diabetologie I.

65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index
Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical
Abstracts | INIS Atomindex



Umělá inteligence a diabetologie: jde to dohromady?



Vážení a milí čtenáři časopisu Vnitřní lékařství, umělá inteligence se hlásí ke slovu prakticky ve všech oblastech našeho života. Skoro každý den se objeví přímo či zprostředkovaně v porci informací, které vstřebáváme. Těžce se laickovi orientuje v tom, co je zbožné přání, co marketingové sdělení, co objektivní hodnocení situace. Problematika je natolik složitá, že proniknout do této oblasti a udělat si vlastní obrázek je v reálném životě téměř nemožné.

Hodně pozornosti je věnováno využití umělé inteligence pro řízení automobilů. Většina článků a sdělení, které se objevují v médiích, je optimisticky laděná. Nebo naopak velmi pesimisticky, a to podle toho, v jaké sociální bublině se autor sdělení nalézá, či pro jakou bublinu je najat. Články jsou poměrně uniformní. Věnují se zejména popisům dopadů této progresivní změny. Stranou obvykle stojí dvě zřetelné skutečnosti.

První je zjištění, že vlastně automobily budeme muset konstruovat úplně jinak, než jsme zvyklí, a to také z pohledu bezpečnostních standardů. Protože pasažér plně autonomního vozu je ve stejné pozici jako cestující ve vlaku. Když přijde nehoda, nemůže ho na hrozící střet nic upozornit. A tak může zastihnout dotýčného víceméně v jakékoliv pozici. Bezpečnostní pásy a airbagy musí být proto konstruovány úplně jinak než doposud.

Druhý aspekt je zmiňován, když vůbec, tak pouze ve více odborně zaměřených textech. Týká se zodpovědnosti a je v psychologii velmi dobře popsán jako „tramvajové dilema“. V praxi je lze přiblížit pro naši umělou inteligenci, která řídí automobil, následovně: čemu dá umělá inteligence přednost při hrozící nehodě – najetí do skupiny dětí (s vysokou pravděpodobností tak zachrání osádku vozu), anebo nárazu do zdi (zachrání děti, ale patrně nepřežije posádka). Ne tak zcela dávno byly publikovány výsledky webového celosvětového „výzkumu“. Většinově se dá uzaříti, že umělou inteligenci, která neochrání svou posádku, by si v autě moc lidí nepřálo.

Jak uvedená témata souvisejí s diabetologií? Podle mého názoru přímo.

Diabetologie se změnila. V důsledku prodlouženého života pacientů s diabetem a v příčinné souvislosti s bezpečnou léčbou antidiabetiky přestaly platit staré poučky. Většina dobře a komplexně léčených pacientů s diabetem 2. typu vykazuje kardiovaskulární riziko na úrovni nediabetické populace. Je třeba zdůraznit, že diabetes je nositelem zvýšeného kardiovaskulárního rizika, ale kvalitní léčba toto riziko výrazně snižuje. Důsledkem delšího života je zvýšení rizika manifestace diabetické kardiomyopatie, snížení kardiální rezervy a zvýšení rizika manifestace srdečního selhání. Tyto skutečnosti mění priority a přístup v léčbě pacientů s diabetem. Glifloziny, jako osmotická diuretika, výhodně slučují efekt snížení glykemie a snížení rizika srdečního selhání. Z mého pohledu se však zdá být nedocenen význam léčby klasickými diuretiky. Protože inzulin má natriumretenční potenciál, jakékoliv snížení glykemie u pacienta s glykosurií vede k retenci tekutin – není důvodu, proč nepoužívat opatrně klasická diuretika. Současně delší život je sám o sobě spojen s vyšším rizikem vzniku malignit. Dle prvních výsledků „diabetologického registru“ je to skutečně tak. Úmrtnost na solidní tumory je v celé populaci diabetiků shodná s úmrtností na ischemickou chorobu srdeční. Tato skutečnost musí být impulzem ke zvýšené snaze odhalit časná stadia nádorů aktivní depistáží.

Další důsledek expanze terapeutických možností spatřuji ve skutečnosti, že na jedné straně lze vybírat velmi individuálně terapii, na straně druhé se univerzální doporučené postupy stávají stále více závazným kánonem, který snímá z lékaře odpovědnost za výsledek terapie. Parafrázuji-li výše uvedené téma, jakého si vybere pacient lékaře? Toho, kterému záleží na pacientovi, nebo toho, který slepě lpí na dodržení doporučených postupů. Vězme – sám termín „doporučený postup“ implikuje doporučení, a ne příkaz.

Výtisk časopisu Vnitřní lékařství, který držíte v ruce, obsahuje řadu aktuálních témat týkajících se diabetologie, léčby diabetiků a související problematiky. Pohyb a vývoj v této oblasti medicíny je neskutečně akcelerovaný. Je namístě vnímat nutnost přehodnocení starých „pravd“ a orientovat se na novou situaci, posunout do popředí priority, které nebyly dříve vůbec vnímány, akcentovat individuální přístup s individuálně stanovenými cíli léčby. Texty v tomto vydání časopisu Vnitřní lékařství jsou připomenutím, že tak, jako svět okolo nás, i diabetologie se překotně vyvíjí.

Váš

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství

Praha, duben 2019

Obsah | Content

úvodník | leader

Umělá inteligence a diabetologie: jde to dohromady? | Artificial intelligence: is it going together? | M. Kvapil 231

přehledné referáty | reviews

Diabetes mellitus 1. typu: etiologie a epidemiologie | Type 1 diabetes: aetiology and epidemiology | O. Cinek, Z. Šumník 235

Léčba inzulinovou pumpou: edukace a její cíle | Insulin pump therapy: education and its goals | K. Štechová 248

Diabetické těhotenství: současné možnosti léčby | Diabetes in pregnancy: current ways of treatment | D. Bartášková 256

Primární a sekundární inzulinová rezistence | Primary and secondary insulin resistance | M. Mokáň, P. Galajda 264

Strategie a taktika léčby diabetes mellitus 2. typu | Strategy and tactics of treatment of type 2 diabetes mellitus | M. Kvapil 273

Jak dobře léčíme inzulinem v České republice a ve Slovenské republice. Shrnutí výsledků a komentář originální česko-slovenské studie DIAINFORM | How well we treat with insulin in the Czech Republic and in the Slovak Republic. A summary of results and comments on the original Czech-Slovak DIAINFORM study | J. Brož, D. Janíčková Žďárská, J. Urbanová, V. Doničová, E. Martinka, M. Kvapil 279

Miesto agonistov GLP1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulinom v liečbe diabetes mellitus 2. typu | The role of GLP-1 receptor agonists and their fixed combination with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus | Z. Schroner, V. Uličiansky 284

Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykemie u diabetes mellitus 1. a 2. typu | A general view of epidemiology of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus | J. Brož, J. Urbanová 289

Současný pohled na léčbu hypoglykemie | Current view of treatment of hypoglycemia | J. Brož, J. Urbanová, M. Nunes, M. Tuháčková, L. Brunerová, D. Janíčková Žďárská 295

Hypoglykemie jako symptom adrenální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus: vzácná, ale reálná situace | Hypoglycaemia as a symptom of adrenal dysfunction in patients with diabetes mellitus: rare but real situation | L. Brunerová, J. Urbanová, J. Brož 300

Etanol a riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu: stručný přehled pro klinickou praxi | Ethanol and risk of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a brief overview for clinical practice | M. Tuháčková, J. Urbanová, L. Brunerová, P. Piřhová, M. Kvapil, J. Brož 303

Diabetes mellitus a chronické srdeční selhání Diabetes mellitus and chronic heart failure J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec	307
Onemocnění dutiny ústní u pacientů s diabetem Oral diseases in diabetic patients H. Poskerová, P. Bořilová Linhartová, L. Izakovičová Hollá	314
Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel a diabetes mellitus: legislativní změny v roce 2018 a souhrn zdravotních aspektů Driver medical fitness and diabetes mellitus: legislative changes in 2018 and a summary of health aspects J. Brož, K. Halčiaková, D. Janíčková Žďárská, O. Novák	321
doporučené postupy	
Manažment diabetikov s končatinovocievnu artériovou chorobou Management of diabetic patients with lower extremity peripheral arterial disease P. Gavorník, A. Dukát, Ľ. Gašpar, G. Gubo, N. Bežillová, M. Kováčová, E. Gavorníková, A. Petrášová, I. Gašparová, L. Sabolová, M. Kučera, K. Kusendová, A. Uhrinová, M. Bendžala, D. Mesárošová plný text doporučení dostupný on-line z www.vnitrnilekarstvi.eu	326
z odborné literatury from scholarly literature	
K. Pavelka, J. Vencovský, P. Horák et al. Revmatologie. Maxdorf: Praha 2018 P. Němec	255
K. Lukáš, J. Hoch et al. Nemoci střev. Grada Publishing: Praha 2018 J. Wechsler	278
P. Dostál et al. Základy umělé plicní ventilace. Maxdorf: Praha 2018 P. Ševčík	325

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory společnosti



Diabetes mellitus 1. typu: etiologie a epidemiologie

Ondřej Cínek, Zdeněk Šumník

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Diabetes mellitus 1. typu vzniká následkem autoimunitního procesu proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků. Jeho incidence za poslední dekády dramaticky vzrostla i v populacích, které jsou geneticky stabilní – hledání ne-genetických faktorů, jejichž modifikací by bylo možno dosáhnout prevence diabetu, se tak stává velmi důležitým cílem. V článku diskutujeme trendy a periodicitu incidence diabetu, genetické a ne-genetické rizikové faktory. Za posledních 50 let se odehrála obrovská změna v expozici mikrobům a jejich antigenům. Zvláště antibiotika a zdo-konalení hygieny a bezpečnosti potravin přispěly ke snížení mikrobiální expozice. To mohlo mít za následek vyšší riziko autoimunit a alergií. Výzkum infekčních příčin diabetu má historii dlouhou více než 40 let – začal sérologií, zaznamenal rozkvět s rozšířením metod PCR a nyní je poháněn studii celého mikrobiomu. Výsledky tohoto vý-zkumu jsou diskutovány v souvislosti s měnícími se rysy kojenického a dětského střevního mikrobiomu.

Klíčová slova: enterovirus – genetická asociace – HLA – hygiena – incidence – mikrobiom

Type 1 diabetes: etiology and epidemiology

Summary

Type 1 diabetes is a consequence of islet autoimmunity destroying the pancreatic beta cells. Its dramatic rise in incidence, having apparently non-genetic causes, has made it very important to investigate environmental factors whose modification could prevent the disease. Here we review the disease incidence trends and periodicity, the genetic susceptibility, and selected non-genetic risk factors. There has been an enormous change over the past five decades in the exposure to microbial agents and their antigens: in particular, the use of antibiotics and improvements in hygiene and food safety have contributed to a decrease in the microbial load which in turn might have caused an increased risk of autoimmunity and allergy. The research of infectious causes of diabetes started over 40 years ago using serology, it has boomed with the advent of PCR techniques and now it is fuelled by mass sequencing of the whole microbiome. Its results are discussed in connection with the changing landscape of infant and childhood gut flora.

Key words: enterovirus – genetic susceptibility – HLA – hygiene – incidence – microbiome

Úvod

Mluví-li se o etiologii a epidemiologii onemocnění diabetes mellitus 1. typu (DM1T), většinou jde o dětský DM1T. Je tomu tak proto z několika důvodů. DM1T v dětství je dobře diagnostikovatelná choroba – diagnosticky se většinou nelze zmylit již po odběru anamnézy a provedení jednoduchých laboratorních vyšetření. Situace není komplikována žádnými jinými prevalentními typy diabetu, jako jsou v dospělosti DM2T nebo méně jasné subtypy diabetu jako např. LADA (o jehož skutečné existenci se stále vedou diskuse [1]). Z monogenních typů diabetu je diabetes mladistvých připomínající diabetes 2. typu (Maturity-Onset Diabetes of Young – MODY) – alespoň v našich končinách – relativně nečetný [2,3] a již po několika měsících terapie se často chová klinicky jinak než DM1T.

Tyto klinické vlastnosti dětského DM1T způsobily, že právě děti jsou věkovou skupinou, u níž víme nejvíce o epidemiologii choroby a o její přirozené etiopatogenezi. Právě u dětí se provádí největší část preventivních studií. Během let studia se zjistilo, že časné dětství je v patogenezi DM1T rozhodující, protože autoimunitní proces často začíná v prvních 2–3 letech života. To nabízí jedinečnou příležitost k pokusům o preventivní zásah.

DM1T je následek autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků. Hlavním faktorem destrukce je pravděpodobně celulární autoimunitní reakce proti některým ze specifických antigenů B-buněk [4]. Zúčastněné imunitní mechanismy jsou velmi komplexní – to je jeden z důvodů, proč přes dekády výzkumu nebyla do

dnešního dne objevena žádná dlouhodobá a bezpečná strategie prevence diabetu [5,6].

Epidemiologie dětského diabetu 1. typu

DM1T je choroba, které kontinuálně přibývá – jednak proto, že se zvyšuje její incidence, jednak proto, že se snižuje její mortalita. První z parametrů se dá relativně snadno měřit, čímž se stal hlavním nástrojem pro sledování výskytu choroby. Incidence diabetu je počet nových případů na jednotku času a jednotku zdrojové populace; vyjadřuje se nejčastěji na 100 000 dětí a rok. Protože mortalita na diabetes v dětském věku je v civilizovaných zemích zanedbatelná, znalost incidence nás informuje i o tom, kolik dětí s diabetem v populaci je: dá se přetavit v kumulativní incidenci, a tím v odhad prevalence. Je obecně známo, že incidence DM1T v dlouhodobé perspektivě stoupá.

Trendy incidence diabetu

Incidence dětského diabetu je sledována alespoň do nějaké míry po celém světě, data jsou známa dokonce i z afrického kontinentu [7–10]. Evropa je ve sledování incidence diabetu značně vpředu díky projektu EURODIAB, s excelentní časovou řadou incidence trvajícím nyní již více než 25 let, v mnoha státech nepřerušovanou. V České republice je incidence v posledních letech asi 22 případů na 100 000 a rok [11]. Na tuto hodnotu stoupla z 6,8 případů/100 000 dětí a rok v roce 1989. Data jsou známa díky celostátní dobrovolné nehonoranované spolupráci dětských diabetologů v rámci Českého registru dětského diabetu. Ústav zdravotnických informací a statistiky dlouhé dekady produkoval čísla o výskytu dětského diabetu, která ani zdaleka neodrážela realitu a nebyla ani vnitřně konzistentní (např. prudké kontrasty v prevalenci i incidenci diabetu mezi kraji a roky), ale nyní probíhá změny vedoucí k produkci informací relevantních pro klinickou praxi i pro epidemiologii.

Z dlouhodobé perspektivy incidence stoupá v Evropě asi o 3 % ročně, děje se tak s výkyvy, období stagnace střídají ostřejší vzestupy [12–16]. Vzestup je více vyjádřen v zemích s původně nižší incidencí, zejména pak ve střední a východní Evropě. Nárůst je patrný zejména u nejmladších dětí, které z důvodu tohoto nárůstu tráví se svým diabetem delší celkové časové období. Nových případů DM1T přibývá v různých populacích různým tempem, navzdory tomu, že tyto populace jsou geneticky stabilní. Vzestup incidence diabetu má tedy na svědomí prostředí, tedy dosud nedefinované negenetické vlivy, kterým jsme se zvyšující se silou exponováni.

Výkyvy a periodicitu incidence diabetu

Pokud jsou změny výskytu diabetu dány negenetickými vlivy, pak by nás mohly periodické a zejména cyklické změny incidence přivést ke kandidátním etiologickým faktorům. Zajímavým fenoménem je cyklická fluktuace incidence s periodicitou několika let – nejčastěji 4letou, ale i 5letou nebo 6letou. To by naznačovalo, že zásoba k diabetu vnímavých dětí se vyčerpává v ja-

kýchsi vlnách. V našem registru byla zaznamenána jen velmi slabá cyklicita s periodou 4 roky, nicméně 2 německé registry, jeden švýcarský a jeden britský mají tento fenomén velmi výrazný ([12] a osobní komunikace mezi evropskými registry). Důvod víceleté cyklicity incidence je nejasný – ani klimatické vlivy [17], ani žádný z dobře prozkoumaných virů nemá takovouto periodicitu. Fenomén cyklicity ovšem připomíná to, co je známo již od prvních matematických modelů výskytu spalniček z 50. let 20. století [18]: o periodicitě infekce rozhoduje mimo jiné velikost komunity a též prostorové uspořádání a spojení mezi jednotlivými komunitami [19]. Je přitom překvapivé, jak málo obecně víme o periodicitě běžných infekcí, včetně těch, které jsou kandidáty na spouštěče nebo akcelerátory diabetu, jako jsou enteroviry a parechoviry. Je tomu tak patrně pro extrémní počet jejich sérotypů, v průměru zanedbatelnou patogenitu infekcí v poměru k jejich obrovskému výskytu a pro technickou náročnost podobných studií. Jediná nám známá studie cyklického výskytu autoimunitní choroby poukazující na též cyklicky se vyskytující infekční činitel tak zůstává zpráva o výskytu juvenilní idiopatické artritidy v Kanadě a její souvislosti s cyklicitou výskytu *Mycoplasma pneumoniae* [20].

Také necyklické hromadění případů DM1T je dobře známo, a to zejména při diagnóze. Patrně infekční vlivy akcelerují poslední preklinická stadia onemocnění. Takové hromadění je známo v podobě jakýchsi lokálních epidemií či podzimmích vln nově diagnostikovaných případů [21–24]. O mnoho zajímavější je však hromadění případů v čase a místě při sérokonverzi proti ostrůvkovým protilátkám, markeru autoimunitního procesu proti B-buňce – jejich pozorování a testování je logicky omezeno na longitudinální prospektivní studie nebo na nepřímá sledování např. pomocí retrospektivních dat o školní docházce [25]. Dokonce existují i důkazy pro shlukování (clustering) dětí, u kterých se o hodně později vyvine DM1T, již při narození, což ukazuje na možný vliv faktorů působících buďto in utero nebo časně postnatálně [26]. Přes poměrně dlouhé úsilí nebylo ale prokázáno, že by sezonalita narození byla odlišná od nediabatické populace [27]. Změny v riziku diabetu podle měsíce narození by totiž ukazovaly na nějaké časně expozice v prvních měsících života, cosi podobného, co bylo popsáno pro riziko alergií a atopií.

Diabetici po diagnóze – sledování vývoje parametrů kompenzace

Incidenční registry – tedy ty, které zaznamenají vznik choroby a pak již pacienta nesledují – nejsou pro klinickou praxi užitečné. Pro rozhodování v oblasti zdravotnické politiky se jejich data zohledňují pouze v zemích s předvídavějšími politickými systémy, než je ten náš, a otázky po etiologii DM1T sledování incidence zodpovědět nedokážou.

Ve sběru dat o pacientech je proto po manifestaci vhodné pokračovat pro účely kontroly kvality terapie. Takové systémy byly dle průzkumu evropského projektu SWEET v roce 2012 k dispozici v 7 z 27 zemí EU (Švéd-

sko, Dánsko, Finsko, Německo, Rakousko, Velká Británie a Belgie) [28]. Longitudinálním sledováním parametrů kompenzace je možné hodnotit úspěšnost jednotlivých terapeutických strategií a získat obraz o výskytu a časování různých komplikací. Sledování je nesmírně důležitým evolučním krokem – mezi důvody lze zdůraznit zlepšení organizace procesů, nebo možnost porovnání výsledků mezi jednotlivými centry a lékaři, jakkoli patrné registry nejsou pro zlepšování kvality péče využívány dostatečně [29].

Přibližně 10 let již funguje mezinárodní iniciativa SWEET zaměřená na kontrolu kvality péče a její systematické srovnávání pomocí anonymního longitudinálního registru dětských diabetiků [30]. Jedná se o původně evropskou iniciativu kombinující longitudinální sledování parametrů pacientů a jejich terapie s osobními kontrolními návštěvami pracovišť a kontrolou kvality stanovení HbA_{1c}.

Svým rozsahem je výjimečná a umožňuje sledovat mezinárodní rozdíly v efektivitě terapie vskutku v přímém přenosu. Je však omezena tím, že pro povolení účasti je třeba se starat o minimální počet 150 pacientů, mít své centrum adekvátně personálně zajištěné a je třeba investovat do poplatků za účast. Z naší země se nyní účastní 2 centra. Výsledkem účasti je zapojení do významné mezinárodní struktury, certifikace a možnost přímého srovnání s předními evropskými i světovými centry v oboru.

V Česku byl longitudinální anonymizovaný registr nazvaný Čenda založen v roce 2013 s cílem sledování a srovnávání terapeutických výsledků mezi ošetřujícími lékaři a centry. Iniciativa je budovaná diabetologya a podporovaná Českou diabetologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Nabízí proto rozumný kompromis mezi objemem zadávaných dat a validitou informací vycházejících z analýz. Ty jsou k dispozici z každoročních automaticky generovaných analytických zpráv, v nichž každý lékař vidí své terapeutické výsledky zvýrazněné na pozadí anonymních parametrů ostatních center a ambulancí. V současnosti (2017) jsou data sbírána 54 centry (diabetologickými ambulancemi) z celého Česka. Z těchto center se 8 stará o 100 či více dětských pacientů. Jednou ročně jsou anonymně analyzována následující data: typ diabetu, pH a autoprotilátky proti ostrůvkům při diagnóze, každoroční záznam o výšce, váze, krevním tlaku, počtu závažných hypoglykemií a ketoacidóz, údaje o tyreopatii, celiakii, mikroalbuminurii, screeningu retinopatie a použití kontinuálního monitoringu glykemií. K tomu jsou zadávána i veškerá měření HbA_{1c} u všech pacientů. V současnosti jsou analyzována data za prvních 5 let trvání registru – asi nejvýznamnějším výsledkem je jasný průkaz poklesu hladin HbA_{1c} průměrně o 1,4 mmol/mol/rok bez toho, aby se zvyšovala frekvence akutních komplikací diabetu.

Etiologie diabetu 1. typu

DM1T je typický příklad polygenního multifaktoriálního onemocnění. Je to choroba multifaktoriální proto, že se v patogenezi setkávají jak genetické, tak negenetické

vlivy, které spolu složitým a dosud ne zcela jasným způsobem interagují. Polygenní je proto, že na vnímavosti (míře rizika) se podílí mnoho desítek genů. Je to polygenní choroba s prahovým efektem a dichotomickým diskontinuálním znakem: pacient diabetes buďto má, nebo nemá, diagnóza je určena glykemickými kritérii. Tradičně se má za to, že genetické faktory jsou zodpovědné za přibližně jednu polovinu rizika a negenetické za tu zbylou. Taková aproximace je však velmi zjednodušující, ačkoli pochází ze studií familiárních případů DM1T. Poměr mezi genetickou a negenetickou složkou etiologie je případ od případu odlišný, je závislý na populaci, věku a na mnoha dalších faktorech.

DM1T vzniká následkem autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Autoprotilátky proti složkám B-buněk jsou pouhé markery procesu. Nepůsobí destruktivně, což je asi nejpřesvědčivěji doložitelné tím, že děti diabetických matek netrpí inzulitidou, ačkoli byly in utero exponovány mnohdy vysokým titrům: naopak jsou takové děti proti pozdějšímu rozvoji inzulitidy patrně do jisté míry chráněny [31]. B-buňky jsou však ničeny jinými mechanismy – kontaktní indukci apoptózy i přímo granzymy a perforiny vylytými z T-lymfocytů.

Ačkoli se u rozvinuté inzulitidy dá detekovat velký počet různých autoprotilátek, praktického využití se díky své solidní senzitivitě a prediktivním hodnotám dostalo pouze 4 testům. V dětství jsou nejdůležitější autoprotilátky proti inzulínu a proti GAD65 (dekarboxyláze kyseliny glutamové). Posléze na ně často navazuje pozitivita anti-IA-2 (antigen odvozený z tyrozin fosfatázy ostrůvků) a anti-ZnT8 (protilátky proti zinkovému transportéru); obě mohou být přítomny u malého procenta pacientů i samostatně. Protilátkové markery jsou užitečné k předpovědi progresu onemocnění od asymptomatické autoimunitní inzulitidy k manifestovanému diabetu v rámci definovaných studií. Jsou užitečné jako pomoc při stanovení typu diabetu, pro což existuje i české doporučení [32].

Genetika diabetu 1. typu

Dědičnost predispozic k DM1T je nezpochybnitelná: konkordance mezi jednovaječnými dvojčaty se pohybuje v různých studiích od 23 % do 53 %, zatímco u dizygotních dvojčat je to od 2,5 % do 11 % [33,34]. Rizikem diabetu u sourozenců diabetického dítěte je podstatně vyšší než riziko DM1T v obecné populaci – klasické studie uvádějí asi patnáctinásobný rozdíl.

Na základě pozorování rizik byl už před skoro 30 lety navržen model, podle kterého je diabetes vázán na **jeden hlavní lokus s několika lokusy menšího významu, které působí epistaticky** [35]. Tím hlavním lokusem je hlavní histokompatibilní komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC; u lidí Human Leukocyte Antigens – HLA). Riziko přinášené tímto komplexem je pak modifikováno variantami v dalších genech, ať už jsou to geny dlouho známé (inzulinový gen, geny *CTLA4*, *PTPN22*, *IFIH1*) nebo lokusy, které byly objeveny nedávno a o příčině jejich aso-

ciace nevíme zatím nic. Podíl MHC na genetickém riziku diabetu se odhaduje na polovinu; zbytek genetického rizika je rozdělen mezi geny menšího významu, z nichž mnohé byly objeveny díky celogenomovým asociačním studiím během poslední dekády [36].

HLA jako hlavní determinant rizika DM1T

HLA 2. třídy je z hlediska rizika DM1T nejvýznamnější. O jeho vlivu byly napsány stovky publikací; excelentní přehledový článek zaměřený na HLA a diabetes je např. [37]. Pro evropskou populaci je typický rizikový vliv haplotypů HLA-DQB1*03:02-DQA1*03-DRB1*04 a DQB1*02-DQA1*05-DRB1*03 a ochranný vliv haplotypů nesoucích alelu HLA-DQB1*0602 (tab.).

Genetická asociace DM1T v české dětské populaci [38] nevykazuje nijak zásadní odchylky od běžné situace jinde v Evropě. Naše obecná populace (tj. populace bez prvostupňových příbuzných s DM1T) je rozrušena v riziku diabetu přibližně o 3 dekadické řády. Interpretace těchto čísel je poměrně zásadní: pokud víme, že průměrná prevalence DM1T v dětství je přibližně 0,05–0,1 %, pak i riziko stonásobně zvýšené proti populačnímu průměru najednou nevyhlíží tak hroživě: je to pro prostě absolutní riziko něco přes 5 %.

Jinak je tomu u prvostupňových příbuzných diabetických pacientů, u této skupiny jej základní hladina rizika pochopitelně vyšší (cca 3–7 %, dle druhu příbuznosti s diabetickým probandem). Pak i absolutní prediktivní hodnota rizikových genotypů je podstatně vyšší.

Je zajímavé vidět, že repertoár alel HLA je spojen i s úrovní rizika diabetu v dané populaci. V Evropě existuje známý gradient incidence diabetu – paralelně s ním je ale pozorovatelný i gradient výskytu genotypů rizikových pro DM1T. Ronningen et al [39] srovnali incidenční data studie EURODIAB a data o rozložení genotypů HLA-DQB1 a HLA-DQA1 v obecné populaci z 11. HLA workshopu. Pozorovali, že výskyt DM1T u dětí koreluje s výskytem rizikových genotypů HLA-DQ2/DQ8 (HLA-DQB1*02-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03) a DQ4/DQ8 (DQB1*0402-DQA1*04/DQB1*0302-DQA1*03). Naopak nenalezli žádnou podobnou korelaci pro výskyt genotypů, které jsou známy jako ochranné (genotypů nesoucích alelu DQB1*0602).

Non-HLA geny a riziko DM1T

HLA dokáže vysvětlit asi 50 % dědičnosti diabetu. O zbytek dědičnosti se dělí množství genů s vlivem mnohem menším, než je vliv HLA. Takové geny se slabší asociací byly odhaleny buďto testováním kandidátních lokusů nebo během poslední dekády celogenomovými asoci-

ačními studiemi [36]. Celogenomové asociační studie jsou obrovské projekty testující vzorky tisíců až desetitisíců pacientů a kontrol na reprezentativní výběr polymorfizmů v genomu. Takový přístup není náchylný k falešné pozitivitě ani negativitě – tedy pokud je počet pacientů a kontrol a jejich výběr adekvátní. K dispozici jsou statistické metody, které spolehlivě korigují hladinu signifikance na obrovský počet testů, který je na každém vzorku prováděn.

Níže je uvedeno několik příkladů non-HLA genů asociovaných s diabetem. Ilustrujeme tím, jak heterogenní dokáží být příčiny genetické asociace s diabetem. Inzulínový gen je asociován proto, že je to sám kauzativní antigen; geny *CTLA4*, *PTPN22* a *IL2RA* proto, že se podílejí na síle imunitní odpovědi; *IFIH1* proto, že jde o gen detekující virovou infekci buňky; gen *FUT2* má patrně vliv na bakteriální osídlení a propustnost střeva.

Inzulínový gen (*INS*) byl logickým kandidátem pro vyšetřování v asociačních studiích hned po HLA, jeho sekvence byla známa už od roku 1980 [40]. Sama kódující oblast není polymorfnní, ale před ní leží v inzulínovém genu oblast VNTR (variabilní počet tandemových opakování). Alely jedné z jeho délkových tříd (krátké alely třídy I) jsou pozitivně asociovány s rizikem DM1T, kdežto dlouhé alely třídy III jsou asociovány negativně – tato asociace je známa již přes 30 let [41]. Polymorfismus modifikuje riziko DM1T prostřednictvím míry exprese inzulínu v thymu, v němž se ustavuje primární tolerance vůči vlastním antigenům. Alely delší třídy III se exprimují podstatně více (2–3krát) než alely kratších tříd a tato vyšší exprese upevní primární toleranci lépe.

Gen *CTLA4* (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) kóduje protein velmi úzce se podílející na regulaci aktivace T-lymfocytů: CTLA4 snižuje aktivitu T-lymfocytu. Jeho polymorfismus + 49A > G je s DM1T jasně asociován, ale pravděpodobně je to pouhý marker, protože není možné najít žádný funkční důvod pro jeho asociaci [42–44]. Není proto vyloučeno, že etiologickým činitelem je s ním vázaný polymorfismus CT60, který rozhoduje o zastoupení membránové vs rozpustné formy proteinu.

Gen *PTPN22* (Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22) kóduje lymfoidně specifickou fosfatázu, jednu z četných tyrozinových fosfatáz, které jemně regulují signalizaci v T-lymfocytu. Je silným negativním regulátorem T-buněčné odpovědi. Četné studie ukazují asociaci polymorfismu *C1858T* (kódujícího záměnu aminokyseliny Arg620Trp) s DM1T [45] i jinými autoimunitami [46–48]. Je druhý hned po HLA co do šíře asociace s různými autoimunitními chorobami. Je zajímavé, že mechanismus

Tab. Haplotypy HLA 2. třídy, které jsou nejvýrazněji asociovány s rizikem DM1T nebo ochranou před DM1T

haplotyp HLA	jiné názvy (sérologická nomenklatura, asociované DR alely)	vliv na riziko DM1T
DQB1*03:02-DQA1*03-DRB1*04	DQ8; DR4	silně rizikový
DQB1*02-DQA1*05-DRB1*03	DQ2; DR3	rizikový
DQB1*06:02-DQA1*0103-DRB1*15:01	DQ6; DR2	dominantně ochranný

této asociace je dosud nejasný, protože jsou pro ni k dispozici dvě zcela protichůdná vysvětlení.

Gen *IFIH1* kóduje intracytoplazmatický detektor dvouřetězcové RNA. Ta je v eukaryotní buňce markerem virové infekce, protože vzniká při replikaci pikornavirů a některých dalších RNA virů. Odpovědí na přítomnost dvouřetězcové RNA je indukce interferonů 1. třídy a navození protivirového stavu v dané buňce i v buňkách okolních. Tuto odpověď zahajuje molekula MDA5, produkt genu *IFIH1*. Ten má jeden častý a několik vzácných polymorfizmů. Jejich asociace s diabetem, roztroušenou sklerózou a s Gravesovou chorobou je prvním nepřímým důkazem spojitosti virových infekcí s imunopatologií autoimunitních onemocnění [49–51].

Velice zajímavý je gen *FUT2*, jehož asociace s DM1T byla nedávno objevena právě díky celogenomovým asoiačním studiím [52]. Gen *FUT2* kóduje fucosyltransferázu, která syntetizuje v sekrečním epitelu a na střevních buňkách H antigen – to je glykoproteinový antigen, který je základem krevní skupiny 0 a z něj se syntetizují antigeny krevních skupin A a B. V tomto genu existují 2 prevalentní polymorfizmy, které jej činí nefunkčním – homozygoti nebo složení heterozygoti pro tyto varianty jsou pak nonsekretory, což znamená, že ve slinách či střevě neexprimují krevní skupinu systému AB0, zatímco na erythrocytech antigeny nejsou. Přítomnost takovýchto nulových variantních polymorfizmů je z evolučního hlediska výhodná proto, že AB0 antigeny fungují často jako receptory pro bakterie a viry, takže nonsekretori jsou částečně nebo úplně rezistentní k různým mikrobům – noroviru, rotaviru, enterotoxické *Escherichia coli* a některým dalším bakteriím. Nonsekretori mají lehce zvýšené riziko DM1T [52] a také progredují rychleji k DM1T [53]. Mechanismus efektu nonsekretorství není dosud spolehlivě objasněn – teorie nabízejí např. modifikaci střevního mikrobiomu [54] – tento fenotyp vede k odlišnému zastoupení bifidobakterií ve střevě jedince [55]. Navíc i kojené děti matek nonsekretorek se liší od dětí sekretorek (z důvodu odlišného složení sacharidů mateřského mléka) zastoupením střevních bifidobakterií a streptokoků [56]. Fenotyp nonsekretorství tedy sice chrání proti určitým závažným virovým a bakteriálním infekcím, ale současně stejný mechanismus vede k porušené adherenci či výživě běžných komenzálních bakterií. Zde je možné vidět, jak podobně jako gen *IFIH1* je spojnicí mezi diabetem a viry, gen *FUT2* se zdá analogicky spojovat diabetes a bakteriom.

Kdy geneticky vyšetřovat?

Vyšetřování HLA nebo inzulinového genu s cílem provést diferenciální diagnostiku DM1T od jiných typů diabetu je eticky nepřijatelné; je nutné mít na paměti, že i ten nejrizikovější genotyp je nesen především zdravými lidmi, a potom teprve diabetickými pacienty. Pozitivní prediktivní hodnota nejspécifitější kombinace markerů pro DM1T je v naší obecné dětské populaci pouhých 6 % – to je dosaženo kombinací typizace HLA 2. třídy a genotypizace několika jednonukleotido-

vých polymorfizmů v non-HLA genech. Toto číslo znamená, že pokud vydělíme z obecné populace ty, kteří nesou z hlediska DM1T tu zcela nejrizikovější definovatelnou kombinaci polymorfizmů HLA, inzulinového genu a PTPN22, dostane 6 % dětí z této skupiny DM1T a zbylých 94 % těchto „nejrizikovějších“ dětí zůstane zdravo. Tato čísla z naší populace jsou podobná datům publikovaným odjinud [57]. Protože kontrast mezi relativním a absolutním rizikem a koncept pozitivní a negativní prediktivní hodnoty testu je obtížné pochopit a je velmi často zásadně dezinterpretován, je zcela nevhodné genetické testy v běžné klinické praxi provádět [58]. Pokud je třeba zjistit, zda u někoho probíhá (pre-)diabetická autoimunita, je namísto vyšetřit autoproti-látky (proti GAD, IA2, inzulinu, popř. ZnT8).

Složitější je otázka, zda vyšetřovat příbuzné diabetiků. Prevence DM1T není v současnosti možná [6]. Neexistuje žádný bezpečný a efektivní způsob, o kterém by bylo známo, že oddaluje nástup diabetu při běžící inzulinidě nebo snižuje podíl pacientů s inzulinidou mezi jedinci s vysokým genetickým rizikem. To znamená, že jakékoli pokusy o předpověď DM1T, včetně příslušného genetického vyšetřování, by měly probíhat v rámci definovaných výzkumných studií – studie musí mít svůj protokol, být schválena etickou komisí a institucionální vědeckou radou a v případě intervence i registrována. Vyšetřování by si měli být vědomi omezeného dosahu získaných údajů. Interpretace výsledků musí být prováděna řádně s ohledem na charakter dědičnosti diabetu a s ohledem na současné omezené možnosti genetiky i imunologie. Zejména je nepřijatelná jakákoli zjednodušující dichotomizace na ty, kteří genetické riziko „mají“ a na ty, kteří je „nemají“.

Negenetické příčiny diabetu 1. typu

Negenetické příčiny jsou za DM1T zodpovědné asi z poloviny. Na rozdíl od genetické etiologické poloviny je tato negenetická polovina roztržštěna na drobné dílky, které se patrně značně liší dle etnického původu, životních podmínek, ročního období atd. Neexistuje žádný známý negenetický faktor, jehož efekt by byl alespoň vzdáleně tak silný jako efekt HLA mezi vlivy genetickými. 50 let výzkumu nepřineslo zatím nic, čeho bychom se měli vyvarovat, nebo co bychom naopak měli vyhledávat, abychom se DM1T vyhnuli.

Na rozdíl od genetických faktorů, v kterých se dá využít paralelních vyšetřovacích metod, které pokryjí celý genom, u vlivu prostředí jsme z celkem pochopitelných důvodů odkázáni na identifikaci možných kandidátních faktorů a na testování jejich vlivu ve více či méně adekvátních observačních studiích. Intervenčních studií se dočkaly pouze nečetné kandidátní vlivy.

Většina měřitelných faktorů jsou jen indikátory nebo proxy measures pro jiné, kauzální faktory, které jsou buďto neměřitelné nebo měřitelné s krajními obtížemi. Primární kauzální faktory skrývající se za těmito indikátory budou patrně hlavně infekční vlivy a vlivy stravy.

Metodicky je velká část publikovaných prací problematická. Jedná se zejména o studie případů a kontrol,

s kontrolami mnohdy nepodobnými případy a měřením veličiny jsou zhusta ovlivněny podstatným zkrácením. Jen málo světových studií je longitudinálních, sledujících děti od jejich narození až po dospělost. Tak je možné studovat již vznik ostrůvkové autoimunity, nikoli až diabetu. Nicméně i u takovýchto velmi dobře provedených observačních studií existuje problém, a to jejich generalizace: aby se dala pozorovat inzulinitida a diabetes, jsou zde zpravidla děti s podstatně zvýšeným genetickým rizikem DM1T, které nemusejí být stejné jako děti s nižším stupněm rizika.

Velikost odhalené asociace jednotlivých negenetických vlivů je nespočetně nižší než asociace genetických faktorů. Zatímco riziko asociované s expozicí i silným negenetickým vlivům je zpravidla v řádu mezi 1/2 a 2 (od poloviny do dvojnásobku), riziko genetické nám rozrůžňuje populaci na škále 3 či 4 dekadických řádů (tedy 2 jedinci se mohou lišit genetickým rizikem 10 000krát). Logicky z toho plyne, že identifikace negenetických vlivů bude vhodná spíše z hlediska poučení o mechanismech patogenezě než z hlediska efektivní možnosti prevence. V této souvislosti je důležité, že rodiče malých pacientů nemohli ničím známým rozvoji diabetu ani zabránit, ale ani jej podstatně urychlit – není proto nutné zpytovat svědomí ohledně známých rizikových faktorů, protože ani jejich celkový aditivní efekt není srovnatelný s efektem genetických vlivů.

Kdo jsou ti „pacienti navíc“?

Jak jsme uvedli, incidence diabetu stoupá, což znamená, že větší proporce z obecné populace se stane během svého života DM1T. Protože je populace geneticky stabilní, musejí být za nárůst zodpovědné expozice vlivům prostředí. Na koho ale působí? Je to tak, že diabetes dostává více lidí z těch geneticky nejrizikovějších kategorií? Nebo se incidence zvyšuje ve vrstvách genetického rizika paralelně? Nebo naopak přibývá pacientů mezi nositeli „nerizikových“ genotypů? Pokud se vliv negenetických faktorů opravdu posílil, bylo by logické, kdyby přibývalo pacientů mezi lidmi nesoucími méně rizikové genotypy. Čím vyšší je tlak prostředí směrem k rozvoji diabetu, tím nižší by mělo být zastoupení rizikových genotypů mezi diabetiky, protože diabetes budou dostávat i geneticky méně predisponovaní jedinci. Vliv genetických faktorů za léta patrně opravdu oslabil. Finská studie [59] srovnala genetické faktory mezi skupinami pacientů diagnostikovaných v letech 1939–1965 („starší“ skupina) a skupinou 1999–2001 („současná“ skupina). Ve „starší“ skupině vs oproti „současné“ skupině bylo signifikantně více rizikového haplotypu DR4-DQB1*0302 (77 % proti 71 %) a rizikového haplotypu DR3-DQB1*02-DQA1*05 (49 % proti 41 %). Naopak, „starší“ skupina měla méně protektivního haplotypu DR15-DQB1*0602 (0,3 % proti 2,6 %) a protektivního haplotypu DR*1301-DQB1*0603 (1,9 % proti 4,9 %). Obdobná britská studie [60] srovnávala genetické faktory se skupinou nositelů zlaté medaile za 50 let s DM1T a „současnou“ skupinou pocházející z dětí

manifestovaných v letech 1985–2002. Autoři našli výrazný rozdíl v zastoupení nejrizikovějšího genotypu DR4-DQA1*03-DQB1*0302/DR3-DQA1*05-DQB1*02 mezi „starší“ (47 %) a „mladší“ (35 %) skupinou, nicméně nenašli rozdíl v zastoupení protektivního haplotypu DR15-DQB1*0602.

Mikrobi a vznik diabetu 1. typu

Mění se expozice mikrobům

V posledních dekadách jsme svědky i nedobrovolnými aktéry dramatické změny v expozici mikrobům a jejich antigenům. Je nesporné, že se v poslední generaci zásadně snížila infekční zátěž dětí. Stalo se tak díky zvýšeným standardům hygieny včetně hygieny potravin, díky širokému užití antibiotik a díky změnám v očkování. Je možné, že imunitní systém – nemaje lepšího cíle – reaguje proti autoantigenům. O tom hovoří tzv. hygienická hypotéza; to je relativně vágně formulovaná hypotéza o tom, že zmenšující se rodiny, menší expozice přírodním infekčním vlivům a mikrobům a zlepšující se hygiena mají souvislost s alergiemi a autoimunitami. Patrně poprvé ji formuloval slavný epidemiolog David Strachan ve svém článku o senné rýmě z roku 1989 [61] a od té doby je opakovaně zmiňována v různém kontextu, včetně DM1T (např. [62]). Hlavní důkazy pro takovou roli (nepřítomných) mikrobů na vzniku autoimunity vedoucí k DM1T jsou důkazy nepřímé: mnohé výzkumné skupiny se domnívají, že toto je mechanismus vyššího výskytu DM1T u dětí, které nechodily do školky, které nemají sourozence nebo ve své blízkosti jiné děti, které mají starší matky, ale i třeba mechanismus ochranného efektu, který proti vzniku diabetu má (alespoň v jedné studii) časná expozice psu v domácnosti [63].

Hygienická hypotéza je špatně testovatelná, ale dobře vysvětlitelná jak odborné, tak laické veřejnosti. Je např. známo, jak se silně liší sousední populace ruské Karelské republiky od finské Karélie v incidenci diabetu (asi sedminásobně více na finské straně) [64], ale i v expozici infekčním vlivům (na straně ruské jsou dramaticky vyšší indikátory séropozitivity proti běžným agens jako *Helicobacter pylori*, virus hepatitidy A a další) [65,66]. Podobně lze srovnávat incidence na národní úrovni proti různým indikátorům (např. hrubý národní produkt, hustota osídlení, zeměpisná šířka, klimatické indikátory) [67] – takovéto ekologické studie mohou sloužit pouze ke generování hypotéz, nikoli k jejich testování. Stejně tak i sledování časových trendů incidence DM1T spolu s vybranými indikátory hygienicko-epidemiologickými nám může spíše pomoci připravit testovatelné hypotézy než opravdu poskytnout vysvětlení.

Jaké expozice mikrobům se mění v čase? Příkladem může být např. změna v expozici mykobakteriím. Mykobakteriální stěna je velmi efektivním zdrojem antigenů, které vyvolávají T-buněčnou odpověď [68]. V posledních 50 letech celková zátěž těmito antigeny dramaticky poklesla v souvislosti se dvěma událostmi. První z nich je vybití stád tuberkulózního skotu na konci 60. let minulého

století, čímž se eliminovala mrtvá pasterizovaná mykobakteria z mléka – ta předtím poskytovala solidní antigenní stimulaci. Druhou událostí, či spíše řetězcem událostí, byly stálé změny v očkování proti tuberkulóze. Měnily se očkovací látky, jejich dávky, schémata očkování, časování a indikace s kontraindikacemi. Celková zátěž mykobakteriemi se ovšem postupně snižovala, jak lze i vyčíst ze snižujícího se počtu zárodků v dávce vakcíny [69]. Je zajímavé, že již v roce 1994 se na základě tehdejších experimentů na zvířatech a díky porozumění mechanismům patogenese ostrůvkové autoimunity a prediabetu objevily návrhy na intervenci pomocí BCG vakcíny, která by mohla poskytnout tolerogenní signál [70]. Existují celkem 3 studie, které se o tento druh intervence pokoušely, ale ani jedna nedosáhla klinicky signifikantního výsledku (přehledná práce s recentním výčtem těchto i dalších intervenčních studií je např. [6]).

Obdobně se snížila expozice některým virům. Jednou z oblíbených teorií bylo donedávna, že za nižší expozici virům, a tím i menší výchovu imunity – může mimo jiné i náhrada živé Sabinovy vakcíny proti poliomyelitis vakcínou inaktivovanou Salkovou. Logické to je, děti se živou vakcínou očkovaly opakovaně a přenos v komunitě zajišťoval každoroční (nedobrovolné) přeočkování. Recentní finská otevřená intervenční studie ovšem neprokázala, že by návrat k živé poliovirové vakcíně měl jakýkoli efekt na frekvenci ostrůvkové autoimunity [71].

Jiné vakcíny naopak nově přibývají – recentním příkladem je vakcína Pandemrix s adjuvans AS03 proti chřipce A(H1N1)pdm09. Tato vakcína byla asociována s poměrně značným zvýšením výskytu narkolepsie [72] (nyní považované za autoimunitní chorobu mozku). Není však zcela jasné, zda za narkolepsii mohla opravdu vakcína [73], a pokud ano, zda je zodpovědný spíše virový antigen nebo adjuvans [74]. V této situaci byly provedeny 3 velmi zajímavé exaktní studie o výskytu diabetu vzniklého v souvislosti s chřipkovou pandemií 2009–2010. První z nich studovala výskyt diabetu ve Švédsku v souvislosti s vakcinací proti pandemické chřipce. Nalezla zvýšení incidence diabetu na hranici statistické signifikance, které bylo asociováno s touto vakcinací [75]. V této souvislosti je nutně mít na paměti omezení, která jsou vlastní obdobným studiím, zejména pak to, že vakcinace i epidemie probíhaly paralelně. Je také třeba podotknout, že bylo prováděno mnohonásobné testování, takže hraniční signifikance na nominální úrovni $p = 5\%$ by korekci na mnohonásobné testování nepřežila. Uklidňující je, že celonárodní studie z Norska neukázala po této vakcinaci vůbec žádnou změnu incidence diabetu [76].

V této souvislosti je mnohem překvapivější – a pro odpůrce očkování bezesporu nepřijemné – že sama chřipka, pokud se jednalo o laboratorně potvrzenou infekci, byla asociována s přibližně dvojnásobným zvýšením rizika následného DM1T v relativně dlouhém, několikaletém horizontu [77]. Dosud provedené studie nedovolují odlišit, zda by mohlo jít o efekt právě tohoto kmene viru chřipky, či zda se jedná o obecnou vlastnost viru chřipky či dokonce respiračních onemocnění jako takových. V každém pří-

padě je z analýzy v této práci zřejmé, že se jedná o infekce těžší, které vedou k laboratornímu vyšetřování.

Bakteriom a metody jeho studia

Mikrobiom je souhrn všech mikrobů žijících na daném místě – v tomto případě v dětském střevě. Mikrobiom se skládá z **bakteriomu** (souhrnu všech bakterií, což je zpravidla nejpočetnější a nejobemnější složka střevního mikrobiomu), **viromu** (souhrnu virů, zejména se jedná o bakteriofágy) a **mykobiomu** (všechny houby a kvasinky, velmi malá složka střevního mikrobiomu). Někteří autoři recentně přidávají i parazitom, tedy množinu genomů parazitů, zejména těch jednobuněčných.

Bakteriom je studován zejména tzv. profilováním: pomocí PCR reakce je namnožen úsek bakteriální ribozomální DNA, který nese taxonomickou informaci, a sekvenován v paralelním sekvenátoru nové generace. Protože jsou použity primery, které jsou zakotveny v konzervativní oblasti, je amplifikován příslušný úsek všech bakterií ve vzorku. Postup je – přes použití velmi sofistikovaných přístrojů a dlouhý protokol – relativně jednoduchý. Spolu se snadností odběru stolice to vedlo k rozšíření bakteriomových studií někdy relativně pochybného designu a variabilní kvality statistického zpracování dat.

Bakterie jsou podstatnou složkou stolice. Střevo je vlastně velký bioreaktor obsahující složitý systém vzájemně se ovlivňujících mikrobů. Hypotézy navrhují, že dysbióza (nerovnováha ve složení mikrobiomu) může mít za následek porušení střevní bariéry, zvýšení permeability a následně průnik antigenů přes sliznici. Jak tento průnik vede k diabetu, není dobře specifikováno. Do poloviny roku 2018 bylo publikováno asi 20 studií bakteriomu v souvislosti s různými stadii autoimunitní inzulinity či dětského DM1T. Žádné dvě se jasně neshodly na jednom organismu nebo jasně ohraničené skupině bakterií, které by zvyšovaly nebo snižovaly riziko autoimunitní inzulinity a následného diabetu. Těžišť studií spočívalo v severní Evropě, zejména ve Finsku (přehledný článek např. [78], plus několik později publikovaných recentních článků, včetně naší společné práce s africkými a asijskými diabetology [79–81]).

Na podzim roku 2018 byly publikovány 2 zásadní práce [82,83] z velmi rozsáhlé studie TEDDY, které od narození sledují několik tisíc dětí s vysokým genetickým rizikem diabetu. Práce analyzovaly přes 10 000 vzorků stolice nejen pomocí profilování bakteriomu, ale i pomocí metagenomického sekvenování, jež je schopno identifikovat všechny přítomné bakteriální geny, a tím odpovídat na otázky po funkční kapacitě bakteriomu. Vzorky pocházely od 532 párů případů (ostrůvková imunita, popř. progredující až k DM1T) a blízce vyrovnané kontroly. Autoři pozorovali postupný vývoj střevního bakteriomu směrem k vyšší různosti, děti dosahovaly stabilního mikrobiomu okolo 3. roku věku – ten se nelišil mezi kontrolami a dětmi, u kterých se později rozvinula ostrůvková autoimunita. Vývoj se do jisté míry lišil dle způsobu porodu (císařský řez vs vaginální porod), dle geografického původu, podle kojení, zavádění pevného

příkrmu, terapie antibiotiky, počtu starších sourozenců a dokonce i přítomnosti chlupatých domácích mazlíčků v rodině. Tyto prediktory byly asociované pouze s taxonomickými veličinami (tedy složením mikrobiomu co do druhů a rodů). Nebyly – až na kojení – asociovány s funkční kapacitou střevního mikrobiomu: to naznačuje, že je snadněji ovlivnitelné, jací konkrétní mikrobi ve střevě jsou, než to, jakých všech metabolických funkcí je masa mikrobiomu schopna jako celek. Zdá se tedy, že děti si vytvoří z dostupných mikrobu jakýsi repertoár funkcí, který ovšem zastávají u různých dětí různí mikrobi. Tento repertoár se ve studii TEDDY mezi případy s ostrůvkovou autoimunitou a kontrolami nijak dramaticky nelišil. Nejvýznamnějšími odlišnostmi byly hraniční nálezy vyšší produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (zejména butyrátu) u kontrol. Butyrát je prospěšný regeneraci enterocytů a má ve střevě i imunomodulační účinek. Ačkoli se jedná o největší studii svého druhu, většina nalezených taxonomických a funkčních signálů získaných testováním asociace s ostrůvkovou autoimunitou nebo diabetem byla slabá, a to jak velikostí efektu, tak jeho statistickou signifikancí. Je zřejmé, že stejně jako každá nová technika, i metagenomika a profilování bakteriomu budou muset projít ještě relativně dlouhou cestou ke standardizaci – nejednotnosti v designu, sběru a transportu vzorků, laboratorních metodách i ve statistické analýze zatím brání jednoznačnější interpretaci výše uvedených studií.

I v souvislosti s výsledky tušenými z kohorty TEDDY se v současném písemnictví stalo velkým tématem vymizení některých bakterií ze střevní mikrobioty. Zde se autoři mnohdy dostávají na velmi tenký led spekulací: je totiž zřejmé, že archivy zmrazených historických stolic neexistují a v minulosti se proti dnešku používaly k charakterizaci střevní flóry dramaticky odlišné metody. Vertikální přenos mikrobioty mezi generacemi je patrně velmi důležitý pro její zachování – přenos je ale nyní narušován antibiotiky v těhotenství a porodů císařským řezem. Pak musí nastoupit přenos horizontální, jehož jeden důležitý aspekt – fekáliemi kontaminovaná pitná voda – také v současnosti v rozvinutých zemích prakticky vymizel [84]. Dalším zásahem je změna v kojenecké stravě: kratší kojení či jeho absence znamenají nižší přísun určitých specifických oligosacharidů nutných pro proliferaci (mimo jiné) bifidobakterií [85], nejčastěji je zmiňováno *Bifidobacterium longum subspecies infantis*. Možná jsou alarmující zprávy o mikrobech vymizelých z dětského střeva poněkud nadnesené – jednak se mnohdy jedná o detekci pomocí méně senzitivního molekulárního profilování, jednak jen zřídka jsou vyšetřeny sériově odebrané vzorky reflektující přirozené fluktuace kvantit mikrobu, a jednak není vyloučeno, že jiné bakterie dokážou svými funkčními schopnostmi dobře nahradit chybějící bifidobacterium [85]. Je však zřejmé, že v méně rozvinutých zemích je v kojeneckém střevním mikrobiomu více *Bifidobacterium longum subsp. infantis* než v rozvinutých (např. [86]), a existuje i jedna nepřímá známka změny kojeneckého střevního mikrobiomu v čase – pH

stolice. To se v posledním století zvýšilo, čehož příčinou může být i snížení *Bifidobacterium longum subsp. infantis* v mikrobiomu [87]. Takové děti pak mají ve stolici více nevyužitých oligosacharidů mateřského mléka (jinak selektivně využívaných dětskými bifidobakteriemi) a též mají méně krátkých mastných kyselin z jejich zpracování, tedy i vyšší pH. Zajímavé je, že výše diskutovaná studie TEDDY [82,83] nepozorovala signifikantní rozdíl mezi zastoupením *Bifidobacterium longum* mezi případy a kontrolami, viděla jen měnící se funkční kapacitu tohoto mikroba ke zpracování lidských mléčných oligosacharidů po ukončení kojení. Ačkoli teprve zbývá jasněji stanovit, jaký je význam bifidobakterií pro časný vývoj střeva jako imunitního orgánu, vcelku pochopitelně jsou již nyní bifidobakteria cílem intervenčních studií, jako je například nedávno započatá studie v Polsku [88].

Kandidátní viry a virom u DM1T

Nejpopulárnějším kandidátem na diabetogenní virus stále zůstává – i když ne vždy zaslouženě – enterovirus. Rod *Enterovirus*, respektive jeho druhy *Enterovirus A-D* zahrnují více než 100 různých virových sérotypů, které se dosti zásadně liší svými biologickými vlastnostmi. Enteroviry jsou častěji, než by odpovídalo náhodě, přítomny v krvi při manifestaci diabetu i při vzniku autoimunitní inzulitidy [83,84]. Skoro 50 let výzkumu však dosud neodpovědělo na otázku po konkrétním virovém sérotypu nebo omezené množině sérotypů, proti kterému by se dalo očkovat. Jediná očkovací studie se nyní připravuje ve Finsku – bude se očkovat proti sérotypům virů skupiny *Coxsackie B* [85] na základě důkladně provedené retrospektivní sérologické studie [86]. Obecně je však úroveň důkazů pro účast těchto virů na nastartování autoimunitního procesu spíše nízká: sice je zřejmé, že mají nějakou souvislost s DM1T, ale jejich podíl na autoimunitě samotné je stále předmětem výzkumu – a rozhodně nejsou známy konkrétní sérotypy viru, které by byly s jistotou diabetogenní.

V posledních letech se vynořilo téma souvislosti vzniku ostrůvkové autoimunity s respiračními infekcemi. Je zřejmé, že jejich výskyt je mírně asociován s rizikem autoimunitní inzulitidy (např. data z norské studie [87] a z mezinárodní kohorty TEDDY [88] nebo studie z Bavorska [89]). Zdá se, že efekt je způsoben infekcemi samými, a nikoli tím, že jsou někdy léčeny antibiotiky. Mechanismus není známý a výzkum je ještě komplikovanější než u enterovirů, zejména proto, že přítomnost respiračních virů ve vzorcích z dýchacích cest je kratšího trvání než enterovirů ve stolici.

Nutriční expozice a DM1T

Protože ostrůvková autoimunita vzniká časné, studium nutričních vlivů se soustředí na výživu kojence. Minulých 15 let probíhala studie TRIGR, která testovala, zda je možná prevence ostrůvkové autoimunity a diabetu pomocí eliminace bílkovin kravského mléka z časné dětské výživy. Kravské mléko se liší od mateřského nejen koncentrací proteinů, ale hlavně přítomností bovinního

inzulinu, který se od lidského liší ve 3 aminokyselinách. Vzhledem k propustnosti kojeneckého střeva nebylo vyloučeno, že mohl imunizovat a nastartovat autoimunitu proti B-buňce. Menší předchozí retrospektivní studie případů a kontrol ukázaly, že vysoký příjem kravského mléka byl spojen s násobně zvýšeným rizikem diabetu, a pilotní fáze studie TRIGR naznačila, že by takováto intervence mohla mít efekt proti ostrůvkové autoimunitě [98]. Vlastní randomizovaná studie TRIGR však nepotvrdila, že by používání hydrolyzátu bílkovin kravského mléka mělo nějaký protektivní efekt jak proti ostrůvkové autoimunitě [99], tak proti vzniku diabetu [100].

Dalším dlouho studovaným nutričním faktorem je vitamin D. Ekologické studie byly sice schopny navrhnout souvislost [16,101,102], ale testovat kauzalitu nedokážou pro svá metodická omezení. U NOD myší sice bylo prokázáno, že 1,25-dihydroxyvitamin D snižuje výskyt DM1T [103], ale u tohoto myšího modelu je známo, že výskyt DM1T snižuje lečjaká expozice [104]. Až některé epidemiologické studie u lidí našly negativní asociaci diabetu s podáváním vitamínu D kojencům: nejprve se tak stalo v menší studii případů a kontrol [105], později to bylo potvrzeno ve velké kohortě ročníku 1966 v jednom z krajů Finska, pro kterou byla k dispozici data o podávání vitamínu D [106]. Vitamin D neovlivňuje jen metabolismus vápníku; má také prokázaný imunomodulační účinek [103,107], a právě tento účinek by mohl být logickým vysvětlením protektivního efektu, pokud by takový efekt existoval. Zdánlivě přehledná situace se však postupně značně zkomplikovala a nyní se zdá, že vitamin D není vhodnou kandidátní intervencí proti prediabetu nebo DM1T. Jednak v rozsáhlé norské populační retrospektivní studii bylo zjištěno, že podávání oleje z tresčích jater v 1. roce života má protektivní efekt proti DM1T, kdežto podobný efekt pro jiné zdroje D vitamínu v norské populaci chybí [108]; obdobně je pro dítě protektivní podávání oleje z tresčích jater (ale nikoli multivitaminových přípravků) v průběhu těhotenství [109]. Není proto vyloučeno, že asociální signál v norských pracích je způsoben ω -3 mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem, které jsou v tomto rybím tuku obsaženy. Dvě velmi pečlivé studie z Finska (část kohorty DIPP) [110] a z Denveru (kohorta DAISY) [111] měřily sériově odebrané vzorků od rizikových dětí, které progredovaly k ostrůvkové autoimunitě a diabetu a jejich kontrol – sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D nebyly s rozvojem diabetu asociovány.

Zavedení glutenu do dětské výživy je dalším častým předmětem zájmu výzkumu. Německá studie BABYDIAB ukázala lehké zvýšení rizika prediabetické autoimunity u dětí, které dostaly lepek před 3 měsíci věku [112]; práce z americké studie DAISY pak navrhla existenci jakéhosi okna mezi 3 a 7 měsíci věku: zavedení lepku do stravy bylo spojeno s nižším rizikem prediabetické autoimunity [113]. Ve švédské studii ABIS neměla introdukce lepku žádný vliv na riziko pozdějšího diabetu [114]. Ani intervenční studie v rámci kohorty BABYDIET neprokázala, že by oddálení první expozice lepku dokázalo snížit výskyt

prediabetické autoimunity [115]. Velká studie TEDDY ve své letošní publikaci o časně kojenecké výživě též nedokázala poskytnout jasná vodítka – pozdější zavedení lepku bylo asociováno s lehce zvýšeným rizikem prediabetické autoimunity [116]. Závěry těchto studií je stále předčasné jakkoli generalizovat a není možné je použít pro modifikaci současných doporučení. Stávající vodítka zůstávají platná: např. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) je toho názoru, že příkrmy je vhodné zařazovat mezi 4. a 6. měsícem s tím, že gluten by neměl být zařazován ani brzy ani pozdě [117].

Závěr

Úroveň znalostí o epidemiologii, etiologii a patogenezi DM1T je v porovnání s ostatními autoimunitními chorobami velmi dobrá, což však neznamená, že je dostatečná. Stále netušíme, co z měnících se vlivů prostředí způsobuje enormní nárůst výskytu DM1T, a nejenže nejsme schopni nabídnout pacientům vyléčení, ale ani neznáme prevenci pro osoby nesoucí rizikové genotypy. Již druhá generace diabetologů je schopna laboratorně predikovat hrozící DM1T, aniž by se proti této identifikované hrozbě dalo cokoli dělat. Není ani vyloučeno, že překotný pokrok v algoritmech a hardware uzavřené smyčky mezi kontinuálním monitorem glykemie a inzulinovou pumpou [118] nebo rozvoj buněčné terapie [119] nakonec učiní další výzkum příčin DM1T zbytečným a nerentabilním, protože terapie se stane bezpečnější než nejisté pokusy o prevenci prováděné v obrovských kohortách dětí relativně necílenými zásahy.

Práce naší laboratoře na výzkumu mikrobiomu u diabetu citované v tomto přehledu byly provedeny za finanční podpory grantů Agentury zdravotnického výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR číslo 15–31426A a 15–29078A.

Literatura

- Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48(11): 2195–2199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1954-5>>.
- Malachowska B, Borowiec M, Antosik K et al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(1): 53–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12532>>.
- Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z et al. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(8): 529–535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00646.x>>.
- Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>>.
- Atkinson MA. ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture 2004. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes* 2005; 54(5): 1253–1263.
- Skyler JS. Prevention and reversal of type 1 diabetes – past challenges and future opportunities. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 997–1007. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci15-0349>>.

7. Marshall SL, Edidin D, Arena VC et al. Prevalence and incidence of clinically recognized cases of Type 1 diabetes in children and adolescents in Rwanda, Africa. *Diabet Med* 2015; 32(9): 1186–1192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12701>>.
8. Piloya-Were T, Sunni M, Ogle GD et al. Childhood diabetes in Africa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23(4): 306–311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000262>>.
9. Majaliwa ES, Elusiyen BE, Adesiyun OO et al. Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. *Acta Biomed* 2008; 79(3): 255–259.
10. Afoke AO, Ejeh NM, Nwonu EN et al. Prevalence and clinical picture of IDDM in Nigerian Igbo schoolchildren. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1310–1312.
11. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 559–563.
12. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2142–2147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2571-8>>.
13. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680): 2027–2033. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7)>.
14. Bessaoud K, Boudraa G, de Ropolo MM et al. [DIAMOND Project Group]. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
15. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000; 355(9207): 873–876. Erratum in *Lancet* 2000; 356(9242): 1690.
16. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007; 8(Suppl 6): S6–S14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x>>.
17. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989–2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(8): 573–580. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12227>>.
18. Bartlett MS. Measles Periodicity and Community Size. *JSTOR (Journal of the Royal Statistical Society). Series A (General)* 1957; 120(1): 48–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2307/2342553>>.
19. Sun GQ, Jusup M, Jin Z et al. Pattern transitions in spatial epidemics: Mechanisms and emergent properties. *Phys Life Rev* 2016; 19: 43–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plrev.2016.08.002>>.
20. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–92: cycles in incidence. *J Rheumatol* 1995; 22(4): 745–750.
21. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990–1994: evidence of an epidemic. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1969–1975. Erratum in *Diabetes Care* 2003; 26(1): 260.
22. Rewers M, LaPorte RE, Walczak M et al. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes* 1987; 36(1): 106–113.
23. Libman IM, LaPorte RE, Becker D et al. Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1278–1281.
24. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(Suppl 23): S32–S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12433>>.
25. Bodington MJ, Muzulu SI, Burden AC. Spatial clustering in childhood diabetes: evidence of an environmental cause. *Diabet Med* 1995; 12(10): 865–867.
26. Dahlquist GG, Kallen BA. Time-space clustering of date at birth in childhood-onset diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19(4): 328–332.
27. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3): B67–B74.
28. Cinek O, Sumnik Z, de Beaufort C et al. Heterogeneity in the systems of pediatric diabetes care across the European Union. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(Suppl 16): S5–S14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00907.x>>.
29. Burry E, Ivers N, Mahmud FH et al. Interventions using pediatric diabetes registry data for quality improvement: A systematic review. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(7): 1249–1256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12699>>.
30. Danne T, Hanas R. The Mission of SWEET: Harmonize Care to Optimize Outcomes of Children with Diabetes Worldwide. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(Suppl 23): S3–S6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12411>>.
31. Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG. Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(1): 1–4.
32. Lochman I, Cinek O, Průhová Š et al. Doporučení pro laboratorní diagnostiku autoprotilátek u diabetu 1. typu. *Alergie* 2008; 10(2): 146–148.
33. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995; 311(7010): 913–917.
34. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35(11): 1060–1067.
35. Risch SS. Mapping genes in diabetes. *Diabetes* 1990; 39(11): 1315–1319.
36. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS et al. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nat Immunol* 2018; 19(7): 674–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0129-8>>.
37. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 101–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.014>>.
38. Cinek O, Kolouskova S, Snajderova M et al. HLA class II genetic association of type 1 diabetes mellitus in Czech children. *Pediatr Diabetes* 2001; 2(3): 98–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.002003098.x>>.
39. Ronningen KS, Keiding N, Green A. Correlations between the incidence of childhood-onset Type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3): B51–B59.
40. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ et al. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980; 284(5751): 26–32.
41. Bell GI, Horit S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33(2): 176–183.
42. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1275–1282.
43. Ueda H, Howson JM, Esposito L et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423(6939): 506–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature01621>>.
44. Qu HQ, Bradfield JP, Grant SF et al. Remapping the type I diabetes association of the CTLA4 locus. *Genes Immun* 2009; 10(Suppl 1): S27–S32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gene.2009.88>>.
45. Smyth D, Cooper JD, Collins JE et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53(11): 3020–3023.
46. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis

- tis. *Am J Hum Genet* 2005; 77(4): 567–581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/468189>>.
47. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004; 75(3): 504–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/423790>>.
48. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75(2): 330–337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/422827>>.
49. Martinez A, Santiago JL, Cenit MC et al. IFIH1-GCA-KCNH7 locus: influence on multiple sclerosis risk. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(7): 861–864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.16>>.
50. Sutherland A, Davies J, Owen CJ et al. Genomic polymorphism at the interferon-induced helicase (IFIH1) locus contributes to Graves' disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3338–3341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0173>>.
51. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 2006; 38(6): 617–619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng1800>>.
52. Smyth DJ, Cooper JD, Howson JM et al. FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. *Diabetes* 2011; 60(11): 3081–3084. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db11-0638>>.
53. Pollanen PM, Lempainen J, Laine AP et al. Characterisation of rapid progressors to type 1 diabetes among children with HLA-conferred disease susceptibility. *Diabetologia* 2017; 60(7): 1284–1293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4258-7>>.
54. Yang P, Li HL, Wang CY. FUT2 nonfunctional variant: a „missing link“ between genes and environment in type 1 diabetes? *Diabetes* 2011; 60(11): 2685–2687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db11-1104>>.
55. Wacklin P, Makivuokko H, Alakulppi N et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One* 2011; 6(5): e20113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020113>>.
56. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breast-fed infants. *Microbiome* 2015; 3: 13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40168-015-0071-z>>.
57. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 989–996. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0101>>.
58. Buzzetti R, Prudente S, Copetti M et al. Clinical worthlessness of genetic prediction of common forms of diabetes mellitus and related chronic complications: A position statement of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(2): 99–114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.08.005>>.
59. Hermann R, Knip M, Veijola R et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46(3): 420–425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1045-4>>.
60. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364(9446): 1699–1700. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17357-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17357-1)>.
61. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259–1260.
62. Kolb H, Elliott RB. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? [letter; comment]. *Diabetologia* 1994; 37(7): 729.
63. Virtanen SM, Takkinen HM, Nwaru BI et al. Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. *JAMA Pediatr* 2014; 168(8): 755–763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.296>>.
64. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005; 37(1): 67–72.
65. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H et al. Allergic sensitization and microbial load—a comparison between Finland and Russian Karelia. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(1): 47–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03333.x>>.
66. Kondrashova A, Viskari H, Kulmala P et al. Signs of beta-cell autoimmunity in nondiabetic schoolchildren: a comparison between Russian Karelia with a low incidence of type 1 diabetes and Finland with a high incidence rate. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 95–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0711>>.
67. Green A. The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988–1999. Europe and Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3): B1–B2.
68. Pai M, Behr MA, Dowdy D et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>>.
69. Křepela K. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. *Pohybové ústrojí* 2008; 15(3–4): 203–209.
70. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* 1994; 43(5): 613–621.
71. Viskari H, Oikarinen S, Hoppu S et al. Live attenuated enterovirus vaccine (OPV) is not associated with islet autoimmunity in children with genetic susceptibility to type 1 diabetes: prospective cohort study. *Diabetologia* 2018; 61(1): 203–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4410-4>>.
72. Sarkanen T, Alakujala A, Julkunen I et al. Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(7): 43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11910-018-0851-5>>.
73. Verstraeten T, Cohet C, Dos Santos G et al. Pandemrix and narcolepsy: A critical appraisal of the observational studies. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(1): 187–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1068486>>.
74. Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL et al. The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. *Isr Med Assoc J* 2016; 18(3–4): 216–220.
75. Persson I, Granath F, Askling J et al. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population – and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med* 2017; 281(1): 102–104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12581>>. Erratum for Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. [*J Intern Med* 2014].
76. Ruiz PLD, Stene LC, Gulseth HL et al. Pandemic Influenza A H1N1 Vaccination and Subsequent Risk of Type 1 Diabetes in Norway. *Epidemiology* 2018; 29(1): e6–e8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000748>>.
77. Ruiz PLD, Tapia G, Bakken IJ et al. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetologia* 2018; 61(9): 1996–2004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4662-7>>.
78. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(3): 154–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.218>>.
79. Qi CJ, Zhang Q, Yu M et al. Imbalance of Fecal Microbiota at Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Chinese Children. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(11): 1298–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.182841>>.
80. Cinek O, Kramna L, Lin J et al. Imbalance of bacteriome profiles within the Finnish Diabetes Prediction and Prevention study: Parallel use of 16S profiling and virome sequencing in stool samples from children with islet autoimmunity and matched controls. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7): 588–598. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12468>>.
81. Cinek O, Kramna L, Mazankova K et al. The bacteriome at the onset of type 1 diabetes: a study from four geographically distant Af-

- rican and Asian countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 144: 51–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.010>>.
82. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562(7728): 589–594. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>>.
83. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562(7728): 583–588. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>>.
84. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(8): 461–463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.77>>.
85. Tannock GW, Lee PS, Wong KH et al. Why Don't All Infants Have Bifidobacteria in Their Stool? *Front Microbiol* 2016; 7: 834. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00834>>.
86. Young SL, Simon MA, Baird MA et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(4): 686–690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.11.4.686-690.2004>>.
87. Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC et al. Elevated Fecal pH Indicates a Profound Change in the Breastfed Infant Gut Microbiome Due to Reduction of Bifidobacterium over the Past Century. *mSphere* 2018; 3(2). pii: e00041-18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00041-18>>.
88. Groele L, Szajewska H, Szypowska A. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium lactis Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: protocol of a randomized controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017178>>.
89. Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M et al. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol* 2011; 33(1): 45–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-010-0207-y>>.
90. Nurminen N, Oikarinen S, Hyoty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2012; 9(4): 260–271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2012.9.260>>.
91. Larsson PG, Lakshminanth T, Laitinen OH et al. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development in mouse models. *Diabetologia* 2015; 58(2): 346–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3436-0>>.
92. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of beta-Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2014; 63(2): 446–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0619>>.
93. Rasmussen T, Witso E, Tapia G et al. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(8): 834–837. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1258>>.
94. Lonnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia* 2017; 60(10): 1931–1940. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4365-5>>. Erratum in Correction to: Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. [Diabetologia 2018]
95. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S et al. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA* 2016; 315(7): 1899–1901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.2181>>.
96. Hippich M, Oleynik A, Jain K et al. Searching peripheral blood mononuclear cells of children with viral respiratory tract infections preceding islet autoimmunity for viruses by high-throughput sequencing. *Acta Diabetol* 2018; 55(8): 881–884. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1138-7>>.
97. Zhao G, Vatanen T, Droit L et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(30): E6166–E6175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1706359114>>. Erratum in Correction for Zhao et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. [Proc Natl Acad Sci U S A. 2018].
98. Kramna L, Kolarova K, Oikarinen S et al. Gut virome sequencing in children with early islet autoimmunity. *Diabetes Care* 2015; 38(5): 930–933. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2490>>.
99. Altindis E, Cai W, Sakaguchi M et al. Viral insulin-like peptides activate human insulin and IGF-1 receptor signaling: A paradigm shift for host-microbe interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10): 2461–2466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1721117115>>.
100. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48(5): 829–837. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1733-3>>. Erratum in *Diabetologia* 2005; 48(8): 1676. Riikj arv, MA [added]; Ormiston, A [added]; Ludvigsson, J [added]; Dosch, HM [added]; Hakulinen, T [added]; Knip, M [added].
101. Knip M, Akerblom HK, Becker D et al. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(22): 2279–2287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5610>>.
102. Knip M, Akerblom HK, Al Taji E et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(1): 38–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.19826>>.
103. Makinen M, Simell V, Mykkanen J et al. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): E2353–E2356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1455>>.
104. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1391–1398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1061-5>>.
105. Overbergh L, Decallonne B, Waer M et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524–543). *Diabetes* 2000; 49(8): 1301–1307.
106. Roep BO, Atkinson M. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 1. In support of this proposal. *Diabetologia* 2004; 47(10): 1650–1656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1517-1>>.
107. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42(1): 51–54.
108. Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500–1503. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)>.
109. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90(1–5): 449–452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.014>>.
110. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(6): 1128–1134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>>.
111. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43(9): 1093–1098. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051499>>. Erratum in *Diabetologia* 2000; 43(11): 1451.
112. Makinen M, Mykkanen J, Koskinen M et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 723–729. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3504>>.
113. Simpson M, Brady H, Yin X et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the

Young (DAISY). Diabetologia 2011; 54(11): 2779–2788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2278-2>>.

114. Ziegler AG, Schmid S, Huber D et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003; 290(13): 1721–1728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1721>>.

115. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003; 290(13): 1713–1720.

116. Welander A, Montgomery SM, Ludvigsson J et al. Infectious disease at gluten introduction and risk of childhood diabetes mellitus. J Pediatr 2014; 165(2): 326–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.003>>.

117. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S et al. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. Diabetes Care 2014; 37(9): e194–e195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1208>>.

118. Uusitalo U, Lee HS, Andren Aronsson C et al. Early Infant Diet and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. Diabetes Care 2018; 41(3): 522–530. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1983>>.

119. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(1): 119–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>>.

120. Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus – current status and future prospects. Nat Rev Endocrinol 2018; 14(8): 464–475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0044-y>>.

121. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Nature 2018; 557(7705): 351–358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0088-0>>. Erratum in Author Correction: Pancreas regeneration. [Nature 2018].

prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.

✉ Ondrej.Cinek@lfmotol.cuni.cz

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 24. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Léčba inzulinovou pumpou: edukace a její cíle

Kateřina Štechová

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

V dnešní době představuje léčba inzulinovou pumpou způsob podávání inzulínu, který je nejbližší fyziologické sekreci inzulínu. Tento typ intenzifikovaného inzulinového režimu je používán převážně (ne ale výhradně) u pacientů s diabetem 1. typu. Léčba inzulinovou pumpou může být efektivně propojena s kontinuální monitorací koncentrace glukózy. Máme již k dispozici i inzulinové pumpy schopné přijímat údaje o koncentraci glukózy a automaticky zastavit podávání bazální inzulinové dávky tak, aby nevznikla hypoglykemie. Tato kombinace technologií představuje způsob, jak může pacient dosáhnout hodnot glykemií blízkých fyziologické situaci bez zvýšení rizika vzniku těžké hypoglykemie. V České republice je léčba inzulinovou pumpou u pacientů splňujících daná indikační kritéria hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. K tomu, aby byl plně využit potenciál této terapie, musí být pacient i odborníci edukováni tak, aby byli komplexně seznámeni se všemi jejími technickými možnostmi, a musí si také osvojit i řadu dalších znalostí. Zvláště důležité jsou znalosti týkající se složení potravin a jejich efektu na glykémii. Všechny tyto aspekty jsou podrobně v článku rozebírány.

Klíčová slova: dieta – edukace – indikace léčby – inzulinová pumpa – léčebný úspěch – motivace

Insulin pump therapy: education and its goals

Summary

Insulin pump therapy represents nowadays the way of insulin administration most similar to the physiological insulin secretion. This form of intensified insulin regime is used mostly (but not exclusively) in type 1 diabetes patients. Insulin pump therapy can be efficiently combined with continuous glucose monitoring. Even there are available insulin pumps which can serve as continuous glucose monitoring signal receiver themselves and are capable to stop automatically basal insulin infusion to prevent hypoglycemia. By this technological combination it is possible to reach near normoglycemia without increasing the risk of severe hypoglycemia. In the Czech Republic this therapy is covered by insurance when defined indication criteria are fulfilled. To reach this therapy full potential the patient as well as the professionals must be trained properly to know all technical aspects of this therapy as well as it is necessary to gain further knowledge. Particularly important is knowledge on food nutrition content and on the glycaemic effect of different meals. All these factors are discussed in details in the paper.

Key words: diet – education – insulin pump – motivation – therapeutic success – treatment indications

Úvod

Inzulinová pumpa (IP) je přístroj velikosti mobilního telefonu, který obsahuje zásobník na inzulin (poznámka – v IP jsou dnes používána výhradně rychlá inzulinová analoga). Inzulin je z IP vydáván do těla tlakem pístu na pryžový konec zásobníku.

Zásobník IP je buď propojen s podkožně zavedenou kanylou katétre, nebo existují i tzv. bezhadičkové IP, které ale nejsou dosud v České republice (ČR) k dispozici. Firmy nabízejí ke svým přístrojům infuzní sety s různou délkou katétru i kanyly, která může být kovová nebo teflonová. Infuzní set musí být pravidelně měněn (podrobně viz dále).

Pumpa podle přednastaveného programu dává automaticky tzv. bazální dávku inzulínu (bazál) a pacient vydává stiskem tlačítek pokyn pumpě k vydání prandi-

ální dávky inzulínu k pokrytí vzestupu glykémie po jídle (tzv. bolus). IP tedy pracuje v režimu bazál-bolus a jedná se o v současnosti nejdokonalejší dostupné napodobení fyziologické sekrece inzulínu. Fotografie IP a její popis ukazuje [obr.](#)

Od doby prvních systematických klinických zkoušek této technologie (tj. po roce 1978) zaznamenala léčba inzulinovou pumpou/kontinuální podkožní infuzí inzulínu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII) obrovský rozmach, který byl na přelomu století dále urychlen vývojem rychlých inzulinových analog a rozvojem kontinuální monitorace koncentrace glukózy (Continuous Glucose Monitoring – CGM), která může být s technologií CSII úspěšně propojena (podrobně viz dále) [1].

Pacienti, kteří vyžadují kompletní inzulinovou substituci, tedy pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu (DM1T, DM2T), ale i někteří pacienti s jinými typy diabetu, musí být léčeni tzv. intenzifikovaným inzulinovým režimem (Intensified Insulin Regime – IIR). IIR může být realizován buď podáváním vícečetných injekcí inzulinu (Multiple Daily [Insulin] Injections – MDI režim) nebo pomocí CSII. Jedině tak lze u pacienta vyžadujícího úplnou náhradu vlastní produkce inzulinu dosáhnout takové kompenzace diabetu, při níž jsou minimalizována rizika vzniku chronických diabetických komplikací [2]. Důraz je ovšem kladen i na to, aby intenzifikovaná inzulinoterapie významně nezvyšovala riziko vzniku zejména těžších hypoglykemií [1].

CSII je finančně dražší variantou IIR vzhledem k ceně vlastního přístroje, ale i vzhledem k nákladům na spotřební materiál (infuzní sety, zásobníky, baterie). Pro tuto léčbu existují indikační kritéria a léčba je v ČR plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění (tab. 1). Je ale nutné schválení této léčby revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny a předpis IP je vázán na pracoviště, která mají statut diabetologického

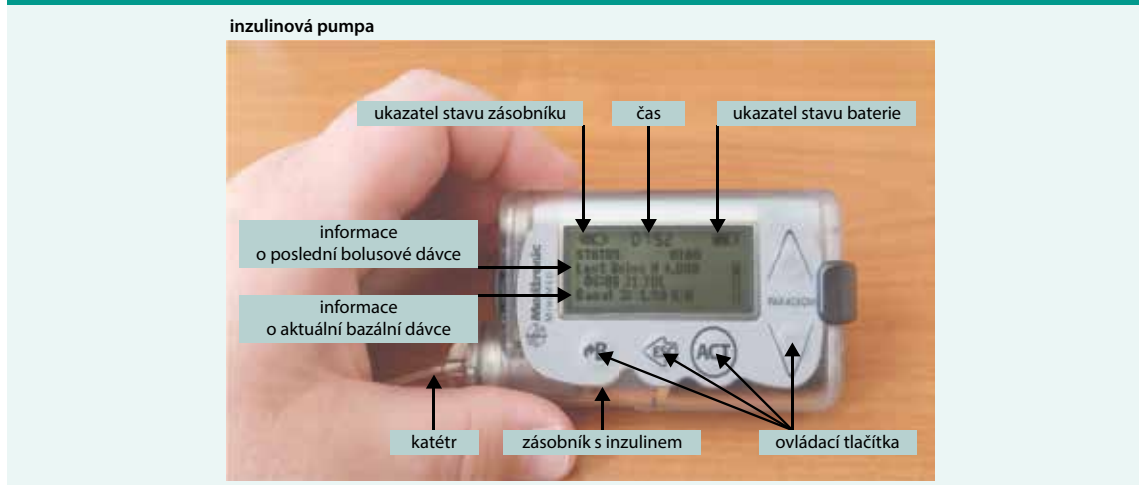
centra [3,4]. Zdravotní pojišťovny rozlišují dle integrovaných funkcí IP 3 kategorií [3]. Pokud pacient splňuje indikaci k této léčbě i nadále, má nárok po opětovném schválení revizním lékařem na výměnu přístroje v intervalu 4 let. Údaje z národního Registru inzulinových pump jsou zveřejněny na webových stránkách České diabetologické společnosti, na nichž se nachází i Doporučený postup léčby inzulinovou pumpou [4,5].

Inzulinová pumpa sama o sobě nikoho nezkompenzuje. Klíčové je, aby byl pacient k této léčbě maximálně motivován a edukován. Edukování musejí být ale i zdravotničtí pracovníci, kteří se léčbě pacientů s IP věnují (lékaři, sestry a další členové diabetologického týmu). V článku se budu věnovat tedy různým aspektům edukace pacientů i zdravotníků pro léčbu IP, protože dobrá edukace je základním předpokladem terapeutického přínosu CSII.

Výhody a nevýhody léčby inzulinovou pumpou

Výhody převažují nad nevýhodami, ale i ty je potřeba brát v úvahu. Zřejmou nevýhodou je nutnost nepřetržitého napojení na přístroj, byť malých rozměrů. Odpo-

Obr. Inzulinová pumpa. Archiv autorky



Tab. 1. Indikace léčby IP v ČR. Upraveno podle [3]

indikace k předpisu IP	doplňující kritéria pro indikaci léčby inzulinovou pumpou
opakované a nepoznávané hypoglykemie, které nelze ovlivnit jinými terapeutickými metodami (včetně podávání analoga Lantus)	schopnost správné volby režimu pumpy
výrazný „dawn“ fenomén (výrazné ranní hyperglykemie neovlivnitelné jinými intenzifikovanými inzulinovými režimy)	motivace, výchova a spolupráce pacienta
prekoncepční stadium a gravidita, pokud není dosaženo úspěšné kompenzace diabetu jiným intenzifikovaným režimem	potřebné personální a technické vybavení pracoviště
prevence vzniku a jako možnost příznivého ovlivnění mikrovaskulárních komplikací diabetu při dlouhodobě špatné kompenzaci DM neovlivnitelné jinými inzulinovými režimy a s průkazností zlepšení kompenzace při léčbě pumpou	pravidelné monitorování parametrů kompenzace diabetu
ochrana transplantované ledviny u pacientů, u nichž došlo k odhojení štěpu nebo u nichž nebyla provedena transplantace slinivky	dostupný kontakt pacienta s ošetřovatelským týmem

jení je možné pouze na krátkou dobu (max. 2 hod). Při nošení inzulinové pumpy nejde jen o určitý fyzický diskomfort, ale u některého člověka může nošení IP vyvolat pocit stigmatizace. Dále je potřeba počítat s tím, že pacient léčený CSII má v těle pouze malé depo rychle působícího inzulinového analogu. Pokud z nějakého důvodu dojde k přerušení dodávky inzulinu (např. zalomení kanyly), ocitá se tak pacient brzy zcela bez inzulinu a u člověka bez zbytkové sekrece inzulinu se rychle rozvíjí diabetická ketoacidóza [1,4].

Výhody léčby IP jsou dány jejími technickými možnostmi. Inzulinové pumpy mají např. různé funkce umožňující operativní reakce na měnící se inzulinovou potřebu. Těm se budu podrobně věnovat v dalším textu. Nejprve ale shrnu současnou situaci v oblasti efektivity této léčby.

Realita léčby IP ve světě a u nás

Frekvence používání CSII terapie

Ve vyspělých zemích světa se podíl pacientů léčených IP různí, přičemž jedním z rozhodujících faktorů je míra spoluúčasti pacienta na krytí finančních nákladů této léčby. Paradoxně nízká proporce uživatelů IP je v zemi, ze které tato léčba vzešla, tj. ve Velké Británii, ve které se jedná pouze o 11,7 % pacientů s DM1T a tato léčba není indikována u pacientů s DM2T [6,7]. Na opačném pólu spektra jsou např. USA, ve kterých je CSII terapií léčeno asi 40 % pacientů s DM1T, nebo Izrael [7,8]. Náš národní Registr inzulinových pump eviduje za období let 1998–2012 výsledky více než 3 900 pacientů (z čehož 8,8 % jsou pacienti s diagnózou DM2T) a jistě v něm nejsou zahrnuti úplně všichni pacienti IP skutečně léčení [5].

Naplňování léčebných cílů při CSII terapii

Vysoce sofistikovaná a finančně nákladnější léčba, kterou CSII beze sporu je, by měla vést u pacienta k dosažení očekávaných léčebných cílů. Tím je hodnota glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} , ale nejen ta. Světová doporučení považují glykemickou kontrolu obvykle za dobrou, pokud pacienti dosahují hodnot $HbA_{1c} < 58$ mmol/mol (např. [6]). Doporučení České diabetologické společnosti z roku 2016 uvádí pro dospělé pacienty s DM1T bez ohledu na typ léčby hodnotu přísnější, a to hodnotu < 45 mmol/mol s tím, že v určitých případech (např. u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem) je toto doporučení benevolentnější (< 60 mmol/mol) [9]. Glykovaný hemoglobin odráží průměr glykemií za období posledních 3 měsíců a nic neříká o tzv. glykemické variabilitě (kolísání glykemií během dne), která je nyní též považována za další důležitý parametr metabolické kompenzace a může být jednoduše vyjádřena jako standardní odchylka vypočítaná z glykemických profilů, ideálně ze záznamu CGM. Pro celkové zhodnocení kompenzace pacienta je potřeba posoudit ale i další léčebné cíle (nejen metabolické). Konkrétně se jedná o počet zejména těžších hypoglykemií a důležitá je i pacientova spokojenost s léčbou (subjektivní vnímání kvality života). To vše by

mělo být naplněno, pokud možno bez přítomnosti nežádoucích efektů léčby, kterými kromě hypoglykemií mohou být kožní iritace a infekce či poškození podkoží (vznik lipodystrofie) v místě aplikace kanyly; hyperglykemie, příp. diabetická ketoacidóza v důsledku technických problémů (zalomení kanyly apod) nebo významný váhový přírůstek. Tyto nežádoucí efekty jsou dost často způsobeny chybami ze strany pacienta než čistě technickými příčinami (nebo např. existencí skutečné intolerance kůže na fixační náplast kanyly) [1].

V roce 2012 byla publikována metaanalýza, která mimo jiné proti sobě porovnávala efektivitu léčby CSII a MDI [10]. Z hlediska HbA_{1c} (ne ale hypoglykemií) hovořily výsledky lehce ve prospěch CSII, ale jen u dospělých pacientů, přičemž autoři si byli vědomi toho, že tento výsledek byl ovlivněn jednou konkrétní studií. Dlouho byl problém v tom, že CSII terapie byla porovnáвана vůči MDI režimu, který obsahoval starší typy inzulinů. O 4 roky později byla publikována v Diabetes Care práce využívající data z americké databáze T1D Exchange Registry, která se zaměřila na zhodnocení vlivu paralelního využívání CGM. Autoři uvedli, že pacienti léčení CSII a užívající CGM technologii dosahovali stejných výsledků jako ti, kteří též užívají CGM, ale byli léčení MDI režimem (s inzulinovými analogy) a jejich výsledky jsou lepší než při léčbě CSII bez CGM [11].

Vzhledem k současným terapeutickým možnostem (moderní inzuliny, inzulinové pumpy, CGM technologie) by se tedy dalo očekávat, že by podstatná část pacientů na jakékoli formě IIT režimu měla dosahovat léčebných cílů. Skutečnost je ale jiná. Analýza opravdu robustních dat z mezinárodního srovnání metabolické kompenzace různých věkových skupin DM1T pacientů (bez ohledu na typ IIT režimu) zahrnující údaje o 324 501 pacientech z 12 zdrojů, přinesla následující zjištění. Cílových hodnot $HbA_{1c} < 58$ mmol/mol dosáhlo ve věkové skupině pacientů mladších 15 let 15,7–46,4 % osob (údaje se lišily mezi jednotlivými centry). U pacientů věkové skupiny 15–24 let bylo dosahováno cílové hodnoty HbA_{1c} u 8,9–49,5 % pacientů a u osob starších 25 let to bylo u 20,5–53,6 % pacientů [7]. A to se zabýváme jen jediným aspektem metabolické kompenzace. V České republice je jistě též co zlepšovat.

Obecně se tedy dá situace shrnout tak, že potenciál moderní léčby diabetu (nejen inzulinových pump) není plně využit a že budou existovat velké mezinárodní rozdíly, ale i rozdíly mezi jednotlivými diabetologickými centry v rámci jednoho geografického regionu.

Pokud jsou používány přístroje srovnatelné kvality, pak je potřeba logicky hledat příčinu rozdílů v člověku, a to nejen na straně pacienta, ale i na straně odborníků. Velice zajímavé výsledky poskytla studie REPOSE (The Relative Effectiveness of Pumps over MDI and Structured Education for Type-1 diabetes). Význam akronymu REPOSE lze přeložit jako „relativní efektivita pump nad MDI režimem a strukturovaná edukace u osob s DM1T“. V této studii byla klíčovou intervencí účast pacientů léčených IIT na tzv. kurzech DAFNE (Dose Adjustment for Normal Eating, tj. úprava dávek pro normální jídelní zvyklosti): pacienti

léčení MDI podstoupili standardizovaný obecný 5denní DAFNE kurz a pacienti randomizovaní do CSII větve kurz adaptovaný pro uživatele IP. Po 6–8 týdnech byli účastníci pozváni na reedukační setkání a pokud bylo zapotřebí – měli pacienti i možnost individuální konzultace s odborníkem (vždy spojené s analýzou dat z pacientova glukometru anebo pumpy). Účastníci byli po této edukační intervenci sledováni po dobu 2 let. Závěr: v obou skupinách bylo pozorováno dlouhodobé zlepšení metabolické kompenzace pacientů a nižší výskyt těžších hypoglykemií. Poněkud lépe na tom byli uživatelé IP, ale rozdíl proti MDI skupině nebyl statisticky významný. Většina účastníků ale stejně nedosáhla doporučených cílových parametrů metabolické kompenzace diabetu. Doporučení pro praxi z této studie je takové, že u pacienta se špatnou metabolickou kontrolou není správně řešit situaci zavedením na IP bez předchozího pokusu o zlepšení kompenzace pomocí reedukace. Prvotní v takovém případě musí být intenzivní strukturovaná reedukace [12].

V ČR nemáme tak přesně specifikovaný edukační program s jasně daným kurikulem, jako je např. výše uváděný program DAFNE. Edukace obecně může být individuální, skupinová, jednorázová, může se jednat o kurz. Prvotní je, že pacient musí chápat smysl takových aktivit a musí o ně mít zájem. Jakékoliv vzdělávání musí být doplněno prověřením, že vzdělávaná osoba tématu rozumí a osvojila si ho v potřebné míře. Dále je nutné znalosti udržovat a optimálně i průběžně aktualizovat [13,14].

Na našem pracovišti se osvědčila trochu netradiční edukační metoda vycházející z postupu, který většina z nás zná. Jedná se o vzdělávací proces vedoucí k získání řídicího oprávnění, který je zakončen zkouškou obsahující teoretickou a praktickou část. Teoretickou část představuje znalostní test, který je generován z velkého setu otázek, který je předem znám. Je tedy možné se otázky dopředu naučit, byť je z nich pro vlastní test finálně vybrána jen malá část. I v našem případě je kompletní testovací sada otázek předem známa. Adept zahájení léčby IP nebo její výměny po 4 letech musí test obsahující 42 otázek splnit na 80 % v časovém limitu 60 min. Pokud pacient neuspěje, je možné test bez omezení opakovat, ale vždy až po týdně, aby si mohl své neznalosti doplnit (případně aby si sjednal cílenou reedukaci). Na rozdíl

od skutečného testu pro získání řídicího oprávnění se v našem případě za první ani opakované pokusy neplatí. Cílem je pacienta donutit k osvojení znalostí a k vytipování individuálně problematických oblastí, kterým je možné se pak s pacientem cíleně věnovat [15]. V dalších odstavcích se pokusím rozebrat úskalí edukace na IP, kterým je nutné se vždy více věnovat.

Úprava bazálních dávek

Bazální dávka může být rozdělena na několik časových segmentů, což umožňuje se přizpůsobit měnící se inzulinové senzitivě během dne. Vyšší bazální dávka nad ránem je nejúčinnějším řešením tzv. dawn fenoménu. Tento fenomén úsvitu je dán fyziologicky vyšší produkcí tzv. kontraregulačních hormonů nad ránem (kortizol, růstový hormon) a je právě jedním z důvodů zahájení léčby IP. Bazální dávku je možné měnit i po hodině, to ale není efektivní, obvykle postačí 4–5 bazálních dávek za den, které odrážejí nejen fyziologické změny potřeby inzulinu během dne, ale i pacientovy denní aktivity (tab. 2). Pacient by se měl naučit upravovat si bazální dávky samostatně. To ale není vše.

Pumpy poskytují možnost naprogramování různých bazálních profilů (jeden např. na pracovní den, druhý na víkend, tab. 2). Další velmi užitečnou funkcí je volba tzv. dočasné bazální dávky, a to ve smyslu navýšení i snížení. Dočasné snížení bazální dávky je výhodné při fyzické aktivitě. Pacienti často jako prevenci hypoglykemie při nebo po fyzické aktivitě preferují dojezení, což může vést k nežádoucímu nárůstu hmotnosti. Lepší alternativou zejména u osob s nadváhou/obezitou je proto právě použití dočasné nižší bazální dávky.

Naopak zvýšení bazální dávky je potřeba např. při nemoci či u žen během menstruace. Podle situace může pacient volit buď dočasné zvýšení bazální dávky, nebo nastavení speciálního bazálního profilu (pokud je předpoklad, že změna bude potřeba delší dobu). Dočasné vyšší bazální dávka může též posloužit k postupné korekci hyperglykemie, pacient ale musí mít jistotu, že příčinou hyperglykemie není technický problém (založení kanyly atd).

K efektivní samostatné úpravě bazálních dávek a k využití uvedených speciálních funkcí IP musí mít pacient

Tab. 2. Příklad vyhovujícího nastavení bazálních dávek

pracovní den	volný den
22–03 hod: 0,8 IU/hod	23–03 hod: 0,8 IU/hod
03–06 hod: 1 IU/hod (vstává v 6 hod)	03–07 hod: 1 IU/hod (vstává nejpozději v 7:30)
06–16 hod: 0,9 IU/hod (v práci, není pohyb)	07–12 hod: 1,1 IU/hod (doma: počítač)
16–18 hod: 0,7 IU/hod (sport)	12–18 hod: 0,8 IU/hod (výlet/práce na zahradě)
18–22 hod: 1 IU/hod (doma: televize/počítač, jde spát ve 22 hod)	18–23 hod: 1IU/hod (televize, kniha, počítač) (jde spát obvykle v 23 hod)
celkově 21,4 IU/den	celkově 22,5 IU/den

poznámka: celkově v bazálních dávkách asi polovina celkové denní dávky inzulinu, celková denní dávka inzulinu asi 43 IU, odpovídá 0,5 IU/kg (hmotnost 86 kg, výška 189 cm, BMI 23,9)

následující znalosti: úplným základem je znát cílové hodnoty glykemie. Nezbytná je ochota provádět glykemický selfmonitoring v dostatečné frekvenci. Pacient léčený IP by měl podle doporučení provádět minimálně 4 měření glykemie denně. Tato minimální frekvence měření představuje spotřebu 1 460 ks proužků do glukometru za rok. Dospělý pacient léčený IP má ale nárok na úhradu pouze 1 000 ks testovacích proužků do glukometru. Navíc pro úpravu dávek inzulinu je potřeba provádět buď tzv. velké (alias 8bodové) glykemické profily (tj. pacient si měří glykemie před hlavními jídly, 2 hod po nich, před spaním a ve 2 nebo ve 3 hod v noci), ideální je mít k dispozici údaje z kontinuální monitorace glykemie. Pacient léčený IP musí tedy nejen znát problematiku glykemického selfmonitoringu, ale musí být ochoten/schopen si dokoupit testovací proužky do glukometru anebo glukózové senzory. Dále pro práci s bazálními dávkami musí pacient dobře znát efekt fyzické aktivity na glykemie a tzv. sick-day management, tj. jak postupovat v případě nemoci (stresu). Pacient musí být edukován, aby při hyperglykémii monitoroval i tvorbu ketoláték, ideálně pomocí změření hladiny β -hydroxybutyrátu v krvi. Z toho plyne, že pacient musí mít povědomí o patofyziologických pochodech při vzniku diabetické ketoacidózy [1,4,14,16,17].

Realita je ovšem taková, že pacienti léčení IP často používají rigidně bazální profil tak, jak jim byl v nemocnici nastaven, a s bazálními dávkami vůbec nepracují. A jsou samozřejmě i pacienti léčení IP, kteří nejsou ochotni provádět glykemický selfmonitoring v dostatečné frekvenci. Tito pacienti by ovšem IP neměli být léčení. Během každé pravidelné ambulantní kontroly pacienta s IP je zapotřebí stáhnout data z inzulinové pumpy i glukometru, a ta s pacientem rozebrat. Ideální je data hodnotit v kontextu záznamů o pohybové aktivitě, nemoci a samozřejmě v kontextu jídelníčku [1].

Úprava bolusových dávek

Inzulinové pumpy umožňují volbu různých forem bolusových dávek. Inzulin může být vydán buď jednorázově (jednoduchý bolus) nebo během určité volitelné doby (rozložený bolus) či jako bolus kombinovaný: zvolená část inzulinu je vydána ihned a zbytek za určený časový interval. Tato forma bolusu odpovídá nejvíce fyziologické situaci a je ideální k pokrytí vzestupu glykemie po konzumaci stravy obsahující potraviny s různým glykemickým indexem. Jednoduchý bolus by měl být preferován, pokud jídlo obsahuje více jednoduchých cukrů a vzestup glykemie bude tedy rychlý [1].

Tím se dostáváme k okruhu znalostí, které jsou pro pacienta s diabetem (a nejen léčeného IP) zcela zásadní, a to je něco, co bych nazvala obecně „nutriční gramotností“. Úplným základem je znalost rozdílu mezi jednoduchými a složenými sacharidy a znalost (nebo schopnost si vyhledat) obsahu sacharidů v jednotlivých potravinách. Situaci dnes velmi usnadňuje existence různých volně přístupných informačních databází a také povinnost uvádět složení potravin na balených výrobcích. Pacient musí být ale schopen etikety „číst“ a informace správně inter-

pretovat. Pacient léčený inzulinovou pumpou by měl dále jistě znát pojem glykemický index potravin i to, jak ho využívat pro dávkování. Bez této znalosti nemůže dobře volit typ bolusu. Inzulinové pumpy mají v sobě též integrovanou funkci bolusového kalkulátoru, jehož algoritmus spočítá podle přednastavených parametrů optimální bolusovou dávku. Tuto funkci mohou využívat i pacienti léčení MDI, protože existují aplikace pro mobilní telefony, které takový výpočet umožňují.

Při volbě každé dávky prandiálního inzulinu (na pumpě i při MDI režimu) by se mělo brát v potaz, kolik inzulinu pacient potřebuje na dané množství sacharidů v jídle. Lékař na začátku určí pro pacienta tzv. CIR (Carbohydrate to Insulin Ratio, tj. poměr sacharidy inzulin), neboli množství sacharidů, které pokryje 1 jednotka inzulinu. Ideální je, pokud si pacient CIR určí pokusně sám (měřením glykemie před a po konzumaci monokomponentní potraviny se známým obsahem sacharidů), nejlépe v různých fázích dne.

Pokud není glykemie před jídlem v cílovém rozmezí (je vyšší, než by měla být), je nutné připočítat korekční složku bolusu. Zde je potřeba stanovit tzv. ISF (Insulin Sensitivity Factor), kterým je údaj, o kolik mmol/l sníží glykemie aplikace 1 IU inzulinu. ISF se vypočítává podle celkové dávky inzulinu. Algoritmus bolusového kalkulátoru na pumpě ještě zohledňuje množství aktivního inzulinu z předchozích bolusů. I to (resp. čas aktivního inzulinu) je možné individuálně nastavit, stejně jako hodnoty cílové glykemie. Pokud pacient ale zadá množství sacharidů s významnou chybou, doporučí i sebelépe přednastavený algoritmus chybnou dávku. Dietní edukace by se neměla ale omezit pouze na sacharidy či glykemický index [1,4,14]. Zkušenosti i data ze zahraničních pracovišť [18] ukazují na to, že strava pacientů s DM1T má často daleko k doporučené racionální stravě. Jejich strava je často velmi energeticky denzní, a to díky vysokému zastoupení tuků. Pacienti spíše redukují ve své stravě polysacharidy než monosacharidy. Výsledkem je nárůst hmotnosti a pacient s DM1T pak získává postupně též metabolické rysy typické pro pacienty s DM2T [19].

Nezbytné je s pacientem probírat jeho stravu, a to nejen v rámci úvodní edukace. Pokud pacient v této oblasti tápe, pomohou zprvu např. vzorové jídelníčky. Postupně je ale nezbytné, aby se pacient dopracoval k samostatné a dobré orientaci v oblasti diety (racionální stravy).

Provoz inzulinové pumpy

Prvotní seznámení a uživatelský zácvik provádí s pacientem v ČR obvykle zástupce společnosti, jejíž přístroj si pacient vybral. Pacient musí být schopen vyměnit baterii, naplnit a vložit zásobník s inzulinem (či správně vložit předplněný zásobník, který je též pro některé pumpy k dispozici), provést přepích kanyly, zadat/změnit různé údaje v pumpě, podat si bolus (navolit nejen dávku, ale i formu bolusu atd). V rámci každé kontroly pacienta je třeba stáhnout data z pumpy i glukometru. Častým důvodem selhání léčby IP je totiž zapominání aplikace bolusů (graf).

Pokud není dosahováno léčebných cílů a v datech pumpy zjistíme, že pacient má stále stejnou bazální dávku, je potřeba ověřit, zda si vůbec bazální dávku umí změnit. Stejně tak je nutné při každé ambulantní kontrole provést inspekci místa vpichu kanyly. Kovové kanyly musí být měněny každý 2. den, teflonové pak nejdéle za 3 dny. Pacienti často nechávají kanylu zavedenou, dokud jim vystačí zásobník, nebo sice kanylu vymění, ale zásobník, pokud obsahuje ještě dost inzulínu, ponechávají nebo ho jen novým inzulinem doplní. To lze snadno poznat z disproporce spotřeby kanyl a zásobníků. Pokud je kanyla ponechána déle, než je doporučováno, glykemie se budou s velkou pravděpodobností zhoršovat, a navíc hrozí infekce v místě vpichu. Účinnost inzulínu, pokud je ponechán déle v zásobníku (zejména pokud jsou vyšší nebo naopak mrazivé teploty), bude též narušena. Pacient též musí být edukován, že je nutné místa vpichu kanyly střídát a neaplikovat kanylu stále na stejné místo. Problémy v této zdánlivě jednoduché oblasti vedly dokonce k ustanovení speciálních evropských doporučení pro tuto specifickou oblast [20].

Selfmonitoring pomocí CGM

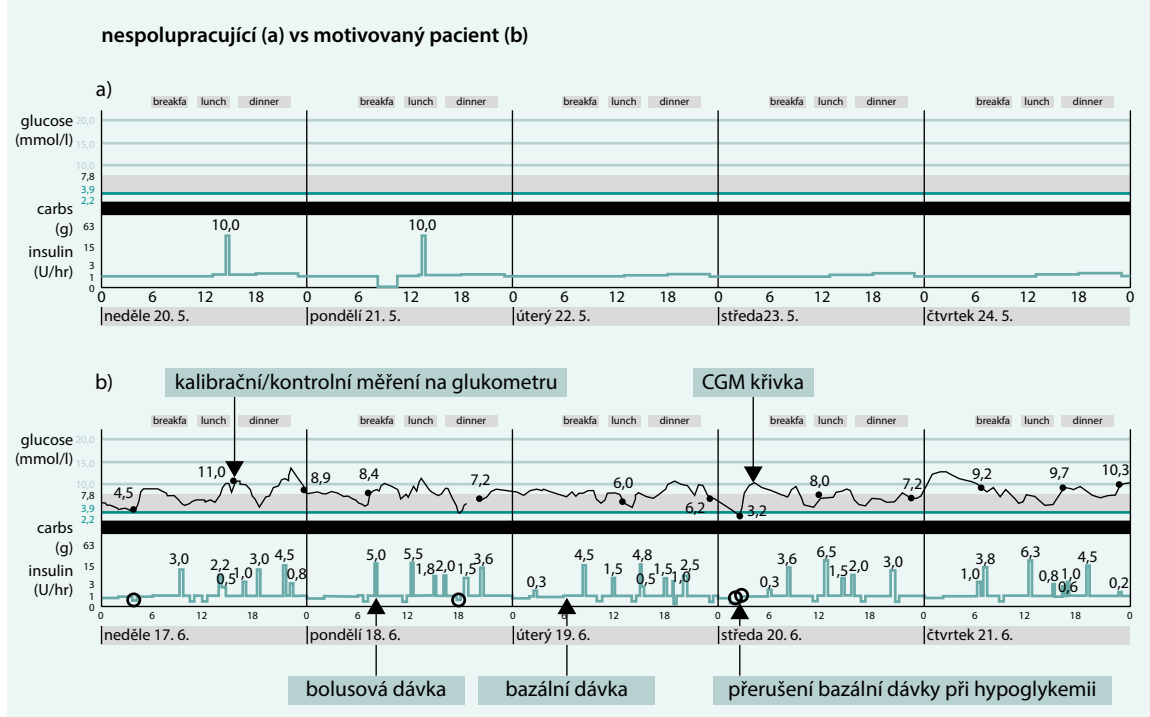
V současnosti nabízejí na českém trhu inzulinové pumpy, které slouží zároveň i jako přijímač CGM signálu, pouze

dvě společností. (Poznámka: Tyto pumpy mohou být samozřejmě používány i bez propojení se CGM.)

Pro úplnost alespoň stručně uvedu princip CGM. Pacient má v podkoží zavedený glukózový senzor (měřena je tedy koncentrace glukózy v intersticiu, ne v krvi), který je pomocí vysílače bezdrátově propojen s přijímačem, kterým může být inzulinová pumpa, samostatný přístroj či mobilní telefon. Tento způsob se označuje jako RT-CGM (čili monitorace koncentrace glukózy v reálném čase). RT-CGM přineslo do glykemického selfmonitoringu zásadní změnu nejen v poskytnutém množství dat (registrovány jsou hodnoty koncentrace glukózy à 5 min, což za den představuje 288 údajů), ale především v tom, že je současně zobrazen trend vývoje koncentrace glukózy. Jen pro úplnost uvedu, že existuje i zalepená verze CGM (glukózový holter) a v současnosti je i v ČR dostupná tzv. FGM technologie (Flash Glucose Monitoring), pro které jsem od pacientů slyšela celkem výstižné pojmenování „glykemické scanování“. FGM stejně jako RT-CGM umožňuje získat i informaci o vývoji koncentrace glukózy, ale pouze RT-CGM poskytuje možnost nastavení hypoglykemických (samozřejmě i hyperglykemických) alarmů, což je neocenitelné zejména pro pacienty s porušeným vnímáním příznaků hypoglykemie.

Graf. Srovnání dat stažených z inzulinové pumpy u nespolupracujícího, resp. spolupracujícího pacienta.

Archiv autorky



a) Žena, 23 let, DM1T od 13 let, studuje vysokou školu, HbA_{1c} trvale mezi 85–90 mmol/mol, sporadicky aplikuje bolusy, neměří si glykemie, opakované reedukace, psychologická intervence, nemá zájem o svůj diabetes, léčba inzulinovou pumpou byla ukončena, zatím bez chronických komplikací

b) Žena, 36 let, DM1T od 14 let, vysokoškolské vzdělání, pracuje jako úřednice, HbA_{1c} trvale 60 mmol/mol, aktuální 52 mmol/mol, bez chronických komplikací, téměř nepřetržitě používá CGM

Inzulinové pumpy s integrovaným systémem CGM jedné ze dvou společností, které je na českém trhu nabízejí, umožňují určitou automatickou odezvu na glykemii, resp. na koncentraci glukózy v intersticiu (jsou to tedy pumpy té nejvyšší, tj. 3. kategorie). V prvním případě se jedná o funkci tzv. nízkého zastavení – pumpa automaticky pozastaví dávkování bazálního inzulínu, pokud je dosaženo hodnoty přednastaveného hypoglykemického prahu. V případě druhého typu pumpy dojde k zastavení bazální dávky dokonce ještě s předstihem, pokud pumpa vyhodnotí podle trendu vývoje glykemie, že je hrozba hypoglykemie reálná (funkce tzv. prediktivního zastavení). Ve vývojové řadě těchto pump následuje přístroj, který je již dostupný v USA. Tato pumpa umožňuje používat automatický mód, ve kterém pumpa sama dávkuje bazální dávku podle údajů z CGM. Jedná se tedy o zásadní krok směrem k arteficiální B-buňce [1,3,13,14].

Je prokázáno, že aby používání CGM technologie mělo efekt na kompenzaci diabetu, je nutné ho používat co nejvíce. V ČR hradí pojišťovny pro dospělé pacienty část ceny glukózových senzorů, a to až do celkové počtu 43, resp. 37 kusů za rok (podle typu senzoru, viz dále). Dostupné jsou 2 systémy RT-CGM, jejichž senzory jsou určeny pro 6denní, resp. 7denní použití. Pacient musí být pro užívání RT-CGM speciálně edukován, aby úspěšné reakce (dopíchování resp. dojídaní) nevedly k nežádoucímu rozkolísání glykemických profilů. Cíleně musí být upozorněn na existenci tzv. zpoždění: při rychlejších změnách glykemie nemusí hodnota ze senzoru odpovídat hodnotě naměřené glukometrem. Nejedná se přitom o chybu CGM, ale o prostý fakt, že vyrovnání koncentrace glukózy mezi oběma kompartmenty (krví a intersticiem) chvíli trvá [1,3,13,14].

Pokud si pacient osvojí znalosti a dovednosti, které mu umožní naplno využívat funkce IP přibližující tuto léčebnou modalitu fyziologické situaci, a bude provádět intenzivní selfmonitoring (ideálně bude co nejvíce používat CGM), není důvod, proč by ve většině případů nebylo možné dosáhnout léčebných cílů, a to pohodlně a diskretně. (Pozn.: I pacient léčený IP, která není přijímačem CGM signálu, může tuto technologii využívat a jako přijímač může použít např. mobilní telefon.) Základní ovšem je, že pacient musí být ochoten se léčbě diabetu věnovat. To už je ale problematika psychologická [21]. Významnou překážkou v maximálním využití moderních technologií může být samozřejmě i diabetolog sám, protože je potřeba, aby danou technologii zvládal a zároveň aby byl niterně přesvědčen, že může jeho pacientovi skutečně prospět [22].

Práce autorky v oblasti technologií v diabetologii je podporována programovým projektem MZ ČR s reg. č. 15-25710A (P08 panel).

Literatura

1. Štechová K (ed) et al. Technologie v diabetologii. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-479-1.
2. Nathan DM, Genuth S et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on

the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977-986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.

3. Metodika k Úhradovému katalogu VZP – ZP platnému od 1. 7. 2018, část P, Skupina 11 – Pomůcky pro diabetiky. Dostupné z WWW: <https://prod-publicweb-media.azureedge.net/media/Default/dokumenty/ciselniky/metodika_1002.pdf>.

4. Rušavý Z. Doporučený postup léčby inzulinovou pumpou. DMEV 2012; 15(2): 108-110.

5. Česká diabetologická společnost (ČDS). Registr inzulinových pump. Dostupné z WWW: <<http://www.diab.cz/registr-inzulinovych-pump>>.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Technology appraisal guidance [TA151]. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta151/chapter/2-Clinical-need-and-practice>>.

7. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. Diabet Med 2015; 32(8): 1036-1050. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12676>>.

8. Pollard DJ, Brennan A, Dixon S et al. Cost-effectiveness of insulin pumps compared with multiple daily injections both provided with structured education for adults with type 1 diabetes: a health economic analysis of the Relative Effectiveness of Pumps over Structured Education (REPOSE) randomised controlled trial. BMJ Open 2018; 8: e016766. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmjopen-2017-016766>>.

9. Škrha J, Šumník Z, Pelikánová T et al. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu. DMEV 2016; 19(4): 156-159.

10. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157(5): 336-347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>>.

11. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. Expert Opin Drug Deliv 2016; 13(3): 389-400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1115013>>.

12. [REPOSE Study Group]. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). BMJ 2017; 356: j1285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1285>>.

13. Pelikánová T, Bartoš V (eds). Praktická diabetologie. 6. ed. Maxdorf: Praha 2018. ISBN 978-80-7345-559-0.

14. Galderisi A, Schliessel E, Cengiz E. Keeping Up with the Diabetes Technology: 2016 Endocrine Society Guidelines of Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitor Management of Diabetes. Curr Diab Rep 2017; 17(11): 111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0944-6>>.

15. Stechova K, Vanis M, Tuhackova M et al. Lessons Learned from Implementing a New Testing/Educational Tool for Patients Using an Insulin Pump. Diabetes Technol Ther 2018; 20(8): 524-530. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0095>>.

16. King AB. Reassessment of insulin dosing guidelines in continuous subcutaneous insulin infusion treated type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2014; 14(6): 503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-014-0503-3>>.

17. King AB, Kuroda A, Matsuhisa M et al. A Review of Insulin-Dosing Formulas for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) for Adults with Type 1 Diabetes. Curr Diab Rep 2016; 16(9): 83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0772-0>>.

18. Gilbertson HR, Reed K, Clark S et al. An audit of the dietary intake of Australian children with type 1 diabetes. Nutr Diabetes 2018; 8(1): 10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41387-018-0021-5>>.

19. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D et al. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. Metabolism 2014; 63(2): 181-187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.002>>.

20. Deiss D, Adolfsson P, Alkemade-van Zomeren M et al. Insulin Infusion Set Use: European Perspectives and Recommendations. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(9): 517–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.07281.sf>>.

21. Joshi M, Choudhary P Multiple Daily Injections OR Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient-An Evidence-based Approach. *Curr Diab Rep* 2015; 15(10): 81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0644-z>>.

22. Tanenbaum ML, Adams RN, Hanes SJ et al. Optimal Use of Diabetes Devices: Clinician Perspectives on Barriers and Adherence to Device Use. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(3): 484–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296816688010>>.

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

✉ katerina.stechova@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 6. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

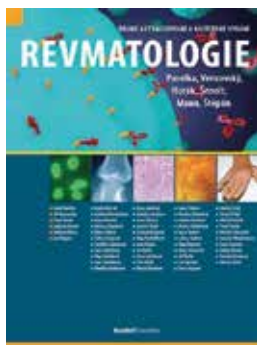
z odborné literatury

Karel Pavelka, Jiří Vencovský, Pavel Horák et al. Revmatologie

2. aktualizované a rozšířené vydání. Maxdorf: Praha 2018. 895 stran. ISBN 978-80-7345-583-5

Nakladatelství Maxdorf vydává novou knihu *Revmatologie* s podtitulem **2. aktualizované a rozšířené vydání** zkušeného autorského kolektivu K. Pavelka, J. Vencovský, P. Horák, L. Šenolt, H. Mann, J. Štěpán et al. Původní kniha *Revmatologie* vznikla v roce 2012. Od jejího vydání tedy uběhlo, v dnešní době můžeme říci „dlouhých“ 6 roků. V dynamicky se vyvíjejícím oboru, jakým je revmatologie, se v posledních letech objevila řada novinek. Nejvíce jich je samozřejmě v oblasti farmakoterapie zánětlivých revmatických onemocnění, v níž byly do praxe zavedeny zcela nové léky, jako jsou inhibitory Janusových kináz, inhibitory IL17, nové inhibitory IL6, biosimilární léky, inhibitory fosfodiesterázy 4 a další. Kromě nových léků se objevují i nové léčebné strategie, prosazují se principy časné agresivní léčby a principy léčby k cíli, tzv. treat to target. Nové strategie léčby jsou obsaženy v řadě oficiálních národních i mezinárodních doporučení k léčbě, která jsou rovněž v textu obsažena. Pro některá revmatická onemocnění byla vytvořena nová klasifikační a diagnostická kritéria.

Členění textu zůstává shodné s předchozím vydáním. V aktuálním vydání jsou nově přepracovány nebo značně rozšířeny kapitoly týkající se imunologie a imunogenetiky, inhibitorů Janusových kináz nebo kapi-



toly věnující se vzácnějším revmatickým onemocněním. Přibyly kapitoly věnující se IgG4 onemocněním, revmatickým syndromům, které vznikají při léčbě tzv. inhibitory kontrolních bodů, a rozšířena byla kapitola o artritidách při HIV infekci.

Lze očekávat, že nová publikace *Revmatologie* naváže na úspěchy předchozího vydání, které bylo mimochodem oceněno předsednictvem České lékařské společnosti J. E. Purkyně jako nejlepší odborná lékařská knižní publikace roku 2012.

Kniha je primárně určena mladým lékařům, připravujícím se na atestaci z revmatologie, ale věřím, že si své čtenáře najde i mezi zkušenými revmatology a lékaři příbuzných lékařských oborů.

Kniha *Revmatologie*, 2. aktualizované a rozšířené vydání, vychází u příležitosti životního jubilea jednoho z hlavních autorů, prof. MUDr. Jiřího Vencovského, DrSc.

doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.

✉ petr.nemec@fnusa.cz

Revmatologická ambulance II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 10. 12. 2018

Diabetické těhotenství: současné možnosti léčby

Dagmar Bartášková

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Je známým faktem, že počet žen léčených v graviditě pro nějaký typ diabetu stoupá. Důvodem je nárůst počtu žen s diabetes mellitus 1. typu, které z důvodu nových léčebných možností graviditu mohou a chtějí uskutečnit. Nárůst incidence diabetu 2. typu, vede k tomu, že stoupá rovněž počet žen s diabetem 2. typu v graviditě a žen s gestačním diabetem. Zejména ženy s pregestačně přítomným diabetem jsou vystaveny větším riziku porodnických i diabetologických komplikací. Více než polovina z nich graviditu neplánuje, užívá kontraindikovanou medicínu, nemá optimálně kompenzován diabetes. Důsledkem pak je větší procento předčasných porodů, urgentních sekcí, preeklampsie, eklampsie, vzniku či progresu již přítomných pozdních komplikací. Článek přináší náhled na současnou léčbu diabetu v graviditě a možnosti předcházení komplikacím.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – gestační diabetes mellitus – gravidita – kontinuální glukozový monitoring v graviditě – léčba diabetu v graviditě – léčba inzulinem – selfmonitoring v graviditě

Diabetes in pregnancy: current ways of treatment

Summary

It is well known, that number of diabetics pregnancies is raising. It is due to growing amount of women with type 1 and type 2 diabetes, which can easily reach the right age for pregnancy. It allows new ways of diabetes treatment, new technologies and in general better health state of this women. Displacement the pregnancy to later age, leads to gestational diabetes increasing. Especially women with pregestational diabetes are in higher risk of perinatal and diabetic complications. More than half of all pregnancies are not planned and so that often not well controlled or used inappropriate medication. Preterm deliveries, acute sectiones cesarea, eclampsia, preeclampsia or higher risk of late diabetics complications are in consequences. The article brings the current point of view to treatment diabetic pregnancies with respect to prevent all types of complications.

Key words: continuous glucose monitoring in pregnancy – diabetes mellitus type 1 – diabetes mellitus type 2 – diabetes therapy in pregnancy – gestational diabetes mellitus – gravidita – insulinotherapy – pregnancy – selfmonitoring in pregnancy

Klasifikace diabetu v graviditě

Standardně se diabetes v graviditě rozděluje do čtyř kategorií:

- pregestační diabetes
 - diabetes 1. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
 - diabetes 2. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
- gestační diabetes mellitus (GDM)
- ostatní typy diabetu (diabetes mladistvých připomínající diabetes 2. typu/Maturity-Onset Diabetes of Young – MODY)
- gestační diabetes v předchozí graviditě

Fyziologické a patofyziologické poznámky

I. trimestr

Největším rizikem I. trimestru je závažná hypoglykemie. Na riziku hypoglykemie se podílejí: nárůstající hladiny

estrogenu a progesteronu, které vedou k ukládání glykogenu, snižující se hepatální produkci glukózy a dále k vyšší periferní utilizaci glukózy. Při dlouhodobé normoglykémii je žena náchylnější k závažné hypoglykémii, protože je u ní snížena kontraregulační odpověď. Stav může být ještě potencován dobou trvání diabetu (více než 10 let), protože mizí autonomní příznaky hypoglykemie (třes, pocení, palpitace) a nastupují příznaky neuroglykopenické. Práce Nielsena et al udává, že důsledkem výše uvedeného mohou být ženy s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) v graviditě ohroženy závažnou hypoglykemií 3–5krát častěji, navíc i s rizikem úmrtí. Další otázkou je vliv hypoglykemie na vyvíjející se fetus. Výzkum na potkanech prokázal, že snížení glykemie na 50 % hladiny v mateřském těle má teratogenní následky, koncentrace glukózy nižší než 30–40 % mateřských hladin vedla k úmrtí embrya [6–8]. Rovněž riziko vzniku vývojových vad stoupá s ná-

růstem krevního cukru. V populaci je riziko vývojové vady asi 2 %, s vzestupem hladiny glykemie v období početí riziko roste až na 8–13 % [1–5].

II. a III. trimestr

Přibližně od 16. týdne produkuje placenta kortizol, prolaktin a humánní choriový gonadotropin (hCG). Narůstá inzulínová rezistence, snižuje se ukládání jaterního glykogenu, zvyšuje se hepatální produkce glukózy. Potřeba inzulínu stoupá, maxima dosahuje mezi 24.–36. týdnem gravidity. Působí-li hyperglykemie, dochází k rozvoji diabetické fetopatie. Inzulínová rezistence a hyperinzulinemie je etiologickým faktorem téměř všech projevů fetopatie. Nejčastěji pozorujeme makrosomii plodu, poporodní hypoglykemii, polycytemii, hyperbilirubinemii [4,6]. Následky dekompenzace diabetu v graviditě mohou mít negativní vliv i na další životní etapy dítěte (obezita či rozvoj DM v pozdějším věku).

Prekoncepční péče

Příprava ženy s gestacionálním diabetem na graviditu je zcela zásadní. Labilita a dekompenzace diabetu vede k řadě komplikací diabetologických či perinatologických. Riziko spontánního potratu je v běžné populaci 10–15 %, s nárůstem $HbA_{1c} > 65$ mmol/mol toto riziko stoupá až na 30 %. Pro minimalizaci možných problémů je doporučeno následující [1,4]:

- Graviditu plánovat; asi 3 měsíce před koncepcí dosáhnout normalizace glykemií. Cílové glykemie nalačno 4,5–5,5 mmol/l, postprandiálně 5,0–7,8 mmol/l. Hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $\leq 45,0$ – $50,0$ mmol/mol jsou dle IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) považovány pro graviditu za optimální.
- Stav pozdních komplikací diabetu: oční vyšetření, vyšetření renálních funkcí, znalost hodnot krevního tlaku.

- Screening tyreopatie: TSH, fT_4 , anti TPO, anti TGL. U žen s DM1T se setkáváme s přítomnou tyreopatií až u 40 % těhotenství. Neléčená tyreopatie zhoršuje kompenzaci diabetu, má nepříznivé účinky na průběh gravidity i osud novorozence.
- Screening celiakie, vyšetřit hladinu IgA (vyloučit deficit) a protilátky proti tkáňové transglutamináze v třídě IgA. Neléčená celiakie může být příčinou spontánního abortu, může zhoršovat kompenzaci diabetu.
- Zvažujeme neléčenou depresi či jiné psychické poruchy, které ovlivňují kompenzaci diabetu. Riziko představují i poruchy příjmu potravy. Zvyšují možnost hyperemesis gravidarum, předčasného porodu, omezeného růstu plodu, poporodní deprese.
- Genetické vyšetření.
- Kontrola kontraindikované medikace, nasazujeme substituci kyselinou listovou jako prevenci vývojových vad (acidum follicum 5 mg denně).

Léčba diabetu 1. a 2. typu v graviditě

Všechny pacientky s DM1T a většina žen s DM2T jsou léčeny intenzifikovaným inzulínovým režimem s nejméně 4 denními dávkami inzulínu nebo inzulínovými pumpami.

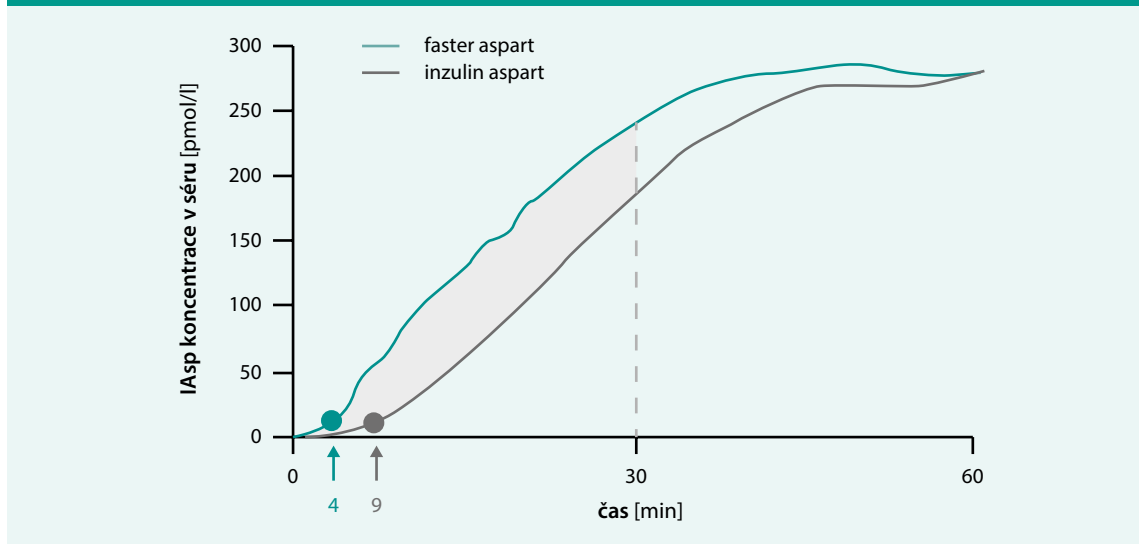
Léčba inzulínem

Druhy inzulínů pro užití v graviditě:

- krátkodobě působící humánní inzuliny (inzulin Actrapid, Humulin R, inzulín HMR)
- krátkodobá inzulínová analoga (aspart, faster aspart, lispro, glulisin)
- depotní inzuliny (inzulin Insulatard, Humulin N, NPH); dnes již výjimečně užívané
- dlouhodobá inzulínová analoga (glargin, levemir)

Nejběžnějším režimem je podávání dlouhodobého analogu 1–2krát denně a krátkodobě působící analog

Graf 1. Srovnání inzulínu aspart (Novorapid) a faster aspart (Fiasp)



3–5krát denně. Potřeba dávky inzulínu se v těhotenství mění. Pacientka obvykle potřebuje upravovat dávky inzulínu po 3–5 dnech. V I. trimestru hormonálními vlivy způsobená vyšší citlivost na inzulín vede k lehkému poklesu (obvykle asi o 10 %) potřeby inzulínu. Od 20. až 24. týdne pak výrazně roste inzulínová rezistence, která může vést až k vzestupu dávky inzulínu o 100 %. Pozor na náhlý pokles potřeby inzulínu ve III. trimestru! Může signalizovat poruchu placentární činnosti, pak indikujeme hospitalizaci a kontrolu funkce placenty [4,6].

Hlavní výhodou bolusového analoga je redukce závažných hypoglykemií, které ohrožují vývoj plodu (graf 1) [9].

Od roku 2017 je možno použít ultrarychlý bolusový inzulín (faster aspart) i pro léčbu v graviditě. Ve srovnání s klasickými krátkodobě působícími analogy má 2krát rychlejší průnik do cirkulace, 2násobnou expozici inzulínu v prvních 30 minutách, o 74 % účinnější působení inzulínu v prvních 30 minutách po podání. Tyto vlastnosti umožňují aplikaci 0–5 min před jídlem a vedou k lepší kontrole postprandiální glykemie. V případě nejistoty v příjmu sacharidů (GIT potíže) ho lze aplikovat až po jídle a dávku volit podle přijatého počtu sacharidů. V pozdějších fázích gravidity ale inzulínová rezistence nutí k předsazování i faster aspart inzulínu asi 15–30 min před jídlo [10].

Inzulínové režimy

- **preprandiálně**, tedy většinou 3krát, ale často i 4–5krát denně podaná **krátkodobě působící analoga inzulínu**; výhodou je možnost podání krátce před jídlem (10–20 min dle stupně těhotenství); lze použít u DM2T či GDM normoglykemií na lačno
- **preprandiálně podaný krátkodobě působící inzulín** (dnes již výjimečně) či inzulínový analog a dlouhodobý analog na noc; tzv. režim vícečetných denních injekcí (Multiple Dose Injections – MDI) se používá pro většinu diabetiček 1. a 2. typu
- konvenční inzulínové režimy (premixovaný inzulín 2krát denně), pro graviditu nevhodné
- **aplikace jedné injekce depotního inzulínu** na noc při vzestupu pouze ranní glykemie, výjimečně pro DM2T, často pro GDM s hyperglykemií nalačno
- **inzulínová pumpa** (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII); metaanalýzou 12 klinických studií bylo prokázáno, že léčba CSII v porovnání s terapií MDI vede k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % [17]; těhotné ženy jsou velmi motivovanou a spolupracující skupinou, mohou maximálně využít výhody, které léčba CSII nabízí; při léčbě pumpou záleží na přístupu pacienta k terapii, na tom, zda je schopen a ochoten využívat všechny možnosti, které terapie CSII poskytuje

Léčba CSII

Léčba CSII umožňuje:

- nastavit bazální a bolusové dávky inzulínu tak, aby se zamezilo kolísání glykemie, lépe umožňuje přizpůsobit fyziologickým potřebám podávání inzulínu

- užívání real time monitoringu (Real Time Continuous Glucose Monitoring – RT-CGM) vedle léčby inzulínovou pumpou informuje o aktuálních hladinách glykemie, rovněž umožňuje předvídání hladiny glykemie v blízké budoucnosti
- propojení RT-CGM s inzulínovou pumpou s možností přerušení dodávky inzulínu v případě hrožící hypoglykemie (tzv. Senzor Augmented Pump – SAP), posouvá možnosti léčby inzulínovou pumpou ještě dál: nastavením prahu pro hypoglykemie pumpa sama zastaví dodávku inzulínu, a zabrání tak vzniku hypoglykemie; po normalizaci glykemie se dodávka inzulínu opět obnoví bez nutnosti zásahu pacienta

Léčba pumpou s využitím technologií umožňuje dosažení ideální kompenzace diabetu, je navíc bezpečná, výrazně snižuje riziko závažné hypoglykemie a snižuje variabilitu glykemií [18].

Perorální antidiabetika

V průběhu posledních let dochází k revizi náhledu na léčbu perorálními antidiabetiky (PAD) v graviditě. V graviditě by neměly být užívány léky, které vedou k hyperinzulinemii plodu, která je příčinou dalších porodnických komplikací. Protože GDM a DM2T jsou charakterizovány inzulínovou rezistencí a relativně sníženou produkcí inzulínu, léčba moderními PAD, která ovlivňuje právě tyto dvě odchylky, by mohla být zajímavá.

Deriváty sulfonylurey

Glibenklamid je jediný z derivátů sulfonylurey, který je v graviditě užíván. Glibenklamid přestupuje placentární bariéru jen minimálně, asi ve 4 %. Práce, která porovnávala efekt glibenklamidu s léčbou inzulínem u žen s GDM, prokázala, že léčba glibenklamidem je spojena se zvýšeným rizikem makrosomie plodu a dále s větším výskytem neonatální hypoglykemie. V Evropě se během gravidity nepoužívá [11,15].

Metformin

Metformin (MTF) u gravidních žen s DM2T nebo GDM redukuje inzulínovou rezistenci. Prostupuje placentární bariérou, je užíván pro snížení inzulínové rezistence žen se syndromem polycystických ovarií. Metaanalýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií 1 270 pacientek ukazuje srovnatelné výsledky inzulínu a metforminu u GDM v hladinách glykemie, jeho použití se zdá výhodnější u mírnějších forem GDM, zejména s hyperglykemií nalačno. Užití MTF vede k menšímu přírůstku hmotnosti, ke snížení incidence hypertenze. Dlouhodobé sledování dětí ukazuje normální vývoj. Podávání MTF vedlo k nižšímu průměrnému gestačnímu věku při porodu [4,12,13]. Nejnovější doporučení ADA pro léčbu MTF pro rok 2019 jej ovšem nedoporučují pro léčbu v graviditě, nicméně není jednoznačně kontraindikován a konečné rozhodnutí je na domluvě lékaře a pacientky [23].

Současná **doporučení České diabetologické společnosti** (ČDS) pro léčbu metforminem v graviditě zní:

- Výhodou MTF je menší váhový přírůstek a nepřítomnost rizika hypoglykemie. Nevýhodou je menší účinnost (u více než 40 % léčených žen je nutné přidat inzulín) a nutnost pomalé titrace dávky pro riziko dyspeptických potíží. MTF přechází přes placentu a samotný či v kombinaci s inzulínem nevede ke zvýšení perinatálních komplikací ve srovnání se samotným inzulínem. Před zahájením léčby MTF je nutné pacientku informovat o rozporu současných znalostí medicíny s údaji o léku, které jsou uvedené v SPC. SPC metforminu uvádí, že během těhotenství se užívání MTF nedoporučuje a diabetes by měl být léčen inzulínem. Je proto vhodné založit do dokumentace podepsaný informovaný souhlas pacientky [22].
- Po dobu kojení pro možný přestup do mléka doporučeno MTF nepodávat.
- Použití MTF v indikovaných případech v graviditě je tedy na rozhodnutí lékaře a pacientky.

Současná praxe v ČR: Metformin je užíván pro léčbu diabetu v graviditě pro GDM a DM2T v indikovaných případech, tedy pokud je z klinického obrazu zřejmá inzulínová rezistence.

Ostatní PAD: Zatím nejsou kontrolována data o jejich vhodnosti v průběhu těhotenství, proto není léčba těmito preparáty v těhotenství doporučena [13].

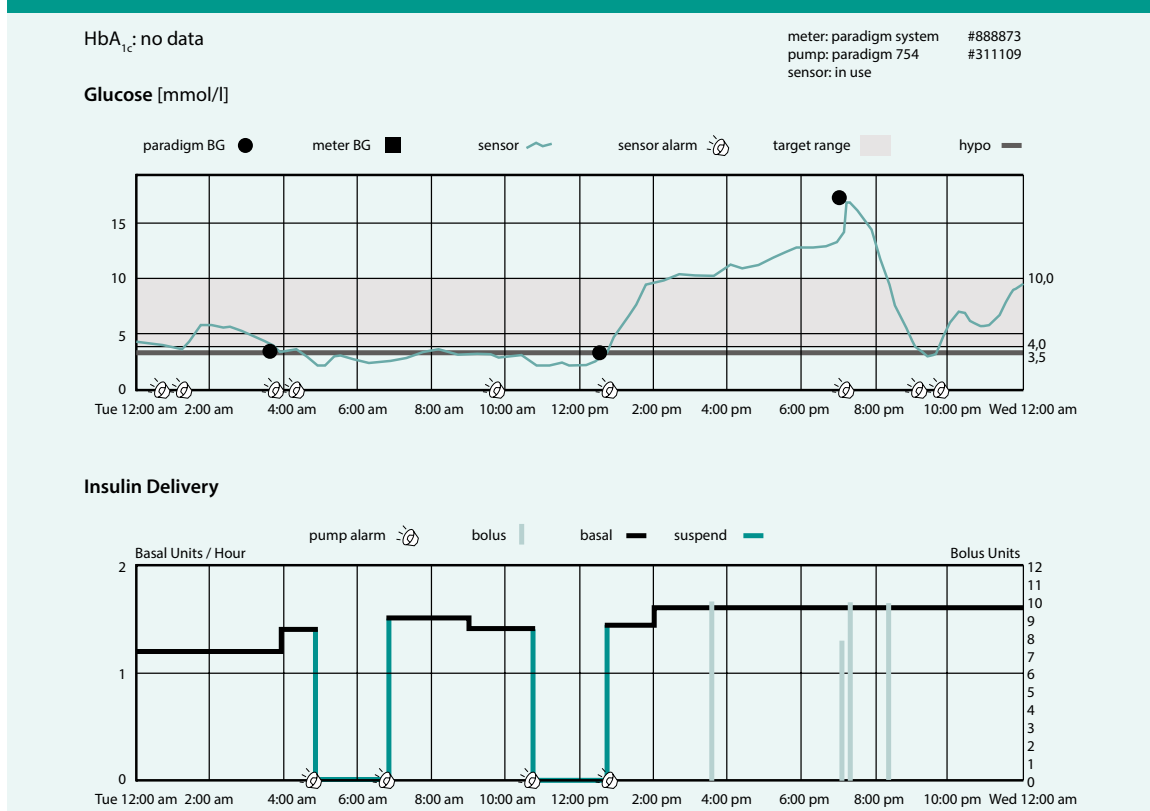
Selfmonitoring a technologie v graviditě

Cílem využití technologií je minimalizovat rizika:

- riziko opakované nebo těžké hypoglykemie, jež může vést k poškození vývoje plodu, ale může i ohrozit na životě matku
- snížit riziko vzniku diabetické fetopatie dané nárůstem glykemie ve II. a III. trimestru
- normalizovat glykemie, což je prevencí dalších komplikací gravidity (progrese pozdních komplikací diabetu, gynekologicko-porodnické komplikace)

Selfmonitoring glukometrem je doporučen denně po celou graviditu, a to 6–7krát. Cílem léčby je předcházet nežádoucím účinkům hyperglykemie u matky nebo dítěte. Cílové glykemie jsou stejné jako během prekoncepční přípravy: glykemie nalačno (před jídlem 4,0–5,5 mmol/l), postprandiálně 5,0–7,8 mmol/l. Kontinuální glukózový monitoring u zdravých gravidních žen ukazuje, že průměrná hladina postprandiálních glykemií je $6,1 \pm 0,9$ mmol/l. Postprandiální hyperglykemie jsou spíše

Graf 2. Záznam z užití inzulínové pumpy a kontinuálního monitoringu glukózy



V horní části je křivka glykemií, černé tečky znázorňují změřenou glykemie, při hypoglykemiích (znázorněno alarmem) dochází k přerušení dodávky inzulínu (znázorněno červeně v dolní části obrázku). Dolní část obrázku ukazuje křivku podávání inzulínu, modře svisle značeno podání bolusových dávek inzulínu k jídlu nebo ke korekci glykemie.

prediktorem makrosomie plodu [16,21]. Při postprandiální hyperglykemii si pacientka přidává malé dávky inzulínu po jídle a následně zvyšuje bolusové dávky preprandiálně, aby k hyperglykemii po jídle nedocházelo.

Od roku 2017 probíhá pilotní projekt zdravotních pojišťoven pro využití telemedicíny: žena je vybavena glukometrem s možností online přenosu glykemií, které jsou hodnoceny lékařem a online konzultovány. Nedochází tak k prodlení při nutnosti navyšování dávek inzulínu.

Kontinuální glukózový monitoring

Kontinuální glukózový monitoring v reálném čase (Real Time-Continuous Glucose Monitoring – RT-CGM) – metaanalýza dat porovnávající léčbu RT-CGM s klasickým self-monitoringem uzavírá, že RT-CGM převyšuje self-monitoring glykemií, protože vede ke snížení HbA_{1c}, zejména pokud byl CGM propojen s inzulínovou pumpou, jeho užívání rovněž snižuje kolísání glykemií během dne, snižuje se četnost hypoglykemií a hyperglykemií. Výraznějšího snížení HbA_{1c} bylo dosaženo, pokud pacienti užívali senzor minimálně po 60 % sledovaného období [18]. To je pro fyziologický vývoj plodu nezbytné, protože plod je ohrožen nejen chronickou hyperglykemií, ale bylo zjištěno, že např. etiologie embryopatie a fetopatie je multifaktoriální. Kromě hyperglykemie se na ní může podílet hypoglykemie, ketonurie i osmolalita [4]. RT-CGM může být užíván samostatně jako doplněk k léčbě inzulínovými pery nebo je součástí inzulínové pumpy, která při hypoglykemii sama zastavuje dodávku inzulínu (graf 2).

Zaslepený senzor iPRO2 (graf 3) je vhodný ke kontrole nastavení terapie spíše tedy v prekoncepční fázi. Pacient nevstupuje do činnosti senzoru, nevidí reálné hodnoty glykemií. Po dobu 7 dnů zaznamenává stravu, pohybovou aktivitu, dávky inzulínu a provádí 4 měření glykemie glukometrem denně. Podrobný rozbor záznamu použijeme při edukaci pacienta o úpravě dávek inzulínu, ev.

změně nastavení dávek inzulínu či inzulínového režimu (např. při nočních hypoglykemiích).

Praktické poznámky při užívání RT-CGM v graviditě

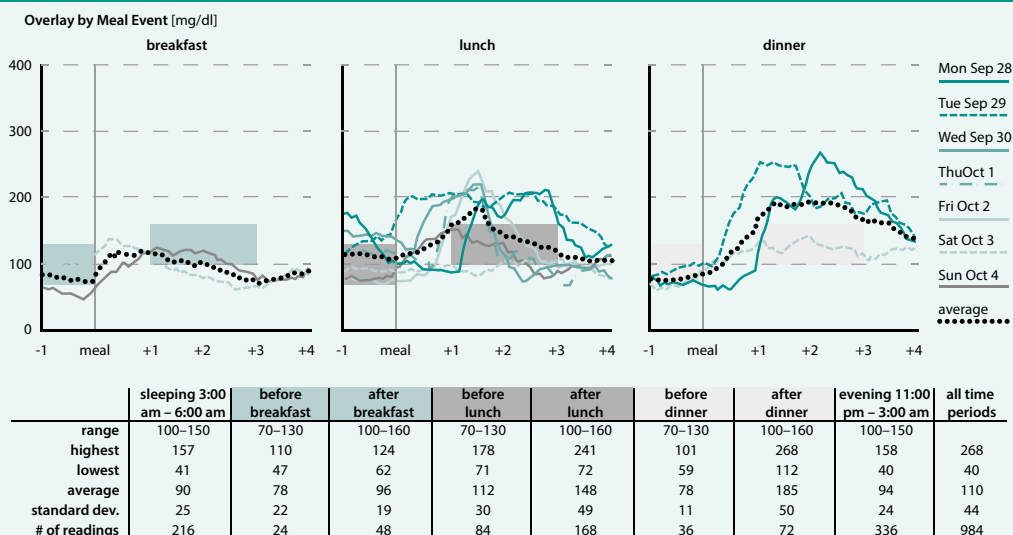
Je vhodné začít používat senzory již v prekoncepční fázi, abychom předešli kolísání glykemie při neznalosti systému. Při nesprávné kalibraci nebo nesprávném vyhodnocení trendů vzestupu či poklesu glykemie může dojít špatně zvolenou dávkou inzulínu ke značnému kolísání glykemie. Výhodou RT-CGM není znalost aktuální glykemie, ale především trend, ve kterém se hodnota glykemie pohybuje. Pomocí šipek na obrazovce je pacient informován o předpokládaném pohybu glykemie a může zareagovat dříve, než dojde k výkyvu směrem do hypoglykemie nebo hyperglykemie.

Používání RT-CGM se dnes stává pro vedení gravidity s DM1T běžnou praxí, i když jeho používání není zatím plně hrazeno ZP (zdravotní pojišťovna). Od roku 2016, při splnění určitých podmínek, (gravidita je jednou z nich) pojišťovna přispívá 75 % ceny z nákladů na nejlevnější senzor na trhu, a to do celkového počtu až 43 ks/rok. Vyšší náklady na léčbu jsou ovšem vyváženy nejen lepší kompenzací, nižším rizikem porodnických komplikací, ale i lepší kvalitou života.

Kontrola ketolátek pomocí BHB (betahydroxybutyrát) v krvi či moči na přítomnost ketolátek je nutná při interkurentním onemocnění, při vzestupu hladin glykemie > 12 mmol/l a klinických potížích. Toto doporučujeme zejména pro pacientky léčené inzulínovou pumpou, u nichž vzniká z důvodu užívání pouze krátce působících inzulínů při přerušení dodávky inzulínu riziko rozvoje diabetické ketoacidózy.

Je vhodný **samostatný monitoring krevního tlaku**, protože zejména u diabetiček 1. typu s diabetickou nefropatií je zvýšené riziko preeklampsie.

Graf 3. Vyhodnocení dat získaných ze zaslepeného systému monitoringu glykemie



Laboratorní a specializovaná vyšetření

Zde odkazujeme na řadu článků, které na toto téma byly vydány, či publikaci Dítě diabetické matky autorů Štechová et al [4].

Základním kamenem v léčbě je **dieta**. Podle hmotnosti a fyzické aktivity by měl být individualizován denní přísun sacharidů a energie. Celkový energetický příjem by měl odpovídat stupni těhotenství, hmotnosti pacientky a jejím fyzickým aktivitám. Obvykle bývá doporučována dieta s obsahem 225–325 g sacharidů na den. V zásadě se jedná o racionální stravu rozloženou do 5–6 porcí jídla (tab. 1).

Komplikace a kontraindikace gravidity

Zde také odkazují na řadu článků, které na toto téma byly vydány, či publikaci Dítě diabetické matky autorů Štechová et al [4].

Porod: Přibližně 14 dnů před koncem těhotenství je prováděna tzv. preventivní hospitalizace. Důvodem je skutečnost, že je zvýšeno riziko akutních porodnických komplikací (arytmie plodu, náhlé úmrtí plodu). Je snaha o spontánní porod, pokud se tak však nestane, obvykle se ve 38.–39. týdnu provádí indukce porodu. Císařský řez je užíván i u komplikací, které těhotenství mohou provázet, jako je např. velký plod, těžká diabetická retinopatie, preeklampsie, nepostupující porod a další (v praxi je asi 50 % všech porodů žen s pregestačním diabetem ukončováno sekci). V průběhu porodu je podáván kontinuálně inzulín společně s glukózou tak, aby se hladina glykemie pohybovala mezi 5–8 mmol/l. Provádíme frekventní monitoring glykemií pomocí glukometru nebo RT-CGM. Průměrná koncentrace glykemie 0–120 min před porodem totiž koreluje s výskytem závažné neonatální hypoglykemie [20]. Po porodu se dávka inzulínu snižuje zhruba o 30–50 %.

Laktace : U žen s DM1T se doporučuje kojení; energetický příjem se navyšuje o 300–500 kcal/den a dle potřeby se snižuje dávka inzulínu (o 10 %) pro sklon k hypoglykémii.

Diabetes mellitus 2. typu

Pro pacientky s DM2T platí stejná pravidla péče jako pro těhotné s DM1T. Vzhledem k obvykle vyššímu věku

a často neplánované graviditě jsou průběh a rizika perinatálních komplikací stejně závažná jako u DM1T. Prekoncepčně pacientky s DM2T převádíme na inzulínovou terapii, při neplánované graviditě zahajujeme léčbu inzulínem co nejdříve po potvrzení gravidity. Zde popisujeme pouze odchylky od péče o ženy s DM1T.

Dietní léčba: Pacientkám s BMI > 30 kg/m² lze doporučit mírně redukční dietu. Recentní studie naznačují, že u obezity vyššího stadia může menší váhový přírůstek v graviditě, než bylo doposud doporučováno, přispět k příznivějšímu průběhu gravidity a osudu novorozence (dokonce v individuálních případech se jednoznačně neodmítá ani možnost malého váhového úbytku). Podmínkou jsou pravidelné USG kontroly vývoje růstu plodu [4].

Gestační diabetes mellitus

Procento pacientek s GDM tvoří asi 10 % ze všech těhotných žen.

Gestační diabetes se vyšetřuje ve 2 fázích u všech těhotných žen následovně:

- co nejdříve po zjištění těhotenství, glykemie v žilní plazmě nalačno: norma je < 5,1 mmol/l; jsou-li 2 hodnoty během 1 týdne ≥ 5,1 mmol/l, je stanovena diagnóza GDM; je-li jen jedna hodnota patologická, provádí se orální glukózový toleranční test (oGTT)
- v případě negativního výsledku na počátku gravidity se dále provádí 24.–28. týden těhotenství oGTT se 75 g glukózy:

Normální hodnoty glykemií při provádění oGTT po podání 75 g glukózy:

nalačno	< 5,1 mmol/l
1 hod po zátěži	< 10,0 mmol/l
2 hod po zátěži	< 8,5 mmol/l

Test je hodnocen jako pozitivní v případě positivity jednoho výsledku.

Klinický obraz a možné komplikace gestačního diabetu

Následky dekompenzace diabetu v graviditě mohou mít negativní vliv i na pozdní životní etapy dítěte (vznik

Tab. 1. Doporučené denní rozložení sacharidů při denním příjmu 225 g

hodina	jídlo	% celkového příjmu sacharidů	sacharidy v g na jídlo
8:00	snídaně	10	25–30 g
10:30	dopoledne	5	10 g
13:00	oběd	30	60–70 g
15:00	odpoledne	10	asi 20 g
17:00	odpoledne	5	10 g
20:00	večerní jídlo	30	60–70 g
23:00	před spaním	10	asi 20 g

Výše zmíněná doporučení jsou převzata z Evropské asociace perinatální medicíny. Doporučený váhový přírůstek v graviditě je 7 kg pro ženy s nadváhou (BMI > 29) a až 18 kg pro ženy se sníženou hmotností (BMI < 19,8 kg/m²). Zastoupení sacharidů v celkovém energetickém příjmu má být 35–40 %, a to především v podobě polysacharidů; dále 20–25 % bílkovin a 35–40 % tuků.

obezity či rozvoj DM v dospělosti). GDM trvá jen krátké období, většinou vzniká mezi 26.–28. týdnem gravidity a po porodu odeznívá, proto je zapotřebí léčbu, pokud je nezbytná, zahájit včas. Glykemie u GDM jsou jen mírně zvýšeny, proto nejsou obvykle přítomny klinické známky. Pokud není GDM včas diagnostikován a léčen, může se u dítěte rozvinout tzv. diabetická fetopatie.

GDM však neohrožuje pouze plod. Neadekvátně léčený GDM může vést k předčasnému porodu, infekcím či vzestupu krevního tlaku ev. eklampsii. Na druhé straně je nutno upozornit na skutečnost, že pokud je diabetes včas podchycen a léčen, těhotenství nebývá komplikováno a probíhá stejně jako u žen, které těhotenský diabetes nemají [4].

Terapie těhotenského diabetu

Cíle léčby: O ideální doporučené hladině glykemií na lačno a postprandiálně se stále vedou diskuse. Kontinuální glukózový monitoring u zdravých gravidních žen ukazuje, že průměrná hladina postprandiálních glykemií je $6,1 \pm 0,9$ mmol/l. Cílem dnešní léčby GDM je přiblížit hladiny glykemie fyziologickým hodnotám (tab. 2).

Selfmonitoring glykemií pomocí glukometru: Doporučujeme provádění 3–4 denních profilů týdně. Profil znamená vyšetření glykemie nalačno a postprandiálně, celkem 4krát denně.

Selfmonitoring ketonurie: Malé množství ketolátek se v moči vyskytuje v průběhu hladovění. Glykemie je obvykle v normě a nejsou změny v acidobazické rovnováze. Monitoring moči na ketonurii již dnes není standardem při vedení GDM.

Laboratorní vyšetření: HbA_{1c} vždy při vstupu, moč na každé kontrole, TSH, fT_4 , anti TGL, anti TPO (doporučené hodnoty v tab. 3) na počátku gravidity.

Onemocnění štítné žlázy může ovlivnit průběh těhotenství. Je doporučeno sledování v ambulanci specialisty endokrinologa. Obvykle se ženám s léčenou hypotyreózou navyšují dávky hormonů štítné žlázy o 30 %. Dále se doporučuje podávat jód v graviditě a při kojení 100 μ g denně [4].

Léčba GDM se zahajuje dietou a selfmonitoringem glykemií. Podle výsledků se pak přistupuje k další tera-

pii. Užití CGM při vedení GDM ukazuje, že bez ohledu na typ stravy (snídaně, oběd, večeře), je nejvyšší postprandiální glykemie 90 min po jídle. Tato práce doporučuje kontrolovat hladinu glykemie po jídle v čase 90 min od zahájení stravy [16].

Dieta: viz tab. 1.

Inzulin: V případech, že glykemie opakovaně i při dodržování dietního režimu stoupá, je indikována terapie inzulinem. Inzulinový režim je vždy volen individuálně. Používají se lidské inzuliny, které se aplikují většinou 2–4krát denně. Při léčbě GDM je zásadní včasná diagnostika, a pokud je to nutné, tak včasné zahájení terapie. Nastavení inzulínové terapie až při ultrasonografickém průkazu makrosomie plodu je již známkou chybného (pozdního) zavedení inzulínu.

Léčba PAD: viz léčba diabetu 1. a 2. typu v graviditě, s. 257n.

Doporučení po porodu: Porodem ve většině případů GDM odeznívá. K vedení porodu inzulín obvykle není nutný. Po porodu terapii inzulínem ukončujeme, pokud byla během těhotenství nutná ke korekci glykemie. Po šestinedělí se provádí kontrolní oGTT. Ženy, které byly během těhotenství léčeny pro gestační diabetes, mají 20–30% pravděpodobnost, že se u nich v budoucnu vyskytne DM2T. Proto je vhodné provádět kontroly krevního cukru první 3 roky po porodu 1krát za rok.

Závěr

Díky nejnovějším způsobům léčby diabetu a zlepšeným možnostem gynekologicko-porodnického sledování dnes není problémem, aby ženy léčené pro DM1T či DM2T porodily zdravé dítě. Velmi důležité je plánování těhotenství, tak aby se minimalizovala rizika z gravidity vyplývající. Je doporučeno všechna taková těhotenství vést ve specializovaných centrech. Každá žena ve fertilním věku by měla být poučena o cílových hodnotách HbA_{1c} , které jsou doporučovány pro optimální vývoj plodu, o možnostech hormonální antikoncepce a o způsobech léčby diabetu, kterými lze normalizovat hladiny krevního cukru s možností využití všech technologií (léčba inzulínovou pumpou, RT-CGM).

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie. 4. ed. Maxdorf: Praha 2010. ISBN 978–80–7345–216–2.
2. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines, European Association of Perinatal Medicine, Prague, 2006, Working Group on Diabetes and Pregnancy.
3. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds). Diabetes Mellitus in Women: Adolescence through Pregnancy and Menopause. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: 2004. ISBN-13: 978–0781738613
4. Štechová K et al. Dítě diabetické matky. Geum: Semily 2014. ISBN 978–80–87969–06–9.
5. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Pregnancy care and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(8): 1744–1749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2265>>.
6. Van Assche FA. Diabetes and Pregnancy. European Practice in Gynaecology and Obstetrics 2004; 10: 56–92.
7. Nielelsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B et al. Hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and

Tab. 2. Cíle léčby GDM

čas testování	hladina glykemie (mmol/l)
nalačno	< 5,1–5,3
1 hod po jídle	< 7,8
2 hod po jídle	< 6,7

Tab. 3. Cílové hodnoty hormonů tyreoidy při léčbě tyreopatie v graviditě

	I. trimestr	II. trimestr	III. trimestr
TSH	0,1–2,5	0,2–3,0	0,2–3,0
fT_4	10,7–16,3	9,16–13,5	9,3–13,7

- role of metabolic control. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 9–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1066>>.
8. Smoak IW, Sadler TW. Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2): 619–624.
 9. James ML, Brendan T. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(12): 1270–1275.
 10. Heise et al. ADA 76th Scientific Sessions 2016: Pooled analysis of NN1218 trials 3887, 3888, 3889, 3891, 3921, 3978. GIR.
 11. Bertini AM, Silva JC, Taborda W et al. Pperinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005; 33(6): 519–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2005.092>>.
 12. Brown FM, Wychoff J, Rowan JA et al. Metformin in pregnancy: its time has not yet come. *Diab Care* 2006; 29(2): 485–486.
 13. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004; 3(3): 133–139.
 14. Huges RC, Rowan JA. Pregnancy in women Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 2006; 23(3): 318–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01750.x>>.
 15. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol* 2007; 27(5): 262–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211683>>.
 16. Hewapathirana NM, O'Sullivan E, Murphy HR. Role of Continuous Glucose Monitoring in the management of Diabetic Pregnancy. *Curr Diab Rep* 2013; 13(1): 34–42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-012-0337-9>.
 17. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 593–598.
 18. Štechová K et al. *Technologie v diabetologii*. Maxdorf: Praha 2016: 37–52. ISBN 978–80–7345–479–1.
 19. Stenninger E, Lindqvist A, Aman J et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring system in diabetic mothers during labour and postnatal glucose adaptation of their infants. *Diabet Med* 2008; 25(4): 450–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02416.x>>.
 20. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>>.
 21. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R et al. Continuous Glucose Monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies, a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20(7): 558–562.
 22. Doporučení České diabetologické společnosti pro léčbu diabetu metforminem v těhotenství. Dostupné z WWW: <www.diab.cz>.
 23. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S165–S172. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc19-S014>>.

MUDr. Dagmar Bartášková

✉ dagmar.bartaskova@centrum.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 13. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Primárna a sekundárna inzulínová rezistencia

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn

Inzulínová rezistencia (IR) sa definuje ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve, supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. Primárna IR vzniká dôsledkom vzácnych monogénových defektov inzulínového receptora, resp. molekúl zahrnutých do postreceptorovej kaskády inzulínového signálu. Sekundárna IR vzniká najmä dôsledkom metabolických alebo hormonálnych zmien, najčastejšie pri viscerálnej obezite multifaktoriálnou postreceptorovou inhibíciou inzulínového signálu a spája sa s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Vyskytuje sa aj pri endokrinopatiách s nadprodukciou kontraregulačných hormónov inzulínu (kortizol, rastový hormón, katecholamíny) a užívaní niektorých liekov (hlavne steroidy a imunosupresíva). V praxi sa zvyčajne diagnostikuje pomocou glykemických parametrov, potvrdzujúcich prítomnosť prediabetických stavov alebo DM2T. V prevencii DM2T je najdôležitejší zdravý životný štýl a fyzická aktivita, spojená s poklesom telesnej hmotnosti. Metformín je jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podľa aktuálnych medzinárodných algoritmov podávať pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2T, hlavne pri obezite s BMI > 35 kg/m², veku do 60 rokov a u žien s gestačným DM v anamnéze.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – endokrinopatie – inzulínová rezistencia – metabolický syndróm – monogénový defekt inzulínového receptora – steroidná liečba

Primary and secondary insulin resistance

Summary

Insulin resistance (IR) is defined as insufficient insulin metabolic effect in target tissues, including glucose utilisation in skeletal muscle, suppression of hepatic glucose production and suppression of lipolysis in fat tissue. Primary IR originates as consequence of rare monogenetic defects of insulin receptor or molecules includes to post-receptor insulin signal cascade. Secondary IR originates mainly as a result of metabolic or hormonal changes, most commonly in visceral obesity by multifactorial postreceptor inhibition of insulin signal and it is associated with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. It is also present in endocrinopathies with overproduction of contraregulatory insulin hormones (cortisol, growth hormone, catecholamines) and using of some drugs (mainly steroids, immunosuppressive treatment). In practice IR is usually diagnosed by glycemic parameters with confirmation of prediabetic states and type 2 diabetes mellitus. The healthy life style and physical activity associated with weight loss are the most important for type 2 diabetes prevention. According to actual international guidelines metformin is only antidiabetic drug which is possible to use in prediabetic states with high risk of type 2 diabetes development, mainly in obese subjects with BMI > 35 kg/m², age under 60 years and in women with history of gestational diabetes.

Key words: endocrinopathies – insulin resistance – metabolic syndrome – monogenic defect of insulin receptor – steroid treatment – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Inzulínová rezistencia (IR) sa definuje ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa hlavne utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve, supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. IR v menšej miere vyskytuje aj v nemetabolických tkanivách, ako je cievnny a imunitný systém (endotel, hladká svalovina ciev, trombocyty, leukocyty). Sprevdzaná je kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI). IR sa vyskytuje asi u 10 % európskej populácie bez akýchkoľvek klinických prejavov, fyziologicky je prí-

tomná v puberte a počas gravidity a jej stupeň sa zvyšuje s vekom. Je adaptačným fenoménom a prechodne sa zjavuje počas stresovej reakcie, traumy a septických stavov [1].

Etiopatogenetická klasifikácia inzulínovej rezistencie

Primárna inzulínová rezistencia

Primárna IR je vrodená a vzniká dôsledkom vzácnych monogénových defektov inzulínového receptora, resp.

molekúl zahrnutých do postreceptorovej kaskády inzulínového signálu.

Monogénové formy receptorovej inzulínovej rezistencie vznikajú hlavne na úrovni genetickej mutácie postihujúcej receptor pre inzulín, ktoré sa podľa stupňa závažnosti IR prejavujú ako leprechaunizmus, Rabsonov-Mendenhallov syndróm alebo tzv. Kahnov typ A. IR okrem porúch v oblasti metabolizmu glukózy sa vyznačuje hyperandrogénnym stavom a kožnými prejavmi lézií s hyperpigmentáciou a hyperkeratózou v axilách, kubitálnych a popliteálnych jamkách (acanthosis nigricans), ktoré vznikajú účinkom HI [1,2].

- **Leprechaunizmus (Donahueov syndróm)** je najzávažnejšou formou vrodenej IR v dôsledku genetickej mutácie extracelulárnej časti inzulínového receptora zodpovednej za väzbu inzulínu. Objavuje sa hneď po narodení a vyznačuje sa predčasnou mortalitou, postihnutí umierajú väčšinou do 1 roka života. Prejavuje sa výraznou HI s hypoglykémiami nalačno a postprandiálnou hyperglykémiou, acanthosis nigricans a hyperandrogénnym stavom u dievčat (včasný hirzutizmus, hypertrofia klitorisu), u chlapcov zväčšením penisu. Charakteristicky dochádza k retardácii rastu, lipoatrofii a rôznym dysmorfickým zmenám, ako sú globulárne oči, veľké uši či mikrognatia. Postihnutí je aj vývoj vnútorných orgánov (pľúca, obličky).
- **Rabsonov-Mendenhallov syndróm** je v porovnaní s leprechaunizmom miernejšou formou vrodenej formy IR, ktorá vzniká v dôsledku mutácie intracelulárnej časti receptora pre inzulín. Klinicky sa prejavuje už v detstve progresívnou hyperglykémiou s prípadným rozvojom ketoacidózy, acanthosis nigricans a ďalšími somatickými anomáliami, zahŕňajúcimi pineálnu hyperpláziu a dentálnu dyspláziu. Následkom chronickej hyperglykémie vznikajú mikrovaskulárne komplikácie a postihnutí zvyčajne prežívajú len do 15. roka života.
- **Typ A** je najmiernejšou formou vrodenej IR, ktorá sa obyčajne prejaví u chudých dievčat až v adolescencii ako porušená glukózová tolerancia až diabetes mellitus 2. typu (DM2T), acanthosis nigricans a ovariálnym hyperandrogénnym stavom spojeným so syndrómom polycystických ovárií.

Sekundárna inzulínová rezistencia

Sekundárna IR vzniká najmä dôsledkom metabolických alebo hormonálnych zmien, najčastejšie pri viscerálnej obezite multifaktoriálnou postreceptorovou inhibíciou inzulínového signálu a spája sa s metabolickým syndrómom a DM2T. Vyskytuje sa aj pri endokrinopatiách s nadprodukciou kontraregulačných hormónov inzulínu (kortizol, rastový hormón, katecholamíny) a užívaní niektorých liekov (hlavne steroidy a imunosupresíva).

IR pri metabolickom syndróme a DM2T

IR najčastejšie, vo viac ako 90 %, vzniká multifaktoriálnou inhibíciou inzulínového metabolického signálu na postreceptorovej úrovni v súvislosti s centrálnou obezitou. IR spolu s dysfunkciou B-buniek sú najvýznamnej-

šími rizikovými faktormi vzniku prediabetických stavov a DM2T, asociovaných s ďalšími komponentmi metabolického syndrómu (MS), resp. syndrómu inzulínovej rezistencie. MS sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s IR (hraničná glykémia/ Impaired Fasting Glycemia – IFG; porušená glukózová tolerancia/ Impaired Glucose Tolerance – IGT; hranične zvýšený glykovaný hemoglobín HbA_{1c}), centrálnaj obezity, aterogénnej dyslipidémie spojenjej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou densitou (HDL), artériovej hypertenzie a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku DM2T a kardiovaskulárnych (KV) chorôb [1,2].

Inzulínový metabolický signál sa spúšťa po naviazaní inzulínu na receptor a v prípade IR je blokovaný na úrovni tzv. PI3K/Akt/mTOR signálnej kaskády [1,3].

IRS 1–4 (insulín receptor substrat) sa viaže na tyrozínkinázovú doménu intracelulárnej časti receptora po jej aktivácii a jej účinkom je fosforylovaný, čím sa umožní väzba ďalších proteínov zahrnutých do inzulínového metabolického signálu. Na tejto úrovni je účinok inzulínu oslabený vplyvom polymorfizmov génov pre IRS1 a IRS2 alebo serínovou fosforyláciou účinkom kináz, aktivovaných zápalovými cytokínmi a voľnými mastnými kyselinami (VMK).

PI3K (fosfoinozítid-3-kináza), zložená z dvoch podjednotiek p85/p110, sa aktivuje väzbou na IRS a generáciou fosfoinozitol-3,4-bisfosfátu (PIP2) a fosfoinozitol-3,4,5-trisfosfátu (PIP3) z fosfolipidov bunkovej membrány následne aktivuje PI3K-dependentnú kinázu, nazývanú PDK1 (fosfoinozítid-dependentná kináza).

PKB (proteínkináza B, alternatívne označená AKT) je spolu s atypickými formami PKC (proteínkinázy C) aktivovaná priamo PDK1 a následne stimuluje utilizáciu glukózy (translokácia glukózového transportéru GLUT4) a syntézu glykogénu (inhibíciou GSK3 – kinázy glykogénsyntázy, zodpovednej za inhibíciu tvorby glykogénu). Aktiváciou mitogénmi aktivovanej proteínovej kinázy p38MAPK a moduláciou transkripciu regulujúceho proteínu FOXO1 (Forkhead protein family 1) inhibuje transkripciu génov pre kľúčové enzýmy glukoneogenézy, vrátane fosfoenolpyruvátkarboxykinázy. Cestou aktivácie fosfodiesteráz (PDE) sa uplatňuje antilipolytický účinok inzulínu. Aktiváciou rôznych ďalších transkripčných faktorov (mTOR, p70S6K, eIF4E, eIF2B, FOXO1a a pod) sa zvyšuje syntéza proteínov v kostrovom svalstve.

IR sa pri obezite uplatňuje v hlavných metabolických tkanivách – kostrovom svalstve, pečeni a tukovom tkanive. Pôsobenie inzulínu pri IR je blokované selektívne a nepostihuje všetky účinky inzulínu. Charakteristicky sa IR uplatňuje v oblasti utilizácie glukózy v kostrovom svalstve, supresie produkcie glukózy v pečeni a supresie lipolýzy v tukovom tkanive [1,4].

IR v oblasti utilizácie glukózy v kostrovom svalstve

Inzulín v kostrovom svalstve stimuluje vychytávanie glukózy s jej následnou fosforyláciou a oxidáciou po vstupe do buniek, resp. využitím na syntézu glykogénu ako zásobárni rýchlo dostupnej energie pre sval. Zároveň inhi-

buje glykogenolýzu. Inzulín zodpovedá za 70–90 % inzulínindependentného odsunu glukózy z plazmy. Pri IR dochádza k zníženej využitiu glukózy, blokuje sa jej intracelulárna metabolizácia a syntéza glykogénu. Tento mechanizmus zodpovedá najmä za hyperglykémii v postprandiálnom období a je základným patofyziologickým mechanizmom vzniku izolovanej IGT a jeden z hlavných faktorov vzniku DM2T [1].

IR v oblasti produkcie glukózy v pečeni

Pečeň je hlavným producentom glukózy počas hladovania a inzulín zodpovedá za inhibíciu glukoneogenézy a glykogenolýzy v postprandiálnom období. Pri IR sa dôsledkom nedostatočnej supresie glukoneogenézy a glykogenolýzy zvyšuje produkcia glukózy v pečeni a zvyšuje sa glykémia nalačno. Tento mechanizmus zodpovedá za vznik izolovanej IFG [1,4].

IR v tukovom tkanive

Inzulín v tukovom tkanive stimuluje vychytávanie glukózy a triacylglycerolov, a tak podporuje lipogénu. Zároveň inhibíciou hormónsensitívnej lipázy tlmí lipolýzu. IR v tukovom tkanive sa prejaví najmä zvýšenou lipolýzou s následným zvýšením voľných mastných kyselín (VMK) v cirkulácii, ktoré sa podieľajú na IR v ďalších metabolických tkanivách (kostrový sval, pečeň). Znížené vychytávanie TAG v tukovom tkanive vedie k ich zvýšenej akumulácii v tzv. ektopických tukových tkanivách – kostrovom svalstve a pečeni, čo sa významne prispieva k IR v týchto tkanivách [1].

Na indukciu postreceptorového typu IR sa podieľa predovšetkým zvýšená adipozita. Vplyv viscerálnej obezity na vznik IR sa pôvodne vysvetľoval lipotoxickým účinkom zvýšenej hladiny VMK na využitiu glukózy v kostrovom svalstve prostredníctvom mechanizmu Randleho cyklu. Tento názor sa v nedávnej minulosti čiastočne revidoval, pretože na rozdiel od pôvodnej kompetenčnej teórie oxidačného metabolizmu glukózy a mastných kyselín, získanej na základe experimentov ex vivo s perfundovanými orgánmi experimentálnych zvierat, sa u človeka in vivo uplatňuje skôr mechanizmus postihujúci včasné štádiá metabolizmu glukózy po jej vstupe do bunky. Význam má hlavne vnútrobunková akumulácia TAG s následnou aktiváciou PKC ϵ a PKC θ , ktoré pôsobia inhibične na vychytávanie glukózy [1].

Pri IR súvisiacej s obezitou dochádza k dysregulácii celej adipokínovej signálnej siete. Tukové tkanivo je aktívny endokrinný orgán, ktorý produkuje veľké množstvo hormónov (adipokínov) a cytokínov, ktoré regulujú energetický metabolizmus a imunitný stav organizmu. Na navodení IR sa môže uplatniť „ektopický“ akumulovaný tuk v kostrovom svalstve a v pečeni, v ktorej sa najskôr uplatňuje parakrinný účinok zápalových cytokínov typu nádory nekrotizujúceho faktora α (TNF α), produkovaných tukovým tkanivom. Endokrinne sa môže týmto spôsobom za určitých okolností uplatniť aj zvýšená produkcia interleukínu 6 (IL6) v tukovom tkanive. IR zvyšujú aj ďalšie adipokíny s prozápalovým účinkom, ako sú re-

zistín, retinol viažuci proteín 4, adipocytárny proteín viažuci mastné kyseliny (Adipocyte Fatty Acid Binding Protein – AFABP) a tzv. WISP1 (Wnt1-Inducible Signaling Pathway Protein 1). Naopak inzulínovú senzitivitu zvyšujú adipokíny s protizápalovým účinkom, ako adiponektín, vaspín, omentín 1, apelin a adipolín, ale aj skôr zápalovo pôsobiaci leptín a visfatín. Význam jednotlivých adipokínov pri navodení IR súvisiacej s obezitou a DM2T je stále predmetom vedeckého skúmania [5].

Endokrinopatie spojené s IR

IR spolu s prediabetickými poruchami metabolizmu glukózy a DM2T sa vyskytuje pri endokrinopatiách s nadprodukciou kontraregulačných hormónov inzulínu, ako sú glukokortikoidy (GK) pri Cushingovom syndróme, rastový hormón (Growth Hormone – GH) pri akromegálii a catecholamíny pri feochromocytóme.

Cushingov syndróm

U chorých s Cushingovým syndrómom s nadprodukciou GK dochádza k vzniku viscerálnej obezity, spojenej s ďalšími komponentmi MS, ako sú IGT a DM u 70 %, z toho DM u 20–50 %; AH u 85 % a aterogénna dyslipidémia. Poruchy metabolizmu glukózy vznikajú predovšetkým účinkom GK na kostrový sval, pečeň, tukové tkanivo a B-bunky pankreasu [6–10].

▪ **Účinok GK v kostrovom svalstve.** Nadprodukcia GK sa spája s rozvojom IR a inhibíciou vychytávania glukózy v kostrovom svalstve. Účinok GK priamo ovplyvňuje postreceptorovú signalizačnú kaskádu účinku inzulínu po jeho väzbe na inzulínový receptor. Experimentálne štúdie na bunkových líniách in vitro, zvieracích modeloch a zdravých dobrovoľníkoch in vivo potvrdili, že podanie GK (dexametazón) sa spája so zníženou fosforyláciou, a tým aktiváciou kľúčových proteínov inzulínovej signálnej kaskády, ako sú IRS1, PI3K a PKB/AKT. Dôsledkom toho dochádza k zníženiu presunu glukózového transportéru GLUT4 na povrch bunky s následnou redukciou vychytávania glukózy. Zároveň sa znižuje fosforylácia a aktivácia kinázy glykogén syntázy (GSK-3) s následným znížením syntézy glykogénu. GK navodzujú IR aj nepriamo indukciou lipolýzy s uvoľnením VMK, ktoré cestou Randleho cyklu a ovplyvnením postreceptorovej inzulínovej signálnej kaskády znižujú vychytávanie glukózy. Podobne vplyvajú aj aminokyseliny (AK) uvoľnené pri zvýšení proteolýzy indukovanej GK [6–10].

▪ **Účinok GK v pečeni.** GK zvyšujú produkciu glukózy v pečeni dôsledkom stimulácie glukoneogenézy priamou aktiváciou génov pre enzýmy potrebné pre glukoneogénu. Stimuláciou lipolýzy a proteolýzy sa zároveň zvyšujú substráty (VMK, AK) potrebné pre glukoneogénu a potenciáciou účinku glukagónu sa zvyšuje produkcia glukózy. Nepriamo pôsobia navodením IR, pričom sa antagonizuje metabolický účinok inzulínu, ktorý je hlavným hormónom zodpovedným za supresiu endogénnej produkcie glukózy a tvorbu glykogénových zásob v pečeni [6–10].

- **Účinek GK na tukové tkanivo.** Nadprodukcia GK vedie ku akumulácii viscerálneho tukového tkaniva so vznikom obezity centrálného typu a rozvojom MS, vrátane poruchy glukózového metabolizmu. GK majú významnú úlohu v regulácii diferenciácie a metabolizmu adipocytov. Priamo stimulujú diferenciáciu preadipocytov na adipocyty, pričom preferenčne pôsobia na adipocyty viscerálneho tukového tkaniva, a tým spôsobujú akumuláciu centrálného tuku. Modulujú aj syntézu adipokínov a podieľajú sa navodení IR v tukovom tkanive [6–10].
- **Účinek GK na B-bunky pankreasu.** GK majú inhibičný účinok na sekréciu inzulínu v B-bunkách Langerhansových ostrovčekov pankreasu a pri dlhšej expozícii môžu zapríčiniť dysfunkciu až apoptózu B-buniek, čo významne vplyva na progresiu prediabetického stavu do DM, hlavne u predisponovaných jedincov. Experimentálne štúdie na bunkových kultúrach in vitro a zvieracích modeloch in vivo potvrdili, že GK znižujú sekréciu inzulínu na niekoľkých úrovniach. Znižujú vychytávanie a užitúciu glukózy stimulujúcej sekréciu inzulínu, pretože redukujú expresiu glukózového transportéru GLUT2, ako aj expresiu glukokinázy, enzýmu zodpovedného za iniciáciu oxidácie glukózy a aktiváciu energetického metabolizmu esenciálneho pre vlastný sekrečný proces. GK aktiváciu glukokortikoidmi indukovanej kinázy (SGK-1) zvyšujú expresiu draslíkových kanálov, a tým modulujú aj hladinu vnútrobunkového vápnika, čím ovplyvňujú exocytózu granúl obsahujúcich inzulín [6–10].

Akromegália

U chorých s akromegáliou s nadprodukciami GH sa DM vyskytuje asi v 10–20 % a IGT až v 50–60 % prípadov. Bol dokázaný vzťah vzniku DM k veku pacienta, trvaniu a závažnosti ochorenia, vrátane excesívnej hladine GH. Pacienti s akromegáliou a DM v porovnaní s pacientmi bez DM sú starší, majú vyšší BMI a vyššiu prevalenciu AH, ako aj dlhšie trvanie akromegálie. Vznik DM je častejší u predisponovaných chorých s pozitívnou rodinnou anamnézou. Patogenetickým podkladom vzniku IGT a DM pri akromegálii je najmä IR vyvolaná periférnym účinkom GH [6,11,12].

- **Účinek GH v pečeni.** GH v pečeni vyvoláva IR s následným zvýšením produkcie glukózy dôsledkom stimulácie glukoneogenézy a glykogenolýzy. Indukuje aj vychytávanie TAG stimuláciou expresie lipoproteínovej lipázy (LPL) a/alebo hepatálnej lipázy, čím sa v pečeni zvyšuje lipogenéza a inhibuje lipolýza. Na druhej strane GH v pečeni stimuluje tvorbu inzulínu podobného rastového faktora 1 (Insulin-like Growth Factor 1 – IGF1) so stimulačným účinkom na celotelovú inzulínovú senzitivitu, hlavne účinkom na IGF1-receptory v kostrovom svalstve. Avšak u chorých s akromegáliou zvýšené hladiny IGF1 nestačia kompenzovať IR navodenú nadbytkom GH [6,11,12].
- **Účinek GH v kostrovom svalstve.** GH v kostrovom svalstve vyvoláva IR spojenú so zníženým periférnym

vychytávaním a oxidáciou glukózy, zároveň inhibuje aktivitu svalovej glykogénsyntázy [6,11,12].

- **Účinek GH v tukovom tkanive.** Medzi hlavné metabolické účinky GH patrí stimulácia lipolýzy v tukovom tkanive a uvoľnenie VMK, ktoré sa potom podieľajú na vyvolaní IR v periférnych tkanivách, vrátane pečene a kostrového svalstva. GH v tukovom tkanive vyvoláva IR, pričom dochádza k zníženiu expresie GLUT1 a zníženému vychytávaniu glukózy [6,11,12].
- **Liečba analógmi somatostatínu.** Na vznik DM u chorých s akromegáliou by sa mohla podieľať aj liečba analógmi somatostatínu s inhibičným vplyvom na sekréciu inzulínu v B-bunkách, ale názory na ich nepriaznivý vplyv na glykemickú kompenzáciu DM sú kontroverzné. Na jednej strane môžu zhoršovať sekréciu inzulínu v B-bunkách, a mať tak nepriaznivý vplyv na kompenzáciu DM, ale na druhej strane inhibične vplyvajú na nadbytok GH, zodpovedného za vyvolanie IR pri akromegálii. Po dlhšom 5-ročnom podávaní somatostatínových analógov došlo k zlepšeniu IR (pokles indexu HOMA-IR), ako aj k zníženiu sekrécie inzulínu (pokles indexu HOMA-B), ale prevalencia DM v skupine liečených sa nezmenila. Vysokodávkovaná liečba v porovnaní so štandardnou dávkou mala iba malý vplyv na parametre glukózového metabolizmu. Po ročnej liečbe oktreotidom a lanreotidom takisto došlo ku zlepšeniu IR, pričom zhoršenie IGT súviselo skôr s kontrolou základného ochorenia a hladinou GH, pričom diabetogénne viac pôsobil oktreotid [13].

Feochromocytóm

U 20–25 % chorých s feochromocytómom sa diagnostikuje DM podobný 2. typu a u ďalších 50–80 % IGT. Hlavným patogenetickým mechanizmom vzniku porúch glukoregulácie pri nadprodukcii katecholamínov je inhibícia sekrécie inzulínu, prostredníctvom α_2 -adrenergných receptorov na B-bunkách pankreasu, pri súčasne zvýšenej endogénnej produkcii glukózy v pečeni (najprv zvýšená svalová glykogenolýza, v ďalšej fáze aktivácia glukoneogenézy) dôsledkom IR. Stimuláciou lipolýzy je zaistené dostatočné množstvo prekurzorov pre glukoneogenézu. Užitúcia glukózy v periférnych tkanivách je následkom katecholamínov znížená dôsledkom inhibičného vplyvu adrenalínu na účinok inzulínu, sprostredkovaného β_2 -adrenergnými mechanizmami [6,12,14].

Polieková IR

S navodením IR a vznikom DM sa v praxi najčastejšie stretávame pri dlhodobej liečbe steroidmi. Na vzniku DM sa môžu podieľať aj iné imunosupresíva, najmä po transplantácii orgánov, preto novšie štandardy Americkej diabetologickej asociácie (ADA) zaradili potransplantačný DM (PTDM) ako novú samostatnú podjednotku medzi špecifické typy DM.

- **IR vyvolaná steroidmi.** Podobne ako nadprodukcia GK pri Cushingovom syndróme aj dlhodobá liečba GK sa spája s navodením IR a vznikom poruchy metabolizmu glukózy. GK indukovaná hyperglykémia a tzv.

steroidný DM sa často vyskytujú u pacientov liečených GK bez prechádzajúceho DM. Prevalencia „steroidného diabetu“ sa udáva u 14–28 % liečených GK, niektorí uvádzajú až 46 % výskyt. U 9 % pacientov s reumatoidnou artritídou vznikne DM do 2 rokov po začatí liečby GK. 50 % pacientov s obličkovými chorobami dostávajúcich prednizón v dávke 10 mg/deň má známky DM alebo IGT 10 týždňov po začatí liečby. Relatívne riziko (RR) vzniku DM pri liečbe GK je v rozmedzí 1,5–2,5. Vznik DM pri liečbe GK závisí od doby trvania liečby a celkovej dávky GK. RR vzniku DM vzrastá so zvýšením dennej dávky GK a RR je 1,8 pre hydrokortizónovú ekvivalentnú dávku do 50 mg, 3,0 pre dávku 40–79 mg/deň, 5,8 pre dávku 80–119 mg/deň a 10,3 pre dávku viac ako 120 mg/deň. Riziko steroidného DM vzrastá s vekom a vyšším BMI. U 33–80 % chorých so steroidným DM býva pozitívna rodinná anamnéza na výskyt DM [6,14].

- **Potransplantačná IR a DM.** Hyperglykémia sa vyskytuje veľmi často v potransplantačnom diabetes mellitus (PTDM) období, až u 90 % pacientov v prvých týždňoch po transplantácii obličky. Väčšinou ide o stresovú alebo steroidmi indukovanú hyperglykémiu. Rizikovými faktormi PTDM sú rizikové faktory diabetu (vek, pozitívna rodinná anamnéza, obezita a pod.) a špecifické potrasplantačné riziká, najmä spôsob imunosupresívnej liečby. Imunosupresívna liečba je významnou príčinou vzniku PTDM, ale jej benefit na zníženie rejekcie transplantovaných orgánov prevyšuje nad jej diabetogénnym rizikom. Potransplantačná hyperglykémia je rizikovým faktorom následného PTDM, ktorý sa spája s vyšším stupňom reekcie štepu, infekcie a potrebou rehospitalizácie [16,17].

Diagnostika inzulínovej rezistencie

Prítomnosť IR sa najčastejšie stanovuje na základe zistenia poruchy metabolizmu glukózy spojenej s IR (IFG, IGT, resp. DM2T), hlavne ak sú prítomné ďalšie komponenty MS (centrálna obezita, dyslipidémia, artériová hypertenzia). Orientačne sa však môže prítomnosť IR posúdiť pomocou indexov, ktoré využívajú hodnoty výsledkov glykémie a inzulínémie nalačno [1,18].

- Hladina inzulínu nalačno** alebo počas orálneho glukózotolerančného testu (oGTT) sa využívala v populačných štúdiách ako nepriamy ukazovateľ IR, pretože býva spojená s kompenzačnou HI. Zodpovedá však iba za 40 % variability IR, preto pri posudzovaní na individuálnej úrovni sa dá prítomnosť IR iba predpokladať, ale nie dokázať. Nie sú určené ani presné hraničné hodnoty a pre prítomnosť IR by mohla svedčiť HI nalačno > 16–18 IU/l (podľa niektorých autorov už > 12 IU/l) alebo HI po 2 hod (resp. počas ktorejkoľvek hodiny) > 80–90 IU/l [1].
- HOMA-IR** (HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) je definovaný výpočtom $IRI_0 \times G_0 / 22,5$, pričom sa vypočítava z hodnôt inzulínémie v IU/l (IRI_0) a glykémie v mmol/l nalačno (G_0). V epidemiologických štúdiách, kde sa najviac využíva, stačí použiť

jednu bazálnu vzorku nalačno, pri individuálnom posudzovaní je presnejšie použiť priemernú hodnotu z 3 vzoriek nalačno odobratých v 5-minútových intervaloch. HOMA-IR, podobne ako všetky indexy založené na výsledkoch glykémie nalačno, odráža predovšetkým IR v oblasti pečene. Jeho výsledky významne korelujú s periférnou IR v kostrovom svalstve, stanovenou klampovou metódou približne v 70 %, ale nemusia byť zhodné v prípade diskordancie medzi periférnou a hepatálnou IR, ako napr. pri izolovanej forme IFG. Výsledky indexu sú výrazne ovplyvnené poruchou sekrécie inzulínu pri rozvoji DM2T. Nie je stanovená presná hraničná hodnota, ale pre IR u dospelých svedčí hodnota > 2,3–2,5, pre deti a adolescentov sa udávajú hraničné hodnoty vyššie (3,2–4).

Variantom HOMA-IR indexu s rovnakými obmedzeniami je index **QUICKI** (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), ktorý sa vypočíta podľa vzorca $1 / \log(IRI_0 + G_0)$. Z hodnôt glykémie a inzulínémie nalačno sa vypočíta aj index posudzujúci sekrečnú kapacitu B-buniek ako $HOMA\%B = (20 \times IRI_0) / (G_0 - 3,5)$. Pri použití oGTT boli navrhnuté viaceré zložitejšie indexy (Belfioreov, Matsudov, Cederholmov, Guttov, Avignonov a Stumvoll index), ktoré sa využívajú predovšetkým pri experimentálnych štúdiách [18].

- Klampové metódy.** IR sa dá presne stanoviť pomocou klampových („zámkových“) metód, ktoré umožňujú navodiť a dlhodobo udržať požadovanú hladinu glykémie in vivo pomocou infúzií glukózy a inzulínu. Pri hodnotení IR sa používajú hyperinzulinemický euglykemický klamp (HEC) a hyperinzulinemický hyperglykemický klamp (HHC).

Cieľom HEC je pomocou konštantnej infúzie inzulínu dosiahnuť jeho určitú plazmatickú koncentráciu. Ak by sme pacientovi infundovali len inzulín, čoskoro by jeho hladina glykémie klesla na hypoglykemické hodnoty. Z toho dôvodu udržiavame euglykémiu pomocou variabilnej infúzie glukózy, keď cieľová hladina glykémie sa pohybuje v normoglykemických hodnotách.

Cieľom HHC je akútne zvýšiť koncentráciu plazmatickej glukózy na stanovené fixné hyperglykemické platô (napr. 10 mmol/l) a udržať túto glykémiu pomocou kontinuálnej infúzie glukózy počas 3 hod.

Najčastejšie sa pod hodnotou inzulínovej senzitivity (IS) počas klampov rozumie rýchlosť infúzie glukózy (Ginf) alebo rýchlosť utilizácie glukózy (Rd). Počas podmienok stáleho stavu (steady state) množstvo glukózy podávané pacientovi prostredníctvom infúzie sa musí rovnať množstvu glukózy, ktorá je translokovaná z glukózového priestoru organizmu (t. j. glukóze metabolizovanej, utilizovanej), za predpokladu, že endogénna produkcia glukózy je úplne inhibovaná (infúzia inzulínu). DeFronzo označil hodnotu IS počas klampu M a koriguje sa buď k telesnej hmotnosti, alebo k povrchu tela a počas HHC o straty glukózy močom (približne 0,2 mg/kg/min). Klampové metódy sú síce považované za zlatý štandard stanovenia IR, ale podobne ako minimálny

model počas i. v. GTT nie sú pre bežnú prax dostupné [1,18,19].

d) Glykemické parametre. V praxi sa najčastejšie prítomnosť IR stanovuje nepriamo dôkazom prediabetických stavov, resp. DM2T pomocou glykemických parametrov – glykémie nalačno, 2 hod glykémie pri oGTT, glykovaného HbA_{1c}, resp. ďalších komponentov MS.

▫ **Hraničná glykémia nalačno (IFG)** – Izolovaná IFG je definovaná podľa ADA kritérií ako glykémia nalačno v rozmedzí 5,6–6,9 mmol/l s normálnou glykémiou po 2 hod oGTT [20]. Charakterizovaná je IR v oblasti pečene a stacionárnou dysfunkciou B-buniek pankreasu dôsledkom zníženia ich masy, prejavujúcou sa poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu. Vyskytuje sa hlavne u európskych mužov a na jej výskyt má významný vplyv genetická predispozícia (vrátane polymorfizmu predispozičného génu *TCF7L2*). Spája sa so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, hoci menším ako v prípade IGT [21].

▫ **Porušená glukózová tolerancia (IGT)** – Izolovaná IGT je definovaná 2 hod glykémiou po oGTT v rozmedzí 7,8–11,1 mmol/l, pričom glykémia nalačno je normálna. Charakterizovaná je periférnou IR v oblasti kostrového svalstva a progresívnou redukciou masy B-buniek, prejavujúcou sa defektom včasnej aj neskorej fázy sekrécie inzulínu. V etiológii dominujú získané rizikové faktory, ako znížená fyzická aktivita a nezdravá diéta, ktoré sú spoločné pre obezitu. IGT je asociovaná so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, ktoré je najvyššie pri kombinovanej poruche IGT s IFG [21].

▫ **Hranične zvýšený HbA_{1c}** – Hranične zvýšený HbA_{1c} v rozsahu 5,7–6,4 % podľa DCCT je novou kategóriou prediabetických stavov. Fenotypovo odráža

chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch vyššie uvedených etiopatogenetických možností, t.j. IFG a IGT, a mal by tak zahŕňať IR v pečeni i kostrovom svalstve, ako aj dysfunkciu B-buniek. So zvyšovaním hladiny HbA_{1c} sa kontinuálne zvyšuje riziko KV chorôb, ako aj riziko vzniku DM2T. Stanovenie HbA_{1c} v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, napr. dôsledkom stresových situácií. Jeho hladiny sa postprandiálne nemenia, preto sa môže vyšetrovať kedykoľvek v priebehu dňa, pričom vyšetrovaný nemusí byť nalačno. Nevýhodou stanovenia HbA_{1c} je až 15-násobne vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch spojených s kratším prežívaním erytrocytov, zahŕňajúcich hemoglobino-patie, stavy so zvýšeným obratom erytrocytov, napr. pri hemolytických anémiách alebo gravidite a nedostatok železa v organizme. Interpretáciu výsledkov sťažuje aj liečba železom, erytro-poetínom a transfúziami erymasy. V týchto prípadoch sa diagnóza DM2T stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií. Štúdie v európskych krajinách na rozdiel od USA jednoznačne nepotvrdili superioritu vyšetrenia HbA_{1c} v porovnaní s glykemickými parametrami. Senzitivita vyšetrenia HbA_{1c} pri diagnostike DM2T, ako aj prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a 2 hod glykémiou pri oGTT a skôr pôjde o vzájomne sa doplnujúce možnosti diagnostických vyšetrení [3,22].

▫ **Metabolický syndróm (MS)** – Donedávna sa súčasne používalo niekoľko diagnostických kritérií MS, ale v súčasnosti sa najviac odporúča používať kon-

Tab. Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa konsenzu AHA/NHLBI a IDF

pozitívita 3 z 5 kritérií			
1	abdominálna obezita – obvod pása	pre vysoké riziko	M > 102 cm
			Ž > 88 cm
		pre stále vyššie riziko	M > 94 cm
			Ž > 80 cm
2	hraničná glykémia	nalačno	5,6–6,9 mmol/l
		a/alebo	
		porušená GT	2 hod glykémia 7,8–11,1 mmol/l
		alebo	
	DM2T		
3	hypertriacylglycerolémia		> 1,7 mmol/l
4	znížené hodnoty HDL-C	M	< 1,0 mmol/l,
		Ž	< 1,3 mmol/l
5	zvýšené hodnoty TK		> 130/85 mm Hg

GT – glukózová tolerancia M – muži Ž – ženy

senzuálny návrh kritérií ATPIII (AHA/NHBLI) a IDF [23]. Počet hodnotených klinických rizikových faktorov sa ustálil na 5, zahŕňajúcich prediabetické stavy spojené s IR, obezitu centrálného typu, dva komponenty aterogénnej dyslipidémie (hypertriacylglycerolémia, nízky HDL-C) a zvýšené hodnoty tlaku krvi. Pri diagnostike MS sa v zásade vychádza z pozitivity aspoň 3 z vyššie uvedených 5 kritérií (tab).

Diagnostika IR pri Cushingovom syndróme a liečbe steroidmi

Na potvrdenie IR sa väčšinou v praxi využívajú glykemické parametre. Pri hyperkortikalizme je detekcia prediabetického stavu a DM pomocou vyšetrenia glykémie nalačno nedostatočná, pretože až polovica pacientov s hyperkortikalizmom a DM má normálnu glykémiu nalačno. Podobne ako aj pri užívaní glykokortikoidov (GK) sa glykémia zvyšuje hlavne v poobedných a večerných hodinách. Preto zlatým štandardom vyšetrenia porúch metabolizmu glukózy pri hyperkortikalizme je oGTT. Význam pre diagnostiku by mohlo mať aj vyšetrenie glykovaného HbA_{1c} s hodnotou medzi 5,7–6,4 % pre prediabetický stav a hodnotou nad 6,5 % podľa DCCT pre DM. Pre včasnú detekciu IR pred rozvojom DM sa môže využiť aj index inzulínovej senzitivity HOMA-IR [24].

Zatiaľ nie sú vypracované presné odporúčania pre monitoring glykémie u chorých dostávajúcich GK pri rôznych chorobných stavoch. Pri dlhodobom nutnej imunosupresívnej liečbe, zahŕňajúcej aj liečbu GK po transplantácii orgánov, sa odporúča v priebehu prvého mesiaca sledovať glykemické parametre 1-krát týždenne, potom po 3 a 6 mesiacoch a následne 1-krát ročne. Vyšetrenie glykémie nalačno je málo senzitívne, zvlášť pri liečbe GK v dávke prednizónu, resp. jeho ekvivalentu 30 mg denne. Výhodnejšie je sledovať 2 hod glykémiu počas oGTT, resp. postprandiálne hladiny glykémie a vhodnou možnosť diagnostiky DM by podľa ADA mohli byť aj zvýšené hodnoty glykovaného HbA_{1c} > 6,5 % [10,20].

Diagnostika potransplantačného DM

Potransplantačná hyperglykémia je rizikovým faktorom následného PTDM, preto u každého pacienta po transplantácii so stabilnou imunosupresívnou liečbou a bez prítomnosti akútnej infekcie by mal byť vykonaný skrining na prítomnosť PTDM. Za zlatý štandard v jeho diagnostike sa považuje oGTT, ale vysokorizikových pacientov identifikuje aj použitie glykémie nalačno a glykovaného HbA_{1c} [16,25].

Ovplyvnenie inzulínovej rezistencie a prevencia diabetes mellitus 2. typu

Priaznivo na ovplyvnenie IR a prevenciu DM2T vplyva najmä zdravý životný štýl a redukcia telesnej hmotnosti. Aj keď klinické štúdie potvrdili priaznivý vplyv na prevenciu DM2T pri viacerých antidiabetikách s inzulín senzitivujúcim účinkom, medzinárodné štandardy v tejto indikácii u chorých s prediabetickými stavmi zatiaľ odporúčajú iba podávanie metformínu [22,26].

Zdravý životný štýl

Primárnym a najdôležitejším postupom je nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou, čo sa potvrdilo viacerými preventívnymi štúdiami, ako napr. DPP (Diabetes Prevention Programme). Odporúča sa pravidelná vytrvalostná fyzická aktivita na úrovni strednej námahy (napr. rýchlejšia chôdza) prinajmenšom 150 min týždenne (optimálne 30 min denne). Rýchla a radikálna redukcia telesnej hmotnosti nie je vhodná a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5–10 % v priebehu 6 mesiacov. Preventívne na rozvoj DM2T vplyva aj diéta spojená s redukciou energetického príjmu a príjmom živočíšnych tukov. Dokázaný bol aj priaznivý vplyv príjmu vláknin v potrave v množstvo 14 g/1 000 kcal a požívanie celozrnných potravín [26,27].

Zníženie telesnej hmotnosti

Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa spája u chorých s IGT so znížením rozvoja DM2T. Tento preventívny účinok sa potvrdil v štúdií XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) pri podávaní orlistatu, inhibítora gastrointestinálnych lipáz. Cieľom liečby obezity, a tým prevencie DM2T, je zníženie telesnej hmotnosti o 5–15 % diétnymi opatreniami a zvýšením fyzickej aktivity a pri ich nedostatočnej účinnosti farmakologickou liečbou. V súčasnosti však na našom trhu nie je dostupné antiobezitikum, vrátane orlistatu, s dokázaným preventívnym účinkom na vznik DM2T. Pri extrémnej obezite s BMI > 40 kg/m² možno zvážiť chirurgické bariatrické postupy s dokázaným priaznivým preventívnym účinkom na vznik DM2T [24,25]. Perspektívnou liečbou obezity je liraglutid, agonista glukagónu podobného peptidu 1, vo vyššom 3 mg dávkovaní, ktorý je európskou regulačnou agentúrou – Európskou liekovou agentúrou (European Medicines Agency – EMA) schválený pre liečbu obezity s BMI > 30 kg/m² alebo nadhmotnosti s BMI 27–30 kg/m², ak je prítomný aspoň 1 komponent MS (prediabetes, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia). Podávanie sa spája so znížením telesnej hmotnosti a zlepšením prediabetického stavu, ale ešte nebol prospektívnou randomizovanou klinickou štúdiou overený jeho vplyv na prevenciu DM2T a zatiaľ nie je na Slovensku dostupný [26,28,29].

Metformín

Preventívne u chorých s IGT a inými prediabetickými stavmi pôsobí metformín, ktorý v dávke 850 mg/deň znižuje rozvoj DM2T o 30 %, ale jeho účinok nie je vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. Priaznivo pôsobí hlavne u obéznych jedincov s BMI > 35 kg/m² a hyperglykémiou nalačno; účinnejší je v mladších vekových skupinách do 60 rokov. Metformín spolu s intenzívnou úpravou životného štýlu znižuje riziko vzniku DM2T o 50 % aj u žien s anamnézou gestačného DM. Metformín je v súčasnosti jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podávať na základe odporúčania ADA pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom

rozvoja DM2T (výraznejšia obezita s BMI > 35 kg/m², vek do 60 rokov, ženy s gestačným DM v anamnéze). Na Slovensku metformín však nie je zatiaľ v tejto indikácii povolený [26,30].

Ovplyvnenie inzulínovej rezistencie pri liečbe sekundárneho diabetes mellitus

Základnou liečbou sekundárnej IR a sekundárneho DM, patriaceho medzi iné špecifické typy, je liečba základnej príčiny.

Cushingov syndróm

Počas trvania hyperkortikalizmu si dobrá kompenzácia DM vyžaduje inzulínoterapiu asi u 30–40 % pacientov. Po úspešnej liečbe hyperkortikalizmu (hypofýzová adenotómia, adrenalektómia alebo resekcia nádoru v rámci paraneoplastickej formy) dochádza k úprave IGT a DM [12].

Akromegália

Po úspešnej liečbe základného ochorenia obyčajne regreduje aj diabetická porucha. Po úspešnom odstránení nádoru hypofýzy dochádza k úprave IR, ako aj k úprave glukózového a lipidového metabolizmu. Hyperglykémia sa upravuje najmä u pacientov, ktorí mali dobrú funkciu B-buniek v čase diagnózy ochorenia. K redukcii glykémie nalačno a hladiny HbA_{1c} dochádza aj po liečbe pegvisomantom. Liečba DM pri akromegálii je podobná ako liečba DM2T, pričom DM sa lieči diétou a perorálnymi anti-diabetikami (PAD). Asi u 30 % pacientov je potrebná inzulínoterapia, ktorá je indikovaná v prípade nedostatočnej metabolickej kontroly DM pri užívaní PAD. Ak DM perzistuje aj po úspešnej liečbe akromegálie v liečbe sa používajú algoritmy ako pri liečbe DM2T [12].

Feochromocytóm

Poruchy metabolizmu glukózy v zmysle DM a IGT obyčajne po odstránení feochromocytómu regresujú. Horšie kompenzovaní pacienti s DM si môžu vyžadovať inzulínoterapiu, nebyva však u nich sklon ku ketoacidóze [12].

Steroidný diabetes mellitus

Steroidný DM sa lieči podobne ako DM2T. V liečbe sú účinné PAD, zvyšujúce inzulínovú senzitivitu, predovšetkým metformín. V prípade glitazónov treba zobrať do úvahy ich nežiaduci vplyv na zvýšené riziko kostných fraktúr, ktoré zvyšuje aj liečba GK. Účinná je aj inkretínová liečba analógmi GLP1 a inhibítormi dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4). K dobrej kompenzácií však zhruba u polovice chorých je potrebná inzulínoterapia. Tento typ DM sa väčšinou upravuje spontánne po znížení alebo vynechaní kortikoidov. U predisponovaných osôb môžu byť kortikoidy príčinou manifestácie trvalého DM [10].

Potransplantačný diabetes mellitus

Potransplantačná hyperglykémia a posttransplantačný diabetes mellitus (PTDM) sa spájajú s vyšším stupňom

rejekcie štepu, infekcie a potrebou rehospitalizácie, preto si vyžadujú liečbu. Zatiaľ však bolo publikovaných iba málo krátko a dlhodobých štúdií s antihyperglykemickou liečbou pacientov s PTDM. Liekom voľby u hospitalizovaných pacientov s PTDM je inzulín. Po prepustení z nemocnice u chorých s preexistujúcim diabetesom je možné sa vrátiť k predchádzajúcej anti-diabetickej liečbe v prípade dosiahnutia dobrej glykemickej kontroly. Ak glykemická kontrola je nedostatočná treba pokračovať v ďalšej inzulínovej liečbe spolu so self-monitoringom glykémie a titrovaním optimálnej dávky inzulínu. Zatiaľ nie sú k dispozícii dlhodobé klinické štúdie sledujúce užívanie PAD u pacientov s PTDM. Pri ich užívaní treba zobrať do úvahy ich vedľajšie účinky, interakciu s imunosupresívnou liečbou a časté zníženie glomerulovej filtrácie po transplantácii obličiek. V prípade metformínu malé a krátkodobé štúdie potvrdili jeho bezpečnosť po transplantácii obličiek, chýbajú však štúdie po transplantácii iných orgánov. Glitazóny (tiazolidindiony) by sa mohli užívať po transplantácii obličiek a pečene, ale treba zobrať do úvahy ich nežiaduce účinky, ako retencia tekutín, zhoršenie srdcového zlyhania a osteopénia. Inhibítory DPP4 podľa výsledkov malých klinických štúdií sú po transplantácii bezpečné bez interakcie s imunosupresívnou liečbou. Na výber najvhodnejšieho liečebného postupu u pacientov s PTDM sú však potrebné dlhobehjšie a väčšie klinické štúdie [31].

Záver

IR sa významným spôsobom podieľa na vzniku prediabetických stavov a DM, či už primárne pri vzácných monogénových formách receptorovej IR alebo sekundárne v súvislosti s obezitou, endokrinopatiami s nadprodukciovou kontraregulačných hormónov inzulínu (Cushingov syndróm, akromegália, feochromocytóm) a pri užívaní niektorých liekov (najmä steroidy, imunosupresíva). Keďže ide o rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, treba ich včas diagnostikovať, pričom v klinickej praxi sa využívajú najmä glykemické parametre. IR ako jeden z hlavných etiopatogenetických faktorov vzniku DM2T treba včas priaznivo ovplyvniť, v prevencii DM2T je najdôležitejší zdravý životný štýl a fyzická aktivita, spojená s poklesom telesnej hmotnosti. Metformín je jediný anti-diabetický liek, ktorý by bolo možné podľa aktuálnych medzinárodných algoritmov podávať pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2T, hlavne pri obezite s BMI > 35 kg/m², veku do 60 rokov a u žien s gestačným DM v anamnéze.

Literatúra

1. Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M: Martin 2008. ISBN 9788096971398.
2. Hegele RA. Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(8): 371–377.
3. Galajda P, Mokáň M, Mokáň M jr. Metabolický syndróm a prediabetické stavy. *Vnitř Lék* 2013; 59(6): 453–458.

4. Hatting M, Tavares C, Sharabi K et al. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1411(1): 21–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13435>>.
5. Stančík M, Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, obezita a hormóny tukového tkaniva. Vydavateľstvo Quick Print: Martin 2013.
6. Galajda P, Mokáň M jr, Michalovičová M et al. Nádorové ochorenia a poruchy metabolizmu glukózy. Vydavateľstvo Quick Print: Martin 2014.
7. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R et al. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 525093. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/525093>>.
8. Pivonello R, DeLeo M, Vitale P et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(Suppl 1): S72–S81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000314319>>.
9. Scaroni C, Zilio M, Foti M et al. Glucose metabolism abnormalities in Cushing syndrome: From molecular basis to clinical management. *Endocr Rev* 2017; 38(3): 189–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2016-1105>>.
10. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? *Diab Res Clin Pract* 2018; 139: 203–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.006>>.
11. Fieffe S, Morange I, Petrossians P et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6): 877–884. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-1050>>.
12. Resmini E, Minuto F, Colao A et al. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol* 2009; 46(2): 85–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0112-9>>.
13. Ronchi C, Eпамinonda P, Cappiello V et al. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(6): 502–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03345491>>.
14. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2008; 40(5): 329–337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1073156>>.
15. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine Practice* 2009; 15(5): 469–474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP08331.RAR>>.
16. Dedinská I, Laca L, Miklušica M et al. Twelve-Month and Five-Year Analyses of Risk Factors for New-Onset Diabetes After Transplantation in a Group of Patients Homogeneous for Immunosuppression. *Transplant Proc* 2015; 47(6): 1831–1839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.05.017>>.
17. Gomes V, Ferreira F, Guerra J et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence and associated factors. *World J Diabetes* 2018; 9(7): 132–137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjdv9.i7.132>>.
18. Mokáň M. Prehľad in vivo techník na kvantifikáciu inzulinovej senzitivity. *Vnitř Lék* 1995; 41(12): 84–91.
19. Mitrakou A, Kelley DE, Mokaň M et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin. *New Engl J Med* 1992; 326(1): 22–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199201023260104>>.
20. [American Diabetes Association – International Expert Group]. Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62–S69. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc10-S062>>.
21. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ et al. Pathophysiology and etiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; 52(9): 1714–1723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1443-3>>.
22. Galajda P, Prídavková D, Mokáň M jr et al. Metabolic syndrome, prediabetic states and prevention of type 2 diabetes. *Atheroskleróza* 2018; 22(1–2): 1143–1148.
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>>.
24. Otsuki M, Kitamura T, Tamada D et al. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr J* 2016; 63(11): 1017–1023. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0748>>.
25. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch et al. New onset of diabetes after transplantation – an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol* 2014; 30(1): 52–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2013.10.006>>.
26. [American Diabetes Association]. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S51–S54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S005>>.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>>.
28. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155–161. Erratum in *Diabetes Care* 2004; 27(3): 856.
29. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al. [Swedish Obese Subjects Study Scientific Group]. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2683–2693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035622>>.
30. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 2015; 75(10): 1071–1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>>.
31. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(8): 465–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.59>>.

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

✉ mokanmarian@gmail.com

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UN Martin, Slovenská republika

www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 31. 8. 2018

Přijato po recenzii 31. 1. 2019

Strategie a taktika léčby diabetes mellitus 2. typu

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Výsledky randomizovaných dvojité zaslepených studií poskytují vědecky přesné údaje o účinnosti antidiabetik. S rozšiřujícím se poznáním o heterogenitě souboru pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a rozšiřujícími se možnostmi intervencí, které jsou k dispozici, je nyní akcentován diferencovaný přístup v terapii. Z hlediska patofyziologie je popsáno 8–10 různých poruch, které se spolupodílejí na vzniku hyperglykemie, které však nelze kvantifikovat v běžné praxi. Je však možné hodnotit kvantitu sekrece inzulínu (C-peptid), přítomnost, případně závažnost inzulínové rezistence (triacylglyceroly), glomerulární filtraci, a samozřejmě kompliance nemocného. Strategickým cílem léčby diabetes mellitus je snížení rizika vzniku pozdních komplikací specifických i nespecifických (aterosklerotických), vzniknou-li, pak zpomalení progresu. Toto vše jako prostředek snížení mortality a zlepšení kvality života. Taktika terapie DM2T musí být v první řadě individuálně volená. Zohledňujeme obecné okolnosti (naděje dožití, komorbidita, věk, compliance, sociální zázemí, pracovní náplň) i specifické rysy aktuálního vývoje diabetu (dominantní charakter metabolické poruchy, stupeň zachování sekrece inzulínu, resp. odpovědi na prandiální podnět, přítomnost a pokročilost komplikací). Za účelné lze považovat včasnou kombinaci 2 či více antidiabetik postihujících jednotlivé patofyziologické mechanismy.

Klíčová slova: antidiabetika – diabetes mellitus 2. typu – compliance – neúspěšnost terapie

Strategy and tactics of treatment of type 2 diabetes mellitus

Summary

The results of randomized double-blind studies provide scientifically accurate data on the efficacy of antidiabetic drugs. With the widening understanding of heterogeneity of the group of patients with type 2 diabetes mellitus and the broadening possibilities of interventions available, a differentiated approach to therapy is now accentuated. From the perspective of pathophysiology, 8–10 different disorders have been described which contribute to the occurrence of hyperglycemia, but they cannot be quantified in common practice. However, it is possible to evaluate the amount of insulin secretion (C-peptide), the presence or severity of insulin resistance (triacylglycerols), glomerular filtration and, of course, patient compliance. The strategic goal of treatment of diabetes mellitus is to reduce the risk of late complications, both specific and non-specific (atherosclerotic), and if they arise, then slowing-down of their progression. All of this as a means of reducing mortality and improving quality of life. The tactics of therapy for type 2 diabetes mellitus must first of all be chosen individually. We bear in mind the general circumstances (life expectancy, comorbidities, age, compliance, social background, type of work) and specific characteristics of the current development of diabetes (the dominant nature of metabolic disorder, the level of preservation of insulin secretion or response to prandial stimulation, presence and progression of complications). A timely combination of 2 or more antidiabetic drugs targeting individual pathophysiological mechanisms can be considered useful.

Key words: antidiabetics – compliance – therapy failure – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Počet pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu (DM2T) přibývá. Je to důsledek zejména prodlouženého života celé populace (se zvyšujícím se věkem roste riziko manifestace diabetu), stejně jako snížení mortality pacientů s diabetem [1,2]. Snížení mortality pacientů s diabetem je důsledek zejména prevence a účinné léčby kardiovaskulárních a aterosklerotických komplikací diabetu [3]. Tato skutečnost má dva zásadní důsledky.

Prvním důsledkem je zvýšení incidence manifestace srdečního selhání, a to zejména tzv. srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Druhým důsledkem je zvyšující incidence malignit, které v současnosti představují již hlavní příčinu smrti populace České republiky ve věkovém rozmezí 40–70 let [3].

Přestože je vývoj incidence specifických komplikací diabetu v naší zemi velmi příznivý, je třeba stále zdůrazňovat, že normalizace hyperglykemie, a tedy intenzivní

terapie diabetu, je základní prevencí, kterou nic nenahradí. Současně platí, že rozšířené armamentárium anti-diabetik umožňuje u naprosté většiny spolupracujících pacientů dosáhnout cílových hodnot.

„Precision medicine“ a patofyziologie diabetes mellitus 2. typu

Výsledky randomizovaných dvojité zaslepených studií poskytují vědecky přesné údaje o účinnosti anti-diabetik. S rozšiřujícím se poznáním o heterogenitě souboru pacientů tradičně řazených do „škatulky“ DM2T na straně jedné [4] a rozšiřujícím se portfoliem intervencí, které jsou k dispozici, se již několik let akcentuje diferencovaný přístup v terapii; původně propagován pod názvem individualizace terapie, později personifikace a nyní „přesná medicína“ (precision medicine) [5]. Tento vývoj je celkem očekávatelný, nicméně o jeho výsledcích lze spíše jen spekulovat. Originální data nejsou obvykle k dispozici, což lze objasnit na příkladu pioglitazonu.

Pioglitazon realizuje svůj anti-diabetický účinek zlepšením senzitivity k inzulínu [6]. Přesto je od začátku vývoje hodnocen v randomizovaných studiích na neselektované populaci diabetiků. Kvalifikovaně lze přitom odhadnout, že pouze třetina pacientů s diabetem má klinicky významnou inzulínovou rezistenci (typicky lehce zvýšené triacylglyceroly, které těsně korelují právě se závažností inzulínové rezistence, s nižší hladinou HDL-cholesterolu, a to vedle dalších symptomů metabolického syndromu). Inzulínová rezistence je přitom patrně významnější rizikový faktor rozvoje aterosklerózy než pouze izolovaná hyperglykemie (jednoznačně vyplývá z porovnání délky doby, která je potřebná k rozvoji aterosklerózy u pacientů a DM2T proti DM1T). Jako anti-diabetikum pioglitazon snižuje glykovaný hemoglobin podobně jako ostatní perorální anti-diabetika. Není k dispozici důkaz, že by byl účinnější právě u nemocných s inzulínovou rezistencí, ačkoliv klinické zkušenosti tomu nasvědčují. Přitom právě u těchto nemocných snižuje kardiovaskulární riziko i v nepřítomnosti diabetu [7].

Farmakogenetické studie objasňují, proč u některých pacientů není pozorován žádný účinek inkretinové terapie [8]. Inzulínová sekretagoga neúčinkují u nemocných, kteří mají již vyhasínající sekreci inzulínu. Glifloziny nemohou účinkovat při významně snížené glomerulární filtraci.

Jakkoliv se současný náhled na správnou léčbu DM2T formuluje na základě výsledků získaných prostřednictvím nástrojů medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM), je třeba vnímat skutečnost, že do klinických studií jsou zařazováni pouze ti pacienti, kteří splňují vstupní kritéria a nejsou u nich zaznamenána tzv. vylučující kritéria. V praxi to znamená, že výsledky zásadních klinických studií jsou získány na selektovaném vzorku pacientů, a tedy že nejsou k dispozici relevantní důkazy pro 10–35 % populace [9]. Současně je třeba připomenout také ekonomický rozměr EBM. Prakticky všechny významné studie týkající se anti-diabetik z poslední doby jsou sponzorovány výrobci

farmak. Farmaceutické společnosti nejsou dobročinné organizace, proto obvykle akcentují v informacích pozitivní výsledky s tendencí zastírat, že získané přínosy platí pouze pro úzce vymezenou a definovanou skupinu pacientů. Přesto zůstávají randomizované prospektivní klinické studie (Randomized Controlled Trial – RCT) úhelným kamenem současné medicíny. Krom jiného jsou také základní podmínkou pro registraci nových léčivých látek.

Z podstaty medicíny vyplývá, že každá léčba, která je předepsaná pacientovi, má mít jednoznačný důvod podání s cílem zlepšit nějaký parametr. Tento parametr je možné pojmut jako měřitelný přínos pro pacienta. Zkušený lékař individualizuje terapii tak, aby maximalizoval přínos pro nemocného, který může objektivně zhodnotit (koncepte tzv. pokusu o n = 1 probandu) [10]. Z hlediska celé populace nemocných se právě z důvodu zřejmých omezení RCT dostává do popředí vyhodnocení dat z reálné praxe. Analýzy databází však musejí být prováděny velmi pečlivě, aby se zabránilo interpretačnímu bias. Proto byly implementovány nové statistické postupy, jako je např. unifikace porovnávaných souborů pomocí tzv. propensity skóre [11]. Situace je tak naléhavá, že FDA navrhla správnou metodiku právě pro hodnocení dat z reálného světa [12]. Výsledkem je skutečnost, že lze data analyzovat tak, že výsledky z reálného světa se velmi blíží kvalitě výsledků RCT.

Z hlediska patofyziologie je popsáno 8–10 různých poruch, které se spolupodílejí na vzniku hyperglykemie [13]. Klinická medicína však naráží na limity svých možností identifikovat závažnost jednotlivých poruch u jednoho individuálního pacienta. Proto z pohledu běžné praxe hodnotíme zejména kvantitu sekrece inzulínu (postačí C-peptid), resp. postprandiální sekreční odezvu, přítomnost případně závažnost inzulínové rezistence (nejcitlivější a klinicky plně vyhovující jsou triacylglyceroly při vyloučení artificiálního vlivu např. alkoholu [14]), glomerulární filtrace, a samozřejmě compliance nemocného.

Vliv subjektu na výsledek terapie

Compliance nemocného, resp. jeho adherence k terapii je klíčovou podmínkou úspěchu [15]. V obecné rovině je právě DM2T onemocnění, které predisponuje ke snížení adherence k nefarmakologické i farmakologické terapii (dlouhodobá doživotní terapie, polymorbidita s polypragmazií, nežádoucí účinky léčby – hypoglykemie, bez alarmujících příznaků, vyšší věk). Racionální přístup, který opět není podložen EBM, říká, že „méně je více“. Jinými slovy, zkušenosti lékařů nalezají s pacientem průsečík mezi maximální léčbou (odvozenou od přísných cílových kritérií) a reálnou akceptancí, případně možnostmi pacienta. Srozumitelné zdůvodnění tkví ve skutečnosti, že praktické překážky ze strany pacienta (ať již subjektivní nebo objektivní) jsou limitou, na kterou naráží praktická implementace výsledků EBM.

Nová anti-diabetika jsou obecně zatížena menším počtem nežádoucích účinků, zejména hypoglykemických příhod, což je z výše uvedených důvodů řadí na místo první volby.

Prostředky pro intervenci

Souhrnně lze antidiabetika užívaná v České republice rozdělit na skupinu ovlivňující citlivost k inzulinu (metformin, pioglitazon), primárně zvyšující sekreci inzulinu (sulfonylurea, glinidy), zpomalující vstřebávání glukózy (akarbóza), navozující osmotickou diurézu (glifloziny), využívací receptor pro GLP1 (gliptiny a agonisté receptoru pro GLP1) a inzulin. Vybrané klinické aspekty jsou shrnuty v tab.

Reálné použití je omezeno základní registrací popsanou v souhrnné informaci o přípravku (Summary of Product Characteristics – SPC) a v podmínkách zdravotnictví České republiky také ne vždy logickým a správným indikačním omezením „P“, které definuje podmínku,

resp. situace, v nichž je léčba hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Strategie léčby DM2T

Prvotním smyslem léčby diabetu u nemocných s DM2T bylo odstranění klinických symptomů hyperglykemie. Riziko pozdních komplikací se však zvyšuje již od lehkého překročení horní normy pro normální glykémii, současně kumulativně roste s časem. Je tedy úměrně výšce glykemie a času, po který působí. Toxicita glykemie je individuální, stejně jako je pro organizmus nebezpečnější vyšší kolísání glykemie proti setrvalému stavu.

Strategickým cílem léčby DM (syndromu definovaného hyperglykemií) je snížení rizika vzniku pozdních kompli-

Tab. Přehled hlavních tříd antidiabetik pro léčbu DM2T

třída antidiabetik	zástupci	mechanismus účinku	preferenze klinického požití	významné nežádoucí účinky a kontraindikace	klinické poznámky
biguanidy	metformin	zejména zlepšení inzulinové senzitivity v játrech	iniciální terapie a setrvalá léčba	riziko laktátové acidózy zejména u při snížení glomerulární filtrace; zažívací potíže při začátku terapie lze snížit postupným navyšováním dávky či formou XR	pokud nejsou kontraindikace či intolerance léčba se ponechává trvale
gliptiny/inhibitory DPP4	sitagliptin vildagliptin saxagliptin linagliptin alogliptin	inhibice enzymu DPP4; restaurace fyziologického účinku GLP1	bezpečná medikace, směřující k podávání v dvojkombinaci s metforminem na začátku relativně dobře kompenzovaných pacientů	nejsou	nevyvolává hypoglykémii; neutrální vliv na KV riziko
agonisté receptoru pro GLP-1	exenatid exenatid QW liraglutid lixisenatid dulaglutid semaglutid	aktivace receptoru pro GLP1	v podstatě u kteréhokoliv pacienta; preference výběru pro individuální profil pacienta podle farmakodynamiky	řídce dyspeptické potíže	výborné ve fixní kombinaci s bazálními analogy inzulinu; aplikace 2krát denně až 1krát týdně
glifloziny/inhibitory SGLT2	dapagliflozin empagliflozin kanagliflozin ertugliflozin	inhibice SGLT2	indikace jako antidiabetikum a také jako prevence srdečního selhání u pacientů v sekundární prevenci	mykózy genitálu, osmotická diuréza s možností rozvoje volumové deplece	potenciál snížit glykémii roste s její výškou až exponenciálně; výborné v kombinaci s inzulinem a metforminem
sulfonylurea	gliklazid MR glibenklamid glimepirid glipizid gliquidon	přímá sekretagoga inzulinu	výhodou je nízká cena, jinak je jejich použití na ústupu pro nežádoucí účinky	hypoglykemie, obzvláště v kombinaci s inzulinem; krom gliklazidu urychlují progresi diabetu	nejbezpečnější je gliklazid
glinidy	repaglinid	přímý sekretagog inzulinu	skvěle působí u pacientů na postprandiální hyperglykémii		minimální riziko hypoglykemie; dávka k jídlu; při vynechání jídla pacient neužije lék
inhibitory a glukozidáz	akarbóza	inhibuje trávení škrobu	doplňková terapie u spolupracujících pacientů	netolerují pacienti nonkompliatní s dietou	dyspepsie
inzulin	humánní a analogy s různou farmakokinetikou a farmakodynamikou	aktivuje inzulinový receptor	léčba s neomezeným účinkem; plasticitou režimů umožňující velmi individuální nastavení	hypoglykemie, vzestup hmotnosti	hypoglykemie

kací specifických i nespecifických (aterosklerotických), a vzniknou-li, pak zpomalení progresse. Toto vše jako prostředek snížení mortality a zlepšení kvality života. Jakkoliv iniciální stadia zejména specifických komplikací nijak subjektivně neovlivňují kvalitu života (prostá diabetická retinopatie, incipientní diabetická nefropatie), terminální stadia mutilují, snižují kvalitu života pacienta a osob z jeho blízkého okolí, zkracují život a zvyšují významně náklady na terapii.

Antidiabetická léčba tedy v prvé řadě měla snížit glykémii. Poté, co se ukázalo, že většina nemocných s diabetem umírá na aterosklerotické – kardiovaskulární komplikace, vznikla představa o ideální terapii: sníží glykémii a sníží kardiovaskulární riziko.

Analýzou dat, která jsou k dispozici, lze dojít k závěru, že snižování hyperglykémie je základní podmínkou prevence specifických (mikrovaskulárních) komplikací, a to v jakémkoliv stadiu vývoje nemoci. Naopak normalizace glykémie jako prevence akcelerace aterosklerózy vykazuje pozitivní přínos v prvních fázích onemocnění (ovlivní endoteliální dysfunkci [16], patrně i formování počátečních stadií aterosklerotických plátů, velmi pravděpodobně napomáhá stabilizaci plátů), nicméně u osob s již pokročilou aterosklerózou či těsnými arteriálními stenózami je přínos snížení glykémie pochybný. Pozitivní vliv v těchto pozdních stadiích mohou přinést osmotická diuretika (prevence, resp. léčba srdečního selhání při intenzifikaci terapie diabetu), pioglitazon (ovlivnění inzulinové rezistence jako hlavní příčiny zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality u diabetiků 2. typu), či agonisté receptoru pro GLP1 (komplexním ovlivněním rizikových faktorů včetně nezanedbatelného natriuretického efektu) [17–20].

Strategické cíle podmiňují diferencovanou taktiku terapie. Pohříchu, máme velmi málo klinických možností, jak identifikovat velmi rizikové osoby z hlediska rozvoje kardiovaskulárních komplikací: jistě to budou ti nemocní, kteří mají plně vyjádřenou inzulinovou rezistenci. Geneticky definované riziko běžnými metodami nelze v ambulanci stanovit. Přesto, s vědomím optimálního poměru kladného přínosu k rizikům léčby je v současnosti považována za podmínku *sine qua non* intenzivní terapie hypertenze (s jasnou preferencí látek ovlivňujících angiotenzin-reninový systém) a léčba statiny s definovanými cíli LDL-C.

Vztah mezi kardiovaskulárními komplikacemi i kardiovaskulární mortalitou a LDL-C je lineární [21]. Vyjdeme-li z představy, že kardiovaskulární riziko je funkcí věku a trvání diabetu, je pak racionální, že je indikována intervence LDL-C u každého pacienta s diabetem (při zohlednění očekávané doby dožití v závislosti např. na přítomné malignitě). Každé snížení LDL-C totiž riziko kardiovaskulární příhody snižuje.

Delší doba, kterou žijí nemocní s diabetem, implikuje hlavní strategické cíle léčby diabetu. Logicky, čím déle žije pacient s diabetem (život prodloužilo snížení kardiovaskulární mortality), tím větší nastává pravděpodobnost rozvoje specifických komplikací, které následně ovlivňují i kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Pří-

kladem budíž autonomní diabetická neuropatie, která je prakticky terapeuticky neovlivnitelná, a současně významně zvyšuje riziko náhlé smrti [22].

Strategické cíle terapie DM2T naplňuje léčba v obecných rysech popsaná jako včasná, intenzivní, individualizovaná, preferující terapii s minimálním rizikem hypoglykemie a nežádoucích účinků obecně.

Taktika terapie DM2T

V porovnání s ještě velmi nedávnou minulostí je zřejmé, že taktika terapie DM2T musí být v prvé řadě individuálně volená. Zohledňujeme obecné okolnosti (naděje dožití, komorbidity, věk, kompliance, sociální zázemí, pracovní náplň) i specifické rysy aktuálního vývoje diabetu (dominantní charakter metabolické poruchy, stupeň zachování sekrece inzulinu, resp. odpovědi na prandiální podnět, přítomnost a pokročilost komplikací). Za účelné lze považovat včasnou kombinaci dvou či více antidiabetik postihujících jednotlivé patofyziologické mechanismy.

Základním kamenem terapie je edukace a motivace nemocného. Bez jeho spolupráce nelze využít potenciál současné škály antidiabetických léčivých látek.

Účinnost terapie musí být kontrolována – léčba, která nesníží dostatečně glykémii, resp. glykovaný hemoglobin, by neměla být prodlužována. Nicméně je třeba zdůraznit, že DM2T je progresivně se horšící onemocnění, proto je třeba léčbu také kombinovat. Standardní postupy lze demonstrovat na následujících modelových příkladech.

Symptomatický pacient v době diagnózy

Přihlásil se sám, protože mu není dobře. Očekává, že ho budeme léčit. Víme, že perorální antidiabetika v této chvíli moc nefungují, takže jsou 3 základní možnosti:

- odešleme do nemocnice, ať si tam s ním poradí
- stav není kritický a pacient je ochoten ke spolupráci: pak edukujeme, přísná dieta a metformin dělají zázraky (jsme si jisti, že má DM2T, pacienta s DM1T můžeme takto zahubit) a pacient se pozvolna léčí, podmínkou je mít pacienta na telefonu (nebo být na telefonu)
- podáme základní dávku inzulinu (v současnosti osobně velmi dobré zkušenosti s fixní kombinací bazálního analogu a agonisty receptoru pro GLP1, ale problémem je úhrada) a pacienta vyučíme selfmonitoringu, postupně zlepšujeme kompenzaci a podle výsledku pacient zůstane na inzulinu, či na kombinaci s PAD nebo jen na PAD: je třeba zdůraznit, že vše má svou přirozenou dynamiku – pokud se pacient dekompenzoval měsíce a roky, není ideální snažit se dosáhnout normoglykemie do druhého dne (obvykle to jeho organizmu moc neprospěje)

Asymptomatický začátečník

Pacient je v začátku nemoci. Nález patologické glykémie je náhodný, stav nemocného a glykémie nejsou alarmující (bohužel nejen pacient, ale ještě stále řada zdravotníků nad hodnotami glykémie okolo 8 mmol/l je ochotna mávnout rukou). Není třeba nikam spěchat, ale je třeba

využit situace. Pacient je obvykle ochotný podstoupit edukaci, i malé změny životosprávy s metforminem fungují dokonale. Začínáme 500 mg nebo 750 mg denně (nejlépe galenická forma XR), v jednotlivých krocích po týdnu nebo 14 dnech zvyšujeme až na 2 g. Potom, pokud není cíle dosaženo, kombinujeme s ostatní terapií. Metformin pomůže obvykle mírné redukci hmotnosti, a když přidáme třeba gliptiny, úspěch je zaručen. Pokud není zvláštní důvod pro jiné cíle, je cílem normoglykemie a normální glykovaný hemoglobin. K titraci terapie stačí glykemie nalačno, a pokud při její normalizaci není glykohemoglobin uspokojivý, je třeba doplnit glykemií postprandiální. U nemocných s klinicky zřetelně vyjádřenou inzulinovou rezistencí je ideální volbou pioglitazon v plné dávce 45 mg: zpomaluje progresi diabetu a snižuje kardiovaskulární riziko.

Asymptomatický pokročilý

Pacient je taktéž zachycen náhodně, ale jeho DM2T již delší dobu probíhá. Má jistě vyjádřenou inzulinovou rezistenci a jeho sekrece inzulinu je již dosti poškozena. Postup je víceméně shodný s předchozím případem. Obvykle však vyžaduje záhy kombinovanou terapii, a pokud je glykemie nalačno vysoká, pak se neobejdeme bez bazálního inzulinu (nejlépe dlouhodobá analoga). Pacient může mít (a za často taky má) již chronické komplikace diabetu v pokročilém stadiu, proto je třeba podrobného vyšetření.

Asymptomatický pacient s ischemickou chorobou srdeční

Složitá situace. Obecné doporučení k terapii podle guidelines má velmi mírné cíle – glykovaný hemoglobin < 60 mmol/mol. Jsem přesvědčen, že tato cílová hodnota bude brzo přehodnocena – a to s ohledem na možnosti vyplývající z potenciálu gliflozinů u této skupiny pacientů. Soudím však, že cíl musí být stanoven individuálně. Je mnoho pacientů po invazivních výkonech na věnčitých tepnách, kteří jsou s důslednou terapií statiny a antiagregancii v podstatě zdraví. Mají dobrou životní prognózu. Na druhé straně jsou nemocní po přestálém rozsáhlém infarktu, chronicky selhávající, jejichž životní prognóza není dobrá. Cíle léčby jsou v tomto případě podmíněny očekávanou životní prognózou, celkovým stavem pacienta a zejména možnostmi vybrat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykemie. Ideální pro tyto nemocné jsou glifloziny do kombinace.

Možné příčiny neúspěchu léčby

Navržená farmakologická intervence nemusí vždy naplnit očekávání lékaře nebo pacienta. Nejčastějšími příčinami neúspěchu jsou nežádoucí účinky, špatná compliance, hypoglykemie způsobující výrazný vzestup hmotnosti, komorbidity (onemocnění parodontu), aplikace steroidů (injekční ošetření artrózy, inhalační léčba plicních onemocnění), chybná úvaha lékaře, nerozpoznání tzv. LADA, výrazně snížená sekrece inzulinu a další. Nutné je proto vždy kontrolovat návrh léčby jejím výsledkem ve smyslu snížení glykovaného hemoglobinu.

Závěr

Z poměrně simplexní terapie DM2T se stala sofistikovaná činnost, která je navíc ovlivněna špatně definovatelnými parametry (pacient, individuální profil metabolické poruchy nemocného). Všechny doporučené postupy, které byly v poslední době vydány, nabízejí základní algoritmus postupu, prakticky žádný se však nevěnuje rozboru situací, v nichž navržená terapie nepřináší kýžený výsledek. Je to odraz insuficience našich možností přesně popsat nemocného, stav jeho cév, riziko rozvoje specifických komplikací. Proto do popředí vystupuje individuální zkušenost a dovednost lékaře, kterou získává právě léčbou většího množství pacientů. To je jedním z hlavních důvodů, proč je obor diabetologie smysluplný. V diabetologických ambulancích je léčeno více než 50 % všech nemocných s diabetem. Výsledky jsou skvělé, snižuje se počet laserových ošetření retinopatie, snižuje se počet velkých amputací [23]. Nicméně, i současné spektrum anti-diabetik nepostihuje všechny patofyziologické odchylky spolupodílející se na vzniku hyperglykemie u pacientů s DM2T, což považuji za výzvu k dalšímu výzkumu.

Literatura

1. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T Favourable changes in mortality in p1. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Favourable changes in mortality in people with diabetes: US NHANES 1999–2010. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(1): 85–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13039>>.
2. Brož J, Honěk P, Dušek L et al. Mortality pacientů s diabetes mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. (Souběžný název: The mortality of patients with diabetes mellitus using oral anti-diabetic drugs in the Czech Republic decreased over the decade of 2003–2013 and came closer to the population average). *Vnitř Lék* 2015; 61(11 Suppl 3): 3S14–3S20.
3. ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Stručný přehled mortalitních dat ČR z listu o prohlídce zemřelého 2004–2015. NZIS REPORT č. R/2 (09/2016). Dostupné z WWW: <https://www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_R02_09_16_LPZ.pdf>.
4. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)* 2015; 6(1): 87–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/genes6010087>>.
5. Dangi-Garimella S. The role of bioinformatics in diabetes drug development and precision medicine. *Am J Manag Care* 2014; 20 (8 Spec No): E1.
6. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K et al. Effects of pioglitazone therapy on blood parameters, weight and BMI: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13098-017-0290-5>>.
7. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. [IRIS Trial Investigators]. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1321–1331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>>.
8. Gotthardová I, Javorský M, Klimčáková L et al. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 142–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.018>>.
9. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B et al. [Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group]. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med* 2013; 30(3): 300–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12047>>.
10. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008; 51(6): 921–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0983-2>>.

11. Cook EF, Goldman L. Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(4): 317–324.
12. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Document issued on August 31, 2017. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>>.
13. Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905339>>.
14. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974; 57(4): 551–560.
15. Kvapil M. Kombinační léčba perorálními antidiabetiky. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(6): 454–457.
16. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 423–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.634>>.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
18. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 356–363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1096>>.
19. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. [PROactive Study investigators]. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in hi-

gh-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155(4): 712–717. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.029>>. Erratum in *Am Heart J* 2008; 156(2): 255.

20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators]. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.

21. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415–427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S33664>>.

22. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5896–5903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0754>>.

23. Piřhová P, Honěk P, Dušek L et al. Incidence amputací u pacientů s diabetus mellitus v České republice v letech 2010–2014. *Vnitř Lék* 2015; 61(11 Suppl 3): 3S21–3S24.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 30. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

z odborné literatury

Karel Lukáš, Jiří Hoch (eds) et al. Nemoci střev

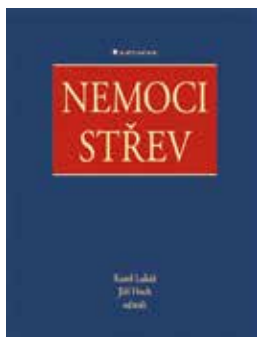
Grada Publishing: Praha 2018. 712 stran. ISBN 978-80-271-0353-9

Jedná se o dílo velkoryse koncipované a zpracované, nemající v našem písemnictví obdobu, a ani ve vyspělém zahraničí nenalézám žádnou srovnatelnou publikaci.

Editorům je nutno přiznat, že i při velkém počtu přispívajících autorů se jim podařilo dosáhnout jednotného zpracování v přiměřeném rozsahu jednotlivých složek.

Jednotlivým kapitolám je dána společná logická konstrukce – od definice, přes klasifikaci, etiopatogenezu, diferenciální diagnostiku až po léčbu a potřebné statistické údaje.

Z celého díla vyznívá snaha (korunovaná úspěchem) poskytnout odborné veřejnosti komplexní pohled na tak obrovsky anatomicky, histologicky a zejména funkčně komplikovanou soustavu, jakou humánní střevo bezesporu je. Velký počet kvalitních autorů je zárukou komplexnosti monografie.



Velmi nápaditý a prospěšný je systém dovětků zejména v oblasti velkých oborů – chirurgie, gynekologie, pediatrie. Autoři nasadili vysokou laťku při zpracování téměř encyklopedické publikace pro více než jednu lékařskou generaci. Zvědavé, zejména mladší kolegy, je však nutno ujistit, že Nemoci střeva nejsou knihou pro rychlé přečtení ani pro užší skupinu lékařů.

Užitek z této publikace bude mít nezanedbatelná skupina těch, které trávící trakt doslova uhranul a hodlají v této problema-

tice pokračovat a rozvíjet ji.

prof. MUDr. Jan Wechsler, CSc.

✉ jan.wechsler@fnusa.cz

I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 18. 12. 2018

Jak dobře léčíme inzulinem v České republice a ve Slovenské republice

Shrnutí výsledků a komentář originální česko-slovenské studie DIAINFORM

Jan Brož¹, Denisa Janíčková Žďárská¹, Jana Urbanová², Viera Doničová³, Emil Martinka⁴, Milan Kvapil¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

³Human-Care s.r.o., Diabetologická, interná a metabolická ambulancia, Košice, Slovenská republika

⁴NEDÚ, Ľubochňa, Slovenská republika

Souhrn

I přes zlepšující se možnosti léčby stále velká část pacientů s diabetes mellitus 1. (DM1T) a 2. typu (DM2T) nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c}. Článek poskytuje shrnutí a komentář výsledků studie DIAINFORM, jejímž cílem bylo zjistit úroveň metabolické kompenzace u pacientů s DM1T a DM2T léčených inzulinem v České a Slovenské republice. Procento pacientů dosahujících cílových hodnot HbA_{1c} < 53 mmol/mol u skupiny pacientů s DM1T bylo 29,9 % a u skupiny s DM2T bylo 33,4 %.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) – inzulin – kompenzace diabetu

How well we treat with insulin in the Czech Republic and in the Slovak Republic

A summary of results and comments on the original Czech-Slovak DIAINFORM study

Summary

Despite the continuously improving treatment options, many patients with type 1 (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) still do not achieve the recommended treatment goals. The article provides summary and commentary of the results of DIAINFORM study focused on the level of metabolic control in T1DM and T2DM patients treated with insulin in the Czech and Slovak Republics. The overall percentage of patients with HbA_{1c} < 53 mmol/mol in the T1DM group was 29.9 % and in the T2DM group was 33.4 %.

Key words: HbA_{1c} – insulin therapy – metabolic control – type 1 diabetes – type 2 diabetes

Úvod

Nedávno byla v respektovaném časopise Diabetes Therapy publikována část výsledků česko-slovenské multicentrické retrospektivní studie DIAINFORM věnované především dosažené úrovni metabolické kompenzace diabetu v České a Slovenské republice [1]. Vzhledem k tomu, že tato data jsou velmi zajímavá a jako zpětná vazba důležitá i pro naši odbornou veřejnost, dovoluujeme si je zde společně s krátkým komentářem ve stručnosti shrnout.

Protokol studie DIAINFORM – stručný souhrn

Studie probíhala od ledna roku 2015 do dubna roku 2016 v podmínkách běžné klinické praxe v 141 centrech České a Slovenské republiky. Zařazení byli pa-

cienti s DM1T a DM2T léčení alespoň jednou dávkou inzulinu denně s minimální délkou trvání léčby inzulinem 12 měsíců, konsekventně přicházející na kontrolu, ochotní a schopní vyplnit dotazník, který byl součástí studie; současná léčba perorálními antidiabetiky v této fázi studie hodnocena nebyla. Vyloučeny byly těhotné ženy a pacienti léčení pomocí inzulinové pumpy. Pacienti byli zařazováni nezávisle na typu inzulinu užívaného v léčbě, žádný z preparátů dostupných v době studie v ČR i SR ze studie vyřazen nebyl. V závěrečné fázi studie byli pacienti s DM2T do studie zařazováni tak, aby byl získán reprezentativní vzorek pro všechny 3 základní inzulinové režimy (intenzifikovaný režim, 2 dávky mixovaného inzulinu denně, 1–2 dávky inzulinu bazálního). Maximální počet pacientů na jedno centrum byl

14. Sledované laboratorní parametry a veškeré anamnestické údaje byly vypsaný lékařem z dostupných lékařských záznamů. Za aktuální hodnotu glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) při studijní vizitě byla považována poslední hodnota získaná v průběhu předchozích 3 měsíců. Primárním cílem studie bylo stanovení podílu pacientů s HbA_{1c} < 53 mmol/mol, sekundárními cíli byly mimo jiné frekvence hypoglykemií a kvalita života (tato data získaná z dotazníků budou publikována později). Předpokládaný počet pacientů byl s ohledem na dostatečnou průkaznost výsledků určen předběžným výpočtem a protokol studie následně prošel nezávislou recenzí ve specializovaném mezinárodním časopise [2].

Výsledky

Analyzována byla data 425 pacientů s DM1T (55,8 % mužů, průměrný věk 45,9 ± 14,8 roku, BMI 25,8 ± 4,2 kg/m²,

trvání diabetu 12,1 ± 9,4 roku, délka léčby inzulinem 11,7 ± 9,3 let) a 1 034 pacientů s DM2T (50,3 % mužů, průměrný věk 63,9 ± 9,6 roku, BMI 31,0 ± 5,1 kg/m², trvání diabetu 12,4 ± 7,4 roku, délka léčby inzulinem 5,8 ± 4,7 roku).

Analýza hodnot HbA_{1c}

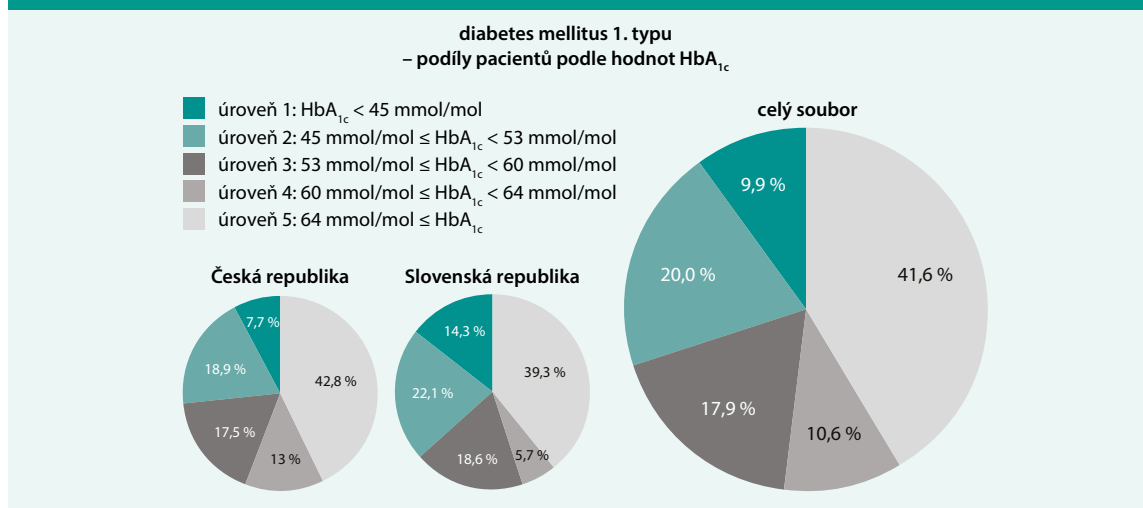
Diabetes mellitus 1. typu

Ve skupině pacientů s DM1T byl celkový podíl těch, kteří dosáhli hodnoty HbA_{1c} < 53 mmol/mol 29,9 %. V České republice tento podíl činil 26,7 %, ve Slovenské republice 36,4 % (graf 1). Průměrná hodnota (± SD) HbA_{1c} v celém souboru dosahovala 62,3 ± 15,1 mmol/mol.

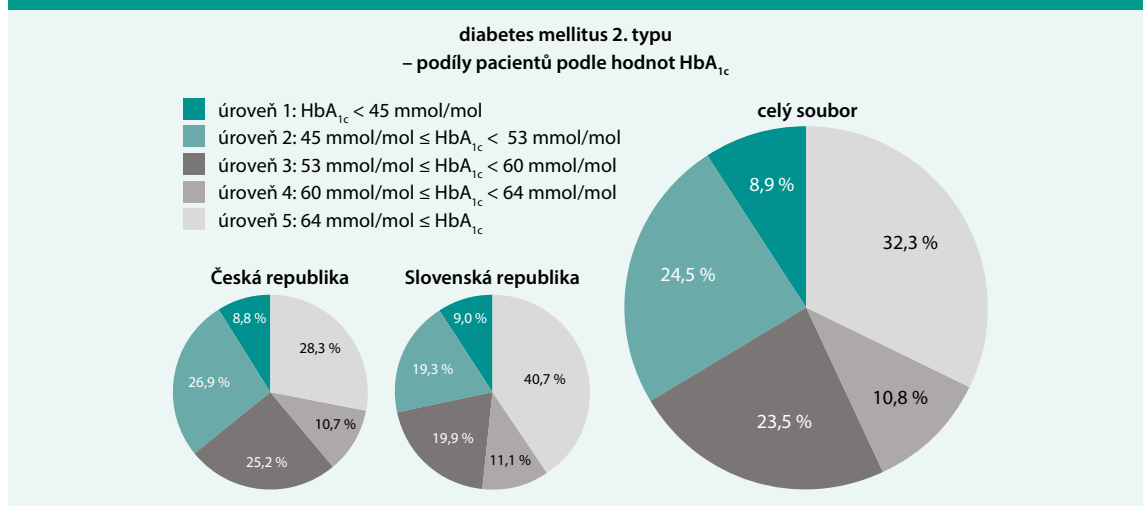
Diabetes mellitus 2. typu

Ve skupině pacientů s DM2T tvořil celkový podíl těch, kteří dosáhli hodnot HbA_{1c} < 53 mmol/mol 33,4 % (graf 2).

Graf 1. Profily pacientů s DM1T podle hodnot HbA_{1c}



Graf 2. Podíly pacientů s DM2T podle hodnot HbA_{1c}



V České republice tento podíl činil 35,8 %, ve Slovenské republice 28,3 %. Průměrná hodnota (\pm SD) HbA_{1c} v celém souboru byla 60,2 \pm 14,0 mmol/mol.

Podíl diabetiků 2. typu s hodnotou HbA_{1c} < 53 mmol/mol léčených dvěma dávkami premixovaného inzulinu tvořil 31,0 % (95% CI 25,50–37,08), léčených bazálním inzulinem 35,9 % (95% CI 30,88–41,33) a intenzifikovaným inzulinovým režimem 31,9 % (95% CI 27,77–36,37).

Charakteristiky obou souborů pacientů včetně glykemie nalačno jsou uvedeny v tab. 1. Podrobnou stratifikaci dosažených hodnot pro oba typy diabetu ukazuje graf 1 a graf 2.

Míra klinické netečnosti (vývoj průměrných hodnot HbA_{1c} v průběhu posledních 3 let)

U pacientů s DM1T byla průměrná hodnota (\pm SD) HbA_{1c} v období 33–36 měsíců před studijní návštěvou 64,8 \pm 17,2 mmol/mol. Rozdíl mezi touto hodnotou a průměrnou hodnotou při studijní návštěvě byl -2,4 mmol/mol. U pacientů s DM2T byla průměrná hodnota (\pm SD) HbA_{1c} v období 33–36 měsíců před studijní návštěvou 63,0 \pm 14,5 mmol/mol. Rozdíl mezi touto hodnotou a průměrnou hodnotou při studijní návštěvě byl -2,8 mmol/mol. Průměrné hodnoty HbA_{1c} v jednotlivých 3měsíčních ob-

dobích v průběhu 3 let před studijní návštěvou jsou pro pacienty s oběma typy diabetu zobrazeny v grafu 3.

Průměrná dávka inzulinu

Průměrná celková denní dávka inzulinu u DM1T byla 0,59 \pm 0,22 j/kg/den, u DM2T 0,50 \pm 0,28 j/kg/den. Ve skupině pacientů s DM2T léčených pouze bazálním inzulinem byla průměrná dávka 0,28 \pm 0,17 j/kg/den, u pacientů léčených dvěma dávkami premixovaného inzulinu 0,50 \pm 0,21 j/kg/den, při léčbě intenzifikovaným režimem 0,65 \pm 0,27 j/kg/den.

Komentář

Standardy lékařské péče o pacienty s diabetem definované Americkou diabetologickou asociací (American Diabetes Association – ADA) doporučují snížení hodnot HbA_{1c} < 53 mmol/mol, jež u většiny pacientů vede k poklesu incidence mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací. U některých diabetiků, zejména těch s krátké trvající diabetem, s dlouhou očekávanou dobou dožití a bez kardiovaskulárních onemocnění lze stanovit i přísnější cíle léčby, např. < 48 mmol/mol, lze-li jich dosáhnout bez hypoglykemií či jiných negativních konsekvencí léčby. Naopak vyšší než doporučené hodnoty HbA_{1c}, např. < 64 mmol/mol nebo dokonce mírně vyšší, lze na individuální bázi tolerovat u pacientů s anamnézou těžkých hypoglykemií, pokročilými mikrovaskulárními i makrovaskulárními komplikacemi a u pacientů s nízkou očekávanou dobou dožití či pokud nelze lepších výsledků dosáhnout ani přes maximální péči zahrnující extenzivní edukaci, dostatečný self-monitoring glykemií a využití kombinované léčby všemi dostupnými preparáty včetně inzulinu [3]. Tato doporučení jsou v případě DM2T podporována i konsenzuálním stanoviskem Evropské asociace pro studium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD) a ADA [4].

Jak na tom tedy jsme s glykemickou kompenzací našich pacientů léčených inzulinem a posunujeme se k lepšímu?

Pacienti s DM1T

Přibližně před 10 lety proběhla v 8 zemích nově vstupujících do EU (včetně České a Slovenské republiky) studie DEPAC [5] sledující úroveň péče o pacienty s diabetem ve Střední a Východní Evropě. V této studii činila průměrná hodnota HbA_{1c} u pacientů s DM1T 66 mmol/mol, podíl pacientů s HbA_{1c} < 53 mmol/mol dosahoval 23,9 % a podíl pacientů s HbA_{1c} \geq 64 mmol/mol 48,2 %. Při porovnání s aktuálními výsledky studie DIAINFORM je tedy naznačen trend vedoucí ke zlepšení úrovně metabolické kontroly. Přesné srovnání vývoje v České a Slovenské republice je bohužel nemožné, jelikož ze studie DEPAC jsou k dispozici pouze hodnoty ze všech 8 evropských zemí dohromady, odděleně pro jednotlivé země publikovány nebyly.

Lze spekulovat, že příznivější hodnoty metabolické kontroly jsou způsobeny zlepšením edukace, poklesem cen i větší dostupností testovacích proužků, a tedy pravděpodobně též častějším selfmonitoringem glykemií; liv

Tab. 1 Klinické a laboratorní charakteristiky pacientů zařazených do studie

typ diabetu	DM1T	DM2T
N (celkem)	425	1 034
muži	237 (55,8 %)	520 (50,3 %)
ženy	188 (44,2 %)	514 (49,7 %)
demografické údaje a výsledky základních měření		
věk (roky)	45,9 \pm 14,8	63,9 \pm 9,6
výška (cm)	172,7 \pm 9,0	170,0 \pm 9,2
váha (kg)	77,4 \pm 15,6	89,8 \pm 16,8
BMI (kg/m ²)	25,8 \pm 4,2	31,0 \pm 5,2
systolický tlak (mm Hg)	128,3 \pm 16,3	137,6 \pm 15,6
diastolický tlak (mm Hg)	76,0 \pm 9,3	78,0 \pm 9,0
pulz (úder/min)	74,5 \pm 9,5	75,3 \pm 9,0
diabetická anamnéza		
trvání diabetu (roky)	12,1 \pm 9,4	12,4 \pm 7,5
trvání léčby perorálními antidiabetiky (roky)	6,5 \pm 4,8	9,7 \pm 6,3
trvání léčby diabetu (roky)	11,7 \pm 9,3	5,8 \pm 4,7
výsledky laboratorních vyšetření		
HbA _{1c} (mmol/mol)	62,3 \pm 15,1	60,2 \pm 14,1
glykemie nalačno (mmol/l)	8,1 \pm 3,3	7,8 \pm 2,6
triglyceridemie (mmol/l)	1,1 \pm 0,7	1,9 \pm 1,3
celkový cholesterol (mmol/l)	4,8 \pm 1,4	4,6 \pm 1,1
HDL-C (mmol/l)	1,6 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4
LDL-C (mmol/l)	2,7 \pm 0,8	2,7 \pm 1
kyselina močová (μ mol/l)	259,0 \pm 81,7	327,8 \pm 88,7
kreatinin (μ mol/l)	77,2 \pm 39,8	88,4 \pm 49,3

může mít i rozšíření spektra inzulinových přípravků, zejména analog dlouhodobě působícího inzulinu, které byly v době DEPAC studie v léčbě méně rozšířené. Definitivní odpověď na tuto otázku ovšem mohou přinést až případná další zkoumání.

Pacienti s DM2T

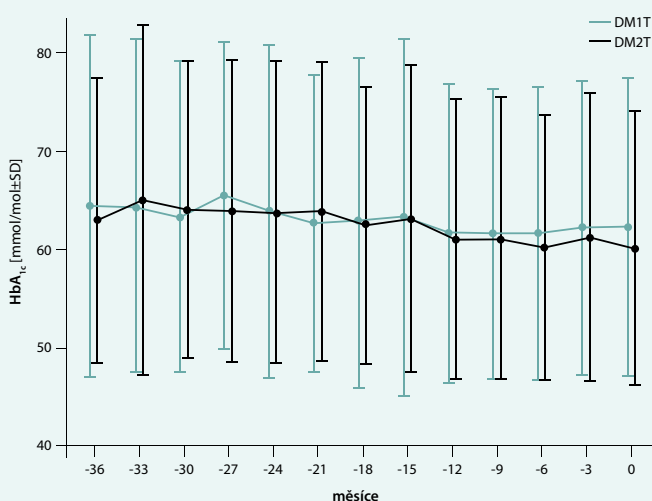
Porovnání našich výsledků u pacientů s DM2T naopak není snadné, neboť jiné obdobné studie k dispozici nejsou a ve studii DEPAC nebyly diabetici 2. typu léčení inzulinem analyzováni odděleně. Průměrná hodnota HbA_{1c} u všech pacientů s DM2T bez rozdílu léčby dosahovala 60,7 mmol/mol, tedy podobně jako v našem souboru pacientů léčených inzulinem ($60,2 \pm 14,0$). Podíl pacientů s $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol činil 36,7 %, tedy jen o něco více než ukázala naše data (33,4 %) a podíl

pacientů s $HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol 37,6 %, tedy více než v naší studii (32,3 %). Porovnávání takto odlišných souborů ovšem není možné, neboť podíl pacientů léčených inzulinem činil ve studii DEPAC pouze 14,3 %.

Jak jsou na tom v jiných zemích?

Obdobných dat z jiných zemí příliš mnoho není. Poslední publikovaná multinárodní průřezová studie provedená mezi pacienty s DM2T ze 7 zemí Evropské unie a Turecka z let 2009–2010 prokázala $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol u 36,1 % pacientů léčených inzulinem anebo GLP1 analogem [6]. Tento výsledek lze považovat za obdobný, jaký přinesla i naše studie. Nicméně ani zde nebyli pacienti léčení inzulinem analyzováni odděleně a v rámci celé studijní populace se výsledky jednotlivých zemí od sebe výrazně lišily.

Graf 3. Průměrné hodnoty HbA_{1c} v období 36 měsíců před studijní vizitou (DM1T a DM2T)



Tab. 2. Faktory ovlivňující klinickou inercií. Upraveno podle [11]

faktory spojené s lékařem (50% vliv)	faktory spojené s pacientem (30% vliv)	faktory spojené se zdravotnickým systémem (20% vliv)
neschopnost stanovit jasný cíl léčby	odmítání nemoci	absence registru
neschopnost zahájit léčbu	odmítání toho, že nemoc je vážná	absence plánování vizit
neschopnost titrovat léky v dostatečné míře k dosažení cíle	nižší gramotnost	nedostatečná aktivní pomoc
neschopnost rozpoznat a léčit komorbidity	příliš drahá léčba	nepodporování pacienta v rozhodnutí
nedostatek času	příliš mnoho léků	absence týmové práce
spíše reaktivní než proaktivní léčba	vedlejší účinky léčby	špatná komunikace mezi zdravotnickým personálem a lékařem
podcenění pacientových potřeb	špatná komunikace lékař-pacient	
	nedůvěra k lékaři	
	deprese nebo závislost na alkoholu či drogách	
	životní styl	
	absence symptomů nemoci	

Analýza dat amerického registru NHANES za období 2005–2012 ukázala, že podíl pacientů léčených pouze inzulinem, kteří dosáhli hodnot $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol, byl 31,4 % [7], tedy jen o něco málo více, než ukázaly naše výsledky. V této studii však nebyli analyzováni zvláště pacienti s DM1T a DM2T, proto i toto srovnání má své limity.

Proč nedosahujeme stejných výsledků jako v klinických studiích?

Výsledky studie DIAINFORM naznačují, že jedním z důvodů, proč na rozdíl od klinických studií nedosahuje větší počet pacientů doporučených hodnot HbA_{1c} , je zřejmě výrazně nižší průměrná léčebná dávka inzulinu, jež byla v naší studii v porovnání s řadou jiných [8–10] prokázána. Tento rozdíl může odrážet skutečné možnosti reálné klinické praxe na rozdíl od klinických studií, kde je obvyklá péče o pacienta rozšířena o přesný protokol, rozšířenou edukaci, dostatečné množství testovacích proužků, možnost telefonických konzultací apod. Rolí může samozřejmě hrát i obava z hypoglykemie při navyšování dávky, a to jak ze strany pacienta, tak i lékaře.

Klinická inercie

Zajímavý výsledek přinesla analýza vývoje hodnot HbA_{1c} z posledních 3 let, která ukázala, že jak u pacientů s DM1T, tak i s DM2T nedošlo v průběhu této doby ke klinicky významnému zlepšení metabolické kontroly. Je tedy zřejmé, že u obou skupin pacientů je patrná vysoká míra klinické inercie, která je pravděpodobně způsobena obvyklými faktory jak na straně lékaře a pacienta, tak i zdravotnického systému [11].

Co můžeme udělat pro zlepšení glykemické kompenzace u našich pacientů?

U všech našich pacientů, kteří cílových hodnot nedosahují, je klíčové identifikovat důvody nedostatečné kompenzace. Neúspěchy ve snaze o dosažení požadované glykemické kontroly mohou začínat u dietních či jednodušších technických chyb při aplikaci inzulinu (volba místa a časování aplikace inzulinu), mohou jimi být nedostatečné znalosti o titraci inzulinu (úprav dávky inzulinu v rámci jídelního režimu, nemoci, tělesné aktivity apod), prevenci hypoglykemie, ale také komplikovanější psychologické příčiny. V řadě případů je možné nabídnout cílenou edukaci anebo na individuální bázi využít nové léky a moderní technické prostředky.

Závěr

Studie DIAINFORM přinesla informace z každodenní klinické praxe a ukázala, že doporučené hodnoty $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol dosahuje pouze 29,9 % pacientů s DM1T a 33,4 % pacientů s DM2T léčených inzulinem. I přes rozšiřující se možnosti péče a inzulinové léčby tedy stále vysoký podíl pacientů uspokojivé kompenzace diabetu nedosahuje.

Práce byla podpořena společností Sanofi.

Literatura

1. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. Current level of glycemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therapy* 2018; 9(5): 1897–1906. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13300-018-0485-2>>.
2. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. An international, multicenter, observational survey to evaluate diabetes control in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic and Slovakia: study protocol for a cross-sectional survey. *Open Access Journal of Clinical Trials* 2016; 8: 13–20. Dostupné z DOI: <<https://dx.doi.org/10.2147/OAJCT.S103459>>.
3. [American Diabetes Association]. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S48–S56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S009>>. Erratum in *Erratum. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1); S48–S56. [Diabetes Care. 2017].
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
5. Anděl M, Grzeszczak W, Michalek J et al. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med* 2008; 25(10): 1195–1203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02570.x>>.
6. Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clinical Endocrinology* 2014; 80(1): 47–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12119>>.
7. Selvin E, Parrinello ChM, Daya N et al. Trends in Insulin Use and Diabetes Control in the U.S.: 1988–1994 and 1999–2012. *Diabetes Care* 2016; 39(3): e33–e35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2229>>.
8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2755–2762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0991>>.
9. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8): 734–741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12482>>.
10. Riebenfeld D, Spirk D, Mathis A et al. Treatment intensification with insulin glargine in patients with inadequately controlled type 2 diabetes improves glycaemic control with a high treatment satisfaction and no weight gain. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4414/smw.2015.14114>>.
11. Reach G, Pechtner V, Gentilella R et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2017; 43(6): 501–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.06.003>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Miesto agonistov GLP1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulínom v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia Košice, Slovenská republika

²Via medica, s.r.o., Košice, Slovenská republika

Súhrn

Liečba agonistami GLP1 receptorov vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť: účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), kardiovaskulárna (KV) protektivita, spomalenie progresie nefropatie, ochrana funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku, lipidov, biomarkerov KV rizika, markerov chronického subklinického zápalu. V rámci individualizovaného prístupu liečba agonistami GLP1 receptorov by mala byť preferovaná už vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu, ako liek druhej voľby po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania.

Kľúčové slová: agonisty GLP1 receptorov – diabetes mellitus 2. typu – fixná kombinácia – terapeutické miesto

The role of GLP-1 receptor agonists and their fixed combination with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Summary

Therapy with GLP1 receptors agonists shows various multiorgans benefits. Possible reasons of preference of this treatment are: efficacy, decrease of weight, CV protectivity, slow down the progression of nephropathy, protection of function of B-cells, safety (low risk of hypoglycemia, small incidence of serious adverse events), decrease of blood pressure, lipids, biomarkers of CV risk, markers of chronic subclinical inflammation. In context of individual approach, therapy with GLP1 receptors agonists should be preferably used in early stages of type 2 diabetes mellitus, as second choice treatment after metformin, mainly in more obese patients with subclinical or clinical manifestations of atherosclerosis, but without symptoms of heart failure.

Key words: fixed combination – GLP1 receptors agonists – therapeutic place – type 2 diabetes mellitus

Základná charakteristika, diferenciácia a účinky agonistov GLP1 receptorov

Agonisty GLP1 (Glucagon-Like Peptid/glukagonu podobného peptidu) receptorov nie sú degradované enzýmom dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP4), viažu sa na receptory GLP1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k 5-násobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktívneho GLP1, ktorý sa produkuje v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy. GLP1 má 2 bioaktívne formy: GLP1 (7–37) a GLP1 (7–36) amid. Obe formy majú podobnú biologickú aktivitu, hlavná cirkulujúca forma je GLP1 (7–36) amid.

V **tab. 1** je diferenciácia agonistov GLP1 receptorov podľa chemickej štruktúry, farmakokinetického profilu

a podľa vplyvu na evakuáciu žalúdka, glykémiu nalačno (Fasting Postprandial Glucose – FPG) a postprandiálnu glykémiu (PPG) [1,2].

Ako prvý agonista GLP1 receptorov, ktorý prišiel do klinickej praxe najprv v USA a potom postupne v iných aj európskych krajinách (medzi nimi aj na Slovensku) bol **exenatid**. Exenatid je syntetická verzia exendinu 4, ktorý bol izolovaný zo slín kôrnatca jedovatého (*Heloderma suspectum*). Exenatid sa skladá z 39 aminokyselín, je z 53 % homológný s natívnym GLP1. Biologický polčas exenatidu je 2,4 hod. Podľa farmakokinetického profilu sa zaraďuje medzi krátkodobo pôsobiace agonisty GLP1 receptorov, podľa účinku na evakuáciu žalúdka, glykémiu nalačno (GNL) a PPG medzi prandiálne

agonisty GLP1 receptorov (výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka, zníženie prevažne PPG a zníženie exkurzií postprandiálnej glykémie. Podáva sa 2-krát denne.

Lixisenatid, ktorý prišiel na slovenský trh v júni roku 2014, je podobne ako exenatid na exendíne 4 založený, krátkodobo pôsobiaci, prandiálny agonista GLP1 receptorov. Lixisenatid je zložený z 44 aminokyselín s amidáciou na C konci, je na asi 50 % homológny s natívnym GLP1. Po subkutánnom podaní biologický polčas je medzi 2,7–4,3 hod. Podáva sa 1-krát denne pred jedlom s najväčšou kalorickou hodnotou.

Medzi dlhodobo pôsobiace, non-prandiálne agonisty GLP1 receptorov, ktoré môžeme používať aj na Slovensku, zaradujeme **liraglutid** (podáva sa s.c. 1-krát denne), **exenatid QW** a **dulaglutid** (podávajú s.c. 1-krát týždenne). Tieto preparáty pôsobia viac na glykémiu nalačno, sú o niečo účinnejšie na zníženie HbA_{1c}, majú relatívne malý vplyv na vyprázdňovanie žalúdka (ich anorektický účinok je sprostredkovaný prevažne pôsobením v centrálnom nervovom systéme). Pri ich podávaní je pozorovaný menší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov v porov-

naní s krátkodobo pôsobiacími agonistami GLP1 receptorov. Zaznamenaný však bol pri nich určitý, aj keď veľmi malý vzostup srdcovej frekvencie.

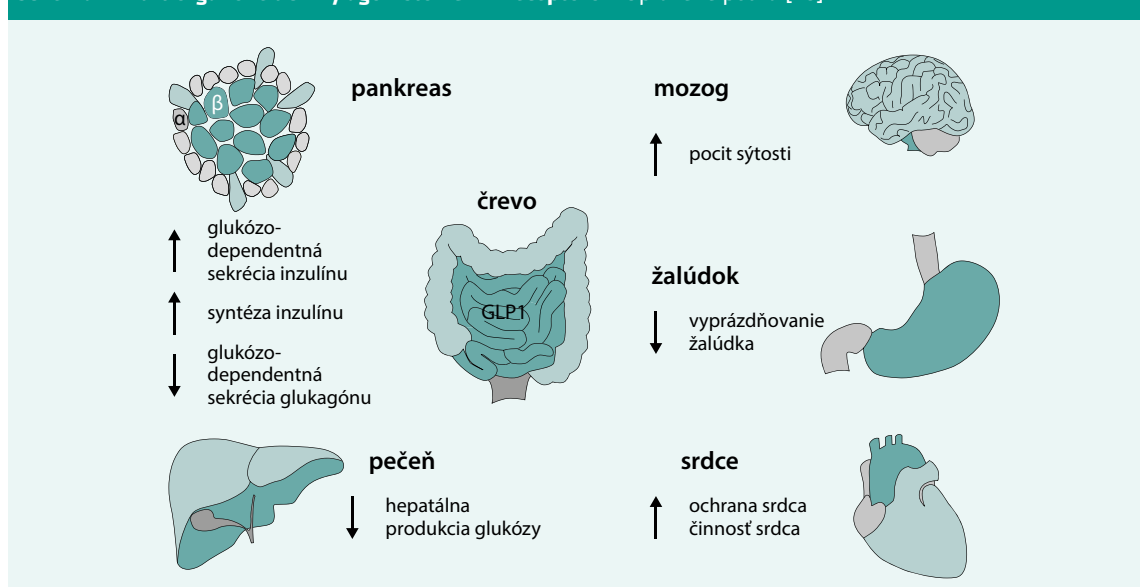
Výskum v oblasti agonistov GLP1 receptorov však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny (napr. efpeglenatid – podávanie 1-krát týždenne, ITCA-650 – podávanie 1-krát mesačne) a iné [3,4].

Agonisty GLP1 receptorov účinkujú vo viacerých orgánoch. Na schéme 1 sú uvedené multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov. Najdôležitejším fyziologickým účinkom GLP1 je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy (**pankreatické účinky**). Tento účinok je sprostredkovaný receptorom pre GLP1, ktorý je exprimovaný najmä na povrchu A-buniek a B-buniek Langerhansových ostrovciek pankreasu. GLP1 stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Naviazanie GLP1 na receptor, ktorý je umiestnený na bunkovej membráne B-buniek, vedie k následnej aktivácii adenylátcyklázy, čoho dôsledkom je akumulácia cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) v bunke, aktivácia proteínkinázy A, zvýšenie cytoplazmatickej koncentrácie Ca²⁺ a transport inzulínových sekréčných granúl smerom k bunkovej membráne. Táto opísaná kaskáda je prísne glukózodependentná, a preto nenastáva behom normálnych alebo nízkych koncentrácií glukózy. GLP1 tiež inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T), výsledkom je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrécie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenezou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu a aj spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka (**hepatálne, gastrointestinálne účinky**). Reguluje tiež príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti (**centrálne účinky**) [5]. Stimulujú natriurézu, čím prispievajú k normalizácii tubuloglomerulárnej spätnej väzby, čo má za následok spomalenie progresie nefropatie (**renálne**

Tab. 1. Diferenciácia agonistov GLP1 receptorov.
Upravené podľa [23–25]

podľa štruktúry	založené na báze GLP1 založené na báze exendínu 4
farmakokinetického profilu	krátkodobo účinkujúce dlhodobo účinkujúce
podľa účinku na evakuáciu žalúdka, FPG a PPG	prandiálne – výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie PPG non-prandiálne – mierne ovplyvnenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie FPG

Schéma 1. Multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov. Upravené podľa [26]



účinky). Intenzívne sa študuje aj otázka **kardiovaskulárnych efektov** GLP1. Podávanie GLP1 agonistov vedie k celému spektru pozitívnych vplyvov na cievnu a srdcovú funkciu [6]. Účinky sú veľmi podobné efektom exogénneho GLP1. Podanie exenatidu pred experimentálnym vyvolaním ischémie u prasacieho modelu viedlo k zmenšeniu veľkosti infarktového ložiska a k prevencii zhoršenia systolickej a diastolickej funkcie [7]. Podobné účinky malo aj podanie liraglutidu [8]. Prvou klinickou štúdiou, ktorá preukázala zmenšenie infarktového ložiska po podaní GLP1 agonistu u ľudí, bola Lonborgova štúdia, v ktorej bol pacientom so STEMI infarktom myokardu podávaný intravenózne exenatid [9].

V súčasnosti máme k dispozícii výsledky 2 veľkých randomizovaných štúdií s agonistami GLP1 receptorov s preukázaným kardiovaskulárnym protektívnym účinkom (LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom) [10,11]. V štúdiu EXSCAL (v ktorej bol testovaný efekt exenatidu QW v dávke 2 mg podávanej raz týždenne ako prídavnej liečby k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe v porovnaní s placebo) bolo pozorované zníženie primárneho kompozitného výsledku o 9 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,06$) [12].

Napriek hraničnému efektu liečby na primárny kompozitný výsledok, celková mortalita bola znížená o 14 % ($p = 0,02$). Mechanizmus KV protektivity agonistov GLP1 receptorov nie je známy, ale dáva sa do súvislosti hlavne s ovplyvnením patogenetických mechanizmov aterosklerózy. Aktivácia GLP1 o receptorov v endotelových bunkách, bunkách hladkých svalov cievnej steny, makrofágoch a trombocytoch pravdepodobne priaznivo ovplyvňuje priamo proces aterogenézy na rôznych úrovniach [13,14]. Dokázaný bol tiež nefroprotektívny efekt liraglutidu a semaglutidu v oboch štúdiách.

Zistené boli tiež viaceré **neuroprotektívne účinky** GLP1 pri degeneratívnych neurologických ochoreniach ako je Parkinsonova alebo Alzheimerova choroba, aj keď zatiaľ len v animálnych štúdiách. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP1 zvyšuje počet B-buniek, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických ductov [15].

Miesto agonistov GLP1 receptorov v liečbe DM2T

V tab. 2 a tab. 3 sú uvedené možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Možné nevýhody liečby týmito preparátmi sú zhrnuté v tab. 4.

Podľa Európskej liekovej agentúry (European Medicines Agency – EMA) sú agonisty GLP1 receptorov určené na liečbu dospelých pacientov s DM2T na dosiahnutie glykemickej kontroly v kombinácii s perorálnymi liekmi znižujúcimi glykémiu a/alebo bazálnym inzulínom, keď tieto spolu s diétou a cvičením, neposkytujú adekvátnu glykemickú kontrolu. Ak je metformín kontraindikovaný alebo sú prítomné jeho nežiaduce účinky, možno použiť agonistov GLP1 receptorov aj ako monoterapiu.

Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike pre agonistov GLP1 receptorov

hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, resp. $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ pri dulaglutide) s DM2T v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonfylmočovinou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii ($HbA_{1c} > 7 \% \text{ DCCT}$) [16].

Aktuálne odporúčania v liečbe DM2T sú charakterizované odklonom od „glukocentrického“ prístupu k liečbe, k prístupu, ktorý preferuje výber farmák podľa klinických charakteristík pacienta a dokázaných benefitov/rizík jednotlivých farmák.

V porovnaní so štúdiou UKPDS, v ktorej išlo o novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu bez kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), v štúdiách LEADER, SUSTAIN-6 boli zaradení pacienti s DM2T buď už s prítomným KVO, alebo s vysokým KV rizikom so súčasne veľmi dobrou antihypertenzívnou, hypolipidemickou a antiagregačnou liečbou. Presvedčivé výsledky štúdií LEADER, SUSTAIN-6 už viedli k úprave viacerých národných aj medzinárodných odporúčaní na liečbu DM2T. Dochádza k rozšíreniu indikácií liečby liraglutidom ako antidiabetika na prevenciu KV príhod aj progresiu nefropatie. Odporúčané je používanie

Tab. 2. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Upravené podľa [1]

účinnosť	celkové ovplyvnenie glukózovej triády
vplyv na telesnú hmotnosť	zníženie
KV protektivita	spomalenie progresie nefropatie – liraglutid, semaglutid
ochrana funkcie B-buniek	

Tab. 3. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Upravené podľa [2]

bezpečnosť	nízke riziko hypoglykémie
	nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov
zníženie	krvného tlaku
	lipidov
	biomarkerov KV rizika
	markerov chronického subklinického zápalu

Tab. 4. Možné nevýhody liečby agonistami GLP1 receptorov

gastrointestinálne nežiaduce účinky	
zvýšená incidencia akútnych žlčnícových ochorení	cholelitiáza, akútna cholecystitída (štúdie LEADER)
vzostup srdcovej frekvencie	pri dlhodobom pôsobiacich
cena	

agonistov GLP1 receptorov aj vo včasných štádiách DM2T, hneď po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania [13,14].

Najnovší konsenzuálny terapeutický algoritmus Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) pre DM2T zdôrazňuje, že u pacientov s prítomným KVO alebo prekonanou KV príhodou, prejavmi srdcového zlyhávania či nefropatiou, by mal byť v liečbe zvažovaný liraglutid alebo empagliflozín (schéma 2 a schéma 3) [17].

Najnovšie štandardy Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) z roku 2018 uvádzajú, že u pacientov s prekonanou KV príhodou, resp. preukázaným aterosklerotickým KVO sa odporúča použitie liraglutidu, (alebo empagliflozínu), keďže preukázali zníženie KV mortality a celkovej mortality, ak sa použili ako prídavná liečba k bežnej starostlivosti [18]. Z patofyziologického, ale aj z klinického hľadiska sa zdá byť výhodná

aj kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inhibítorom SGLT2 (na Slovensku zatiaľ nie je možná) [19,20].

Fixná kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inzulínom v liečbe DM2T

Kombinácia GLP1 agonistov s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1 agonista postprandiálne glykémie), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii [21,22]. Európska lieková agentúra (EMA) ako prvú fixnú kombináciu agonistu GLP1 receptorov s bazálnym inzulínom schválila fixnú kombináciu inzulínu degludek s liraglutidom. Na klinickom trhu (zatiaľ nie na Slovensku) je aj fixná kombinácia inzulínu glargín s lixisenatidom. Podľa EMA sú fixné kombinácie inzulínu degludek s liraglutidom, resp. inzulínu glargín s lixise-

Schéma 2. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné kardiovaskulárne ochorenia). Upravené podľa [17]

	farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP4	aGLP1R	iSGLT2	INZ	
prekonaná KV príhoda s cieľom redukcie mortality	vhodnosť		väčšina	rosiglitazón		liraglutid semaglutid exenatidQW	empagliflozín		poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozín agonisty GLP1R: liraglutid
	použitia		glikazid MR	pioglitazón					
srdcové zlyhávanie	vhodnosť		väčšina		saxagliptín (alogliptín)		empagliflozín kanagliflozín		poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozín, kanagliflozín
	použitia		glikazid MR		sitagliptín				
prekonaná CMP	vhodnosť					semaglutid liraglutid			poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	použitia								
ochorenie periférnych artérií	vhodnosť					semaglutid liraglutid	kanagliflozín		poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	použitia								

 áno, však bez dôkazu benefitu alebo rizika
 áno, s dôkazom morbiditno-moralitného benefitu
 nie, liečba predstavuje skôr riziko

MET – metformín
 aGLP1R – agonista GLP1 receptorov
 iSGLT2 – inhibitor SGLT2 kontransportu
 aPPAR γ – PPAR γ agonista (roglitazón)

iDPP4 – DPP4 inhibitor (gliptín)
 SU – sulfonylurea
 INZ – inzulín

Schéma 3. Možnosť a benefit použitia antidiabetík podľa eGF (redukcia progresie nefropatie). Upravené podľa [17]

eGF (ml/min/1,73 m ²)	MET	SU	aPPAR γ	DPP4i	aGLP1R	SGLT2i	INZ	
> 60					liraglutid semaglutid	empagliflozín kanagliflozín		
45–60	max. dávka 2 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid	E, K, D		
30–45	max. dávka 1 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid			
15–30		G		**				
< 15			> 4 ml/min pioglitazón	**				

* Linagliptín bez redukcie dávky. Sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín redukcia dávky na 50 %.
 ** Linagliptín bez redukcie dávky. Vildagliptín, saxagliptín redukcia dávky na 50 %. Sitagliptín, alogliptín redukcia dávky na 25 %.
 D – dapagliflozín
 E – Empagliflozín – nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 10 mg.
 K – Kanagliflozín – nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 100 mg
 G – iba gliquidón

 áno, alebo za určitých okolností
 áno, spomaľuje progresiu nefropatie
 nie

natidom určené k liečbe dospelých diabetikov 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu v kombinácii s perorálne podávanými liekmi na zníženie hladiny glukózy, keď tieto lieky samotné alebo v kombinácii s bazálnym inzulínom neposkytujú dostatočnú glykemickú kontrolu [17].

Literatúra

1. Meier JJ. Differentiation of GLP-1 receptor agonist. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
2. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s12325-013-0009-4>>.
3. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
4. Schroner Z, Uličiansky V. Multiorgánové benefity agonistov GLP-1 analógov. *Interná Med* 2015; 15(4): 175–177.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)>.
6. Ban K, Kim KH, Kelbaek H et al. Glucagon-like peptide-1 (9–36) amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin (9–39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1520–1531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-1197>>.
7. Timmers L, Henriques JP, deKleijn DP et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Col Card* 2009; 53(6): 501–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.033>>.
8. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58(4): 975–983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1193>>.
9. Lonborg J, Vejlstup N, Kelbaek H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1491–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr309>>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
11. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
12. Holman RR et al. [EXSCEL Study Group]. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
13. Haluzík M, Schroner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Haluzík M, Schroner Z, Mráz, M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMed: Košice 2017. ISBN: 978-80-8129-073-2.
14. Tkáč I. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a inhibítorov SGLT2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diabetes a obezita* 2017; 17(34): 17–24.
15. Gallwitz B. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies. *Endocrine* 2014; 47(2): 360–371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0223-0>>.
16. Schroner Z. GLP1 analógy – vhodná terapeutická voľba u obéznych pacientov s DM 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(1): 25–28.
17. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Diabetes a obezita* 2018; 18(35): 9–42.
18. [American Diabetes Association]. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 207–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161682.CS>>.
20. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
21. Kapitza CH, Bode B, Ingwersen SH et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharm* 2015; 55(12): 1369–1377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.549>>.
22. Schroner Z, Uličiansky V. Nová fixná kombinácia inzulínu degludec s GLP-1 analógom liraglutidom – klinické skúsenosti a ich implikácia do klinickej praxe. *Diabetes a obezita* 2015; 15(30): 39–42.
23. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8): 675–688. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01560.x>>.
24. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
25. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-013-0009-4>>.
26. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

✉ zbynek.schroner@gmail.com

SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia
Košice, Slovenská republika

Doručeno do redakce 12. 9. 2018

Přijato po recenzii 31. 1. 2019

Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykemie u diabetes mellitus 1. a 2. typu

Jan Brož¹, Jana Urbanová²

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Hypoglykemie, zejména těžká, je významným vedlejším účinkem léčby diabetes mellitus, který má své negativní korelace ve vlivu na kvalitu života i na mortalitu pacientů. Snaha o minimalizaci rizika hypoglykemií by měla být jedním z důležitých aspektů při hledání vhodné léčby. Nejvyšší riziko hypoglykemií je spojeno s léčbou inzulinem, za ním následují deriváty sulfonylurey a glinidy. V observačních studiích bylo riziko těžké hypoglykemie v porovnání s ostatními typy léčby u pacientů léčených deriváty sulfonylurey 2–3krát vyšší a inzulinem 3–4krát vyšší. Významně se riziko těžké hypoglykemie zvyšuje u pacientů starších 75 let, při delším trvání léčby inzulinem a též při léčbě více typy antidiabetik současně.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – epidemiologie – hypoglykemie

A general view of epidemiology of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus

Summary

Hypoglycemia particularly severe one is important side effect of diabetes therapy with impact on patient's quality of life and mortality. The highest risk of hypoglycemia is connected with insulin therapy followed by derivatives of sulfonylurea (SU) and glinides. The risk of hypoglycemia found in observational studies were 2–3 times higher in patients treated with SU and 3–4 higher when treated with insulin compared with other types of antidiabetics. The risk of hypoglycemia is increased in patients over 75 years of age, with longer period of treatment with insulin and in those treated with several types of antidiabetics.

Key words: epidemiology – hypoglycemia – type 1 diabetes – type 2 diabetes

Úvod

Pohlédneme-li zpět do historie diabetologie, uvidíme, že snaha o dosažení co nejlepších hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) nebyla vždy věcí úplně samozřejmou. Zvýšené procento HbA_{1c} ve vztahu k celkovému hemoglobinu bylo poprvé u diabetiků prokázáno v roce 1968 [1], do klinické praxe bylo sledování hodnot HbA_{1c} postupně zaváděno v 70. letech minulého století [2,3]. Těsný vztah této hodnoty k dlouhodobým komplikacím diabetu však jasně prokázaly až studie DCCT [4] a UKPDS [5] a postulovaly tak nutnost tento parametr léčbou normalizovat či se k normě alespoň co nejvíce přiblížit. Dobu, která těmito studii započala, můžeme s trochou nadsázky nazvat obdobím „boje o hodnotu HbA_{1c}“. V budoucnu nás, až dojde k rozšíření prostředků kontinuální monitorace glykemie, patrně čeká období „boje za nízkou glykemickou variabilitu“. Nicméně, současná doba je v diabetologii charakteri-

zována nástupem nových účinných léků, které snížení hodnot HbA_{1c} skutečně umožnily, na druhé straně však tím také vedly k akcentaci dalšího prvku souvisejícího s léčbou – hypoglykemie. Současnost diabetologie bychom tedy mohli nazvat obdobím „boje proti hypoglykemii“.

Pojem hypoglykemie je dostatečně objasněn v několika článcích tohoto čísla Vnitřního lékařství, proto se popisu jeho obsahu detailněji věnovat nebudeme. Jen poznamenejme, že budeme pracovat s termíny, jako je dokumentovaná hypoglykemie (v pracích, které zde uvádíme, je to glykemie ≤ 3,9 mmol/l* ověřená měřením, nejčastěji glukometrem), dále mírná hypoglykemie (hypoglykemie, se kterou si pacient dokáže poradit sám) a těžká hypoglykemie (při které je nutná pomoc další osoby).

*Pozn.: V budoucnu to ve studiích bude na základě doporučení International Hypoglycemia Study Group velmi

pravděpodobně většinou hodnota $\leq 3,0$ mmol/l, která je považována za hodnotu hypoglykemie klinicky signifikantní (tedy znamenající reálný nedostatek glukózy jako zdroj energie pro mozek) [6].

Převážná většina publikovaných studií na téma frekvence výskytu hypoglykemie u diabetiků byla provedena ve vyspělých zemích s pacienty kavkazské populace. Výsledky se však v různých studiích liší. U studií retrospektivních jsou většinou pacienti zařazování konsekutivně bez větších omezení, limitující roli zde však hraje paměť pacientů. Zatímco zjišťování frekvence těžkých hypoglykemií je v retrospektivních studiích snazší, pacienti si je většinou dokáží vybatit přibližně 1 rok zpětně, u mírných hypoglykemií je to s retrospektivitou složitější, jelikož v paměti pacienta zůstanou většinou jen asi týden, a získání přesných údajů je obtížnější [7,8]. Studie prospektivní jsou naopak z hlediska průkazu frekvence hypoglykemií přesnější, avšak bývají často omezeny výběrovými kritérii pro pacienty, a nemohou tak poskytnout skutečný obraz odpovídající klinické realitě průměrného pacienta s diabetem. Svoji roli samozřejmě hraje i doba studie a léčebné prostředky v ní dostupné (inzulinová analogá, kontinuální monitorace, inzulinové pumpy, uzavřený okruh).

Článek není systematickou analýzou všech dostupných studií, ale klade si za cíl co nejlépe ilustrovat aktuální znalosti o frekvenci hypoglykemií ve spojení s DM1T a DM2T především na pozadí aktuálních základních terapeutických možností.

Epidemiologie hypoglykemií u diabetes mellitus 1. typu

Jednou z prvních studií, které systematicky sledovaly incidenci těžkých hypoglykemií, byla již zmíněná studie DCCT. V ní se na velké skupině diabetiků závislých na inzulinu testovala účinnost intenzifikovaného inzulinového režimu (IIT), tj. léčba 3 a více dávkami inzulinu nebo inzulinovou pumpou, se systematickým použitím selfmonitoringu glykemií a porovnávala ho s konvenční léčbou (tj. léčbou 1 či 2 injekcemi inzulinu denně). Pacienti do ní byli zařazováni v letech 1983–1989 a sledováni do roku 1993 [4,9,10]. Nejvyšší incidence těžkých hypoglykemií (0,62 na pacienta a rok) byla zaznamenána ve skupině s IIT, tj. 3krát více než ve skupině s konvenční léčbou (při průměrné dosažené hodnotě HbA_{1c} 7 % vs 9 % dle DCCT (pozn.: pro zachování přesnosti uvádíme hodnoty HbA_{1c} v jednotkách DCCT, 6 % = 42,1 mmol/mol, 7 % = 53 mmol/mol, 8 % = 63,9 mmol/mol, 9 % = 74,9 mmol/mol)). Jejich incidence proporcionalně stoupala s klesající hodnotou HbA_{1c} (tedy čím lepší kompenzace diabetu, tím častější výskyt těžkých hypoglykemií). Důležitým zjištěním bylo i to, že se incidence těžkých hypoglykemií s postupem času snižovala, zřejmě tím, jak se pacienti učili správně IIT a selfmonitoring glykemií používat [11]. Limitací studie ovšem byla přísná kritéria pro vstup pacientů, nebyli např. zařazeni pacienti s anamézou těžké hypoglykemie. Studie tedy neposkytla obraz odpovídající běžné populaci diabetiků 1. typu.

Přesnější představu o frekvenci těžkých hypoglykemií ve výše uvedeném ohledu poskytl až několik dal-

Tab. Srovnání frekvence těžkých hypoglykemií při léčbě inzulinovými analogy v randomizovaných a „real-world“ studiích. Upraveno podle [45].

kategorie hypoglykemie	real-world studie		randomizované studie	
	počet studií	počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)	počet studií	počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)
DM1T				
mírné/dokumentované	2	91,0–136,8	3	39,17–88,3
těžké	2	0,7–1,59	4	0,15–0,5
noční	1	20,0	4	3,71–10,0
DM2T – perorální antidiabetika a bazální inzulin				
mírné/dokumentované	7	0,224–35,3	10	0,286–16,4
těžké	6	0,000–0,12	5	0,00–0,07
noční	6	0,277–13,4	9	0,18–7,7
DM2T – intenzifikovaný inzulinový režim (bazál-bolus)				
mírné/dokumentované	3	2,95–38,9	4	9,28–26,6
těžké	2	0,00–0,2	1	0,05–0,06
noční	3	0,42–8,5	3	0,05–0,06
DM2T – režim s premixovanými inzuliny				
mírné/dokumentované	4	1,04–27,0	5	7,08–20,8
těžké	4	0,00–0,2	2	0,03–0,26
noční	4	0,20–7,3	3	2,5–8,15

ších studií z počátku tohoto tisíciletí, ve kterých nebyla vstupní kritéria pro pacienty tak přísná. Tyto studie prokázaly, že incidence těžkých hypoglykemií je v reálné populaci pacientů s DM1T daleko vyšší, a to 1,5 [12], 1,3 [13], 1,1 [14], resp. 2,6 [15] případů na pacienta a rok, a navíc, že těžká hypoglykemie je přibližně ve 25 % případů provázena kómatem [12,13].

Důležitý poznatek přinesla studie UK Hypoglycaemia Study Group, a to, že vyšší riziko těžkých hypoglykemií mají pacienti s delším trváním diabetu. Ve skupině s délkou trvání diabetu do 5 let byla jejich incidence 1,1 případů na pacienta a rok, zatímco ve skupině pacientů s trváním diabetu déle než 15 let již 2,6 případů na pacienta a rok [15].

Analoga inzulínu

Použití preprandálních rychle působících analog inzulínu v léčbě diabetu snižují riziko těžké hypoglykemie o 20 % [16]. Dlouhodobě působící analoga inzulínu snižují riziko nočních hypoglykemií [17–19]. Jejich vliv na frekvenci těžkých hypoglykemií v běžné praxi však není úplně konzistentní, existuje velký rozdíl mezi výsledky randomizovaných a „real-world“ studií. Mezi důvody opět patří to, že z randomizovaných studií jsou často vyloučeni pacienti s v různých ohledech problematickými hypoglykemiemi, pacienti s renální insuficiencí, vysokým věkem apod. [20]. Srovnání frekvence těžkých hypoglykemií mezi oběma typy studií nabízí tab.

Léčba pomocí moderních technologií

Tato oblast si zaslouží podrobný rozbor a samostatný článek. V tomto příspěvku jen krátce zmíníme, že ačkoliv první studie zabývající se účinností a bezpečností léčby inzulínovými pumpami neprokázaly snížení frekvence těžkých hypoglykemií [21], pozdější studie již ano [22,23]. Výskyt těžkých hypoglykemií u pacienta s DM1T proto patří mezi indikace léčby inzulínovou pumpou. Nicméně zajímavá studie REPOSE svými výsledky upozorňuje na to, že před zahájením léčby inzulínovou pumpou z důvodů vysoké frekvence hypoglykemií je vhodné ještě při léčbě inzulínovými pery provést strukturovanou edukaci, neboť následně dojde často ke snížení jejich incidence a terapie pumpou pak není nutná [24].

Systémy pumpa – senzor vybavené možností automatického zastavení dodávky inzulínu prokázaly schopnost snížení nočních hypoglykemií o 38 % [25,26], ve studiích s dětmi a adolescenty došlo i ke snížení těžkých hypoglykemií [27]. Detailní a opakovaná edukace je však k využití všech možností výše uvedených systému nezbytná.

Epidemiologie hypoglykemií u diabetes mellitus 2. typu

Pokud bychom hledali studii znamenající začátek moderní éry s ohledem na sledování hypoglykemií u DM2T, pak by nejvážnějším kandidátem byla opět již zmíněná studie UKPDS, která probíhala v letech 1977–1991. Do této studie byli randomizováni nově diagnostikovaní pacienti s DM2T, bez známek mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací, a dále randomizováni do větve s in-

tenzivní léčbou k nasazení metforminu, derivátu sulfonylurey nebo inzulínu s cílem léčby dosažení lačné glykemie < 6 mmol/l, či do větve konvenční, která představovala dietu (zde zůstali, pokud byla lačná glykemie < 15 mmol/l a pacienti byli asymptomaticí) [1,2]. Těžké hypoglykemie se objevily ve skupině léčené dietou v průměru 0,1 na SPR (SPR = sto pacient-roků), ve skupině léčených derivátem sulfonylurey u 0,4–0,6 na SPR a 2,3 na SPR ve skupině léčené inzulínem [2]. Alespoň jednu mírnou hypoglykemií hlásilo 0,8/100 pacientů ve skupině s dietou, 1,7/100 ve skupině s metforminem, 7,9/100 pacientů ve skupině se sulfonylureou, 21,2/100 pacientů léčených bazálním inzulínem a 32,6/100 pacientů léčených ITT. I v tomto případě byla u pacientů léčených IIT frekvence těžkých hypoglykemií nižší (0,1 epizody na pacienta a rok), byla-li doba léčby inzulínem do 2 let oproti těm, kteří byli léčeni déle než 5 let (0,7 epizody na pacienta a rok) [30].

Hypoglykemie a kardiovaskulární riziko

Přibližně před 10 lety byly publikovány výsledky 3 studií – ACCORD [31], ADVANCE [32] a VADT [33], které výrazně změnilo pohled na význam těžkých hypoglykemií. Všechny testovaly v jedné větvi intenzivní léčbu (zahrnující též inzulínovou terapii) směřující k těsné kompenzaci diabetu danou nízkou cílovou hodnotou HbA_{1c} (6 % u ADVANCE a VADT, 6,5 % u ACCORD), a ve druhé větvi standardní léčbu s méně striktními cíli (HbA_{1c} 7,0–7,9 % u ACCORD, u ADVANCE – lokální doporučení). S ohledem na incidence těžkých hypoglykemií bylo výsledkem více než 2násobné zvýšení jejich četnosti ve větvi s intenzivní léčbou [31–33]. Navíc bylo prokázáno jejich spojení s vyšší kardiovaskulární mortalitou i mortalitou celkovou, a to bez ohledu na terapeutickou větev, do které byli pacienti zařazeni. Hypoglykemie však nebyly bezprostřední příčinou úmrtí (např. ve studii ACCORD byla těžká hypoglykemie bezprostřední příčinou smrti u jediného ze 451 úmrtí) [34,35].

Četnost těžkých hypoglykemií (intenzivní větve vs standardní) byla 0,7 vs 0,4 na SPR ve studii ADVANCE (definovány jako hodnota pod 2,8 mmol/l) [32], 12,0 vs 4,0 na SPR ve VADT (definovány jako zhoršení či úplná ztráta vědomí) [33] a 3,1 vs 1,0 na SPR v ACCORD (definovány jako nutnost zdravotnického zásahu) [31]. Mírných hypoglykemií bylo zachyceno ve studii ADVANCE 120 vs 90 na SPR [32]. Ve VADT činila četnost všech hypoglykemií 1 566 vs 432 na SPR [33].

Nové lékové skupiny a hypoglykemie

Výsledky z randomizovaných studií

Základní výsledky většiny posledních randomizovaných studií s GLP1 receptorovými agonisty (GLP1 RA), gliptiny (inhibitory DPP4) a SGLT2 blokátory: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (kanagliflozin), LEADER (liraglutid), SAVORTIMI (saxagliptin), TECOS (sitagliptin), EXAMINE (alogliptin), ELIXA (lixisenatid) a SUSTAIN-6 (semaglutid) a které přehledně shrnul Silbert et al [36]. Tyto studie nebyly primárně zaměřeny na těsnou kompenzaci dia-

betu, pacienti byli většinou léčeni podle standardních doporučení ve všech větvích. I proto se pokles HbA_{1c} ve skupinách se studijní medikací od skupin s placebem nelišil o více než 0,5 %. Většina pacientů měla vstupní hodnoty $HbA_{1c} > 8\%$ (s výjimkou studií TECOS a ELIXA, ve kterých byla průměrná hodnota HbA_{1c} 7,2 % a 7,6 %). Výsledky stran hypoglykemií byly reportovány různými způsoby, uvádíme je souhrnně [36]. Těžké hypoglykemie se objevily u 1,3 % empagliflozinem léčených pacientů (vs 1,5 % ve skupině s placebem; medián sledování 3,1 roku) [37], u 2,4 % pacientů léčených liraglutidem (vs 3,3 % v placebové skupině; medián sledování 3,8 roku) [38], u 2,1 % pacientů léčených saxagliptinem (vs 1,7 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) [39] a u 0,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs 0,6 % ve skupině s placebem; medián sledování 1,5 roku) [40]. Ve studii TECOS se těžká hypoglykemie u pacientů léčených sitagliptinem objevila ve frekvenci 0,8 vs 0,7 na SPR ve skupině s placebem [41]. Hypoglykemie s hodnotou $\leq 3,0$ mmol/l se objevila u 14,2 % pacientů se saxagliptinem (vs 12,5 % ve skupině s placebem) [39] a u hodnotou $< 3,9$ mmol/l u 27,9 % pacientů léčených empagliflozinem (vs 27,8 % ve skupině s placebem) [42]. Jakákoliv hypoglykemie se objevila u 6,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs 6,5 % ve skupině s placebem) [40] a u 21,7–23,1 % pacientů léčených semaglutidem (vs 21–21,5 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) [43]. Ve studii CANVAS byla frekvence hypoglykemií (bez rozlišení tíže) 5,0 na SPR ve skupině léčené kanagliflozinem a 4,6 na SPR ve skupině s placebem [44].

Výsledky z tzv. real-world studií

Výše uvedené výsledky získané z randomizovaných studií samozřejmě nelze jednoduše transponovat do běžné praxe. Již jsme uvedli, že pacienti v těchto studiích jsou většinou motivovaní, mají vyšší adherenci k daným doporučením, jsou lépe a častěji monitorováni. Navíc do žádné z výše uvedených studií nebyli zařazeni pacienti s anamnézou těžké hypoglykemie, špatným zdravotním stavem či významnými kardiovaskulárními komorbiditami.

Realitu běžné praxe mnohem více přibližují tzv. real-world studie. Těch proběhla celá řada a bylo by komplikované je rozebírat jednu po druhé. Výsledky, které ukazují na rozdíly ve frekvenci hypoglykemií v léčbě pacientů s DM1T i DM2T, jsou uspořádány v tab. U pacientů s DM2T byla frekvence mírných, těžkých i nočních hypoglykemií v real-world studiích vždy vyšší než ve studiích randomizovaných, byť rozdíl není tak výrazný jako v případě pacientů s DM1T [45].

Odhad stratifikace rizika hypoglykemie pro některé lékové skupiny

Nejvyšší riziko hypoglykemií je spojeno s léčbou inzulínem, za ním následují deriváty sulfonylurey a glinidy. V observačních studiích bylo riziko těžké hypoglykemie v porovnání s ostatními typy léčby u pacientů léčených deriváty sulfonylurey 2–3krát vyšší a inzulínem 3–4krát vyšší [46–48]. V randomizovaných studiích,

jakou byla např. ORIGIN, bylo toto riziko u léčby sulfonylureou 2,5krát vyšší a u inzulínu 4,5krát vyšší [49].

Inzuliny glargin (U100) a detemir mají nižší riziko hypoglykemií při stejném vlivu na hodnotu HbA_{1c} ve srovnání s NPH inzulínem [50–52]. Inzuliny druhé generace glargin U300 a degludek mají podle výsledků aktuálních studií ve srovnání s inzulínem glargin U100 kromě účinku na HbA_{1c} též nižší riziko hypoglykemií nočních i těžkých a u glarginu U300 též nižší riziko hypoglykemií po celý den (24 hod) – kritériem hypoglykemií byly ve studiích s inzulínem degludek hodnoty $< 3,1$ mmol/l, u inzulínu glargin U300 pak hodnoty $< 3,0$ mmol/l [53–55]. U inzulínu glargin U300 je tento benefit zvláště vyjádřen v titračním období [56,57].

Glinidy jsou většinou analyzovány v jedné skupině s deriváty sulfonylurey, jedna studie jim přisuzuje přibližně poloviční riziko těžkých hypoglykemií v porovnání s deriváty sulfonylurey [46]. Významně se riziko těžké hypoglykemie zvyšuje u pacientů starších než 75 let a též při léčbě více typy antidiabetik současně [47,48,58]. Křivka rizika hypoglykemie má ve vztahu k hodnotám HbA_{1c} tvar písmene „U“, tedy stoupá směrem k nižším hodnotám i k hodnotám vyšším [59]. Riziko hypoglykemie je tedy vyšší i mezi pacienty s vyšším HbA_{1c} ($\geq 9\%$), zřejmě díky vyšší míře nedisciplinovanosti, kterou hodnota HbA_{1c} pravděpodobně symbolizuje.

Závěr

Hypoglykemie, zejména těžké, jsou významným aspektem léčby DM, který má své negativní korelace ve vlivu na kvalitu života i na mortalitu. Snaha o minimalizaci rizika hypoglykemií by měla být jedním z důležitých aspektů při hledání vhodné léčby.

Článek byl podpořen grantem GA UK – č. projektu 362217.

Literatura

1. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. Clin Chim Acta 1968; 22(2): 296–298.
2. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? N Engl J Med 1984; 310(6): 384–385.
3. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K et al. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Engl J Med 1984; 310(6): 341–346.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
5. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group]. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in Lancet 1999; 354(9178): 602.
6. [International Hypoglycaemia Study Group]. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(1): 155–157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–2215>.

7. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I et al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8(3): 217–222.
8. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2006; 23(7): 750–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x>>.
9. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90(4): 450–459.
10. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46(2): 271–286.
11. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(12): 711–722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.170>>.
12. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1467–1471.
13. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR et al. Severe hypoglycaemia in 1,076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(6): 479–486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.482>>.
14. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S et al. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1): 89–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-0969-4>>.
15. [UK Hypoglycaemia Study Group]. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50(6): 1140–1147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>>.
16. Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2016; 92(1085): 152–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133716>>.
17. Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4): 385–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081041>>.
18. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8): 1607–1619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.020>>.
19. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 590–596.
20. Choudhary P, Amiel S. Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology. *Diabetologia* 2018; 61(4): 761–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4566-6>>.
21. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>>.
22. Beato-Vibora P, Yeoh E, Rogers H et al. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(11): 1453–1459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12869>>.
23. Quiros C, Gimenez M, Rios P et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med* 2016; 33(10): 1422–1426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13094>>.
24. [REPOSE Study Group]. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017; 356: j1285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1285>>.
25. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 224–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303576>>.
26. Weiss R, Garg SK, Bode BW et al. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(8): 542–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0306>>.
27. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(12): 1240–1247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277818>>.
28. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
29. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
30. Wright AD, Cull CA, Macleod KM et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complicat* 2006; 20(6): 395–401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010>>.
31. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
32. Aroup AC, Patel A, MacMahon S et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>>. Erratum in *N Engl J Med* 2009; 361(10): 1028. Veterans Affairs diabetes trial—corrections. [*N Engl J Med*. 2009].
34. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410–1418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>>.
35. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
36. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018; 18(8): 53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>>.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
39. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
40. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.

41. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>. Erratum in Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [*N Engl J Med*. 2015].
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
44. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
45. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A et al. Hypoglycemia event rates: a comparison between real-world data and randomized controlled trial populations in insulin-treated diabetes. *Diabetes Ther* 2016; 7(1): 45–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0157-z>>.
46. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther* 2011; 33(11): 1781–1791. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.020>>.
47. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X et al. Patient characteristics associated with severe hypoglycemia in a type 2 diabetes cohort in a large, integrated health care system from 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018; 41(6): 1164–1171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1834>>.
48. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2240–2247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2828>>.
49. [ORIGIN Trial Investigators]. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 22–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1329>>.
50. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950–955.
51. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD 005613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub3>>.
52. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2): 184–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.007>>.
53. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/ml vs glargine 100 U/ml in T2DM. *Diabetes Metab* 2018; 44(5): 402–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.002>>.
54. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464–2471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1205>>.
55. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 541–548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13105>>.
56. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
57. Mauricio D, Hramiak I. Second-Generation Insulin Analogues – a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol* 2018; 14(Suppl 1): 2–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17925/EE.2018.14suppl1.2>>.
58. McCoy RG, Lipska KJ, Yao X et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *JAMA Intern Med* 2016; 176(7): 969–978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2275>>.
59. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3535–3542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0610>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Současný pohled na léčbu hypoglykemie

Jan Brož¹, Jana Urbanová², Marisa Nunes¹, Martina Tuháčková¹, Ludmila Brunerová², Denisa Janíčková Žďárská¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Hypoglykemie u diabetes mellitus je spojena především s terapií inzulinem, deriváty sulfonylurey a glinidů. Její léčba je založena na včasném podání sacharidů, v ideálním případě glukózy. Za optimální množství je považováno 15–20 g, některé současné studie naznačují oprávněnost podávání množství glukózy přepočtené na kilogram hmotnosti. Pro léčbu těžké hypoglykemie je v laickém provedení určen glukagon, v profesionálním především intravenózně podaná glukóza.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – glukagon – glukóza – hypoglykemie – léčba

Current view of treatment of hypoglycemia

Summary

Hypoglycemia is a side effect of the therapy primarily with insulin, sulphonylurea derivatives and glinides. Its therapy is based on the immediate ingestion of sacharides, preferably glucose. Amount of 15–20 g is recommended as its optimal dose, although several recent studies are suggesting amount related to the patient's weight. The therapy of severe hypoglycemia in the non-professional settings is based on glucagon injection, in the professional ones intravenous administration of glucose is preferable option.

Key words: glucagon – glucose – hypoglycemia – therapy – type 1 diabetes – type 2 diabetes

Úvod

Hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus (DM) je nežádoucím účinkem některých antidiabetických léků. Pro své negativní konsekvence (je spojena s nepříjemnými pocity a je také „strašákem“ pro pacienta a lékaře, neboť vede k aktuálním poruchám mozkové činnosti, které zvyšují riziko zranění, může způsobit i smrt zejména svým proarytmogenním účinkem, v případě častých opakování pak v dlouhodobém horizontu může vést i k chronickým poruchám mozkové činnosti) je jedním z faktorů negativně ovlivňujících metabolickou kontrolu onemocnění [1–3]. Hypoglykemie je definována jako stav abnormálně nízké hladiny glykemie. Za hodnotu glykemie, která by měla pacienta upozornit na počínající hypoglykemii nebo její vyšší riziko a vést k zahájení léčby a zvážení případných dalších preventivních kroků ve smyslu úpravy terapie, byla určena hodnota $\leq 3,9$ mmol/l, za klinicky signifikantní hypoglykemii je považována hodnota $\leq 3,0$ mmol/l. Hypoglykemie je spojená s léčbou inzulinem, deriváty sulfonylurey a glinidy. Ostatní antidiabetické léky, jsou-li podávány samostatně či v kombinaci mezi sebou, dle současných znalostí hypoglykemii pravděpodobně nezpůsobují. Jsou-li však podány v kombinaci s lékem z prvních 3 uvedených

skupin, mohou její riziko zvyšovat [4]. Cílem léčby hypoglykemie je především:

- co nejrychlejší návrat koncentrace glukózy v krvi nad dolní hranici normy
 - minimalizovat riziko rychlého opakování hypoglykemie
 - minimalizovat riziko přílišné hyperglykemie
- V dalším kroku je pak třeba se zamyslet nad poučením pacienta či případnou úpravou léčby.

Léčba mírné hypoglykemie pacientem samotným

Pacient by měl při průkazu hypoglykemie glukometrem nebo při zaznamenání jejich příznaků reagovat okamžitým požitím glukózy (sacharidů). Pokud byla hypoglykemie zachycena jen na základě příznaků a situace to dovoluje, též by si měl bezprostředně změřit hodnotu glykemie glukometrem (určí tak přibližně její tíži a získá orientační srovnání pro další případy hypoglykemie).

Současná doporučení

Významné diabetologické společností [5–7] aktuálně doporučují k okamžitému léčebnému zvládnutí hypoglykemie (bez ohledu na její příčinu) podat 15–20 g rychle

vstřebatelných (jednoduchých) sacharidů a za 15 min přeměřit glykemií glukometrem. Tento postup lze opakovat tak dlouho, dokud nedojde k návratu glykemie do normálního rozmezí, tj. nad hodnotu 4,0 mmol/l. V případech, v nichž hrozí návrat hypoglykemie v následujících hodinách (např. v případě hypoglykemií způsobených fyzickou aktivitou, inzulinovými sekretagogy nebo alkoholem), je následně doporučováno buď pojmít hlavní jídlo, nebo (pokud jídlo není v plánu v následujících 1–2 hod) svačinu obsahující 15–20 g pomalu vstřebatelných (složených) sacharidů, které slouží k doplnění glykogenových zásob vyčerpaných po fyzické aktivitě, či k pokrytí protražovaného účinku inzulinových sekretagog nebo alkoholu. (Z klinického hlediska je vhodné připomenout, že mohou nastat situace, zejména s ohledem na těžkou fyzickou námahu – práce či sport, v nichž je vhodné požit v léčbě hypoglykemie hned poprvé vyšší množství glukózy a pacienta o této možnosti poučíme, aby se v těchto výjimečných případech základního doporučení striktně nedržel. Nicméně žádné studie v tomto ohledu dostupné nejsou.)

Za nejúčinnější typ sacharidů v léčbě hypoglykemie je tradičně považována glukóza [7–9], ačkoliv je možné použít jakoukoliv formu sacharidů, která obsahuje rychle dostupnou glukózu [5]. Jako další nevhodnější se jeví sacharóza, která má podobný efekt na glykemií jako samotná glukóza [5]. Fruktóza se zdá být ve srovnání s oběma předchozími méně účinná [9,10].

Porovnání různých forem sacharidů v oblasti jejich vhodnosti k léčbě hypoglykemie dokládá studie autorů Slama et al [9], která zkoumala efekt 7 typů sacharidů (v dávce 15 g) v léčbě hypoglykemie způsobené inzulinem u diabetiků 1. typu – glukózy v tabletách, roztoku a gelu, sacharózy v kostkách a rozpuštěné ve vodě, hydrolyzovaného polysacharidového (kukuřičného) roztoku a pomerančového džusu (tab. 1). Do 10 min od požití bylo dosaženo zhruba stejné průměrné glykemie po požití roztoku i tablet glukózy a sacharózy a polysacharidového roztoku, do 15–20 min pak došlo k většímu nárůstu glykemie při požití pevné formy glukózy a sacharózy. Rozpuštěná forma glukózy a sacharózy zřejmě neudržela promptní vzestup glykemie až do 15–20 min,

Tab. 1. Účinek různých typů sacharidů (v dávce 15 g) v léčbě hypoglykemie způsobené inzulinem u diabetiků 1. typu

typ sacharidu v dávce 15 g	průměrný vzestup glykemie (mmol/l) za 10 min
kostka sacharózy	1,23 ± 0,4
roztok sacharózy	1,59 ± 0,3
tablety glukózy	1,28 ± 0,5
roztok glukózy	1,12 ± 0,5
hydrolyzát polysacharidů	1,82 ± 0,7
glukózový gel	0,24 ± 0,4
pomerančový džus	0,37 ± 0,3

jelikož roztok byl mnohem rychleji absorbován a metabolizován. Naopak nejnižší glykemickou odpověď ve všech časech vyvolalo podání džusu a gelu (tab. 1), zřejmě z důvodu viskózní konzistence gelu, jež ulpívá v ústech a horním zažívacím traktu, a nemůže tak být absorbován v celé dávce, v případě pomerančového džusu pak pravděpodobně z důvodu odlišného množství sacharidů ve výrobku, než je výrobcem na etiketě deklarován. Od zaléčení hypoglykemie glukózou a sacharózou došlo k úlevě od hypoglykemických symptomů zhruba do 14 min; proto je také doporučováno s měřením glykemie po zaléčení hypoglykemie vyčkat 15 min, a teprve podle této hodnoty rozhodnout o případném opakování léčby. V případě požití gelu a džusu došlo k ústupu příznaků až po více než 20 min.

V dalších studiích byl prokázán vzestup glykemie po požití 15 g glukózy o zhruba 2,1 mmol/l do 20 min, v případě 20 g glukózy o 3,6 mmol/l do 45 min [9,11,12].

Jako konkrétní zdroje sacharidů k rychlému zaléčení hypoglykemie jsou nejčastěji doporučovány glukózové tablety a stolní řepný cukr; většinou diabetologických společností pak také med, popř. sladké limonády [5–7]. Naopak jako méně vhodné sacharidové zdroje se jeví zmíněné glukózové gely a ovocné džusy nebo mléko (a to pro pomalou anebo nedostatečnou glykemickou odpověď, popř. hůře predikovatelné množství sacharidů v nich obsažených).

Aktuální otázky optimálního množství sacharidů v léčbě hypoglykemie

Neexistuje mnoho studií, které by jasně dokládaly, jaká dávka sacharidů je ve skutečnosti k úspěšnému zaléčení hypoglykemií optimální. Na počátku bylo množství sacharidů doporučené k léčbě hypoglykemie zvoleno arbitrárně na základě konsenzu expertů, jehož efektivitu podpořily klampové studie [9,11]. V přímém srovnání pozdější studie Brydena et al prokázala, že zatímco dávka 15 g glukózy vede do 10 min k vyřešení 63,2 % epizod hypoglykemie, 20 g dokonce až k 89,3 % hypoglykemií [13], recentnější studie Vindedzise et al došla k obdobným výsledkům (32–63 % vyřešených epizod hypoglykemie po podání jedné dávky 15 g sacharidů vs 55–98 % po požití 20 g sacharidů) [14]. Z tohoto pohledu se dávka 15 g může jevit jako nedostatečná, či alespoň méně účinná.

Dvě současné studie provedené v populaci diabetiků 1. typu léčených injekcemi inzulinu [15] a inzulinovou pumpou [16] podrobily standardně doporučenou dávku 15 g sacharidů v léčbě hypoglykemie přímému srovnání s dávkou kalkulovanou podle tělesné hmotnosti na 0,3 g glukózy/kg, ve snaze o přesnější individualizaci potřebného množství sacharidů k úspěšnému vyřešení hypoglykemie. V porovnání s 15 g glukózy došlo k vyššímu vzestupu glykemie po podání kalkulované dávky, a tak k úspěšnějšímu vyřešení většiny epizod hypoglykemií s nižším podílem případů, v nichž bylo nutno léčbu opakovat, a zároveň bez nadměrné reaktivní hyperglykemie (tab. 2, tab. 3). Jelikož v první studii [11] hlubší

hypoglykemie (< 3,1 mmol/l) častěji vyžadovaly léčbu sacharidy v definovaných dávkách opakovat, ve druhé následující studii [12] bylo navíc testováno podání dvojnásobné dávky glukózy (0,6 g/kg) při hypoglykemii < 3,0 mmol/l. Iniciace léčby takto hlubokých hypoglykemií dvojnásobným množstvím sacharidů efektivně snížilo míru nutnosti léčbu opakovat. Na základě takových nových poznatků může vyvstávat otázka, zda je standardně uváděná dávka 15 g sacharidů k akutní léčbě hypoglykemie vždy dávkou optimální, alespoň u pacientů s DM1T.

Kalkulovaná dávka sacharidů podle tělesné hmotnosti (0,3 g/kg) byla nakonec testována také u diabetiků 2. typu léčených inzulínem [17]. Srovnávána však byla na rozdíl od předchozích dvou studií s fixní dávkou 12 g a 30 g glukózy. V porovnání s 12 g dávkou byla opět v léčbě hypoglykemie účinnější léčba založená na kalkulované dávce z tělesné hmotnosti, a stejně tak i fixní dávka 30 g. Nicméně jak podání dávky kalkulované, tak i 30 g bylo asociováno s vyšší reaktivní hyperglykemií (tab. 4).

Z výše uvedeného je zřejmé, že doporučení množství sacharidů užitých v léčbě se mohou v budoucnu změnit. Již nyní je však možné položit si otázku, zda např. u pacientů, u kterých současná doporučení neposkytují adekvátní léčbu hypoglykemie, tyto poznatky ze studií nezohlednit.

Léčba těžké hypoglykemie jinou osobou (laikem)

Těžká hypoglykemie je definována jako hypoglykemie, při níž si pacient nedokáže pomoci sám a je nutná pomoc další osoby. Zde leží „tíha okamžiku“ na někom jiném než pacientovi, nejčastěji na členech rodiny, či pokud k události dojde v práci, na spolupracovnících. Ty je nutné o správném postupu léčby s předstihem a dobře informovat a omezit tím „chybovost“ podání [18].

Perorální podání glukózy se pro nebezpečí aspirace nedoporučuje, správným zásahem je subkutánní (s.c.) či intramuskulární (i.m.) aplikace glukagonu. Dávka 1 mg glukagonu podaná s.c. nebo i.m. zvyšuje glykemii v průměru o 8,5 mmol/l během 60 min [19]. Glukagon však může mít omezenou účinnost u pacientů s deplecí jaterního glykogenu (tj. v souvislosti s extrémním sportovním výkonem či dlouhodobě sníženým příjmem sacharidů, jaterní insuficiencí či selháním) či u pacientů opilých [20–22].

V současné době se testují nové formy a způsoby podání glukagonu, zejména z toho důvodu, že léčba pomocí nových glukagonových pohotovostních kitů je technicky obtížná a komplikovaná mnoha mezikroky předcházejícími vlastní aplikací, což ve stresových situacích znesnadňuje rychlé podání především nezkušeným jedincům. Recentně provedená simulační studie doložila, že glukagon nedokázalo správně injikovat 80 % laiků, a dokonce těž

Tab. 2. Efekt rozdílných dávek glukózy v léčbě hypoglykemií u diabetiků 1. typu léčených inzulínem

dávka glukózy k léčbě hypoglykemie ($\leq 3,9$ mmol/l)	průměrný vzestup glykemie za 10 min	rozdíl glykemií (mmol/l) po 10 min (95% CI)	reaktivní hyperglykemie (> 8 mmol/l) za 10 min	nutnost opakování léčebného postupu
standardní dávka 15 g	1,2 mmol/l	-	1,36 %	37,3 %
kalkulovaná dávka 0,3 g/kg tělesné hmotnosti	1,5 mmol/l	0,26 ($p = 0,02$)	1,41 %	28,9 %

Tab. 3. Efekt rozdílných dávek glukózy v léčbě hypoglykemií u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou

dávka glukózy k léčbě hypoglykemie ($\leq 3,9$ mmol/l)	průměrný vzestup glykemie za 10 min	počet případů s glykemií ≥ 4 mmol/l po první léčbě	reaktivní hyperglykemie (≥ 8 mmol/l) za 30 min
standardní dávka	1,1 mmol/l	60 %	40 % (*7,5 mmol/l)
kalkulovaná dávka z tělesné hmotnosti	1,5 mmol/l	82 % ($p = 0,07$)	54 % (*8,7 mmol/l) ($p = 0,09$)

* průměrná hodnota glykemie

Tab. 4. Efekt rozdílných dávek glukózy v léčbě hypoglykemií u diabetiků 2. typu léčených inzulínem

dávka glukózy k léčbě hypoglykemie ($\leq 3,9$ mmol/l)	průměrný vzestup glykemie za 10 min	počet případů s glykemií ≥ 4 mmol/l do 10 min po první léčbě	frekvence reaktivní hyperglykemie (≥ 8 mmol/l) za 30 min
fixní dávka 12 g	1,2 mmol/l	66 %	28 % (*7,0 mmol/l)
fixní dávka 30 g	1,9 mmol/l ($p = 0,02$)	95 % ($p < 0,001$)	62 % (*8,5 mmol/l) ($p < 0,001$)
kalkulovaná dávka 0,3 g/kg tělesné hmotnosti	1,7 mmol/l ($p = 0,11$)	85 % ($p = 0,009$)	63 % (*8,7 mmol/l) ($p < 0,001$)

* průměrná hodnota glykemie

50 % zdravotníků [18]. Aktuálně probíhají závěrečné testy glukagonu pro intranazální podání, jehož účinnost odpovídá glukagonu injekčnímu, ale způsob podání je uživatelsky „mnohem přívětivější“ a „chybovost“ jeho aplikace nižší [18].

Léčba těžké hypoglykemie v profesionálních podmínkách (RZS, nemocnice)

Vzhledem ke komplikovanosti situací a v tomto ohledu k nedostatečnému počtu randomizovaných studií mnoho oficiálních doporučení v rámci významných světových ani českých zainteresovaných odborných společností dosud vydáno nebylo. Za rámcový návod lze považovat text J. Škrhy: „Zatímco při hypoglykemii vzniklé náhodně u pacienta léčeného inzulínem někdy stačí i jednorázová dávka (bolus) aplikovaná stříkačkou (40–80 ml 40% glukózy) s následnou úpravou pokrmem, u protrahovaných hypoglykemií při léčbě deriváty sulfonylurey je zapotřebí podat i několik infuzí v průběhu 48 hod a monitorovat glykemie i 72 hod“ [23]. Zřejmě nejpodrobnější aktuální doporučení k léčbě hypoglykemie poskytuje Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group (tab. 5) [24–26].

S ohledem na použití nízké či vysokokonzentrovaných roztoků glukózy v úvodní fázi léčby stojí za zmínku studie Moora a Woollarda [25], kteří srovnávali efekt 50% a 10% glukózy. Mezi oběma skupinami nebyl časový rozdíl v rychlosti obnovení vědomí (medián 8 min), větší množství glukózy a vyšší hodnota glykemie po léčbě byly ve skupině s 50% glukózou. Žádná jiná studie zaměřená na podobné téma publikována nebyla.

Specifickou situací je výše zmíněná hypoglykemie způsobená deriváty sulfonylurey, u nichž potenciálně hrozí její opakování. V těchto případech a také při hypoglykemii způsobené vysokou dávkou inzulínu (např. při

záměně nočního inzulínu za denní, pokusu o sebevraždu apod) je v zahraničí doporučováno i podání oktreoidu [27].

Závěr

Hypoglykemie je stále reálnou komplikací léčby diabetu některými třídami antidiabetických přípravků, zejména inzulínu. Způsob léčby hypoglykemií se však i po několika desetiletích prakticky nezměnil – stále je vymezen p.o. podáním sacharidů u mírných hypoglykemií a injekční aplikací glukagonu druhou osobou či i.v. podáním glukózy lékařem v případech hypoglykemií těžkých. Aktuálně je pro léčbu mírných hypoglykemických epizod doporučováno požití per os 15–20 g sacharidů (optimálně glukózy) a zkontrolovat úspěšnost léčby přeměřením glykemie glukometrem za 15 min. O způsobu léčby běžné hypoglykemie musí být pacient dostatečně poučen a má ji zahájit co nejdříve po poklesu glykemie < 3,9 mmol/l či jakmile se objeví její příznaky. V současné době vyvstává několik otázek týkajících se doporučeného množství sacharidů k léčbě mírné hypoglykemie. V dohledné době bude při jejich řešení možné v ambulantní sféře využít intranazální způsob podání glukagonu. V případě těžkých hypoglykemií aktuálně neexistují konkrétní české doporučené postupy v rámci nemocniční péče, v zahraničí je naznačen odklon od používání vysoce koncentrovaných roztoků glukózy.

Článek byl podpořen grantem GA UK - č. projektu 362217.

Literatura

1. McCoy RG, Van Houten HK et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1897–1901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2054>>.

Tab. 5. Doporučený postup léčby těžké hypoglykemie podle Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group (JBDS-IP), The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. Upraveno podle [24–26]

změřit glykemie	
1.	pokud má pacient inzulínovou pumpu – ihned zastavit
2.	okamžitě vyžádat lékařskou asistenci
3.	podání léků – 3 možnosti
	i.v. 75-100 ml 20% glukózy*, po 10 min zkontrolovat glykemie, pokud není > 4,0 mmol/l, opakovat
	i.v. 150-200 ml 10% glukózy*, po 10 min zkontrolovat glykemie, pokud není > 4,0 mmol/l, opakovat
	1 mg glukagon i.m.
4.	kontrola glykemie à 15 min dokud nepřesáhne 3,5 mmol/l
5.	po obnově vědomí a glykemie > 4,0 mmol/l podat p.o. 20 g složených sacharidů; u pacienta léčeného glukagonem 40 g (k obnově glykogenových zásob)
6.	pokud pacient nepřijímá p.o., podat 10% glukózu i.v. infuzí 100 ml/hod
7.	nevynechávat dávky inzulínu, pokud jsou na místě; zkontrolovat léčebný a dávkovací režim
8.	pokud byla hypoglykemie podmíněná derivátem sulfonylurey nebo dlouze působícím inzulínem, pak mějte na paměti riziko hypoglykemie po dalších 24–36 hod, zejména v případech současné renální insuficience

* dobrá účinnost méně koncentrovaných roztoků (adekvátní obnova euglykemie bez zbytečné a protrahované hyperglykemie) a bezpečnost (menší riziko plynoucí z podání hypertonických roztoků)

2. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6898>>.
3. Bolek T, Samoš M, Mokaň M et al. Akútne príčiny náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 462–466.
4. [International Hypoglycemia Study Group]. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1583–1591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0279>>.
5. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S55–S64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.2337/dc18-S00>>.
6. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S1–S325. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.005>>.
7. [Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group (JBDS-IP)]. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. 3rd ed. Revised April 2018. Dostupné z WWW: <<https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group>> nebo <www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society>.
8. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984; 252(24): 3378–3381.
9. Slama G, Traynard PY, Desplanque N et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990; 150(3): 589–593.
10. Husband AC, Crawford S, McCoy LA et al. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 11(3): 154–158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00558.x>>.
11. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984; 252(24): 3378–3381.
12. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1131–1136.
13. Bryden KS, Neil A, Mayou RA et al. Eating habits, bodyweight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1956–1960.
14. Vindedzis S, Marsh B, Sherriff J et al. Dietary treatment of hypoglycaemia: should the Australian recommendation be increased? *Intern Med* 2012; 42(7): 830–833. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.1445-5994.2012.02831.x>>.
15. McTravish L, Krebs JD, Weatherall M et al. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2015; 32(9): 1143–1148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12730>>.
16. McTravish L, Corley B, Weatherall M et al. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2018; 35(3): 339–346. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13576>>.
17. Krebs JD, Weatherall M, Corley B et al. Optimizing the management of hypoglycaemia in individuals with type 2 diabetes: A randomized crossover comparison of a weight-based protocol compared with two fixed-dose glucose regimens. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(5): 1256–1261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13231>>.
18. Yale JF, Dulude H, Egeth M et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(7): 423–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0460>>.
19. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and Terbutaline in Treatment of Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1131–1136.
20. Hall-Boyer K, Zaloga GP, Chernow B. Glucagon: hormone or therapeutic agent? *Crit Care Med* 1974; 12(7): 584–589.
21. Lee H, Hosein EA. Chronic alcohol feeding and its withdrawal on the structure and function of the rat liver plasma membrane: a study with 125I-labelled glucagon binding as a metabolic probe. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60(9): 1171–1176.
22. American Medical Association. Division of Drugs and Toxicology. Drug evaluations annual 1994. American Medical Association: Chicago 1993. ISBN 0899706029 9780899706023.
23. Škrha J. Hypoglykémie – důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* 2008; 18(Suppl 1): S34–S41.
24. [Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group (JBDS-IP)]. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. 3rd ed. Revised April 2018. Dostupné z WWW: <<https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group>> nebo <www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society>.
25. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2005; 22(7): 512–515. <<http://dx.doi.org/10.1136/emj.2004.020693>>.
26. Kiefer MV, Gene Hern H, Alter HJ et al. Dextrose 10% in the treatment of out-of-hospital hypoglycemia. *Prehosp Disaster Med* 2014; 29(4): 190–194. <<http://dx.doi.org/10.1017/S1049023X14000284>>.
27. Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(3): 496–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12822>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Hypoglykemie jako symptom adrenální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus: vzácná, ale reálná situace

Ludmila Brunerová¹, Jana Urbanová¹, Jan Brož²

¹Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Opakované, obtížně vysvětlitelné, popř. těžké hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) mohou být vzácným, ale přesto reálným příznakem manifestace adrenální insuficience (AI). AI se objevuje u přibližně 0,5 % těchto pacientů, většinou několik let po vzniku diabetu, typicky ve středním věku a častěji u žen. Plošné vyšetřování pacientů trpících rekurentními, obvyklými příčinami nevysvětlitelnými hypoglykemickými epizodami na přítomnost AI se však neukázalo jako efektivní, a není tedy doporučováno. Přesto je nutné na AI jako na reálnou příčinu takových hypoglykemií u pacientů s DM1T pamatovat a prověřit u nich současnou přítomnost obvyklejších příznaků AI, kterými jsou především slabost, nechutenství, hubnutí, ortostatická hypotenze, či hyperpigmentace, případně poruchy mineralogramu (hyponatremie).

Klíčová slova: adrenální dysfunkce – diabetes mellitus – hypoglykemie

Hypoglycemia as a symptom of adrenal dysfunction in patients with diabetes mellitus: rare but real situation

Summary

Recurrent, unexplained, eventually severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) may be rarely but yet associated with the onset of adrenal insufficiency (AI), present in approximately 0.5 % of patients with T1DM, appearing usually several years after diabetes diagnosis, usually in middle age and more frequently in women. Screening for AI in patients who complained of recurrent hypoglycemia, difficult to explain by common causes, was ineffective and therefore it is not recommended. Nevertheless, the possibility of manifestation of AI in connection with above mentioned cases in patients with T1DM should be taken into consideration and usual symptoms of AI such as weakness, lack of appetite, weight loss, orthostatic hypotension, hyperpigmentation or ions disorders should be examined.

Key words: adrenal dysfunction – diabetes mellitus – hypoglycemia

Úvod

Adrenální insuficience (AI) je výsledkem nedostatečné funkce kůry nadledvin. Jejimi nejčastějšími příčinami u dospělých jedinců v Evropě jsou autoimunitní adrenální insuficience (zodpovídající za přibližně 80 % všech případů AI) a tuberkulóza (10–15 %); cévní, neoplastické a genetické příčiny lze nalézt u přibližně 5 % pacientů [1], nelze pominout ani AI ve spojení s léčbou kortikoidy [2–4]. Incidence AI ve vyspělých zemích se v současnosti odhaduje na 4,4–6 případů na milion obyvatel a rok, prevalence pak na 110–140 případů na milion obyvatel.

Patogeneze, klinické projevy i diagnostika AI jsou poměrně dobře známé a byly opakovaně popsány [5–7].

V chronické podobě vedle řady dalších příznaků dominují především slabost (přibližná frekvence 100 % případů), nechutenství (100 %), hubnutí (100 %), ortostatická hypotenze (90 %) a hyperpigmentace (90 %), zatímco přítomnost hypoglykemie je spíše vzácná [5–7].

Cílem článku je upozornit na hypoglykémii jako možný projev manifestace AI u pacientů s diabetem.

Adrenální insuficience a změny v metabolismu glukózy

Glukokortikoidy umožňují v době hladovění udržet glykémii v normálním rozmezí snížením vychytávání a uti-
lize glukózy ve svalch a zvýšením produkce glukózy

játry (prostřednictvím glukogeneze a glykogenolýzy). Tyto účinky jsou zprostředkovány jednak přímou indukci enzymů glukoneogeneze, jednak stimulací proteolýzy ve svalech a lipolýzy v tukové tkáni. Zároveň potencují metabolický účinek katecholaminů, glukagonu a růstového hormonu [8], působí tedy proti inzulínu, v důsledku čehož mají tendenci jeho produkci stimulovat. Zatímco nadbytek glukokortikoidů pak může vést cestou inzulínové resistance až k rozvoji diabetu, jejich nedostatek (mimo jiné) naopak k abnormálnímu poklesu glykemie. Hypoglykemie v důsledku AI není u nediabetiků příliš častá, ale skutečně byla v ojedinělých kazuistikách popsána [9–11]. Chihaoui et al ověřovali pomocí zaslepené kontinuální monitorace glykemie riziko hypoglykemie u pacientů s AI (bez diabetu) v průběhu ramadánu, tedy období s lačněním od východu do západu slunce, a přestože došlo k nesignifikantnímu rozdílu v počtu hypoglykemií, u 10 % subjektů byla v období lačnění hypoglykemie zachycena a také průměrná hodnota glykemie v tomto období byla signifikantně nižší v porovnání s dny bez lačnění [12].

Adrenální insuficience a diabetes mellitus

Epidemiologie

Autoimunitní forma AI (Addisonova choroba) může být asociována s dalšími autoimunitními onemocněními a vyskytovat se v rámci autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS1 a APS2). K rozvoji AI dochází přibližně u 0,5 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), obvykle ve středním věku, několik let po vzniku diabetu, častěji u žen [13–15]. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) má AI pravděpodobně prevalenci přibližně populační, jak naznačuje nesignifikantní rozdíl v prevalenci DM2T mezi pacienty s AI ve švédské studii (4,2 % u pacientů s AI vs 3,1 % u populace) [16].

Hypoglykemie jako projev manifestace adrenální insuficience u diabetiků

Opakované hypoglykemie i těžké hypoglykemie jako příznak manifestace AI byly popsány v řadě kazuistik u dospělých i dětských pacientů s DM1T [17–24], u kterého je frekvence hypoglykemií obecně nejvyšší. V rozsáhlejší studii Likhari et al [25] zjišťovali přítomnost AI u diabetiků 1. typu s opakovanými hypoglykemiemi, u kterých nebyla nalezena jasná souvislost s obvyklými rizikovými faktory pro vznik hypoglykemie (tj. především s aplikací inzulínu, příjmem sacharidů a fyzickou aktivitou). Mezi 95 pacienty prokázali AI pomocí ACTH (synaktenového) testu pouze v jediném případě. Autoři z tohoto výsledku vyvozují, že opakované hypoglykemie, i bez obvyklých vysvětlujících příčin, jsou zřídka kdy způsobeny manifestací AI a doporučují zdrženlivost při odeslání takových pacientů k vyšetření AI.

U pacientů s DM2T jsme podobnou kazuistiku, jako jsou výše uvedené, při procházení databází nenalezli. Ve studii analyzující riziko hypoglykemie u 32 545 diabetiků 2. typu léčených inzulínem však byla AI popsána

jako zdaleka nejvíce rizikový faktor (komorbidita) pro vznik hypoglykemie, byť AI stížených pacientů bylo v souboru pouze 30 [26].

Závěr

U přibližně 0,5 % pacientů s DM1T se většinou s odstupem několika let po diagnóze diabetu objeví i AI. Snížení produkce či absence kortikoidních hormonů pak může zvýšit riziko hypoglykemie. Opakované, jinak nevyšetřitelné, popř. též těžké hypoglykemie jako manifestace AI jsou u pacientů s DM1T popsány, avšak nepřilížit často vídanou situací. Plošné testování pacientů s DM1T na AI není s ohledem na ekonomické náklady zavedeno. Efektivní není ani screening u pacientů s nevyšetřitelnými rekurentními hypoglykemiemi. Přesto je na možnost, že takové hypoglykemie mohou být projevem aktuální manifestace AI, nutné myslet, zvláště v přítomnosti dalších symptomů svědčících pro možnou AI, jakými jsou slabost, nechutenství, hubnutí, ortostatická hypotenze, či hyperpigmentace, případně poruchy mineralogramu (hyponatremie).

Literatura

1. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000321239>>.
2. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2171–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1218>>.
3. Joseph RM, Hunter AL. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(1): 133–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001>>.
4. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(6): 787.
5. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 216–226. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1)>.
6. Kršek M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci internisty. *Interní Med* 2011; 13(4): 163–166.
7. Gabalec F, Čáp J. Adrenální insuficience. *Vnitř Lék* 2015; 61(10): 858–861.
8. Kuo T, McQueen A, Chen TC et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 99–126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5>.
9. Meyer G, Hackemann A, Reusch J et al. Nocturnal Hypoglycemia Identified by a Continuous Glucose Monitoring System in Patients with Primary Adrenal Insufficiency (Addison's Disease). *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(5): 386–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0158>>.
10. Petersen KS, Rushworth RL, Clifton PM et al. Recurrent nocturnal hypoglycaemia as a cause of morning fatigue in treated Addison's disease—favourable response to dietary management: a case report. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0058-6>>.
11. Diéguez Felechosa MD, Valdés Gallego N, García-Alcalde Fernández ML et al. Hypoglycemia as a manifestation of iatrogenic adrenal insufficiency due to topical steroids. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(9): e21–e22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.005>>.
12. Chihaoui M, Gira W, Bettaieb J et al. The risk for hypoglycemia during Ramadan fasting in patients with adrenal insufficiency. *Nutri-*

tion 2018; 45: 99–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.07.014>>.

13. Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1210–1217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1679>>.

14. Betterle C, Zanette F, Pedini B et al. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 1984; 26(6): 431–436.

15. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(20): 2068–2079. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra030158>>.

16. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P et al. Clinical and Immunological Characteristics of Autoimmune Addison Disease: A Nationwide Swedish Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 379–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2522>>.

17. Hardy KJ, Burge MR, Boyle PJ et al. A treatable cause of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 722–724.

18. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1998; 132(5): 882–884.

19. Passanisi S, Timpanaro T, Lo Presti D et al. Recurrent hypoglycaemia in type-1 diabetes mellitus may unravel the association with Addison's disease: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-634>>.

20. Armstrong L, Bell PM. Addison's disease presenting as reduced insulin requirement in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996; 312(7046): 1601–1602.

21. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2000; 76(894): 230–232.

22. Thomas JB, Petrovsky N, Ambler GR. Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(4): 207–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-543X.2004.00056.x>>.

23. Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K et al. Severe hypoglycaemia and type1 diabetes with isolated ACTH deficiency. *Diabetes Care* 1995; 18(12): 1621–1622.

24. Schroter W, Arends J, Runte L et al. Hypoglycemia with loss of consciousness during insulin therapy as an initial symptom of Addison's disease. Report of 2 cases. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110(21): 840–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1068915>>.

25. Likhari T, Magzoub S, Griffiths MJ et al. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2007; 83(980): 420–421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2007.058321>>.

26. Kostev K, Dippel F, Rathmann W. Predictors of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes patients in primary care: A retrospective database analysis. *Prim Care Diabetes* 2014; 8(2): 127–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2013.10.001>>.

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

✉ brunerova@seznam.cz

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Etanol a riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu: stručný přehled pro klinickou praxi

Martina Tuháčková¹, Jana Urbanová², Ludmila Brunerová², Pavlína Piřhová¹, Milan Kvapil¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Konzumace alkoholických nápojů představuje u pacientů s diabetes mellitus jeden z mnoha rizikových faktorů vzniku hypoglykemie. Etanol zpomaluje jaterní glukoneogenezi, snižuje hladinu růstového hormonu (důležitého kontraregulačního hormonu) a zhoršuje rozpoznávání hypoglykemie. Riziko rozvoje hypoglykemie v souvislosti s konzumací alkoholu lze snížit jeho požíváním společně s jídlem (sacharidy), popřípadě svačinou před spánkem. Některá doporučení uvádějí i úpravu dávek inzulínu.

Klíčová slova: alkohol – etanol – hypoglykemie – jaterní glukoneogeneze

Ethanol and risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a brief overview for clinical practice

Summary

Alcoholic drinks are one of the risk factors for hypoglycemia. Ethanol inhibits gluconeogenesis, decreases a level of growth hormone and impairs hypoglycemia awareness. The risk of hypoglycemia while drinking alcohol can be reduced by parallel ingestion of food (saccharides). Some recommendations also mention the change of insulin doses.

Key words: alcohol – ethanol – hepatic gluconeogenesis – hypoglycemia

Úvod

Alkohol (nápoje obsahující etanol) ovlivňuje život člověka mnoha způsoby, především jeho euforizující účinek je důvodem, proč je součástí běžného jídelníčku/stravovacích návyků či společenským souputníkem většiny lidí. I přes stálé diskuse o tzv. „zdravé dávce“ etanolu, která se pravděpodobně bude snižovat [1], nelze očekávat, že by z lidského života v blízké době zcela vymizel. U pacientů s diabetem je však ve zvýšené míře spjat s rizikem hypoglykemie. Cílem článku je shrnutí aktuálních poznatků tohoto vlivu u pacientů s DM1T.

Hypoglykemie u diabetes mellitus

Hypoglykemie u diabetika nepředstavuje pouhou laboratorní odchylku, naopak velice významně zhoršuje kvalitu jeho života, akutně jej může ohrozit na zdraví i životě a navíc negativně ovlivňuje schopnost dosáhnout léčebných cílů. Projevuje se rozmanitou klinickou symptomatologií sahající od zcela nenápadných symptomů (pocit hladu, pocení, palpitace) až k nebezpečným poruchám

vědomí (včetně kómatu) [2–4]. U pacientů se zhoršeným rozpoznáváním hypoglykemií však varovné symptomy mohou zcela chybět [5] a hypoglykemie mohou snáze dospět až k úplné ztrátě vědomí. Prevence hypoglykemie je tedy pro život diabetika velmi důležitá.

Etanol a diabetes

Vysoce koncentrovaný etanol v malých dávkách byl před objevením inzulínu paradoxně používán jako jedna z tehdy doporučovaných možností „léčby“ DM1T [6]. V současné době je vnímán dlouhodobý vliv alkoholu na organizmus diabetika jako mnohostranný a mnohoznačný. Zatím co jedna studie uvádí, že denní konzumace již jedné dávky etanolu (tzv. standardního drinku, o obsahu 12 g etanolu) vede ke zhoršení kontroly diabetu ze strany pacienta [7], jiná studie naopak prokázaly u pacientů s DM2T při pravidelné mírné konzumaci etanolu snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění, mikrovaskulárních komplikací a celkové mortality [8]. Navíc, s ohledem na incidenci diabetu pak dvě studie dokonce prokázaly snížení

venci hypoglykemií [22–24]. Nicméně vlivem různých jiných okolností, nejen výše uvedeného zhoršeného rozpoznávání, se hypoglykemie může objevit prakticky kdykoliv, i dříve.

Těžké hypoglykemie, alkohol, psychofarmaka a další návykové látky

Jako ilustrace reálného vlivu alkoholu na frekvenci těžkých hypoglykemií poslouží výsledky dánské práce Pedersen-Bjergaard et al [14], ve které autoři po dobu 1 roku zkoumali přítomnost alkoholu a dalších návykových látek u pacientů ošetřených na 2 pohotovostech. Ze 141 případu byl alkohol prokázán u 17 %, některá z psychofarmak či drog u 18 %, obojí u 4 % pacientů. Alkohol byl přítomen častěji u pacientů starších 50 let (20 % vs 14 %). I tato čísla ilustrují skutečný vliv alkoholu na vznik těžké hypoglykemie a vybízejí ke zvýšené pozornosti také u pacientů léčených psychofarmaky. Výčet léků a návykových látek spojených se zvýšeným rizikem hypoglykemie, které mohou být užívány také pacienti s diabetem, je uveden v tab. 2.

Praktická doporučení k prevenci hypoglykemie při konzumaci alkoholu

Existují pouze 2 studie, které zkoumaly efektivitu preventivních kroků při případném rozvoji hypoglykemie při konzumaci alkoholu [26,27]. V obou studiích vedlo zařazení sacharidové svačiny navíc k absenci hypoglykemie po požití alkoholu [26,27].

Porovnání příslušných doporučení diabetických společností z různých zemí [5] ukázalo, že většina z nich pouze upozorňuje na nebezpečí hypoglykemie v souvislosti s alkoholem a jako preventivní strategii doporučuje jeho konzumaci společně s jídlem, popřípadě svačinou před usnutím, avšak bez detailnějších pravidel týkajících se např. doporučené dávky či typu sacharidů či jejich rozložení v čase. Jednou ze slabin výše uvedených doporučení je též to, že vedle toho, že vyzývá k abstinenci či minimálnímu požívání alkoholu, pracují s malými dávkami alkoholu a nezohledňují poměrně běžnou realitu zejména mezi mladými pacienty, kterou je požívání vysokých dávek alkoholu při jednorázovém popíjení [28,29]. Existuje však algoritmus, který nabízí modelování vlivu alkoholu na hladinu glykemie [30]. Není sice přesný, ale poskytuje pacientovi snadnější vhled do vztahů mezi dávkami alkoholu, inzulínu a sacharidů.

Ojedinelá jsou doporučení pro případnou úpravu inzulínové terapie. Např. německé a australské diabetologické společnosti (Diabetes Australia, Diabetes Deutschland) doporučují redukcí nočního (resp. bazálního) inzulínu o 20–30 % a snížení velikosti prandiálního bolusu ke snídani následujícího dne taktéž o 20–30 %. Tato opatření vyplývají z logiky věci, ale nejsou podložena žádnými studiemi.

Závěr

Alkohol je pro mnoho lidí (pacienty s DM nevyjímaje) nedílnou součástí života, nicméně u diabetiků 1. typu

je v souvislosti s jeho konzumací prokázáno zvýšené riziko hypoglykemií: s jeho požitím je u nich spojeno až 20 % hypoglykemií. Česká doporučení pro prevenci hypoglykemií ve spojitosti s konzumací alkoholu nicméně neexistují. Zahraniční společnosti doporučují abstinenci či užívání jen mírných dávek alkoholu, a to nejlépe společně s jídlem (sacharidy), případně svačinou před usnutím, výjimečně také zmiňují snížení dávky nočního inzulínu (někdy i prandiálního před snídaní následujícího dne). Podle našeho názoru je zásadní i kontrola glykemií během popíjení.

Článek byl podpořen projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203.

Literatura

1. Burton R, Sherrin N No level of alcohol consumption improves health. *Lancet* 2018; 392(10152): 987–988. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31571-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31571-X)>.
2. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1897–1901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2054>>.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6898>>.
4. Bolek T, Samoš M, Mokáň M et al. Akútne príčiny náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 462–466.
5. Brož J, Piňhová P, Janičková Žďárská D. Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie u diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 544–547.
6. Tetzsch R, Norgaard K, Ranjan A. Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with GRADE. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(3). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2965>>.
7. Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med* 2006; 23(7): 795–802. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01878.x>>.
8. Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(9): 1353–1359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2727>>. Erratum in Erratum. The Relationship Between Alcohol Consumption and Vascular Complications and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1353–1359. [Diabetes Care 2015].
9. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2123–2132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0227>>.
10. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 719–725.
11. Jakobsen ML, Larsen JR, Glümer C et al. Alcohol consumption among patients with diabetes: a survey-based cross-sectional study of Danish adults with diabetes. *Scand J Public Health* 2016; 44(5): 517–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1403494816645223>>.
12. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an american Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1(5): 342–348.
13. Friedman L, Kimball W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124(3): 481–489.

14. Pedersen-Bjergaard U, Reubsaet JLE, Nielsen SL et al. Psychoactive drugs, alcohol, and severe hypoglycemia in insulin-treated diabetes: Analysis of 141 cases. *Am J Med* 2005; 118(3): 307–310.
15. Sabitha Kandi, Neelesh Deshpande, Pragna Rao et al. Alcoholism and Its Relation to Hypoglycemia – An Overview. *Asian Journal of Medical Sciences (Asian J Med Sci)* 2014; 2(3): 64–66. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12691/ajmsm-2-3-3>>.
16. De Feo P, Perriello G, Torlone E et al. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 1): E835–E843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1989.256.6.E835>>.
17. Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1888–1893.
18. Kerr D, Cheyne E, Thomas P et al. Influence of acute alcohol ingestion on the hormonal responses to modest hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(3): 312–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.02054.x>>.
19. Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42(11): 1626–1634.
20. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33(4): 216–221.
21. Cheyne EH, Sherwin RS, Lunt MJ et al. Influence of alcohol on cognitive performance during mild hypoglycaemia; implications for Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(3): 230–237.
22. Arky AR, Freinkel N. Alcohol Hypoglycemia. Effects of ethanol on plasma. 3. glucose, ketones, and free fatty acids in „juvenile“ diabetics: a model for „nonketotic diabetic acidosis“? *Arch Intern Med* 1964; 114: 501–507.
23. Lange J, Arends J, Willms B. Alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Med Klin (Munich)*. 1991; 86(11): 551–554.
24. Richardson T, Weiss M, Thomas P et al. Day After the Night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1801–1802.
25. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 741–745. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1416>>.
26. Koivisto AV, Tulokas S, Toivonen M et al. Alcohol With a Meal Has No Adverse Effect on Postprandial Glucose Homeostasis in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1993; 16(12): 1612–1614.
27. Plougmann S, Hejlesen O, Turner B et al. Modelling the effect of alcohol in Type 1 diabetes. *Stud Health Technol Inform* 2002; 90: 66–71.
28. Saunders B. Sometimes you've just got to have fun, haven't you?: The discursive construction of social drinking practices in young adults' accounts of chronic illness. *Commun Med* 2011; 8(1): 77–87.
29. Kanny D, Liu Y, Brewer RD et al. Vital signs: binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults – United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61(01): 14–19.
30. Ismail D, Gebert R, Vuillermin PJ et al. Social consumption of alcohol in adolescents with Type 1 diabetes is associated with increased glucose lability, but not hypoglycaemia. *Diabet Med* 2006; 23(8): 830–833. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01868.x>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 18. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Diabetes mellitus a chronické srdeční selhání

Jindřich Špinar^{1,3}, Lenka Špinarová^{2,3}, Jiří Vítovec^{2,3}

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Diabetes mellitus je jeden z významných rizikových faktorů mnoha kardiovaskulárních onemocnění, především ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. U nemocných se srdečním selháním je výskyt diabetes mellitus 3–4krát vyšší než u nemocných bez srdečního selhání a udává se až okolo 40 %. Diabetická kardiomyopatie je pojem, který vyjadřuje vztah mezi diabetes mellitus a onemocněním srdce. V léčbě srdečního selhání nemocných s diabetes mellitus platí obecné zásady léčby srdečního selhání. Efekt ACE inhibitorů byl ve většině studií větší u diabetiků než u nediabetiků, efekt betablokátorů srovnatelný, či spíše menší. Diabetici 2. typu se srdečním selháním z důvodů zhoršené resorpce a metabolismu budou častěji potřebovat inzulín než diabetici bez srdečního selhání. Z nových lékových skupin se u srdečního selhání neosvědčily DPP4 inhibitory ani GLP1 agonisté, velmi slibné se ale jeví SGLT2 inhibitory, které mají pravděpodobně i antihypertenzní a diuretický efekt a zlepšují prognózu srdečního selhání.

Klíčová slova: diabetes mellitus – prognóza – SGLT2 – srdeční selhání

Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure

Summary

Diabetes mellitus is one of the major risk factors for many cardiovascular diseases, primarily ischemic heart disease and heart failure. In patients with heart failure, the incidence of diabetes mellitus is 3–4 times greater than in non-cardiac patients and is reported to be about 40%. Diabetic cardiomyopathy is a term that expresses the relationship between diabetes mellitus and heart disease. Regarding the treatment of heart failure in patients with diabetes mellitus, the general principles of heart failure therapy apply. In most studies, the effect of ACE inhibitors was greater in diabetics than in non-diabetics, the effect of beta-blockers was comparable or rather minor. Type 2 diabetics with heart failure due to impaired resorption and metabolism will need insulin more often than diabetics without heart failure. Of the new drug groups, DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists have not proved efficient for heart failure, but SGLT-2 inhibitors which are likely to have antihypertensive and diuretic effects and improve prognosis of heart failure, are very promising.

Key words: diabetes mellitus – heart failure – prognosis – SGLT2

Úvod

V první čtvrtině 20. století Banting a Best učinili průlom v léčbě diabetes mellitus (DM) I. typu objevením inzulínu a jeho zavedením do praxe [1]. Délka života diabetiků 1. typu byla do roku 1922 průměrně 2–3 roky od stanovení diagnózy. Zavedení inzulínu prodloužilo život diabetiků 1. typu na desítky let, ale současně také umožnilo rozvoj chronických komplikací. Inzulín se postupně začal zavádět i do léčby diabetes mellitus 2. typu (DM2T), v níž doplňuje stále účinnější perorální antidiabetika, což opět znamená významné prodloužení života s oddálením některých komplikací, ale současně s možností manifestace jiných. Posledních 10 let je ve znamení rozvoje nových antidiabetik k léčbě DM2T, a to pioglitazony, GLP1 agonisté, DPP4 inhibitory a především SGLT2

blokátory [2] (graf 1). Pozdní komplikace DM jsou cévního charakteru a mají za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací.

DM zasahuje do metabolismu cukrů, tuků i proteinů. Protože metabolismus probíhá ve všech živých buňkách organismu, jsou jeho poruchou ovlivněny prakticky všechny orgány. Vzhledem k nepříznivému vlivu DM na srdečně-cévní komplikace je diabetes stavěn do těsné souvislosti s kardiovaskulárními chorobami. Ve studii The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) vzestup glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 1 % byl doprovázen zvýšeným výskytem infarktu myokardu o 14 %, rizikem CMP o 12 % a zvýšeným výskytem chronického srdečního selhání o 16 % [3,4].

Diabetes mellitus a hypertenze

Arteriální hypertenze je problémem jak u pacientů s DM1T, tak u pacientů s DM2T. Klinické a populační studie prokázaly 2–3krát vyšší prevalenci hypertenze u populace diabetiků 1. i 2. typu než v nediabetické populaci. Podle různých pramenů se vyskytuje hypertenze u 40–80 % nemocných cukrovkou a její výskyt roste s věkem. U pacientů s DM1T je nejčastější příčinou hypertenze diabetická nefropatie (nejčastěji po 5–10 letech trvání DM) u pacientů s DM2T má dominantní postavení esenciální hypertenze přítomná často už v době diagnózy DM.

Hypertenze zvyšuje morbiditu a mortalitu na mikroangiopatické i makroangiopatické komplikace diabetu. Předpokládá se, že 30–75 % komplikací diabetu je způsobeno hypertenzí. Uvedená fakta vyjadřují jednoznačně, proč je třeba terapii hypertenze u diabetiků věnovat náležitou pozornost.

U obou typů diabetu jsou častější endokrinní příčiny hypertenze než v nediabetické populaci a také častější ledvinová onemocnění jako příčina hypertenze než u nediabetiků.

Hypertenze představuje zároveň druhou nejčastější příčinu chronického srdečního selhání, proto je u diabetiků kladen velký důraz na kontrolu hypertenze, přičemž za cílovou hodnotu je zde považován TK 130/80 mm Hg a méně. Ve farmakologických doporučeních jsou na prvé místo kladeny ACE inhibitory (ACEI) u DM1T a AIIA antagonisté (AIIA) u DM2T [5]. ACEI či AIIA jsou rovnocenným a prvním lékem volby u DM a hypertenze i podle posledních evropských a českých doporučení [6–10]. Jako optimální lék do kombinace se jeví kalciové blokátory dihydropyridinového typu, které jsou metabolicky neutrální, a jsou proto doporučovány u nemocných s DM a hypertenzí. Mohly by být prospěšné především u nemocných s DM, hypertenzí a srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, ale klinické studie v této oblasti nejsou.

Diabetická kardiomyopatie

Specifické změny srdečního svalu u DM (diabetickou kardiomyopatií) popsala poprvé v roce 1972 S. Rublerová et al ve studii 17 diabetiků 1. typu a s trváním diabetu 5–20 let, kteří zemřeli na chronické srdeční selhání a kteří neměli ani srdeční vadu, hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční či jinou příčinu způsobující kardiomyopatii, kromě DM [11,12]. Rublerová popsala dilataci srdečních dutin, hypertrofií a myokardiální fibrózu postiženého myokardu. Nález se velmi podobal dilatační kardiomyopatii a vyvolal velký zájem a další výzkum diabetického postižení srdečního svalu.

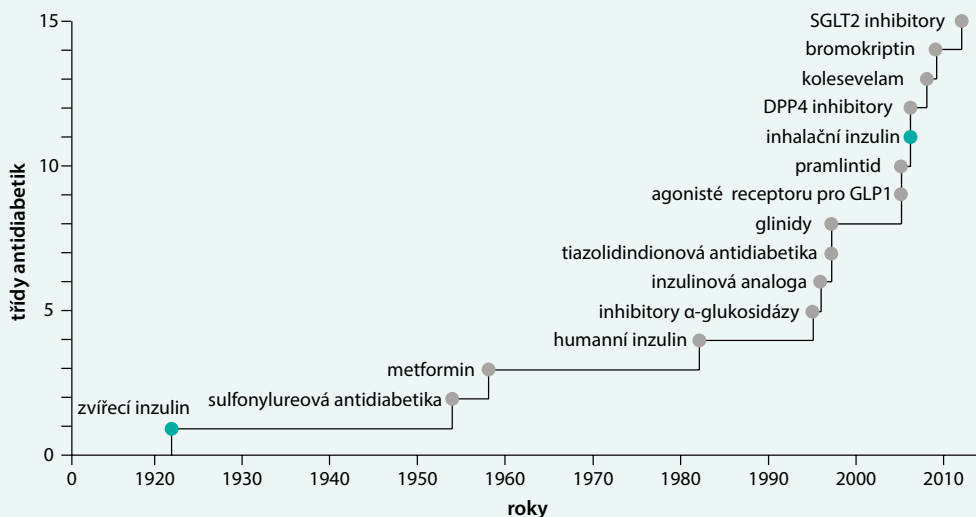
Postižení srdečního svalu u DM zahrnuje nejenom patologii vlastních myokardiálních buněk, ale také intersticiální pojivové tkáně, kardiálních nervů a cév. Na poruchách krevního zásobení srdečního svalu mají podíl i abnormity hemokoagulace.

Vliv DM na srdeční sval ukazuje [schéma 1](#).

V polovině 90. let minulého století byly provedeny rozsáhlé práce se sekčním nálezem u diabetiků [13,14]. Nejčastějším nálezem byla hypertrofie myocytů, depozita glykoproteinů s PAS (Periodic Acid-Schiff), intersticiální edém, akumulace extracelulární matrix a ztráta myocytů. Byly nalezeny vaskulární abnormality, především ztlustění arteriální intimy a ztlustění kapilár. Žádná z nalezených abnormalit však nebyla specifická pro DM a změny se značně podobaly nálezům hypertenzních srdcí. Autoři konstatují, že diabetická kardiomyopatie je spíše funkční než morfologický pojem a podobnost s hypertenzními změnami vysvětluje význam co nejtěsnější kontroly hypertenze u diabetiků.

Přes výše uvedené zvláštnosti diabetického postižení srdce epidemiologické ani klinické studie diabetickou kardiomyopatií nezmiňují, a je proto pravděpodobné, že diabetická kardiomyopatie bez ischemické choroby srdeční a bez hypertenze bude příčinou chronického srdečního selhání jen ve velmi malém procentu.

Graf 1. Vývoj léků na DM2T



Diabetes mellitus a chronické srdeční selhání

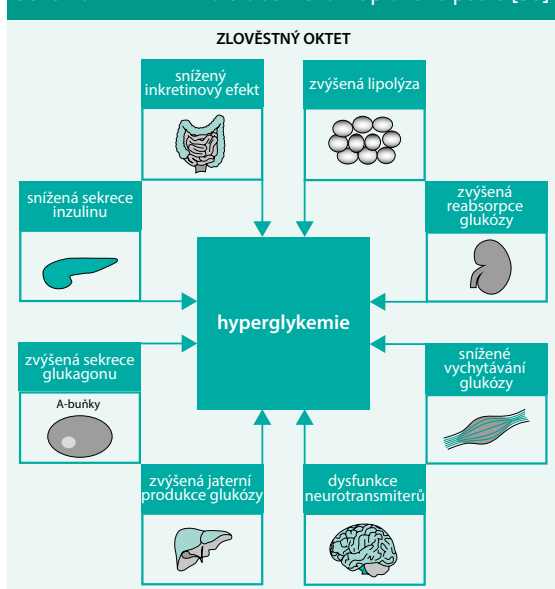
Souvislost mezi DM a srdečním selháním odhalila již Framinghamská studie, která zachytila DM u vysokého procenta nemocných, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání. Přítomnost diabetu zvyšovala riziko srdečního selhání 2,4krát u mužů a 5krát u žen [15].

Vztah ale může být i obrácený, u části nemocných bez DM se srdečním selháním může dojít následkem chronické aktivity sympatikou ke vzniku inzulinové rezistence. Ta je důležitým faktorem zvýšeného rizika rozvoje DM2T u nemocných se srdečním selháním. V OPTIMIZEHF (organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) registru zahrnujícím 48 612 pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání mělo 42 % diabetes [16]. V Českém registru AHEAD (Acute Heart Failure Database) u 5 846 nemocných hospitalizovaných s akutním srdečním selháním byl výskyt DM 43,6 % u žen a 38,7 % u mužů [17].

Léčba srdečního selhání u diabetes mellitus

Léčba srdečního selhání se u diabetiků neliší oproti léčbě u pacientů bez DM. Je založena na podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanů (AIIA), blokátorů β -adrenergických receptorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon). V přítomnosti symptomů se přidávají diuretika. Vzhledem k vyššímu riziku nefropatie je u diabetiků nutno při této léčbě sledovat velmi pozorně renální funkci a hladinu kalia v krvi. Nově je v doporučených postupech léčby srdečního selhání zařazen pro pacienty se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí ≥ 70 tepů/min ivabradin. Srdeční resynchronizační léčba je doporučována ke zlepšení symptomů a snížení mortality pro zvláštní skupinu nemocných se srdečním selháním.

Schéma 1. Vliv DM na srdeční sval. Upraveno podle [30]



ním. Jsou to ti, kteří jsou i přes optimální farmakoterapii ve funkční třídě NYHA IIIIV, ejekční frakce je 35 % a méně, mají sinusový rytmus a rozšířený komplex QRS na > 120 –130 ms. Transplantace srdce je u diabetiků možná jako léčba konečného stadia srdečního selhání. DM je rizikovým faktorem pro snížené 10leté přežívání nemocných (dle analýzy dat z registru pacientů po transplantaci srdce) [8,10].

Přímé srovnání ACEI a AIIA bylo dosud provedeno ve 2 mortalitních studiích ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly II) a OPTIMAAL (OPTimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), v obou byl účinek srovnatelný. Ve studii OPTIMAAL byl kaptopril na hranici statistické významnosti účinnější u nediabetiků, naopak losartan byl mírně účinnější u diabetiků [18].

Druhou základní lékovou skupinou jsou betablokátory, ze kterých byly dlouho obavy u nemocných s DM (nepříznivý vliv na lipidy, maskování hypoglykemie atd.). Velké klinické studie však prokázaly efekt betablokátorů u nemocných se srdečním selháním s i bez DM [19]. Ve studii MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) však vliv metoprololu na mortalitu u diabetiků nedosáhl statistické významnosti a byl menší než u nediabetiků. Pokles kombinovaného cíle (mortalita + morbidita) byl 31 % u nediabetiků a 27 % u diabetiků, v absolutních číslech z 19,6 % na 13,6 % u nediabetiků a z 29,2 % na 21,6 % u diabetiků, což opět ukazuje na obecně horší prognózu diabetiků s o něco menším efektem betablokátorů [20]. Proto u diabetiků dvojnásobně platí, že lékem prvé volby jsou ACEI nebo AIIA, ke kterým betablokátory přidáváme.

Diuretika jsou indikována u retence tekutin, tiaزيدová diuretika ve vyšších dávkách mohou zhoršovat metabolické parametry, proto se nedoporučuje používat dávky vyšší než 25 mg a raději zvolit diuretika kličková nebo kombinaci nižší dávky tiaزيدového a kličkového diuretika. Spironolakton a látky podobné (eplerenon) jsou doporučeny pro těžší pacienty – NYHA III-IV.

Digoxin má jako hlavní indikaci fibrilaci síní nebo symptomy srdečního selhání přes léčbu ACEI/AIIA, betablokátory a diuretika. Antiagregační a antikoagulační léčba se řídí obecnými zásadami pro léčbu srdečního selhání [8,10].

Léčba diabetes mellitus u chronického srdečního selhání

Nebyla provedena žádná klinická studie, podle které by bylo možno stanovit optimální léčbu DM u chronického srdečního selhání. Pro terapii DM1T je inzulínová terapie substituční léčbou a platí obecně zásada, že intenzifikovaná inzulínová léčba má přednost před konvenční inzulínovou terapií.

Předmětem diskuse je tedy léčba DM2T. Nejpodstatnější na léčbě je, aby se snížilo riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, tzn. optimální kontrola hypertenze a glykemie, a méně významný je výběr preparátů. Ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective

Diabetes Study) pro prognózu nemocného měla zásadní význam normalizace krevního tlaku a optimální kompenzace diabetu (měřená HbA_{1c}), méně podstatný již byl výběr lékové skupiny.

U diabetiků s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod (zejména starších, s delší dobou trvání DM a proteinurií) je nutno volit méně přísnou hodnotu cílového glykovaného hemoglobinu (60 mmol/mol) [21].

U nemocných s DM2T a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním by výběr farmakoterapie diabetu měl být založen na výsledcích klinických studií fáze III, případně postmarketingových registrech. Jednoduché schéma klade na první místo metformin, ke kterému přidáváme SGLT2 inhibitor (pravděpodobně skupinový efekt), případně GLP1 agonistu liraglutid nebo sema-glutid (schéma 2).

Již v roce 2008 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) vydala prohlášení, v němž konstatuje, že kardiovaskulární bezpečnost při podávání perorálních antidiabetik je významnějším cílem než snížení glykemie, což byl začátek rozsáhlý program klinických studií s perorálními antidiabetiky a kardiovaskulárními cíli. V roce 2016 pak doporučení pro kardiovaskulární prevenci a pro srdeční selhání zdůrazňují především pozitivní kardiovaskulární účinky SGLT2 inhibitorů, které mají indikaci IIa.

Schéma 2. Výběr antidiabetik

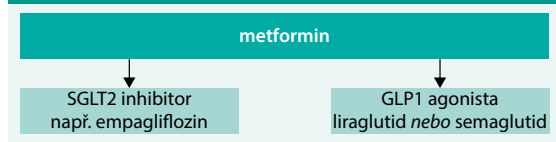
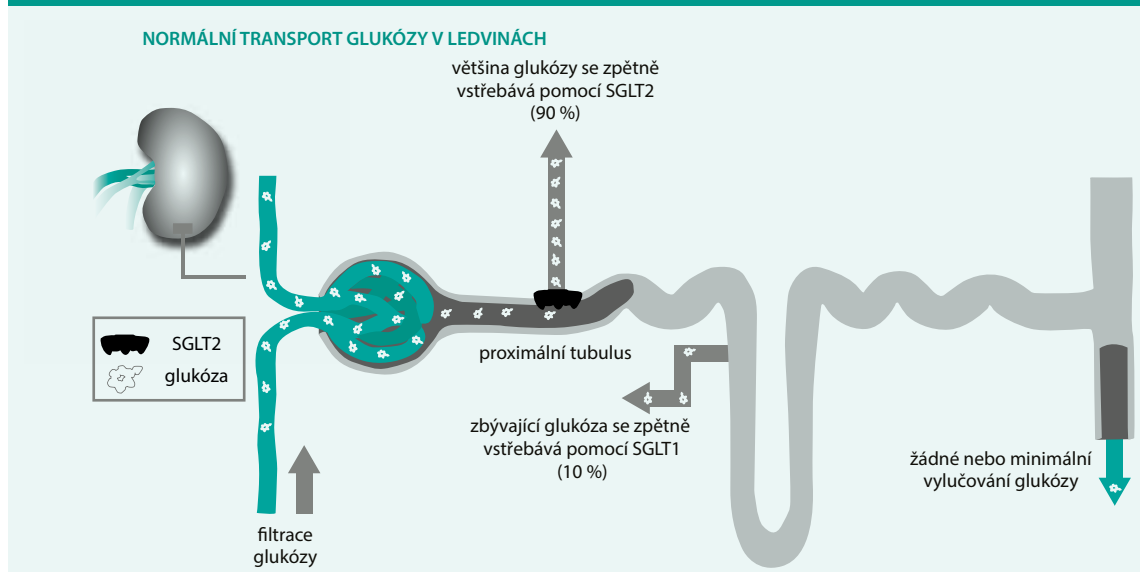


Schéma 3. Mechanismus účinku SGLT2 inhibitorů



SGLT – sodíko-glukózový kotransportér

V roce 2018 jsou prezentovány 2 významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti tzv. position statement o nových antidiabetických a kardiovaskulárních onemocněních obecně a speciálně o ovlivnění srdečního selhání [22,23].

I v těchto nových doporučeních je na prvním místě uveden metformin s výjimkou nemocných NYHA III-IV.

Z nových lékových skupin jsou v popředí zájmu především 3 lékové skupiny – GLP1 agonisté, DPP4 inhibitory a především SGLT2 inhibitory, které mají první pozitivní data u nemocných s DM2T a srdečním selháním.

SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory působí tak, že blokuji sodíko-glukózový kotransportér (SGLT) v proximálním tubulu, a tím způsobují glykosurii. Působí tedy nejen jako antidiabetika, ale taktéž jako diuretika a antihypertenziva (schéma 3) [24].

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) byl zkoumán účinek empagliflozinu (2 různé dávky) u nemocných se stabilním kardiovaskulárním onemocněním – 76 % nemocných mělo prokázanou ischemickou chorobou srdeční. Vylučovacím kritériem byla glomerulární filtrace < 30 ml/min. Primární cíl – nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda (CMP) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin – byl signifikantně snížen (graf 2) [25]. Výskyt příhod byl 12,1 % vs 10,5 %, počet nemocných potřebných léčit (NNT – Number Needed to Treat) byl 61. Výsledek byl především dán snížením úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 % (NNT = 45), ale i celkových úmrtí o 32 % (NNT = 39). Jako nežádoucí účinky byly popsány genitální infekce; NNH – Number Needed to Harm – byl 22. Na tuto studii navázal program CANVAS (Canagliflo-

zin Cardiovascular Assessment Study), resp. CANVAS-R (Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects with T2DM), který analyzoval 10 142 nemocných léčených malou nebo střední dávkou kanagliflozinu. Primární cíl – nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP a úmrtí z kardiovaskulárních příčin – byl opět signifikantně snížen, a to o 14 (9,5 % vs 8,1 %), NNT = 72. V této studii však nebyla snížena celková mortalita, a navíc léčba kanagliflozinem byla doprovázena zvýšeným výskytem amputací dolních končetin (NNH = 115) a opět genitálními infekcemi (NNH = 14) [26,27].

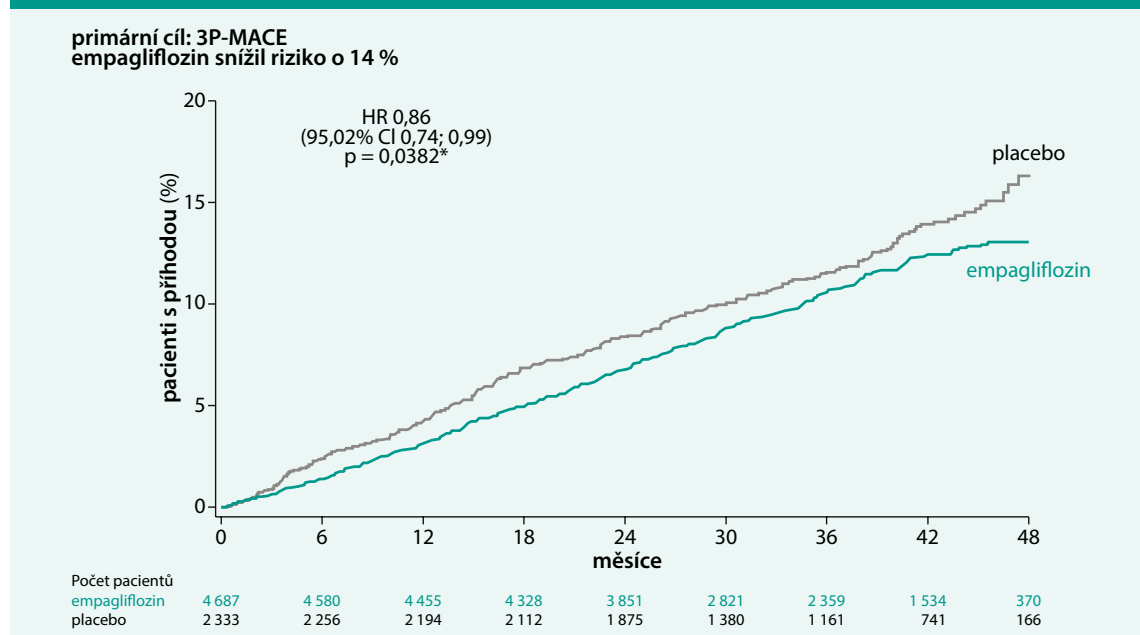
Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) vydala prohlášení, že riziko komplikací s objemovým snížením pomocí SGLT2 vzrůstá s věkem. Dále pak doporučila přerušení léčby SGLT2 v případě většího chirurgického zákroku. Retrospektivní data – real world data – pak ukazují, že snížení úmrtnosti a snížení hospitalizací pro srdeční selhání by mohl být skupinový efekt všech SGLT2 inhibitorů. Toto potvrdila i velká studie DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) s dapagliflozinem, prezentovaná na AHA v listopadu 2018 [31]. V současnosti probíhá studie VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy abd safety Cardiovascular outcomes) s s ertugliflozinem.

GLP1 agonisté

Glucagon like peptid 1 (GLP1), receptorový agonista liraglutid podávaný subkutánně 1krát denně byl testován oproti placebu u 9 340 nemocných ve věku nad 60 let

a 81 % s prokázanou ICHS ve studii LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). Primární kompozitní cíl úmrtí – z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) a nefatální CMP – byl snížen o 13 % za 3,8 roku (14,9 % vs 13,0 %), NNT = 55; úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo sníženo o 22 % (NNT = 79), celková mortalita o 15 % (NNT = 71). Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný, ale velké procento nemocných ukončilo aktivní léčbu pro gastrointestinální obtíže (NNH = 79) a pro žlučové kameny (NNH = 85). Účin na výskyt srdečního selhání byl neutrální. Jiný GLP1 agonista semaglutid, který se podává 1krát týdně ve studii SUSTAIN-6 (n = 3 297 nemocných) snížil kombinovaný cíl z 8,9 % na 6,6 % během 3,8 let (NNT = 43). Největší byl pokles v nefatální CMP. Efekt byl tím větší, čím větší byl pokles glykovaného hemoglobinu. Při podávání semaglutidu bylo pozorováno častěji zhoršení renálních funkcí a opět gastrointestinální obtíže (NNH = 66). Ve studii EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) byl testován GLP1 agonista exenatid u 14 753 nemocných, kterým byl podáván 2krát týdně. Kompozitní cíl byl snížen pouze hraničně (p = 0,06, celková mortalita byla snížena o 14 % (ze 7,9 % na 6,9 %, NNT = 100). Překvapivé bylo zjištění zvýšeného výskytu rakoviny štítné žlázy – absolutní čísla jsou ale nízká (10 vs 4). U nemocných s akutním koronárním syndromem a DM2T nebyl pozorován žádný pozitivní efekt ve studii ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) s lixisenatidem.

Graf 2. Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME



MACE – velké kardiovaskulární příhody/Major Adverse Cardiovascular Event HR – poměr rizik/Hazard Ratio

* byly provedeny oboustranné (two-sided) testy pro superioritu (za statisticky signifikantní byla považována hodnota $p \leq 0,0498$)

tidem a opět větší počet nemocných ve skupině s aktivní léčbou ukončil studii pro gastrointestinální obtíže v průměrném sledování 2,1 roku (NNH = 27).

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4)

První velká klinická studie se zástupcem inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 saxagliptinem měla název SAVOR-TIMI 53 a probíhala u 16 492 nemocných s DM2T a s ICHS v anamnéze či velkým rizikem jejího vzniku. Studie ukázala noninferioritu (ne však superioritu) nefatálního IM, nefatální CMP či úmrtí z kardiovaskulárních příčin po dobu 2,1 let [28]. Významně však byly zvýšeny hospitalizace pro srdeční selhání o 27 %, z 2,8 % na 3,5 % (NNH = 140). Tento zvýšený výskyt byl zaznamenán především v 1. roce sledování. Další zástupce inhibitorů DPP4 alogliptin byl testován ve studii EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin) u 5 380 nemocných s DM2T a čerstvě po akutním koronárním syndromu [29]. Primární cíl – celkové úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP – opět prokázal noninferioritu, ne ale superioritu za 18 měsíců sledování. Sitagliptin byl testován ve studii TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) u 14 671 nemocných s DM2T a prokázanou ICHS po dobu 3 let a opět byla prokázána pouze noninferiorita, ne však superiorita. Studie EXAMINE a TECOS nepotvrdily zvýšený výskyt hospitalizací pro srdeční selhání jako následek podávání inhibitorů DPP4. V současné době probíhá klinická studie CAROLINA (Cardiovascular Outcome study of LINagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes) s linagliptinem, který je srovnáván se sulfonylureu glimepiridem. Další zástupce inhibitorů DPP4 vildagliptin plánovanou mortalitní studii nemá.

Tiazolidindiony

Pioglitazon, zástupce tiazolidindionu, byl srovnáván s placebem u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční a DM2T u 5 238 nemocných ve studii PROACTIVE (PROspective pioglitAZone). Kombinovaný cíl se skládal z celkové mortality, nefatálních IM, nefatálních CMP a periferních cévních komplikací a nebyl aktivní léčbou snížen. Sekundární cíl – celková mortalita a nefatální IM či CMP – byl snížen o 16 % z 13,6 % na 11,6 % (NNT = 49). O 40 % byly ale zvýšeny hospitalizace pro srdeční selhání ze 4,1 % na 5,7 % (NNH = 62) a nejčastější nežádoucí účinek byly otoky bez srdečního selhání (NNH = 12). Podobné výsledky ukazuje i studie IRIS (Insulin Resistance Intervention After Stroke) u 3 876 nemocných s prokázanou inzulinovou rezistencí, u nichž pioglitazon snížil nefatální CMP a IM o 24 % (11,8 % vs 9,0 %), ale zvýšil výskyt otoků (NNH = 9,3) a zlomenin kostí (NNH = 53).

Závěr

Diabetes mellitus a srdeční selhání se vyskytují velmi často společně a někdy je obtížné určit, co je příčina a co následek. Jedna zásada platí pro léčbu srdečního selhání i DM společně. Tito nemocní mají velmi často 5 a více lékových skupin a s počtem užívaných tablet klesá kompli-

ance nemocného. Proto, je-li to možné, vybíráme ty zástupce jednotlivých skupin, kteří mají co nejjednodušší systém dávkování, pokud možno 1krát denně (1krát týdně?), v poslední době se objevuje mnoho preparátů, které obsahují v jedné tabletce 2 účinné léky (fixní kombinace) a vždy zvažujeme, zda nemocnému nemůžeme některé léky vysadit – méně je někdy více!

Literatura

1. Perušičová J. Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie. Galen: Praha 2003. ISBN 80–7262–187–4.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Nová antidiabetika z pohledu kardiologa. *Acta Medicinæ* 2018; 6(8): 12–14.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412.
4. Murín J, Mikla F, Kiňová S. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie. *Súč Klin Pr* 2017; 1: 27–29.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. [LIFE Study Group]. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995–1003. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)>.
6. Widičský J, Filipovský J, Cifková R et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018 (7; suppl): 2–22.
7. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění. *Kardiol Rev Int Med* 2018; 20(2): 118–125.
8. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. [Česká kardiologická společnost]. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. *Cor et Vasa* 2016, 58(5):e530-e568.
9. Pipoli MF, Hoes AV, Egevall SS et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>.
11. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595–602.
12. Kubičková M, Šmahelová A. Diabetes mellitus a srdeční selhání. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(5): 352–354.
13. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Disease* 1996; 7(2): 99–108.
14. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995; 18(6): 301–305.
15. Kandel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34.
16. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart failure (OPTIMIZEHF). *Am Heart J* 2007; 154(2): 277.e1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.001>>. Erratum in *Am Heart J* 2007; 154(4): 646.

17. Špinar J, Parenica J, Vítovec J et al. The prognosis of patient hospitalised with acute heart failure on departments with 24 hour cath lab service – Acute HEART Database (AHEAD) main registry. *Eur J Heart Failure. Supplements* 2011; 10(suppl 1).
18. Dickstein K, Kjekshus J. [OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group]. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002; 360(9335): 752–760.
19. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme) – an international survey. *Lancet* 2002; 360(9346): 1631–1639.
20. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl 3): B33–B41.
21. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu - aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. *DMEV* 2012; 15(4): 235–243.
22. Niessner A, Tamargo J, Koller L et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2018; 39(24): 2274–2281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx625>>.
23. Seferovic PE, Petrie MC, Filipatos GS et al. [Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy]. Type 2 diabetes mellitus and Heart failure: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(5):853–872. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/ejhf.1170>>.
24. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů SGLT2. *AtheroRev* 2018; 3(1): 40–45.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22) :2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
26. Radholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and Heart failure in type 2 diabetes mellitus. Results from the CANVAS program. *Circulation* 2018; 138(5): 458–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>>.
27. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Canagliflozin – kardiovaskulární a renální vliv u diabetes mellitus 2. typu. *Acta Medicinæ* 2018; 6(8): 68–70.
28. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
29. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
30. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>>.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1812389>>.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

✉ jindrich.spinar@gmail.com

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz/ikk

Doručeno do redakce 30. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Onemocnění dutiny ústní u pacientů s diabetem

Hana Poskerová¹, Petra Bořilová Linhartová^{1,2}, Lydie Izakovičová Hollá^{1,2}

¹Stomatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

Souhrn

Autoři ve svém sdělení shrnují současné poznatky o vzájemných souvislostech mezi onemocněním diabetes mellitus (DM) a chorobami tkání dutiny ústní. Zabývají se vlivem diabetu na stav tvrdých zubních tkání, ústních sliznic a slinných žláz a vysvětlují, jakým způsobem k těmto nežádoucím změnám dochází. Zaměřují se především na oboustranný vztah mezi diabetem a parodontitidou, na společné patogenetické znaky obou chorob a na vliv parodontologické léčby na základní metabolické onemocnění. Dokládají, že diabetes na jedné straně negativně ovlivňuje stav parodontálních tkání, na straně druhé je však i zánětlivé onemocnění parodontu rizikovým faktorem pro vznik hyperglykemie. Autoři poukazují na vznikající bližší spolupráci mezi diabetology a parodontology (Perio-Diabetes Workshop v roce 2017) a zamýšlejí se nad možnostmi účinné prevence a lepší motivace diabetiků k péči o orální zdraví.

Klíčová slova: diabetes mellitus – gingivitis – parodontitis – ústní dutina – zánětlivé mediátory

Oral diseases in diabetic patients

Summary

In this paper, the authors summarize current findings on the relationship between diabetes mellitus (DM) and oral tissue diseases. They study the effect of diabetes on the condition of hard dental tissues, oral mucosa and salivary glands and explain how these undesirable changes occur. They focus primarily on the bilateral relationship between diabetes and periodontitis, common pathogenetic traits of both diseases and on the effect of periodontal treatment on basic metabolic diseases. They show that diabetes not only negatively affects the condition of periodontal tissues, but inflammatory disease of periodontium is also a risk factor for hyperglycemia. The authors point to the emerging closer co-operation between diabetologists and parodontologists (Perio-Diabetes Workshop in 2017) and consider possibilities of effective prevention and better motivation of diabetics for oral health care.

Key words: diabetes mellitus – gingivitis – inflammatory mediators – oral cavity – periodontitis

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je závažné metabolické onemocnění provázené řadou komplikací, které často výrazně snižují kvalitu života diabetiků. Kromě klasických komplikací má diabetes vliv také na tkáně dutiny ústní. Orální projevy DM se týkají zejména parodontu, ale i sliznic dutiny ústní, slinných žláz a tvrdých zubních tkání. V posledních letech se výzkum v této oblasti zaměřuje především na objasnění souvislostí mezi DM a parodontitidou, přičemž se ukazuje, že vztah mezi oběma chorobami je oboustranný. V letech 2012 a 2017 proběhla ve Španělsku dvě významná pracovní setkání evropských a amerických odborníků, kteří systematicky vyhodnotili stovky studií z medicínských databází a následně zveřejnili výsledky o současném pohledu na souvislost mezi oběma chorobami. Tyto aktivity by měly vést k lepší spolupráci mezi všeobecnými lékaři a stomatology/zubními lékaři a zvýšit informovanost o dané problematice u všech zainteresovaných skupin obyvatelstva.

Projevy diabetu v dutině ústní (tvrdé zubní tkáně, ústní sliznice, slinné žlázy)

Změny v dutině ústní většinou, podobně jako i ostatní chronické komplikace diabetu, korespondují s délkou trvání onemocnění, úrovní jeho kompenzace a přítomností dalších systémových změn.

O vlivu diabetu na vyšší kazivost chrupu se vedou četné diskuse, řada výzkumných prací však vyšší výskyt **zubního kazu** u diabetiků potvrzuje [1,2]. Předpokládanou příčinou je nižší salivace a snížená pufovací kapacita sliny (důsledkem postižení slinných žláz), zvýšená hladina glukózy ve slině a v sulkulární tekutině (vlivem hyperglykemie), ale také vyšší frekvence příjmu potravy [3].

Nedostatečná tvorba slin a z ní vyplývající xerostomie (subjektivní pocit suchosti v ústech) postihuje řadu diabetiků [4,5]. Na vznik hyposalie má zřejmě vliv polyurie, poruchy mikrocirkulace, narušení bazálních membrán žlázového epitelu, ale i vedlejší účinky některých léčiv [3]. Snížené množství slin vede ke zvýšené akumu-

laci zubního plaku, k atrofii ústní sliznice (zejména **atrofické glositidě**) a snazší tvorbě dekubitů pod snímacími zubními náhradami. Hyposialie souvisí společně se sníženou imunitou a vyšší hladinou glukózy ve slinách s projevem **orální kandidózy** (obr. 1). U diabetiků (zejména nedostatečně kompenzovaných) se vyskytuje častěji než u zdravé populace [6,7] a je lokalizovaná většinou v ústních koutcích (**stomatitis angularis**), na hřbetu jazyka nebo na tvrdém patře u pacientů se snímací zubní náhradou. Další komplikace, které diabetiky v dutině ústní postihují, jsou rychlé šíření **odontogenní infekce** [7], porucha hojení měkkých tkání a extrakčních ran [7,8]. Neobjasněné pálení ústních sliznic, případně poruchy chuti u diabetiků popisujeme jako **stomatodynii** a **glosodynii** a při jejich vzniku předpokládáme vliv periferní diabetické neuropatie [7,8]. Tyto obtíže mohou přispívat k narušení stravovacích návyků, ke zvýšenému příjmu jídla a následně k obezitě. U diabetiků také častěji diagnostikujeme nezánettlivou hypertrofii žlázového parenchymu příušní slinné žlázy – **sialoadenózu** ve formě oboustranného asymptomatického zduření příušních slinných žláz (Charvátův příznak). Kombinace diabetu s hypertenzí a postižením sliznic dutiny ústní ve formě orálního lichenu je označovaná jako **Grinspanův syndrom** (obr. 2). U diabetes mellitus 2. typu (DM2T) mohou vznikat lichenoidní změny ústní sliznice jako poléková rekce (antihypertenziva a perorální antidiabetika) [9]. Někteří autoři považují diabetes také za rizikový faktor pro vznik **premaligních změn a tumorů** v dutině ústní [10].

Projevy diabetu v oblasti parodontu

Diabetes přispívá zejména ke vzniku parodontitidy, kterou popsal Löe v roce 1993 ve své rozsáhlé studii jako „šestou komplikaci diabetu“ [11]. Dušková a Broukal uvádějí v jednom ze svých sdělení, že souvislost mezi oběma chorobami byla známa již koncem 19. století, přičemž destruktivní onemocnění parodontu bylo často zjištěno zubním lékařem dříve, než byla diagnostikována základní metabolická porucha [12].

Intenzivní výzkum sledující výskyt gingivitidy (zánět dásní) a parodontitidy (zánět závěsného aparátu zubu) u diabetiků probíhá zejména od 60. let 20. století. Zaměřuje se především na DM2T, protože diabetici 1. typu bývají diagnostikováni a vyšetřováni hlavně v dětství (zejména ve skupině 11–15 let), kdy se parodontitida ještě nemusí projevit. V tomto věku je popisována vyšší prevalence gingivitidy, a to až 2krát častější než u zdravých dětí a adolescentů a jejich těžší forma [13]. Juvenilní diabetik zřejmě reaguje zánětem dásní již na takové množství mikrobiálního zubního povlaku, které by u celkově zdravého jedince gingivitidu ještě nevyvolalo [14].

Z výzkumů dospělých diabetiků jasně vyplývá, že DM zvyšuje incidenci, prevalenci, progresi a závažnost parodontitidy, a stává se tak významným rizikovým faktorem pro onemocnění parodontálních tkání. Potvrzuje to nejenom rozsáhlá, dnes již klasická práce Löe [11] (vyšetřil 2 180 osob; pokročilou parodontitidou ve věku 15–35 let trpělo 45 % mužů a 48 % žen s DM2T ve srovnání s 8 % osob bez diabetu), ale i nejnovější rozsáhlá metaanalytická studie [15].

K poškození parodontálních tkání přispívá především dlouhodobá hyperglykemie a její následky. Pozdní produkty glykace proteinů (Advanced Glycation End Products – AGEs) spolu s dalšími patogenetickými mechanizmy (např. oxidační stres, akumulace polyolů), vedou ke strukturálním a funkčním změnám kapilár gingiválního plexu, k poruchám metabolismu kolagenu gingivální tkáně a parodontálních ligament, ke změnám funkce imunitních buněk a k poruchám metabolismu alveolární kosti [16–19]. Takto oslabený parodont je potom náchylnější k působení mikroorganismů dentálního plaku a umožňuje rozvíjení jejich patogenního potenciálu (**schéma**) [16,19].

Závažným stavem při léčbě diabetu je kromě hyperglykemie také hypoglykemie. Japonští autoři sledovali vliv iatrogeně navozené hypoglykemie na parodontální tkáně: významný vliv prokázali zejména na buňky parodontálních ligament [20]. Pokud je kultivovali v prostředí s nadbytkem glukózy, byla narušena jejich schop-

Obr. 1. Akutní pseudomembranózní kandidóza na patrové sliznici u nedostatečně kompenzovaného mladého diabetika 1. typu (22 let).
Z archívu autorky



Obr. 2. Grinspanův syndrom – současný výskyt orálního lichenu planus, DM a arteriální hypertenze. Retikulární léze na bukalních sliznicích u starší pacientky s DM2T a léčenou hypertenzí.
Z archívu autorky



nost adheze a pohybu. V hypoglykemickém prostředí však buňky parodontálních ligament postupně podlehly buněčné smrti. Z výsledků této studie vyplývá, že časté výkyvy glykemie mohou buňky parodontu vážně poškodit.

Postižení parodontu tedy souvisí zejména s tím, jak je diabetik kompenzovaný. S narůstající délkou trvání diabetu a s nástupem pozdních cévních komplikací zesiluje vliv metabolické choroby také na průběh a závažnost parodontitidy. Nejméně patrný je vliv diabetu na parodont u dobře kompenzovaných diabetiků 2. typu, u kterých rozsah zánětlivého postižení závažného aparátu zubů závisí především na úrovni jejich ústní hygieny [21]. Velká část pacientů s DM2T se navíc léčí s vysokým krevním tlakem. Pokud jsou v medikaci hypertenze použity blokátory kalciových kanálů (zejména nifedipin), může se u pacientů s nedostatečnou ústní hygienou rozvinout plakem podmíněná léky modulovaná hyperplastická gingivitida (obr. 3a,b a obr. 4a,b).

Vliv chronických zánětlivých parodontopatií na vznik a rozvoj diabetu

Parodontitida je chronické zánětlivé onemocnění závažného aparátu zubů. Tento zánět vzniká a je dále udržován dlouhodobou přítomností zubního mikrobiálního povlaku v oblasti marginální gingivy (nad i pod okrajem dásně). Způsobuje destrukci celého závažného aparátu zubů včetně úbytku alveolární kosti a tvorby pravých parodontálních chobotů.

Parodontální bakterie (zejména gramnegativní anaerobní mikroorganismy) a jejich virulentní faktory mohou pronikat do krevního oběhu, což vede k systémové odezvě [19]. Trvalé uvolňování bakteriálních lipopolysacharidů, enzymů a exotoxinů v oblasti gingivy indukuje imunitní odpověď, čímž se zvyšuje exprese prozánětlivých mediátorů (zejména interleukinů – IL1 β , IL6, tumor nekrotizujícího faktoru – TNF α a prostaglandinů – PGE), řada z nich

Obr. 3a, 3b Plakem podmíněná, léky modulovaná hyperplastická gingivitida a pokročilá parodontitida (pravá a levá strana) u obézního muže (věk 68 let) s nedostatečně kompenzovaným DM2T a diabetickou nefropatií. Je zřejmý až granulomatózní vzhled tkáně a velké množství subgingiválního zubního kamene. Z archivu autorky

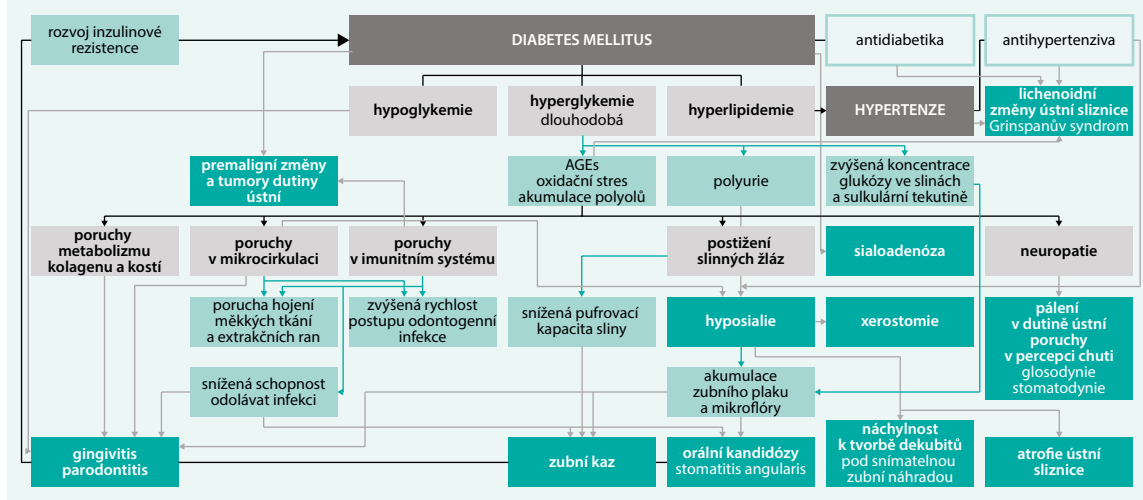
3a



3b



Schéma. Vzájemná souvislost mezi diabetem a parodontitidou



se dostává do krevního oběhu, a dále tak přispívá k udržování systémového zánětu [19,22,23]. Mediátory zánětu pak spouštějí kaskádu složitých dějů, které ovlivňují glukózový a lipidový metabolismus, indukují inzulinovou rezistenci [16,19,22,23] a mohou způsobit i poškození B-buněk pankreatu [24] (schéma).

Demmer et al analyzovali v rámci národní studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) rozsáhlý vzorek populace (9 296 jedinců) [25]. Zjistili, že ve skupině se středně pokročilou parodontitidou mělo diabetes 2,26krát více osob než ve skupině parodontologicky zdravých jedinců. Stejní autoři v prospektivní 5leté studii sledovali vliv neléčené parodontitidy na změny hodnot glykovaného hemoglobinu u 2 973 osob bez diabetu [26]. Prokázali, že u těch, kteří trpěli na počátku těžkou pokročilou parodontitidou, stoupla hladina tohoto ukazatele během sledovaného období 5krát ve srovnání s osobami bez parodontitidy. Toto byla první práce, která doložila, že zánětlivé onemocnění parodontu může vést ke zvýšení glykemie i u osob bez diabetu.

Z řady studií za posledních 20 let vyplývá, že diabetici s těžkou formou parodontitidy jsou náchylnější ke vzniku a rozvoji diabetických komplikací [23,27] a je zřejmé, že prevalence a závažnost těchto onemocnění koreluje se stupněm parodontitidy [11,28]. Saremi et al popsali 8,5krát vyšší úmrtnost na diabetickou nefropatii a 2,3krát vyšší úmrtnost na ischemickou chorobu srdeční u diabetiků s těžkou parodontitidou než u pacientů se zdravým parodontem, případně mírnou formou zánětu [28].

Vliv parodontologické léčby na glykemický profil

Parodontologická léčba spočívá v pravidelné a trvalé kontrole mikrobiálního zubního plaku. Zahrnuje odstranění viditelného zubního kamene nad dásní a v léčbě parodontálních chobotů ve formě subgingiválního ošetření (odstranění zubního kamene a plaku pod okrajem dásně a vyhlazení povrchové vrstvičky nekrotického zubního cementu). Nezbytně nutná je spolupráce pacienta při

každodenní ústní hygieně, aby nedošlo k rychlé rekolonizaci očištěných míst patogenními mikroorganismy.

Řada studií potvrdila, že efektivní parodontologická léčba doprovázená pravidelným a dostatečným odstraňováním zubního plaku v rámci domácí péče může snížit hladinu glykovaného hemoglobinu, a to zejména u nedostatečně kompenzovaných diabetiků s pokročilou parodontitidou [17,29–31]. Ke zlepšení glykemického profilu pacienta vede zřejmě pokles systémového zánětu a snížení hladin zánětlivých mediátorů v návaznosti na redukci zánětu parodontu po léčbě [32].

Obezita a parodontitida – vzájemné ovlivňování

V posledních desetiletích se sleduje i vztah mezi obezitou a parodontitidou. V patogenezi toho procesu hraje roli řada mechanismů, zejména vliv obezitou indukovaných zánětlivých mediátorů, které jsou produkovány viscerální tukovou tkání. Následná infiltrace tkání makrofágy a dalšími buňkami, které uvolňují prozánětlivé mediátory, vede k udržování recipročního cyklu chronického zánětu. Lipopolysacharidy parodontálních patogenů podporují např. sekreci TNF α tukovou tkání, což na jedné straně způsobuje poškození parodontálních tkání a na druhé straně přispívá ke vzniku inzulinové rezistence a vede k dysfunkci B-buněk pankreatu [24,33,34]. Obezita je tak významným rizikovým faktorem pro vznik parodontitidy i bez přítomného diabetu, a naopak zánětlivé onemocnění parodontu může zhoršit metabolický syndrom, jehož je obezita součástí (schéma). Levine popisuje tuto situaci jako trojúhelníkový vztah obezita – diabetes – parodontitida, přičemž dochází k vzájemnému ovlivnění těchto chorob [35].

Ve snaze o objasnění vlivu parodontitidy na celkový zdravotní stav se v roce 2012 ve Španělsku konala pracovní konference (**9th European Workshop in Periodontology**), na které se přední evropští a američtí parodontologové zaměřili na studium vztahů mezi parodontitidou a systémovými chorobami. Odborníci pracovali ve 4 sku-

Obr. 4a Plakem podmíněná, léky modulovaná hyperplastická gingivitida a pokročilá parodontitida u obézního muže s nedostatečně kompenzovaným DM2T (67 let). Z archivu autorky



Obr. 4b Tentýž pacient, stav po konzervativní parodontologické léčbě a následné gingivektomii, přetrvává pouze mírná hyperplazie a zánětlivé změny u špičáku a řezáku vpravo dole. Z archivu autorky



pinách cílených na DM, kardiovaskulární choroby, těhotenství a některá další onemocnění a systematicky vyhodnotili stovky původních výzkumných prací zveřejněných v medicínských databázích. V dubnu roku 2013 vydaly obě odborné společnosti sborník konference, ve kterém byly shrnuty závěry jejich systematického zkoumání. Celkem 4 souhrnné práce se týkají diabetu [19,23,27,36]. Poskytují komplexní souhrn dosavadních znalostí o vztazích mezi diabetem a parodontitidou a vyvozují tyto 3 základní teze:

- U osob s parodontitidou pronikají parodontální bakterie a jejich virulentní faktory do krevního oběhu, což vede k systémovému zánětu organismu. Tento mechanismus může mít vliv na rozvoj diabetu a jeho komplikací [19].
- Pokročilá parodontitida ovlivňuje hladinu glykemie u diabetiků i u osob bez diabetu. Existuje přímá souvislost mezi závažností parodontitidy a výskytem diabetických komplikací a také zvýšené riziko vzniku diabetu u pacientů s pokročilou parodontitidou [27].
- Z randomizovaných klinických studií vyplynulo, že konzervativní parodontologické ošetření může vést k redukci hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v průměru o 0,36 % při kontrole za 3 měsíce, což je klinicky významný výsledek [36].

Na tuto konferenci po 5 letech navázalo pracovní setkání **Perio-Diabetes Workshop** konané v roce 2017 opět ve Španělsku. Účastníky byli tentokrát kromě parodontologů také diabetologové z International Diabetes Federation. Jejich cílem bylo aktualizovat poznatky z předchozí konference na základě analýzy nových výzkumných studií z let 2013–2017. Z metaanalytického šetření vyplynula následující zjištění [22,37–39]:

- osoby bez diabetu s parodontitidou měly vyšší hladinu HbA_{1c} v séru v porovnání s osobami se zdravým parodontem [37]
- osoby s parodontitidou měly větší pravděpodobnost rozvoje prediabetu nebo DM2T [37]
- většina studií se shodla na tom, že parodontitida je rizikový faktor pro rozvoj diabetických komplikací [37]
- u diabetiků s parodontitidou byla zjištěna horší funkce B-buněk pankreatu, větší oxidační stres, závažnější dyslipidemie a vyšší hladina cirkulujících prozánětlivých mediátorů (zejména TNF α a C-reaktivního proteinu – CRP) než u osob s diabetem a zdravým parodontem [22]
- parodontologická léčba spolu s dostatečnou domácí péčí vedla ke zlepšení stavu parodontu i u diabetiků s nedostatečně kompenzovaným diabetem [38]
- úspěšná parodontologická léčba u diabetiků redukovala hladiny TNF α a CRP [22]
- konzervativní terapie parodontu vedla ke statisticky signifikantnímu snížení hladiny HbA_{1c} v séru (měřeno za 3–4 měsíce po léčbě), a to i u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu; rozsah redukce HbA_{1c} se v této metaanalytické studii pohyboval v rozmezí 0,27–0,48 % [38]; pro diabetiky 1. typu nebyly k dispozici dostatečně relevantní studie

Podobně jako na předchozí konferenci navrhli autoři setkání Perio-Diabetes-Workshop v roce 2017 některá opatření, která by mohla zlepšit informovanost a posléze i zdravotní stav pacientů [39]:

Doporučení pro všeobecné lékaře a další profesionály v péči o diabetiky:

- vzdělávací programy pro diabetiky by měly zahrnovat i edukaci týkající se orálního zdraví
- diabetici by měli být informováni o tom, že parodontitida má negativní vliv na kompenzaci diabetu a může zvýšit riziko diabetických komplikací
- diabetolog by se měl svých pacientů ptát na jejich orální zdraví a ptát se i na případné symptomy parodontitidy (krvácení/hnisavá exsudace z dásní, posuny zubů, ztráta zubů, halitóza)
- všichni nově diagnostikovaní diabetici by měli být v rámci komplexního přístupu odesláni k prohlídce u zubního lékaře (která by měla zahrnovat i základní vyšetření parodontu)
- diabetici by měli být informováni o dalších možných problémech v dutině ústní (suchost a pálení sliznic, zvýšené riziko kvasinkové infekce, zhoršené hojení ran)

Doporučení pro diabetické pacienty v ambulancích všeobecných lékařů:

- informace pro pacienty o vztahu diabetes – parodontitis
- doporučení pravidelně navštěvovat zubního lékaře
- popis zaníceného parodontu (zarudnutí/otok/krvácení z dásní, zubní kámen, posuny zubů, ztráta zubů), tyto příznaky však nemusí být vždy patrné (zejména krvácení z dásní nebývá manifestní u kuřáků)
- informace o tom, jak se naučit správným způsobem udržovat dobrou hygienu dutiny ústní včetně čištění mezizubních prostor
- popis dalších možných problémů v dutině ústí (suchost a pálení sliznic, zvýšené riziko kvasinkové infekce, zhoršené hojení ran)

Doporučení pro zubní lékaře, kteří pečují o diabetiky a o osoby s rizikovými faktory pro vznik diabetu:

- zubní lékař by měl diabetiky informovat o tom, že diabetes zvyšuje riziko vzniku a rozvoje parodontitidy a ovlivňuje zdraví dutiny ústní, na druhé straně parodontitida zvyšuje nebezpečí nedostatečné kompenzace diabetu a diabetických komplikací
- zubní lékař by měl zjistit v rámci anamnézy typ diabetu, délku jeho trvání, kompenzaci a druh léčby včetně další medikace
- u každého diabetika by měl být vyšetřen stav parodontu a diabetici se zánětlivými parodontopatiemi by měli být adekvátně parodontologicky léčeni
- u diabetiků je nutné věnovat pozornost i dalším případným orálním komplikacím (hyposalivace s xerostomií, orální kandidóza, stomatodynie a glosodynie, zubní kaz)
- důležitá je motivace pacienta k řádné ústní hygieně (zubní mikrobiální povlak má vliv nejen na jejich orální, ale i na celkové zdraví) a individuální instruktáž dentálními pomůckami včetně mezizubních

- diabetici, kteří již přišli o větší část chrupu, by měli být včas proteticky ošetřeni tak, aby nebyl negativně ovlivněn příjem potravy
- osoby s rizikovými faktory pro vznik DM2T (obezita, vysoký krevní tlak, zvýšená hladina cholesterolu, rodinná zátěž) by měli být zubním lékařem o tomto riziku informováni a měli by být odesláni k vyšetření praktickým lékařem
- komplikovanější případy by měl zubní lékař konzultovat s diabetologem, např. chirurgická léčba a aplikace zubních implantátů není vhodná u nedostatečně kompenzovaných diabetiků

Doporučení pro diabetické pacienty a osoby s rizikovými faktory pro diabetes v zubních ambulancích:

- diabetici by se u zubního lékaře/parodontologa měli dozvědět o vzájemném vztahu diabetu a parodontitidy, i o možném vlivu jejich onemocnění na další části dutiny ústní
- důležité jsou zejména informace o domácí péči ve smyslu pravidelného a pečlivého odstraňování zubního plaku včetně mezizubního a o potřebnosti pravidelných stomatologických kontrol (i v případě, že pacient netrpí žádnými aktuálními obtížemi)

Význam dostatečné komunikace s pacienty a jejich informovanosti dokládají ve své práci thajští autoři, kteří zjišťovali vliv motivace a edukace na stav chrupu a kompenzaci diabetu [40]. Polovina studovaného souboru diabetiků získala rozsáhlé informace týkající se zdravého životního stylu a provádění kvalitní ústní hygieny včetně individuálních konzultací a tištěného manuálu. Kontrolní skupina byla poučena o důležitosti těchto faktorů ovlivňujících zdraví pouze rutinním způsobem. Pacienti byli vyšetřeni na začátku studie, po 3 a po 6 měsících. Ukázalo se, že současná změna životního stylu a ústní hygieny u dobře informovaných osob první skupiny vedla k lepším výsledkům týkajícím se kompenzace diabetu i stavu parodontu v porovnání s kontrolní skupinou.

Nizozemské autory zajímalo, jak vypadá spolupráce mezi stomatology a diabetology v péči o pacienty s diabetem [41]. Vybrali 889 pacientů navštěvujících diabetologické oddělení nemocnice v Amsterdamu: diabetolog měl za úkol předat svým pacientům dotazník týkající se stavu chrupu a parodontu pro jejich stomatologa a získat ho od nich při další návštěvě zpět. Dotazník zahrnoval výsledky běžného stomatologického vyšetření. Z celkového počtu 889 diabetiků pouze 408 osob dotazník od diabetologa skutečně obdrželo. Z těchto 408 dotazníků předaných stomatologovi se pouze 168 vrátilo vyplněných zpět, po telefonickém kontaktu se podařilo získat dalších 67. Autoři konstatují, že ve vzájemné komunikaci mezi diabetologem, pacientem a zubním lékařem by bylo možné mnohé zlepšit. Na závěr poznamenávají, že na základě výsledků tohoto projektu se diabetologové ve svých ordinacích začali dotazovat svých pacientů na stav chrupu a dutiny ústní a doporučují jim pravidelné návštěvy stomatologa/zubního lékaře.

Závěr

Komplexní péče o diabetika vyžaduje interdisciplinární spolupráci. Výzkumy posledních let poukazují na významné souvislosti mezi diabetem a parodontitidou, mechanismus jejich vzájemného působení je však dosud znám jen částečně. Přesto je možné relativně jednoduchými opatřeními, jakými jsou dobrá informovanost pacienta, důraz na pravidelnou stomatologickou péči a správnou hygienu dutiny ústní, dosáhnout mnohých zlepšení. Informace o efektu parodontologické léčby na pokles mediátorů zánětu a glykovaného hemoglobinu v řadě studií znamenají posun v pohledu na prevenci diabetu i jeho komplikací. Ukazuje se, že důsledná parodontologická léčba diabetiků by mohla přispět ke stabilizaci jejich celkového onemocnění. V posledních letech se také objevují doporučení, aby zubní lékaři věnovali zvýšenou pozornost rizikovým pacientům pro diabetes a odesílali je k dalšímu vyšetření praktickým lékařem. Z výše uvedeného vyplývá, že v komplexní péči o diabetiky je řada společných témat mezi všeobecnými a zubními lékaři a účinnější spolupráce mezi těmito profesemi by mohla vést ke zlepšení kvality života diabetických pacientů.

Článek vznikl s podporou grantu GAČR GB14–37368G, projektu Specifický výzkum MUNI/A/1008/2017 a z prostředků poskytnutých Lékařskou fakultou MU juniorskému výzkumníkovi Petře Bořilové Linhartové.

Literatura

1. Almusawi MA, Gosadi I, Abidia R et al. Potential risk factors for dental caries in type 2 diabetic patients. *Int J Dent Hyg* 2018; 16(4): 467–475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/idh.12346>>.
2. Coelho A, Paula A, Mota M. Dental caries and bacterial load in saliva and dental biofilm of type 1 diabetics on continuous subcutaneous insulin infusion. *J Appl Oral Sci* 2018; 26: e20170500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0500>>.
3. Álamo SM, Soriano YJ, Sarrión Pérez MG. Dental considerations for the patient with diabetes. *J Clin Exp Dent* 2011; 3(1): e25–e30. Dostupné z WWW: <<http://www.medicinaoral.com/odo/volumenes/v3i1/jced-v3i1p25.pdf>>.
4. Molania T, Alimohammadi M, Akha O et al. The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electron Physician* 2017; 9(11): 5814–5819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.19082/5814>>.
5. Carramolino-Cuellar E, Lauritano D, Silvestre FJ et al. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med* 2018; 47(5): 526–530. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jop.12712>>.
6. Mohammadi F, Javaheri MR, Nekoeian S et al. Identification of Candida species in the oral cavity of diabetic patients. *Curr Med Mycol* 2016; 2(2): 1–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18869/acadpub.cmm.2.2.4>>.
7. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: a review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2011; 11(2): 179–186.
8. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-3>>.
9. Goyal L, Gupta ND, Gupta N. Grinspan syndrome with periodontitis: Coincidence or correlation? *J Indian Soc Periodontol* 2018; 22(3): 263–265. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/jisp.jisp_142_18>.
10. Gong Y, Wei B, Yu L et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational stu-

- dies. *Oral Oncol* 2015; 51(4): 332–340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.003>>.
11. Lõe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 329–334.
12. Dušková J, Broukal Z. Vztah diabetes mellitus a onemocnění parodontu se zřetelem k mikrobiologickým nálezům v dutině ústní. (Literární přehled). *Českoslov stomatol* 1992; 92(6 Suppl): S347-S349.
13. Lalla E, Cheng B, Lal S et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 295–299.
14. Dušková J. Riziko diabetu pro onemocnění dutiny ústní. *Medica Rev* 2001; 7(1): 12–14.
15. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol* 2018; 55(7): 653–667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1120-4>>.
16. Rajhans NS, Kohad RM, Chaudhari VG et al. A clinical study of the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(4): 388–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-124X.92576>>.
17. Balasundaram A, Ponnaiyan D, Parthasarathy H. Diabetes mellitus – a periodontal perspective. *SRM Journal of Dental Sciences* 2010; 1(1): 79–85.
18. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011; 3(1): 21–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00098.x>>.
19. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S113-S134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12059>>.
20. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 20–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.20>>.
21. Poskerová H, Bořilová Linhartová P et al. Diabetes mellitus a orální zdraví. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství*; 2014; 114–62(5): 75–86.
22. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 150–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12803>>.
23. Chapple ILC, Genco R. [Working group 2 of joint EFP/AAP workshop]. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S106-S112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12077>>.
24. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine* 2015; 75(2): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.005>>.
25. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31(7): 1373–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0026>>.
26. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1037–1043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1778>>.
27. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S135-S152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12080>>.
28. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 27–32.
29. Liew AKC, Punnathinont N, Lee YC et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J* 2013; 58(3): 350–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/adj.12091>>.
30. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013; 84(7): 958–973. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1902/jop.2012.120377>>.
31. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016; 17(1): 31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12903-016-0249-1>>.
32. Artese HPC, Foz AM, Rabelo M de S et al. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0128344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128344>>.
33. Mathur LK, Manohar B, Shankarapillai R et al. Obesity and periodontitis: a clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(3): 240–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-124X.85667>>.
34. Jagannathachary S, Kamaraj D. Obesity and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14(2): 96–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-124X.70827>>.
35. Levine RS. Obesity, diabetes and periodontitis—a triangular relationship? *Br Dent J* 2013; 215(1): 35–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.627>>.
36. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S153-S163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12084>>.
37. Graziani F, Gennai S, Solini A et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 167–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12837>>.
38. Madianos PN, Koromantzou PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 188–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12836>>.
39. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 138–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12808>>.
40. Saengtipbovorn S, Taneepanichskul S. Effectiveness of lifestyle change plus dental care program in improving glycemic and periodontal status in aging patients with diabetes: a cluster, randomized, controlled trial. *J Periodontol* 2015; 86(4): 507–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1902/jop.2015.140563>>.
41. Ahdi M, Teeuw WJ, Meeuwissen HG et al. Oral health information from the dentist to the diabetologist. *Eur J Intern Med* 2015; 26(7): 498–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.06.006>>.

MUDr. Hana Poskerová, Ph.D.

✉ hana.poskerova@fnusa.cz

Stomatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 13. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel a diabetes mellitus: legislativní změny v roce 2018 a souhrn zdravotních aspektů

Jan Brož¹, Katarína Halčiaková², Denisa Janíčková Žďárská¹, Ondřej Novák³

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Medifin a.s., Praha

³Advokátní kancelář AK Panýr, Praha

Souhrn

Přezkum zdravotní způsobilosti k držení řidičského průkazu u pacientů s diabetes mellitus probíhá při podání žádosti o jeho vydání a dále minimálně každé 3 roky u neprofesionálních řidičů a 1krát ročně u profesionálů. Důležitým kritériem pro ztrátu způsobilosti jsou těžké hypoglykemie, dalšími faktory jsou poruchy vizu nejen v souvislosti s diabetickou retinopatií, diabetická neuropatie, případně amputace končetin. Svoji roli hraje i disciplína pacienta s ohledem na dodržování léčebných doporučení.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypoglykemie – legislativa

Driver medical fitness and diabetes mellitus: legislative changes in 2018 and a summary of health aspects

Summary

A review of medical fitness to hold a driver's license in diabetes mellitus patients occurs when applying for the license and then at least every three years in non professional drivers and 1 year in professional ones. Severe hypoglycemic events are an important criterion with the view of eligibility loss to drive a vehicle, among the others the vision impairment, diabetic peripheral neuropathy or extremity amputation should be evaluated. Also the ability of patient to follow recommendations particularly regarding glucose self-monitoring may influence the final decision.

Key words: diabetes mellitus – hypoglycemia – legislation

Úvod

Přehled lékařských a medicínských aspektů ovlivňujících způsobilost k držení řidičského průkazu u pacientů s diabetes mellitus (DM) byl v časopise Vnitřní lékařství detailně popsán v roce 2016 [1,2]. Zatímco pohled na medicínskou stránku věci zůstal od té doby beze změn, právní uspořádání doznalo v roce 2018 díky inkorporaci novely směrnice Evropské komise [3,4] změn několika. Cílem tohoto článku je na tyto úpravy upozornit a zároveň i krátce připomenout zdravotní aspekty, které je nutno zohlednit při rozhodování o výše uvedené způsobilosti.

Právní aspekty

Co je to zdravotní způsobilost

Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel se rozumí tělesná a duševní schopnost k řízení motoro-

vých vozidel. Zdravotní způsobilost je nezbytným předpokladem nejen udělení, ale i držení řidičského oprávnění, jelikož podmínku zdravotní způsobilosti musí splňovat držitel řidičského oprávnění po celou dobu držení řidičského oprávnění.

Podmínky zdravotní způsobilosti a rozsah lékařské prohlídky a odborného vyšetření stanovuje vyhláška č. 277/2004 Sb., o zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel (dále jen „vyhláška“) [5]. Zdravotní způsobilost posuzuje a posudek o ní vydává posuzující lékař, a to na žádost žadatele o řidičské oprávnění nebo držitele řidičského oprávnění. Posudek musí být vyhotoven v písemné formě, náklady na posouzení zdravotní způsobilosti hradí žadatel.

Posuzující lékař

Zjednodušeně řečeno je posuzující osobou nejčastěji praktický lékař (se způsobilostí v oboru všeobecné praktické lé-

kařství nebo v oboru praktický lékař pro děti a dorost). Ten po provedení lékařské prohlídky, popřípadě odborného vyšetření, vydá **posudek o zdravotní způsobilosti žadatele, ve kterém uvede zjištěný zdravotní stav a hodnocení jeho zdravotní způsobilosti:**

- zdravotně způsobilý k řízení motorových vozidel
- zdravotně způsobilý k řízení motorových vozidel s podmínkou
- zdravotně nezpůsobilý k řízení motorových vozidel

Zároveň uvede důvod a podmínku zdravotní způsobilosti nebo důvod zdravotní nezpůsobilosti k řízení motorových vozidel, jsou-li takové.

Posuzující lékař si **může vyžádat odborné vyšetření lékařem příslušné specializované odbornosti** v případě, že u posuzované osoby je nezbytné vyloučit podezření na nemoc, nebo zjistit stadium nemoci uvedené v příloze č. 3 vyhlášky, nebo jiné nemoci, které by mohly omezovat zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel.

Nicméně v případě, že je **posuzovaná osoba v soustavné péči jiného lékaře pro nemoc uvedenou v příloze č. 3 nebo jinou nemoc, která vylučuje nebo omezuje zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel**, jestliže je tato skutečnost posuzujícímu lékaři známa, **posuzující lékař musí odborné vyšetření vyžádat vždy**. Tato podmínka se dotýká většiny pacientů s DM, respektive se nedotýká pouze těch, které má v péči sám posuzující praktický lékař.

Diabetes mellitus

Rozhodnutí o zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel v rámci provedeného odborného vyšetření je založeno na výsledku a vyhodnocení celkového vyšetření pacienta. **Vyhláška však stanoví některé jasně definované situace, v nichž nemoc DM zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel přímo vylučuje nebo podmiňuje. Podmínky způsobilosti se liší u různých typů řídicích průkazů. Ty jsou rozděleny na skupinu 1 (zjednodušeně – neprofesionálové) a skupinu 2 (profesionálové).**

Mezi tyto situace patří zejména následující:

- Řidič skupiny 2 (profesionál) je nezpůsobilý k řízení motorových vozidel, pokud v období posledních 12 měsíců prodělal druhou a další těžkou hypoglykemií (nutnost pomoci další osobou) či druhou a další hypoglykemií, kterou žadatel nebo řidič není schopen rozpoznat („syndrom nerozpoznávání hypoglykemie“).
- Řidič skupiny 1 (neprofesionál), který v období posledních 12 měsíců prodělal druhou a další těžkou hypoglykemií v bdělém stavu (musela mu pomoci další osoba) či druhou a další hypoglykemií v bdělém stavu, kterou žadatel nebo řidič není schopen rozpoznat („syndrom nerozpoznávání hypoglykemie“), lze uznat za zdravotně způsobilého k řízení motorového vozidla pouze na základě závěrů odborného vyšetření.
- Odborné vyšetření je podmínkou i v případě závažných orgánových komplikací nebo stavu do 12 měsíců po první hypoglykemií vyžadující pomoc druhé osoby. Vztahuje se jak na řidiče skupiny 1, tak i skupiny 2.

- U obou skupin (profesionálové i neprofesionálové) řidičů pak hraje roli i to, zda byla zahájena léčba léky, které nesou riziko vyvolání hypoglykemie. V takovém případě je pro zdravotní způsobilost opět nezbytný závěr odborného vyšetření, v rámci kterého musí řidič nebo žadatel o řídicí oprávnění prokázat dostatečnou informovanost o hypoglykémii, rizicích, které přináší, její kontrole a v případě řidiče profesionála pak i doložit pravidelné měření glykemie. Prokáže, že rozumí rizikům, která hypoglykemie přináší (způsob prokázání zaznamená lékař do zdravotnické dokumentace vedené o posuzované osobě).
- Další podmínkou zdravotní způsobilosti u těchto případů je pravidelná lékařská kontrola, která musí být provedena nejméně 1krát za 3 roky u řidiče skupiny 1 (neprofesionál), u řidiče skupiny 2 (profesionál) pak nově 1krát ročně. V závěru odborného vyšetření pro účely posudku o zdravotní způsobilosti může být však uveden i dřívější termín, pokud tak diabetolog určí s ohledem na zdravotní stav pacienta – držitele nebo žadatele o řídicí oprávnění.

Uvedený výčet je demonstrativní, tzn. že diabetolog může konkrétního pacienta – držitele nebo žadatele o řídicí průkaz – sledovat zdravotně nezpůsobilým i pro jiné zdravotní komplikace této nemoci, jsou-li dle úsudku lékaře nebezpečné pro provoz na pozemních komunikacích.

Stručná rekapitulace legislativních změn

Oproti minulému úpravě došlo v zásadě k těmto změnám. U řidičů neprofesionálů již 2 těžké hypoglykemie v průběhu 12 měsíců nemusejí automaticky znamenat ztrátu způsobilosti, ale může jim být na základě odborného vyšetření ponechána. U profesionálů však toto možné není a způsobilost při oněch 2 těžkých hypoglykemiích ve 12 měsících je jim odebrána. V případě neprofesionálů se jedná o těžké hypoglykemie, které proběhly v zohledněném stavu, hypoglykemie ve spánku tedy nejsou zohledňovány. Do zákona byl implementován termín „syndrom nerozpoznávání hypoglykemie“, který upřesňuje dříve jen uváděné nerozpoznané hypoglykemie. Důvodem byly určité nejasnosti stran možných výkladů nerozpoznané hypoglykemie za různých situací. Pro praxi se předpokládá, že pokud lékař bude mít podezření na nerozpoznání hypoglykemie, vyšetří pacienta stran přítomnosti syndromu nerozpoznávání hypoglykemií a na základě jeho výsledku učiní závěr. Periodicita pravidelné prohlídky stran způsobilosti byla u profesionálů zkrácena na 1 rok.

Oznamovací povinnost podle § 89a zákona o silničním provozu

S účinností od 1. 1. 2012 obsahuje zákon o silničním provozu [6] **povinnost lékaře (tedy JAKÉHOKOLI lékaře), který zjistí, že žadatel o řídicí oprávnění nebo držitel řídicího oprávnění je zdravotně způsobilý k řízení motorových vozidel s podmínkou nebo není zdravotně způsobilý k řízení motorových vozidel** (viz

mimo jiné podmínky vylučující nebo podmiňující zdravotní způsobilost uvedené výše), **o této skutečnosti neprodleně informovat obecní úřad obce s rozšířenou působností příslušný podle obvyklého bydliště nebo místa studia žadatele o řídičské oprávnění nebo držitele řídičského oprávnění.** Tato povinnost se týká všech lékařů všech odborností. V případě diabetu mohou být příkladem např. situace, v níž lékař RZS zasahuje u diabetika s těžkou hypoglykemií. Na základě takového oznámení je s držitelem řídičského oprávnění započato správní řízení o způsobilosti.

Lékařské aspekty

Diabetes mellitus jako rizikový faktor nehodovosti

Protože se odborný pohled na diabetes ve výše uvedeném ohledu v posledních letech nezměnil, uvádíme jen stručný souhrn. Zájemce o jejich podrobnější rozbor odkazujeme na náš článek v časopise Vnitřní lékařství z roku 2016 [2].

Studie sledující míru nehodovosti u pacientů s DM přináší rozporuplné výsledky, v některých bylo zvýšené riziko nehod u těchto pacientů prokázáno [7–9], v jiných ne [10,11]. Tuto rozporuplnost lze vysvětlit jednak složitostí získávání těchto citlivých dat retrospektivními i prospektivními studiemi či složitostí hodnocení příčin jednotlivých nehod. Roli hraje i argument, že v některých zemích jsou riziková pacienta zbaveni řídičských oprávnění a jejich absence v provozu pak může skutečnou nehodovost této skupiny zkreslovat. Nicméně obecně je odbornými i právními autoritami přijato, že DM může u řidičů zvyšovat riziko nehody, a tedy negativně ovlivňovat jejich způsobilost k držení řídičského průkazu [8,9].

Rizikové skupiny řidičů mezi diabetiky

V rámci zvyšování bezpečnosti silničního provozu je důležitá obecná snaha o identifikaci rizikových skupin řidičů v oblasti nehodovosti s cílem podrobit je výchovné kampani, v krajním případě je ze silničního provozu eliminovat.

Na základě řady studií byly identifikovány tyto faktory, které významně zvyšují riziko nehod – těžké hypoglykemie v anamnéze, nehoda v minulosti a hypoglykemie během řízení [7–13].

Diabetes mellitus jako onemocnění potenciálně snižující způsobilost k řízení motorových vozidel

Nejdůležitějšími faktory zhoršujícími řídičské schopnosti jsou hypoglykemie (ne zcela jednoznačná je situace u hyperglykemií) a některé specifické komplikace diabetu.

Hypoglykemie

Během řízení se zvyšuje utilizace glukózy mozkiem a potenciálně tak zvyšuje riziko hypoglykemie (o 17 % vyšší spotřeba glukózy než při pouhém sledování videa ze silničního provozu) [19].

Hypoglykemie vede ke snížení pozornosti, prodloužení reakční doby, dochází též ke zpomalení zpracování vizuální informace zejména při pozorování méně kontrastních scén (šero), těžká hypoglykemie má na kognitivní a rozhodovací funkce ještě větší dopad [20–22]. Při studiích na simulátoru byly při hypoglykemii popsány situacím neadekvátní brzdění či zvyšování rychlosti, nedodržování jízdních pruhů či ignorování červených světel na semaforu [23,24].

Postižení kognitivních funkcí po hypoglykemii přetrvává i 20–70 min po dosažení normoglykemie. Proto je třeba pacientům po prodělané hypoglykemii doporučit další jízdu až po uplynutí minimálně 45 min [25]. Pacient může někdy těžké hypoglykemie v obavě ze ztráty řídičského průkazu zatajit [26,27].

Hyperglykemie

Negativní vliv hyperglykemie na některé kognitivní funkce byl prokázán [28,29]. Studie jejího vlivu na výkon řídiče provedeny nebyly.

Oční komplikace

Zhoršení vízu samozřejmě snižuje výkonnost řídiče. S DM se pojí jak diabetická retinopatie, tak i vyšší riziko rozvoje katarakty. Součástí vyšetření diabetika by tedy měl být průkaz dostatečných zrakových kvalit. U pacientů po fotokoagulaci sítnice by mělo být zváženo i vyšetření perimetru.

Amputovaná končetina

Při rozsáhlejších amputacích dolních končetin (nad kolennem, obě končetiny) je na místě úprava automobilu pro individuální potřeby takto postiženého řídiče. Výběr protězy by měl vždy zohlednit i případnou možnost řídit motorové vozidlo, velký význam má samozřejmě i vyšetření ortopeda. K přiznání způsobilosti by mělo dojít až po dostatečném zácviku pacienta.

Tab. Doporučení pro řidiče – pacienti s diabetem. Upraveno podle [2,31,32]

Mějte při sobě vždy glukometr a testovací proužky!
Před jízdou si změřte glykemie (ne déle než 1 hod před jízdou)!
Při kratších následujících jízdách, není-li zvýšené riziko hypoglykemie (fyzická aktivita, změna jídelního pořádku) není nutné měření před každou jízdou, ale alespoň po 2 hod!
Udržujte hodnotu glykemie > 5 mmol/l; poklesne-li < 4 mmol/l nebo máte-li příznaky hypoglykemie, neřidte!
V případě hypoglykemie co nejdříve zastavte na bezpečném místě!
Mějte vždy v dosahu zdroj sacharidů k zaléčení případné hypoglykemie (sladký nápoj, glukozové tablety apod.)!
Po hypoglykemii se na další jízdu vydejte nejdříve 45 min po té, co došlo k normalizaci glykemie (potvrďte glukometrem)!
Mějte u sebe vždy průkaz diabetika!
Zvláště opatrní buďte, pokud změníte dávku inzulínu, typ léčby, po fyzické aktivitě a v těhotenství!
Při dlouhých jízdách pravidelně jezte!

Periferní neuropatie

Lze předpokládat, že snížená citlivost a propriorecepce mohou mít negativní vliv na cit pro ovládání pedálů, avšak studie, které by to prokázaly, známy nejsou [30]. Pacienti by však na toto nebezpečí měli být upozorněni, stejně tak jako na možný sedativní účinek a tedy snížení pozornosti některých medikamentů užívaných v léčbě projevů neuropatie (gabapentin, amitriptilin).

Doporučení pro řidiče diabetiky

Na základě nejen výše uvedených studií vzniklo obecně přijímané doporučení určené řidičům diabetikům (tab) [2,31,32]. Jeho základními bezpečnostními prvky jsou kontrola glykemie před jízdou a dostatečná znalost o prevenci a léčbě hypoglykemií.

Závěr

Změny v legislativě se týkají zejména možnosti ponechat na základě odborného vyšetření způsobilost k držení řídicího prázku u neprofesionálních řidičů (skupina 1) v případě dvou těžkých hypoglykemií v průběhu 12 měsíců. Periodicita prohlídek u profesionálních řidičů (skupina 2) byla zkrácena na 1 rok.

Za nejrizikovější situaci je z hlediska bezpečnosti silničního provozu u řidičů diabetiků stále považována hypoglykemie během řízení. Riziko zvyšuje i možné zhoršení zraku spojené s diabetickou retinopatií či kataraktou či amputovanou dolní končetinou nahrazená protézou. Ke zvýšení rizika může teoreticky přispět i významnější porucha citlivosti a propriorecepce dolních končetin. Za nejrizikovější v oblasti potenciálních nehod jsou považováni ti řidiči, kteří prodělali těžkou hypoglykemií v minulosti, kteří zažili hypoglykemií v průběhu řízení či měli v minulosti již nějakou silniční nehodu. Zásadním preventivním prvkem v rámci bezpečného silničního provozu je u diabetika léčeného inzulínem především měření glykemie před jízdou a znalost toho, jak předcházet a léčit hypoglykemií.

Článek byl podpořen grantem GA UK – č. projektu 362217.

Literatura

1. Brož J, Syčová Kriváňová L, Fedáková Z et al. Řízení motorových vozidel a diabetes mellitus – lékařské aspekty. *Vnitř Lék* 2016; 62(3): 223–225.
2. Brož J, Syčová Kriváňová L, Janičková Žďárská D et al. Řízení motorových vozidel a diabetes mellitus – právní aspekty. *Vnitř Lék* 2016; 62(3): 226–228.
3. [European Commission]. Commission Directive (EU) 2016/1106 amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. *Off J Eur Union* 2016; L 183: 59–63.
4. European Parliament, Council of the European Union. Commission directive 2009/113/EC of 25 August 2009 amending directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. *Off J Eur Union* 2009; L 223: 31–35
5. Vyhláška č. 277/2004 Sb. Dostupné z WWW: <<http://docplayer.cz/16726229-Novela-vyhlasaky-c-277-2004-sb-2015.html>>.
6. Zákon č. 361/2000 Sb., o provozu na pozemních komunikacích. Dostupné z WWW: <https://www.noveaspi.cz/products/lawText/1/49756/1/2?utm_source=seznam&utm_medium=cpc&utm_campaign=search-zakony-br-always-on&utm_content=Z%C3%A1kon+o+silni%C4%8Dn%C3%ADm+provozu&utm_term=z%C3%A1kon+o+silni%C4%8Dn%C3%ADm+provozu+%C4%8D.+361/2000+sb.>.

silni%C4%8Dn%C3%ADm+provozu&utm_term=z%C3%A1kon+o+silni%C4%8Dn%C3%ADm+provozu+%C4%8D.+361/2000+sb>.

7. Stevens AB, Roberts M, McKane R et al. Motor vehicle driving among diabetics taking insulin and non-diabetics. *BMJ* 1989; 299(6699): 591–595.
8. Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS et al. Motor vehicle accidents and IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11(9): 701–707.
9. Cox DJ, Kovatchev B, Vandecar K et al. Hypoglycemia preceding fatal car collisions. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 467–468.
10. Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006; 50: 335–351.
11. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J et al. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2329–2334.
12. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2177–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1510>>.
13. Campbell LK, Gonder-Frederick LA, Broshek DK et al. Neurocognitive Differences Between Drivers with Type 1 Diabetes with and without a Recent History of Recurrent Driving Mishaps. *Int J Diabetes Mellitus* 2010; 2(2): 73–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.05.014>>.
14. Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al. Driving safety: concerns and experiences of parents of adolescent drivers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(6): 506–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00862.x>>.
15. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2177–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1510>>.
16. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med* 2009; 6(12): e1000192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000192>>.
17. Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Allingbjerg ML et al. The Influence of new European Union driver's license legislation on reporting of severe hypoglycemia by patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 29–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1417>>.
18. Brož J, Brabec M, Janičková Žďárská D et al. Fear of driving license withdrawal in insulin-treated diabetes mellitus patients negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1367–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S87393>>.
19. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP et al. The metabolic demands of driving for drivers with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(5): 381–385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.306>>.
20. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(5): 493–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00421.x>>.
21. Inkster B, Frier BM. The effects of acute hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2012; 12(5): 221–226. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1177/1474651412466273>>.
22. McCrimmon RJ, Deary IJ, Huntly BJ et al. Visual information processing during controlled hypoglycaemia in humans. *Brain* 1996; 119(Pt 4): 1277–1287.
23. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes* 1993; 42(2): 239–243.
24. Cox D, Gonder-Frederick L, Kovatchev B et al. Julian D, Clarke W. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 163–170.
25. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ et al. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes:

effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008; 57(3): 732–736. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db07-0695>>.

26. Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Allingbjerg ML et al. The Influence of new European Union driver's license legislation on reporting of severe hypoglycemia by patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 29–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1417>>.

27. Brož J, Brabec M, Janíčková Žďárská D et al. Fear of driving license withdrawal in insulin-treated diabetes mellitus patients negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1367–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S87393>>.

28. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2335–2340.

29. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 71–77.

30. Yale SH, Hansotia P, Knapp D et al. Neurologic conditions: assessing medical fitness to drive. *Clin Med Res* 2003; 1(3): 177–188.

31. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(9): 775–783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12071>>.

32. [DVLA]. At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive. Swansea: Driver & Vehicle Licensing Agency; 2014. Dostupné z WWW: <<https://bpna.org.uk/pr3ss/wp-content/uploads/2012/04/9.2-DVLA.pdf>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 20. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019

z odborné literatury

Pavel Dostál et al. Základy umělé plicní ventilace

4. rozšíření vydání. Maxdorf: Praha 2018. 437 stran. ISBN: 978-80-7345-562-0

V roce 2018 vyšla v nakladatelství Jessenius Maxdorf v edici Intenzivní medicína počtvrté v průběhu 14 let kniha *Základy umělé plicní ventilace* doc. MUDr. Pavla Dostála, Ph.D., MBA, et al. To, že se jedná o 4. (opět významně doplněné a inovované) vydání, svědčí samo o sobě o výjimečné kvalitě díla a potřebnosti tématu především pro postgraduální výuku a klinickou praxi.

Kniha v pevné vazbě má 437 stran a spolu s obsažným textem rozděleným do 16 kapitol a mnoha podkapitol obsahuje desítky přehledných tabulek a kvalitních obrázků, které předkládané dílo didakticky ilustrují. Osvědčený koncept knihy zůstává ve většině parametrů i tentokrát ponechán. Proti 3. vydání však kniha obsahuje další aktualizace a doplnění. Rozšíření nazvaly zejména podkapitoly 2.5.2. Plicní poškození v důsledku ventilace pozitivním přetlakem, 5.6.4. Inhalační terapie, 6.4.10. Sledování synchronie mezi ventilátorem a pacientem, 10.3.3. Provdušnitelnost plicní tkáně, recruitment, 10.4.1. Protektivní ventilační strategie, 10.4.2. Souhrn doporučení pro konvenční UPV pacientů s ARDS, 11.4.1. Indikace neinvazivní plicní ventilace, 12.7.1. Neinvazivní plicní ventilace (v procesu odvykání od ventilátoru), 15.2.5. Praktické provedení (pronační polohy), 15.2.6. Délka doby pro-



nace a 15.3.10. Skórovací systémy (mimořádní plicní podpory).

Nově se v knize objevují podkapitoly 15.3.11. Organizace poskytování metod plicní podpory a 12.7.2. Vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie. Tato problematika je posléze šířeji rozpracována v nové kapitole 16. Vysokoprůtoková oxygenoterapie.

4. vydání, podobně jako všechna předchozí, velmi pečlivě reflektuje vývoj v oblasti umělé plicní ventilace v posledních letech. Autoři citují nejdůležitější recentní literaturu, a to včetně titulů z roku 2017.

Přínos publikace pro odbornou anesteziologickou a intenzivistickou veřejnost České i Slovenské republiky je značný. Nadále platí, že v našem písemnictví nemá publikace doc. Dostála et al *Základy umělé plicní ventilace* obdobu a že by ji měl mít po ruce každý, kdo se umělou plicní ventilací ať už v celé šíři, nebo jen v méně invazivnějších formách, zabývá.

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

✉ pavel.sevcik@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 5. 11. 2018

Manažment diabetikov s končatinovocievnuou artériovou chorobou

Peter Gavorník¹, Andrej Dukát^{1,2}, Ľudovít Gašpar^{1,3}, Gabriela Gubo¹, Naďa Bežillová^{1,4}, Martina Kováčová⁵, Eva Gavorníková^{1,6}, Anna Petrášová⁷, Iveta Gašparová^{1,8}, Lujza Sabolová^{9,10}, Marek Kučera^{3,11}, Katarína Kuseňová¹², Alena Uhrinová^{1,3}, Matej Bendžala^{1,13}, Dáša Mesárošová^{3,10}

¹Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory (AS SLK), Slovenská republika

²V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

³I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

⁴III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Déreera, Bratislava, Slovenská republika

⁵Národný ústav srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH), Bratislava, Slovenská republika

⁶Ambulancia všeobecného lekárstva pre dospelých, Poliklinika Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

⁷Lekáreň Salvator, Prosalute, Modra, Slovenská republika

⁸Klinika telovýchovného lekárstva LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

⁹Onkologický ústav sv. Alžbety (OÚSA), Bratislava, Slovenská republika

¹⁰Slovenská zdravotnícka univerzita (SZU), Bratislava, Slovenská republika

¹¹Ambulancia všeobecného a vnútorného lekárstva, Vitacare, s.r.o., Modra, Slovenská republika

¹²Národná transfúzna služba SR, Bratislava, Slovenská republika

¹³Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Déreera, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Končatinovocievna artériová ischemická choroba (periférne artériové ochorenie dolných končatín – PAO DK) je dôležitou manifestáciou systémovej aterosklerózy a iných artériových chorôb cievneho systému. Čím nižší je členkovo-ramenový tlakový index, tým väčšie je riziko vzniku závažných akútnych instabilných orgánovaskulárnych príhod (napr. akútneho infarktu myokardu, náhlejšej cievnej mozgovej príhody). V práci sa rozoberá komplexná prevencia a liečba končatinovocievnej artériovej choroby. Angiológia/vaskulárna medicína je najrýchlejšie sa rozvíjajúcou špecializáciou internej medicíny.

Kľúčové slová: angiológia/vaskulárna medicína – diabetológia – končatinovocievna artériová choroba – liečba – periférne artériové ochorenie (PAO) – prevencia

Management of diabetic patients with lower extremity peripheral arterial disease

Summary

Extremityvascular arterial ischemic disease (lower extremity peripheral arterial disease – PAD) is an important manifestation of systemic atherosclerosis and other arterial diseases of vascular system. The lower the ankle-brachial pressure index, the greater the risk of serious acute instable organovascular events (e. g. acute myocardial infarction, stroke). Complex prevention and treatment of extremityvascular arterial disease is discussed in this article. Angiology/vascular medicine is the fastest growing field of internal medicine.

Key words: angiology/vascular medicine – diabetology – extremityvascular artery disease – peripheral arterial disease (PAD) – prevention – treatment

Text doporučeného postupu v plnóm znění je dostupný on-line na

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

duben 2019 | ročník 65 | číslo 4

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukáč, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 11. 4. 2019