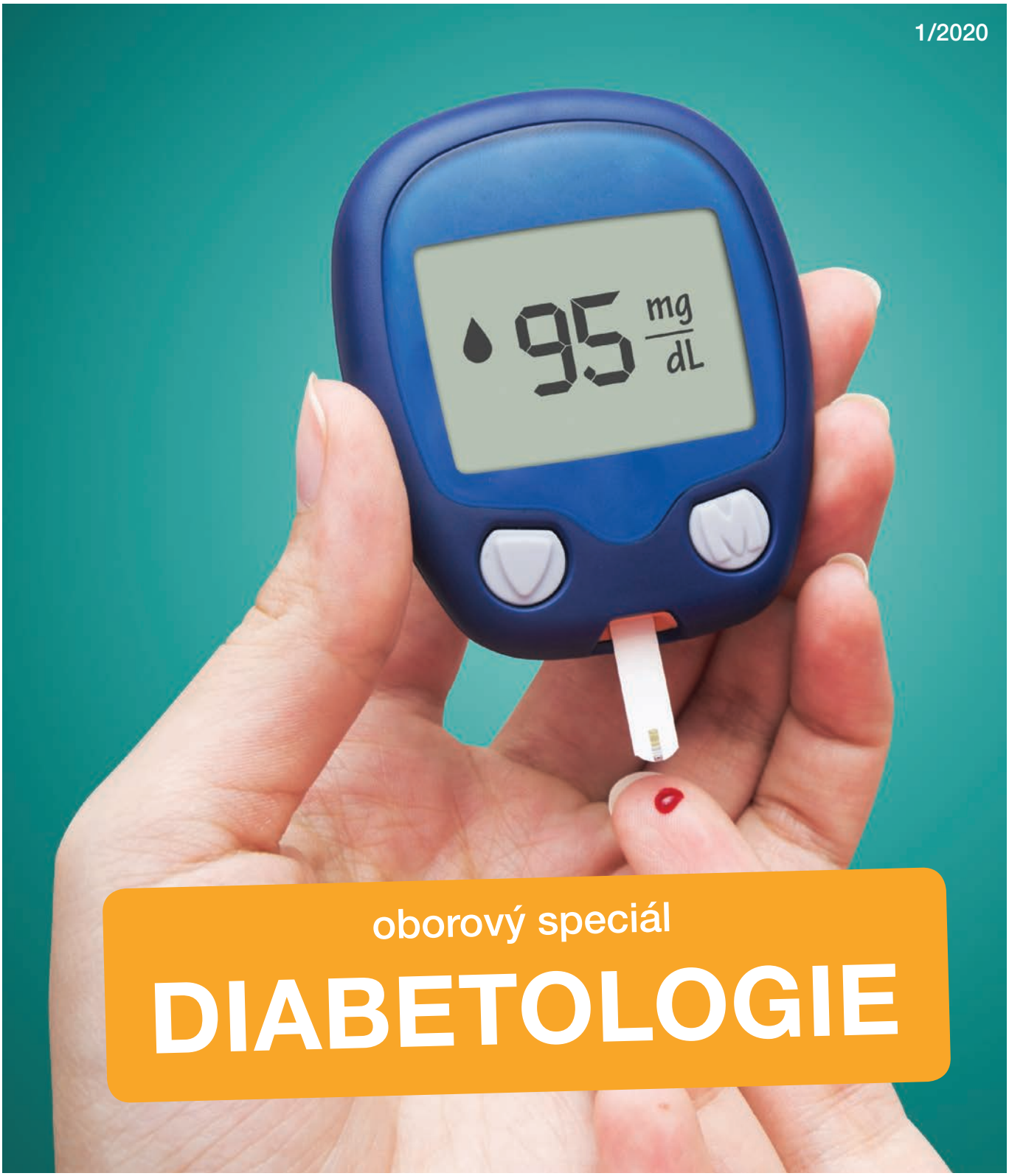
proLékaře.cz

Aktuální výběr ze zahraničního odborného tisku

1/2020



oborový speciál

DIABETOLOGIE

Děkujeme partnerům, kteří umožnili
vydání tohoto čísla časopisu.

Oborový speciál – Diabetologie 1/2020
Aktuální výběr ze zahraničního odborného tisku

Materiály připravila odborná redakce MeDitorial
Odpovědný redaktor: Mgr. Martin Čermák
Grafická úprava, sazba a zlom: Karel Zahradník
Vydavatel: MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům, Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2
Tisk: H. R. G., spol. s r. o.
Vychází: 2× ročně

Rukopis byl předán do výroby 12. 12. 2019.

Časopis je souběžně publikován on-line na webu: www.prolekare.cz/casopisy/oborovy-special

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníků autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Vyloučení odpovědnosti:
Autoři i vydavatel pečlivě kontrolovali správnost informací a jejich soulad s aktuálním stavem poznání v době přípravy publikace. Přesto nelze s naprostou jistotou zaručit jejich bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

MK ČR E 23517
(evidenční číslo Ministerstva kultury ČR)

Obsah

Editorial 4

Původní práce:

Výskyt gestačního diabetu v České republice před změnou diagnostických kritérií a po ní..... 7

Předoperační příprava pacienta s diabetem a perioperační péče 9

Chování pacientů s DM 1. typu s ohledem na hypoglykémie
během řízení motorového vozidla – analýza holterovských záznamů GCMS 12

Souhrn aktuálních studií:

Nové přístupy k prevenci nástupu a progrese DM1 – co zaznělo na loňském kongresu ADA.... 14

Prediabetes u seniorů zůstává většinou dlouhodobě bez progrese 16

Mění se hmotnost diabetiků 2. typu spolu s věkem a změnami v medikaci?..... 18

Ovlivní věk a volba léčby změnu funkčního stavu beta-buněk pankreatu?..... 20

Průlom ve snahách o zpomalení progrese diabetické nefropatie díky gliflozinům 21

Deriváty sulfonylurey jako první PAD a riziko kardiovaskulárních příhod 22

Nádorová onemocnění jako smrtelná komplikace diabetu 2. typu 24

Diabetes mellitus 2. typu je spojen s vyšší úmrtností na karcinom prsu 26

Existuje spojitost mezi hladinou glykovaného hemoglobinu a výskytem malignit?..... 28

Molekulární mechanismy propojující kolorektální karcinom a diabetes mellitus 30

Konzumace sladkých nápojů patrně zvyšuje riziko nádorových onemocnění..... 32

Vliv podiatrické péče na rozvoj syndromu diabetické nohy
a přežití pacientů – výsledky 18letého sledování 34

Kmenová a druhová variabilita mikrobiomu v diabetických defektech
ovlivňuje klinické výsledky a účinnost terapie 35

Doplňky stravy v kombinaci s edukací pacientů mohou zlepšit hojení diabetické nohy..... 36

Budoucnost nutriční intervence u diabetu leží v technologiích 38

Editorial

Vážené kolegyně a kolegové,

v posledních letech je věnována dosti značná pozornost gestačnímu diabetu – není divu, neboť jeho diagnostika prošla změnami, které vyplynuly z významné velké prospektivní multicentrické studie HAPO (*The Hyperglycemia and Adverse Pregnance Outcome*), která sledovala rizika hyperglykémie matky pro rozvoj těhotenských a perinatálních komplikací. Změny v diagnostice byly postupně přijaty odbornými společnostmi v České republice v letech 2013–2015. Nová kritéria byla v diabetologii aplikována od roku 2014. Pražské pracoviště si dalo za úkol srovnat, zda došlo k změně výskytu gestačního diabetu (GDM) v České republice před zavedením změny diagnostických kritérií a po ní a tato statistika je obsahem dále uvedeného článku.

A zastavme se nyní i u dalších dat pocházejících z pracovišť v České republice, jež se ve věnují GDM, a jsou pro denní praxi diabetologa, který zůstává hlavním odborníkem, jenž těmto ženám věnuje péči, důležitá. Jak vyplývá ze zde publikovaného článku, zvyšuje se věk žen, které mají diagnostikovaný GDM. Před 2 lety publikoval kolektiv autorů z brněnských pracovišť pod vedením profesorky Kateřiny Kaňkové z Ústavu patologické fyziologie LF MU pozorování na souboru 244 pacientek sledovaných v letech 2011–2013, které podstoupily opakovaný test oGTT do 1 roku po porodu (1). U žen, u kterých byla i při použití dřívějších diagnostických kritérií potvrzená perzistence porušené glukózové tolerance po porodu, byly i zde vyšší glykémie nalačno v testu oGTT a vyšší HbA_{1c} důležitými prediktory perzistující *post partum* poruchy. Navíc byla také identifikována obezita a výskyt DM v rodině, hypotyreóza a kouření jako další parametry, jež se mohou stát vodítkem pro důraznější sledování rizikových skupin po porodu.

Také Diabetologické centrum v Olomouci roce 2018 ve své studii (2) věnovalo pozornost GDM, s cílem posoudit odlišnosti léčby, vývoj tělesné hmotnosti a výskyt porodních komplikací žen, kterým byl GDM diagnostikován dle glykémie nalačno v I. či II. trimestru a dále u žen, kde byla hyperglykémie po zátěži glukózou, a to v letech 2015–2016. Zjistili, že vyšší glykémie nalačno v době diagnózy GDM představuje významnější riziko komplikací v průběhu gravidity – jako je léčba inzulinem, vyšší porodní hmotnost plodu, větší váhový přírůstek v graviditě nebo riziko porodu císařským řezem.

Nedávno byla publikována i prospektivní studie, opět z výše zmíněného brněnského pracoviště, která si dala za cíl vyhodnotit osud dětí matek s gestačním diabetem na základě sledování do 3 let věku (3). Problémem této a podobných studií je také nízká *compliance* respondentek – pouze 13 % ze všech oslovených odpovědělo na dotazníky. Výsledky této práce naznačují určité rozdíly mezi dětmi žen s GDM a bez GDM, a to vyšší podíl DM v rodinné anamnéze, multiparitu, kuřáctví žen s porušenou tolerancí glukózy (PGT) po porodu, naznačenou nižší frekvenci kojení, nižší adherenci ke standardnímu očkovacímu kalendáři a častější potřebu specializovaných vyšetření u dětí žen s GDM. Komplikovanější průběh porodu u žen s GDM a s tím částečně spojená nižší míra kojení pak mnohou vést i k vyššímu riziku přetrvávání poruchy glukózové tolerance (PGT), protože ženy s GDM, které po porodu kojí, mají signifikantně lepší glykemický profil a daří se jim rychleji hubnout. Určitě budou zajímavá další prospektivní sledování.

Ve světové literatuře se setkáváme s pracemi, které poukazují na celosvětovou rychlost nárůstu dětské obezity, a tyto studie naznačují, že expozice mateřské obezitě nebo GDM mohou přispívat k těmto alarmujícím trendům. Proto se nadnárodní skupiny v kontextu Evropy zabývají intervencemi ve výživě obézních těhotných žen s cílem snížit gestační nárůst hmotnosti a ovlivnit tak mateřský i neonatální lipidový metabolismus, i když ne se zcela jednoznačnými výsledky. Skotská studie, která sledovala vliv mateřské obezity u potomků v letech 1950–2011, zjistila, že potomci obézních žen (BMI ≥ 30 kg/m^2) a žen s nadváhou (BMI 25–29,9 kg/m^2) měly vyšší riziko pro diabetes 2. typu ve srovnání s matkami s normálním BMI. Jak se ukazuje, strategie, která by měla ovlivnit nejen výskyt GDM, ale samozřejmě hlavně zdraví budoucí populace, je potřeba ovlivnit nadváhu a obezitu mezi ženami v reprodukčním věku celosvětově. Současný neblahý vliv sedavého životního stylu a rostoucí spotřeba energie v jídle může mít vliv na potomstvo již v době jeho koncepce. A to pak pochopitelně má široké socioekonomické důsledky.

Článek o chování pacientů s diabetem 1. typu s ohledem na hypoglykémie během řízení motorového vozidla představuje výbornou dokumentaci problémů, které řešíme v denní praxi. Každý diabetolog bývá žádán o vyjádření k povolení řízení osobního automobilu diabetika, zejména právě s diagnózou DM1, kteří jsou nejrizikovější skupinou. Naprostá většina těchto pacientů umí hypoglykémii popsat, je si vědoma jejího rizika v denním životě, ale jak vyplývá i z tohoto článku, je třeba opakované edukace, aby ji dokázali kriticky vyhodnotit také pro řízení automobilu. Diabetici, kteří prošli monitorováním v zaslepeném módu, byli zajisté edukováni o pravidlech bezpečného řízení, tedy o znalosti glykémie před řízením automobilu. Je až zarážející, jak pouze 10,6 % jízd bylo zahájeno po předchozím selfmonitoringu. Možná, že některým diabetikům, pokud nepoužívají holterovské monitorování GCMS, by mohlo pomoci používání jednoduššího *flash glucose* monitoringu s pomocí zařízení FSL, aby toto nezbytné pravidlo přesně dodržovali a snížili tak nehodovost.

Příprava diabetika k operaci je důležitá, protože nemocní s DM jsou často polymorbidní, ale přesto je potřeba docílit, aby byli před operací dobře kompenzovaní. Je tedy třeba posoudit celkový stav pacienta a přítomnost diabetických komplikací,

zejména nefropatie, či kardiální rezervu. V článku je zmíněna příprava různými antidiabetiky včetně inzulinu, ale zde bych se zastavila u skupiny gliflozinů, které v našem portfoliu reprezentuje kanagliflozin, dapagliflozin a empagliflozin a v brzké budoucnosti by ještě měl přibýt ertugliflozin. Jejich účinek na snížení hyperglykémie u DM 2. typu je na inzulinu nezávislý mechanismus. Po uvedení na americký trh se v odborné literatuře (4) objevilo upozornění na možnost vývoje euglykemické ketoacidózy, která se u některých pacientů objevila v postoperačním období. Vysvětlení jejího vývoje přesahuje rámec tohoto editorialu a je dohledatelné v odborné literatuře. Ve vztahu k předoperační přípravě je proto doporučeno na tuto možnou komplikaci pomyslet a přerušit podávání gliflozinu, stejně jako při léčbě metforminem, minimálně 48 hodin před výkonem v celkové anestezii. Důvodem je dle autorů fakt, že i když gliflozinyy mají poločas asi 12 hodin, jejich farmakodynamický efekt by mohl být delší. Vývojem euglykemické ketoacidózy mohou být ohroženi zejména pacienti, kteří mají objemovou depleci a nedostatečný příjem sacharidů, což před operaci bývá dosti časté. Rizikoví jsou ti, kteří nadměrně konzumují alkohol, riziko představuje i snížení dávky inzulinu před operací, jak je dále uvedeno při přípravě diabetika 1. i 2. typu. Léčbu se doporučuje obnovit při stabilizovaném stavu pacienta, který má dostatečný příjem sacharidů a tekutin.

Přeji vám, abyste si z rozmanitých článků, které se snaží zachytit zajímavosti z bouřlivě se rozvíjejícího oboru diabetologie, odnesli praktické poznatky do denní praxe.

MUDr. Eva Račická
Interní a diabetologická ambulance Ostrava

Literatura:

1. Barátová B., Bartáková V., Ťápalová V., Wágnerová K., Janků P., Kaňková K. Rizikové faktory přetrvání poruchy glukózové tolerance po porodu u žen s GDM. DMEV 2017; 20: (Suppl. 1).

2. Krystyník O., Goldmannová D., Karásek D. Lze využít diagnostická kritéria gestačního diabetu k předpovědi jeho klinického vývoje? DMEV 2018; 21 (Suppl. 1).

3. Barátová B., Bartáková V., Chalásová K., Janků P., Kaňková K. Děti matek s gestačním diabetem: sledování do tří let věku. DMEV 2019; 22 (3): 101–106.

4. Peters A. L., Buschur E. O., Buse J. B., Cohan P., Hirsch I. B. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care2015; 38 (9): 1687–1693, doi: 10.2337/dc15-0843.

Výskyt gestačního diabetu v České republice před změnou diagnostických kritérií a po ní

V průběhu let 2013–2015 byla českými odbornými společnostmi postupně přijata nová diagnostická kritéria pro gestační diabetes mellitus (GDM), která vycházejí z doporučení respektovaných mezinárodních institucí včetně WHO. Nová kritéria vzešla z výsledků velké prospektivní multicentrické studie HAPO (*The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), jež sledovala rizika hyperglykémie matky pro rozvoj těhotenských a perinatálních komplikací. Přijetí nových kritérií provázely obavy z nárůstu počtu žen se zjištěným GDM. Prezentovaná práce se proto zabývá výsledky záchytu GDM v prvních 3 letech od zavedení nových kritérií u pražské populace těhotných žen.

Záchyt GDM dle starších a novějších kritérií

V letech 2013–2014 byl v odběrovém centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze proveden screening GDM podle tehdy platné metodiky u 1594 žen. Na základě předchozích diagnostických kritérií (glykémie nalačno ≥ 5,6 mmol/l a/nebo v 60. min OGTT ≥ 8,9 mmol/l a/nebo ve 120. min OGTT ≥ 7,7 mmol/l) byl GDM zjištěn u 324 žen, tj. **20,3 %**.

V průběhu roku 2015 se screening začal provádět podle **nových doporučených postupů**. V letech 2016–2018 byl proveden screening GDM u 2629 těhotných žen. GDM byl na základě nových diagnostických kritérií (glykémie nalačno opakovaně ≥ 5,1 mmol/l a/nebo v 60. min OGTT ≥ 10,0 mmol/l a/nebo ve 120. min OGTT ≥ 8,5 mmol/l) zjištěn u 375, tj. **14,3 %** žen. Nižší záchyt GDM podle nových kritérií byl statisticky významný ($p < 0,0001$).

U 62 % žen diagnostikovaných podle nových kritérií v letech 2016–18 byl GDM zjištěn na základě zvýšené glykémie nalačno (≥ 5,1 mmol/l), zatímco u žen diagnostikovaných podle předchozích kritérií (≥ 5,6 mmol/l) v letech 2013–2014 to bylo pouze 23 % ($p < 0,0001$).

Při použití nových kritérií byla v 15 % zvýšená glykémie v 60. min OGTT ≥ 10,0 mmol/l a v 11 % zvýšená glykémie ve 120. min OGTT ≥ 8,5 mmol/l. Ve zbývajících 11 % případů byla glykémie vyšší v 60. i 120. min OGTT. Zjevný diabetes, tj. glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol/l a/nebo ≥ 11,1 mmol/l ve 120. min OGTT, byl zjištěn u 6 těhotných žen, tj. 0,2 %. Průměrná glykémie žen s negativním screeningem byla nalačno 4,6 mmol/l, v 60. min OGTT 6,6 % a ve 120. min 5,5 mmol/l.

Úprava metodiky screeningu

Spolu s novými kritérii byla upravena i metodika screeningu. Nejprve je stanovena glykémie nalačno, a pokud je v normě, což se dle dat z let 2016–2018 týká 84 % všech žen, je proveden OGTT. Diagnóza GDM na základě zvýšené glykémie v 60. a/nebo 120. min byla stanovena

u 123 žen, tj. 4,7 %. Pokud je glykémie nalačno zvýšená, v testu se nepokračuje, což nastalo u 409, tj. 16 % případů. Těhotná je pozvána následující den, kdy se vyšetření opakuje. U více než poloviny těchto žen (238, tj. 9 %) byla glykémie nalačno znovu zvýšená, což potvrdilo diagnózu GDM. V těchto případech tedy nebylo nutné provádět celý OGTT. U 171 žen, u nichž byla opakovaná glykémie nalačno v normě, byl dokončen OGTT, z toho u 20 byl výsledek pozitivní (tvořily však jen 0,8 % všech vyšetřených žen).

Výsledky vztažené k věku

Průměrný věk těhotných žen vyšetřených za obě sledovaná období (n = 4198) dosahoval 33 let. Nejpočetnější skupinu (41 %) tvořily ženy ve věku 30–35 let a druhou nejpočetnější (32 %) ženy ve věku 35 a více let. Nejmenší skupinu (4 %) tvořily ženy do 25 let. 23 % žen bylo ve věku 25–30 let.

Průměrný věk žen s GDM diagnostikovaným podle nových kritérií v letech 2016–2018 dosahoval 33,9 roku. Průměrný věk žen bez GDM činil 32,4 roku. U žen do 30 let se záchyt GDM týkal necelých 10 % (9,9 % do 25 let, 9,6 % v rozmezí 25–30 let) a významně stoupal ve věkových kategoriích nad 30 let. Ve věkové kategorii 30–34,9 roku došlo k záchytu GDM u 14,2 % ($p = 0{,}005$), ve věku 35 let a více pak u 18,6 % ($p = 0{,}01$). S věkem byl také patrný trend vzestupu podílu žen s GDM diagnostikovaným na základě vyšší glykémie nalačno, ale nedosáhl statistické významnosti.

Korekce falešné negativity a falešné pozitivity

Pokud by byl screening v letech 2016–2018 vy-hodnocen dle předchozích diagnostických kritérií (glykémie nalačno opakovaně ≥ 5,6 mmol/l a/nebo ≥ 8,9 mmol/l v 60 min. OGTT a/nebo ≥ 7,7 mmol/l ve 120. min OGTT), pak by byl diabetes zachycen u 14,8 % těhotných žen. Až u 4 % všech těhotných by byl výsledek testu falešně negativní, tj. tyto ženy mají podle současných kritérií opakovaně vyšší glykémii nalačno (5,1–5,5 mmol/l), která byla podle předchozích kritérií hodnocena jako fyziologická, avšak ve studii HAPO již tyto hodnoty byly spojeny s významným nárůstem komplikací. Celkem 55 % žen s GDM diagnostikovaným podle předchozích kritérií by však mělo falešně pozitivní výsledek OGTT (8,9–9,9 mmol/l v 60. min OGTT a/nebo 7,7–8,4 mmol/l ve 120. min. OGTT), protože tyto hodnoty nejsou podle nových kritérií považovány za rizikové.

Diskuse a závěr

Naše data nepotvrzují nárůst záchytu GDM po zavedení nových diagnostických kritérií. Záchyt GDM je naopak nižší, což může být dáno přesnější metodikou screeningu (opakováním vyšetření při zvýšené glykémii nalačno) i důslednější realizací celoplošného screeningu ze strany ošetřujících gynekologů. Aplikace předchozích kritérií vedla k řadě falešně negativních i falešně pozitivních výsledků, proto přijetí lépe podložených nových kritérií považujeme za krok správným směrem.

Výskyt GDM významně stoupá s věkem nad 30 let. Většina žen s GDM je diagnostikována podle opakovaně vyšší glykémie nalačno. Tyto ženy jsou z hlediska prognózy rizikovější než ženy s vyššími hodnotami pouze v 60. a/nebo 120. min OGTT.

MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.[1,2]
MUDr. Kateřina Anderlová, Ph.D.[2]
prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.[1]
MUDr. Vratislav Krejčí[1]
MUDr. Patrik Šimják[1]
[1]3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
[2]Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Předoperační příprava pacienta s diabetem a perioperační péče

Pacienti s diabetem mellitem podstupují chirurgické výkony ve srovnání s nediabetiky častěji. Následující článek proto uvádí postup předoperačního vyšetření, přípravy k operaci a pooperační péče u těchto pacientů. Text vychází z aktuálního doporučení Americké diabetologické asociace (ADA) i z níže citovaných zdrojů a je koncipován jako přehledné zpracování tématu.

Úvod

Nedostatečná kompenzace diabetu v perioperačním období, infekce a pokročilé diabetické komplikace jsou spojené s vyšší morbiditou a mortalitou (1). V tomto období je také obvykle omezena možnost pacienta přijímat běžnou potravu a je výrazně limitována fyzická aktivita. U pacientů s dobrou kompenzací může být operační riziko téměř stejné jako u pacientů bez diabetu. Zásadním úkolem je eliminace hypoglykémií a prevence hyperglykemických stavů.

Předoperační vyšetření

Předoperační vyšetření pacienta s diabetem zpravidla zajišťuje praktický lékař a internista nebo ošetřující diabetolog vydává zprávu s doporučeným postupem přípravy před plánovaným výkonem. Za hospitalizace pak řídí bezprostřední přípravu ošetřující lékař příslušného oddělení a během výkonu o pacienta pečuje anesteziolog. Je tedy nezbytná mezioborová spolupráce a pečlivě vedená dokumentace. Pouze ve vybraných případech (dekompenzace, léčba pumpou apod.) je pacient konzultován s diabetologem (ošetřujícím nebo častěji s konziliářem).

Základní předoperační vyšetření je u diabetiků shodné jako při vyšetření pacientů bez diabetu. Důraz je více kladen na kontrolu jaterních a renálních funkcí. Zpráva ošetřujícího specialisty by měla obsahovat informace ohledně aktuální a dlouhodobé kompenzace diabetu, současné léčby, přítomnosti diabetických komplikací a také návrh opatření před operací, případně další doporučení stran úpravy léčby.

Cílové hodnoty perioperační kompenzace

Cílové hodnoty glykémie pro perioperační péči jsou předmětem mnoha diskusí. Uváděné rozmezí 4,4–10,0 mmol/l (1) je vhodné individualizovat. Obecně jsou považovány za rozumné „konzervativní hodnoty“ glykémie 7,8–10,0 mmol/l, které jsou bezpečné a v nemocničních podmínkách reálně dosažitelné (2). Někteří pacienti mohou profitovat z těsnější kompenzace perioperační glykémie (6,1–7,8 mmol/l), pokud se dokážeme vyvarovat hypoglykémií (3). Naopak vyšší cílové rozmezí glykémií (10,0–12,0 mmol/l) může být akceptováno u pacientů se závažnými komorbiditami.

Předoperační příprava

Pacienti s diabetem by měli být k operaci přijati s předstihem, aby mohlo být dosaženo uspokojivé předoperační kompenzace. Výkony je třeba

plánovat na dopolední termíny a snažit se minimalizovat dobu, kdy pacient nemá perorální příjem. Perioperačně dochází ke kolísání glykémie, proto je nutné její pravidelné monitorování.

Pacient léčený perorálními antidiabetiky (PAD)

Většinu PAD vysazujeme až ráno v den operace, pouze metformin je doporučeno vysadit již 24–48 hodin před výkonem. Jakmile se pacient může najíst, znovu zahájíme i léčbu PAD. Při dekompenzaci nebo nemožnosti terapie PAD převádíme pacienty na inzulinoterapii (4).

Pacient léčený agonisty receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA)

Den před výkonem aplikujeme GLP-1RA standardně a v den operace až po najedení po výkonu. Pokud má pacient po výkonu výraznější dietní omezení, nechutenství či nevolnost, vynecháme GLP-1RA až do normalizace stavu a běžného perorálního příjmu.

Pacient léčený bazálním inzulinem

U těchto pacientů preferujeme cílovou glykémii ráno před výkonem v rozmezí 7,8–10,0 mmol/l. Pro část pacientů to znamená ponechat večer před výkonem svoji standardní dávku, u těsněji kompenzovaných dávku snižujeme o 10–20 %. Aplikuje-li pacient bazální inzulin ráno, snižujeme dávku v den výkonu o 20–30 % (5).

Pacient léčený intenzifikovaným inzulinovým režimem

Při uspokojivé kompenzaci ponecháváme zavedenou léčbu až do výkonu. Večer před operací je podáno 70–80 % dávky bazálního inzulinu, ráno pacient zůstane nalačno a neaplikuje prandiální inzulin. Místo prandiálního inzulinu se při perioperačním lačnění podávají infuze glukózy s inzulinem a kaliem (GIK) nebo se inzulin aplikuje perfuzorem. Po výkonu je podána buď obvyklá dávka krátkodobého inzulinu a pacient se nají, nebo redukovaná dávka dle požadované diety.

Pacient léčený inzulinovou pumpou

Léčbu inzulinovou pumpou je vhodné ponechat i během operace za podmínek dobré kompenzace a schopnosti pacienta nebo ošetřujícího personálu pumpu před operací nastavit a případně během operace ovládat. Obvykle je ponecháno 75–80 % bazálního režimu, po operaci si pacient aplikuje běžnou/kalkulovanou bolusovou dávku a nají se nebo použije redukovanou dávku dle diety. V případě nutnosti lze během operace snadno odpojit kanylu a pumpu a podat inzulin perfuzorem.

Inzulinoterapie během výkonu

U malých výkonů se pacient do několika hodin nají, u větších výkonů podáváme infuze s GIK, např. 500 ml 10% glukózy s 20 ml 7,5% KCl a s rychle působícím humánním inzulinem (cca 10 IU při glykémii < 6 mmol/l, 15 IU při glykémii 6–11 mmol/l a 20 IU při glykémii > 11 mmol/l), rychlostí 70–125 ml/hod (6). Rychlost infuze průběžně upravujeme podle glykémie, kterou stanovujeme každou hodinu (eventuálně každé 2 hodiny). Nejbezpečnější a v intenzivní péči nejčastěji užívanou variantou je inzulin aplikovaný i. v. kontinuálně perfuzorem (do 50 ml fyziologického roztoku přidat 50 IU rychle působícího humánního inzulinu, tj. 1 IU/ml).

Pooperační péče

Za hospitalizace by měl být pacient o každé změně svého inzulinového režimu informován. Při zahájení aplikace inzulinu je nutné jej alespoň rámcově edukovat o základních režimových pravidlech, zejména o riziku hypoglykémie a jejích příznacích. V případě výhledu dlouhodobé aplikace inzulinu je potřeba včas konzultovat diabetologa či diabetologickou sestru k zajištění edukace a pomůcek (glukometr, pero, jehly, proužky).

Závěr

Cílem péče o diabetické pacienty v perioperačním období není pouze prevence závažné akutní dekompenzace či hypoglykémie, ale především dosažení požadovaných hodnot k zajištění nekomplikovaného pooperačního průběhu a úspěšného hojení.

MUDr. Eva Horová, Ph.D.
3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Zdroje:

1. Smiley D. D., Umpierrez G. E. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. South Med J 2006; 99: 580–589, doi: 10.1097/01.smj.0000209366.91803.99

2. Moghissi E. S., Korytkowski M. T., DiNardo M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009; 32: 1119–1131, doi: 10.2337/dc09-9029.

3. Buchleitner A. M., Martínez-Alonso M., Hernández M. et al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD007315, doi: 10.1002/14651858.CD007315.pub2.

4. Krejčí H. Předoperační vyšetření a perioperační péče o diabetické pacienty. Interní medicína pro praxi 2005; 12: 543–546.

5. Demma L. J., Carlson K. T., Duggan E. W. et al. Effect of basal insulin dosage on blood glucose concentration in ambulatory surgery patients with type 2 diabetes. J Clin Anesth 2017; 36: 184–188, doi: 10.1016/j.jclinane.2016.10.003.

6. Štulc T., Horová E., Škrha J. jr. a kol. Přístup k léčbě diabetu za hospitalizace. Medicína po promoci 2013; 14 (4): 57–62.

Chování pacientů s DM 1. typu s ohledem na hypoglykémie během řízení motorového vozidla – analýza holterovských záznamů GCMS

Studie, které by prokázaly vyšší riziko nehodovosti u pacientů s diabetem, přinášejí rozporuplné závěry. Některé zvýšené riziko nehod prokázaly (1–3), jiné nikoliv (4, 5).

Diabetes léčený hypoglykemizujícími léky (inzulin, deriváty sulfonylurey, glinidy) je zařazen mezi onemocnění, která potenciálně snižují způsobilost k držení řidičského průkazu. Cílem níže prezentované studie proto bylo vyhodnocení kolísaní glykémií v průběhu řízení, a to především s ohledem na hypoglykémie (glykémie < 3,9 mmol/l), dalším cílem pak bylo zjistit míru dodržování doporučení k měření glykémie před jízdou.

Úvod

Řízení motorového vozidla je proces, který vyžaduje plnou koncentraci řidiče. Hypoglykémie jsou rizikovým faktorem léčby inzulinem, součástí jejich prevence je proto pravidelná kontrola glykémie. Hypoglykémie vede ke snížení pozornosti, prodloužení reakční doby, dochází ke zpomalení zpracování vizuálních informací a to vše má dopad na kognitivní a rozhodovací funkce. Řízení je energeticky náročný proces, během kterého se zvyšuje utilizace glukózy mozkem a tím se potenciálně dále riziko hypoglykémie zvyšuje.

Metodika a průběh studie

Do projektu bylo zařazeno 15 pacientů, diabetiků 1. typu (7 žen a 8 mužů) průměrného věku 46 + 20,2 roku, s průměrnou dobou trvání diabetu 15 + 13 let a průměrnými hodnotami glykovaného hemoglobinu 71,2 + 16,3 mmol/mol.

Každý pacient použil kontinuální monitorování v zaslepeném módu po dobu 5–7 dnů. Účastníci neměli možnost se s naměřenými hodnotami v průběhu monitorování seznámit. Během sledování však co nejpřesněji zaznamenávali dobu řízení do pacientských deníků.

Po týdnu byly údaje z kontinuálního monitorování staženy a byly hodnoceny exkurze glykémií v průběhu řízení, se zaměřením na hypoglykémie (glykémie < 3,9 mmol/l). Současně byly staženy údaje z osobních glukometrů pacientů k verifikaci selfmonitoringu před řízením.

Data byla analyzována s použitím sumárních charakteristik i lineárního modelu se smíšenými efekty (LME) pro zohlednění heterogenity mezi pacienty.

Výsledky

Celková doba monitorování činila 6,2 dne (149 hodin a 36 minut) na 1 pacienta, z toho byla průměrná doba řízení 4 hodiny a 18 minut.

Výsledky kontinuálního monitorování prokázaly 75 epizod hypoglykémií, z toho 5 hypoglykémií

v průběhu řízení, a to u 3 pacientů. Celková doba trvání hypoglykémií během řízení dosáhla 3 hodiny.

Průměrná glykémie během řízení byla signifikantně vyšší oproti době, kdy pacienti neřídili (rozdíl činil 1,2 mmol/l; p < 0,0001). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi rizikem hypoglykémií v průběhu řízení oproti neřízení.

Pouze v 10,6 % jízd bylo řízení zahájeno po předchozím selfmonitoringu, ve zbylých případech bylo zahájeno bez předchozí znalosti glykémie.

Závěr

V průběhu řízení bylo zachyceno 5 epizod hypoglykémií, jejich riziko u pacientů s diabetem 1. typu v průběhu řízení je tedy reálné. I když pacienti v průběhu řízení udržovali glykémii o něco vyšší, riziko hypoglykémie během řízení to nesnížilo. Téměř 90 % jízd bylo zahájeno bez předchozího selfmonitoringu.

Preventivním opatřením bezpečného provozu na silnicích u diabetiků zůstává selfmonitoring před zahájením jízdy a znalost toho, jak hypoglykémii předcházet a jak ji léčit.

***MUDr. Katarína Halčiaková*[1]**
***Syed Taha Naeem*[2]**
***MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.*[3]**
***Ing. Anna Holubová*[4]**
***Ing. Marek Brabec, Ph.D.*[5]**
***MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.*[2]**
***MUDr. Jan Brož*[2]**
[1]EUC Klinika Praha, a. s., Praha
[2]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[3]Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
[4]katedra informačních a komunikačních technologií v lékařství FBMI ČVUT
[5]Ústav informatiky AV ČR

Zdroje:

1. Stevens A. B., Roberts M., McKane R. et al. Motor vehicle driving among diabetics taking insulin and non-diabetics. BMJ 1989; 299 (6699): 591–595, doi: 10.1136/bmj.299.6699.591.

2. Songer T. J., LaPorte R. E., Dorman J. S. et al. Motor vehicle accidents and IDDM. Diabetes Care 1988; 11 (9): 701–707, doi: 10.2337/diacare.11.9.701.

3. Cox D. J., Kovatchev B., Vandecar K. et al. Hypoglycemia preceding fatal car collisions. Diabetes Care 2006; 29 (2): 467–468, doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1836.

4. Songer T. J., Dorsey R. R. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. Annu Proc Assoc Adv Automot Med 2006; 50: 335–351.

5. Cox D. J., Penberthy J. K., Zrebiec J. et al. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. Diabetes Care 2003; 26 (8): 2329–2334, doi: 10.2337/diacare.26.8.2329.

6. Halčiaková K., Naeem S. T., Janíčková Žďárska D., Brož J. Chování pacientů s DM 1. typu s ohledem na hypoglykémie během řízení motorového vozidla – analýza holterovských záznamů GCM. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2019; 22 (Suppl. 1): e64 (e35).

Pozn.: Aktuální pravidla pro držení řidičského průkazu pacientem s diabetem jsou zpracována v článku:
Brož J., Halčiaková K., Janíčková Žďárská D., Novák O. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel a diabetes mellitus – legislativní změny v r. 2018 a souhrn zdravotních aspektů. Vnitřní lékařství 2019; 65 (4): 82–86.

Nové přístupy k prevenci nástupu a progrese DM1 – co zaznělo na loňském kongresu ADA

Síť *TrialNet* je globálním konsorciem výzkumných týmů, jež se zaměřují na prevenci vzniku a zmírnění progrese diabetu mellitu 1. typu (DM1). Následující článek přináší shrnutí poznatků ze 4 recentních a aktuálně probíhajících studií v rámci této sítě, jejichž výsledky byly prezentovány na 79. kongresu Americké diabetologické asociace (ADA) v červnu 2019.

Genetický profil pacientů na základě rychlosti progrese onemocnění

Studie výzkumné skupiny z Wisconsinské univerzity sledovala roli vrozenou imunitou zprostředkovaného zánětu v době stanovení diagnózy DM1 jakožto prediktoru rychlosti progrese onemocnění a odpovídání na léčbu. Cílem studie bylo najít možnost rychlé a časné identifikace pacientů s rychlou progresí onemocnění (= rychlým úbytkem C-peptidu jakožto markeru úbytku produkce inzulinu).

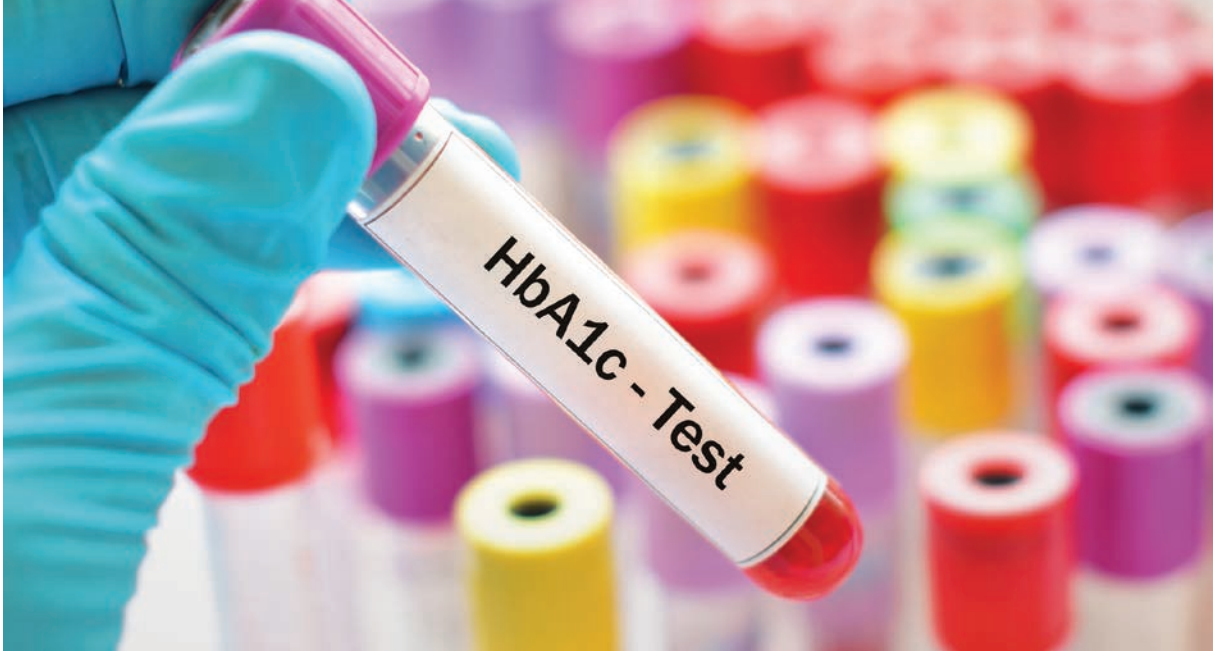
Pomocí vážené síťové analýzy koexprese genů (WGCNA – *weighted gene co-expression network analysis*) se podařilo určit 4 podskupiny pacientů s DM1 na základě rychlosti progrese onemocnění. Podle výsledků této analýzy patří nejmladší, nejzranitelnější pacienti mezi nemocné s nejagresivnějším průběhem diabetu, s typicky nízkou reziduální funkcí beta-buněk pankreatu a s nejrychlejším úbytkem C-peptidu.

Jedním z přínosů metody WGCNA by v tomto případě mohlo být usnadnění klinického hodnocení nových léčiv ve smyslu identifikace pacientů s převážně pomalou progresí onemocnění, a tedy největším potenciálním benefitem z terapie.

Vliv perorálně podávaného inzulinu na modulaci imunitní odpovědi

Skupina z Coloradské univerzity představila výsledky své studie sledující vliv krátkodobého podávání perorálního inzulinu na autoimunitní odpověď u pacientů s DM1. Dalším cílem studie bylo sledovat vliv dávky a schémata podávání inzulinu *per os* na schopnost modulace imunitní odpovědi. Pacienti ve studii byli randomizováni k podávání 67,5 mg inzulinu *per os* denně nebo 500 mg inzulinu *per os* 2× týdně. Primárním sledovaným parametrem byl typ a kvantita T buněčných nebo protilátkových markerů specifické autoimunitní aktivity proti beta-buňkám.

Výsledky této studie ukazují, že denní podávání inzulinu *per os* vedlo ke změnám v hladinách IAA (protilátky proti inzulinu) a GADA (protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové), zatímco při podávání inzulinu 2× týdně *per os* tyto změny pozorovány nebyly. Charakter změn v titrech IAA a GADA a v podtypech IAA naznačuje, že anergie není mechanismem účinku perorálně podávaného inzulinu.



Imunoterapeutické přístupy u nově diagnostikovaných pacientů

Výzkumníci z Floridské univerzity prezentovali průběžné výstupy ze studie, která analyzuje účinnost nových imunoterapeutických přístupů – antithymocytového globulinu (ATG) a faktoru stimulujícího růst granulocytů (G-CSF) – v léčbě DM1 u nově diagnostikovaných pacientů. Design této studie obsahuje 3 ramena: nízké dávky ATG, kombinace ATG/G-CSF a placebo.

Dosavadní výsledky po 2 letech trvání studie ukazují, že jak terapie ATG, tak kombinace ATG/G-CSF vedou k signifikantní redukci hladin glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). V obou aktivních ramenech byly průměrné hodnoty HbA_{1c} < 7 % v prvním roce po zahájení terapie. Léčba ATG také byla spojena se signifikantně lepším zachováním endogenní produkce inzulinu měřené pomocí koncentrace C-peptidu. Autoři práce se domnívají, že tato data výrazně podporují další studium podávání ATG v nízkých dávkách s cílem zbrzdit progresi onemocnění.

Slibné výsledky teplizumabu v oddálení klinické manifestace DM1

Odborníci z Yaleovy univerzity přišli s výsledky studie sledující vliv teplizumabu na oddálení klinické manifestace DM1. Předchozí práce totiž prokázaly, že anti-CD3 monoklonální protilátka teplizumab redukuje ztrátu funkce beta-buněk, a to až po dobu 7 let od diagnózy.

Aktuálně prezentovaná randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie sledovala 76 nediabetiků s vysokým rizikem rozvoje DM1. 55 účastníků bylo mladších 18 let. Pacienti byli randomizováni k aplikaci teplizumabu nebo placeba v infuzích podávaných během 30 minut denně po dobu 14 dnů. Účastníci byli sledováni do doby, než byl u 42 z nich diagnostikován DM1. Analýza výsledků ukázala, že teplizumab oddálil nástup klinické manifestace DM1, medián oddálení příznaků dosáhl v této studii 2 roky.

(alz)

Zdroj: ADA meeting news. TrialNet studies explore new approaches to type 1 diabetes. The American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions, San Francisco, 2019 Jun 9. Dostupné na: www.adameetingnews.org/live-updates/session-coverage/trialnet-studies-explore-new-approaches-to-type-1-diabetes

Prediabetes u seniorů většinou zůstává dlouhodobě bez progrese

Cílem prezentované práce publikované v *Journal of Internal Medicine* bylo posoudit, jaký je u starších osob přirozený vývoj prediabetu (zda zůstává neměnný, progreduje do diabetu, nebo se vrací k normoglykemii), a identifikovat prognostické faktory související s tímto vývojem.

Prediabetes v hledáčku

Prediabetes (porucha glukózové homeostázy) je bezpříznakové období předcházející manifestaci diabetu 2. typu. Je charakterizován hodnotami glykémie nad normálním rozmezím, které však zatím nedosahují hodnot definovaných pro diagnózu DM. Rizikové faktory prediabetu jsou shodné s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu – např. nedostatečná fyzická aktivita nebo nadváha/obezita. I etiopatogenetický podklad je stejný – inzulinová rezistence a inzulinová deficience.

Prediabetickému období je v odborných a vědeckých kruzích věnována velká pozornost, protože bylo prokázáno, že prediabetes s sebou nenese pouze riziko manifestace diabetu 2. typu, ale také zvýšené riziko rozvoje cévních komplikací. Není ovšem jasné, jak je to s přirozeným vývojem nemoci a s rizikem přesmyknutí do diabetu u starších pacientů.

Metodika studie

Pro observační studii byla využita data ze Švédské národní studie o stárnutí a péči. Do té bylo v letech 2001–2004 zařazeno 2575 jedinců starších 60 let bez diagnózy diabetu žijících doma nebo v pečovatelských domovech ve stockholmské čtvrti Kungsholmen. V průběhu 12letého sledování byli v pravidelných intervalech vyšetřováni na přítomnost prediabetu, diabetu i dalších klinických charakteristik. Prediabetes byl definován koncentrací glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v rozmezí 5,7–6,4 %.

Výsledky

Kritéria prediabetu vstupně splňovalo 918 jedinců starších 60 let, mezi nimi bylo 603 (65,7 %) žen. Z hlediska rizikových faktorů bylo 139 (15,1 %) zařazených pacientů starších 90 let, 126 (14,2 %) mělo BMI > 30, aktivně kouřilo 146 (16,0 %) z nich, 248 (27,0 %) mělo srdeční onemocnění a 73 (7,9 %) cerebrovaskulární onemocnění. Průměrný krevní tlak dosahoval 143/80 mmHg.

Během 12letého sledování většina účastníků zůstala stabilních. U 204 (22 %) z nich došlo k návratu do normoglykémie (3,4/100 osoboroků; 95% interval spolehlivosti [CI] 5,6–12,3), 119 (13 %) progredovalo do diabetu 2. typu (2,0/100 osoboroků; 95% CI 1,7–2,4) a 215 (23 %) zemřelo (13,0/100 osoboroků; 95% CI 11,4–14,9). Míra reverze, progrese i mortality byla vyšší v prvních 6 letech sledování, ale rozdíl oproti druhé fázi sledování nebyl statisticky signifikantní.

Nižší systolický tlak, absence srdečních onemocnění a snížení hmotnosti byly spojeny s úpravou stavu do normoglykémie, a naopak obezita predisponovala k progresi do diabetu 2. typu.

Závěr

Sledováním starších pacientů s prediabetem bylo zjištěno, že u většiny z nich zůstává onemocnění stabilní nebo se navrací k normoglykémii; pouze přibližně u jedné třetiny z nich došlo k rozvoji diabetu či k úmrtí. Na přirozený vývoj prediabetu měla vliv tělesná hmotnost, výše systolického krevního tlaku a přítomnost či nepřítomnost srdečního onemocnění. Pomocí těchto faktorů je možné identifikovat pacienty s vysokým rizikem progrese do diabetu 2. typu a navrhnout účinné strategie pro dosažení normoglykémie. *(jvi)*

Zdroj: *Shang Y., Marseglia A., Fratiglioni L. et al. Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal study. J Intern Med 2019; 286 (3): 326–340, doi: 10.1111/joim.12920.*

Mění se hmotnost diabetiků 2. typu spolu s věkem a změnami v medikaci?

Tloustnou, nebo hubnou diabetici 2. typu v průběhu života se svou nemocí? Dvě desetiletí trvající observační studie zhodnotila vývoj BMI u sledovaných pacientů během tohoto období a zahrnula do hodnocení i řadu faktorů, které mohou mít na změny hmotnosti vliv.

Více předpokladů než dat

Nejen pro prevenci, ale i pro léčbu diabetu 2. typu a přidružených komplikací je základem snaha o přiměřenou hmotnost. Příliš jí nepomáhá léčba inzulinem nebo deriváty sulfonylurey, která byla spojená s přibýváním na váze. Naopak úbytek hmotnosti slibují novější antidiabetika, jako jsou agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2). Hubnutí by měla podpořit také edukace diabetiků o úpravě životního stylu.

Studie se zmíněnými léky však mívají značně krátké doby sledování a dat o reálném dlouhodobém vývoji hmotnosti pacientů máme nedostatek. Nizozemští autoři se proto rozhodli zpracovat observační studii zaměřenou na tělesnou hmotnost diabetiků 2. typu a souvislost jejích změn se sociodemografickými a klinickými charakteristikami, životosprávou a předepsanou léčbou.

Metodika studie a sledovaná populace

Mezi zářím 2009 a lednem 2016 bylo do registru DIALECT-1 (*Diabetes and Lifestyle Cohort Twente 1*) zahrnuto 450 pacientů (věk 63 ± 9 let, 58 % mužů, trvání diabetu 7–18 let) ambulantně léčených na vyšším diabetologickém pracovišti. Retrospektivně se podařilo dohledat data o jejich hmotnosti (zjištěné stejnou – certifikovanou – osobní váhou) do roku 2000 a od zařazení byli titíž pacienti sledovaní prospektivně až do listopadu 2017. Aby byla data s rozličnou dobou sledování i frekvencí kontrol vzájemně porovnatelná, pracovali autoři s průměrnými hodnotami, které vypočetli ve 3letých intervalech.

Pacienti, kteří v průběhu sledování absolvovali bariatrickou operaci (n = 19), byli kvůli specifickému vývoji BMI ze studovaného souboru vyloučeni. Výška při první návštěvě byla vzhledem k předpokladu, že se u dospělých pacientů výrazněji nemění, používána k výpočtu indexu tělesné hmotnosti (BMI) po celou dobu sledování. Zvyklosti týkající se fyzické aktivity a stravování pacienti sdělili pomocí standardizovaných dotazníků. Pro hodnocení souvislosti klinických charakteristik s vývojem BMI autoři využili lineární smíšené modely.

Výsledky

Průměrný počáteční BMI činil 31,3 ± 0,3 kg/m^2 a byl významně vyšší u žen, pacientů ve věku < 60 let a u lidí s nevhodným životním stylem. 30 % účastníků studie mělo vstupně nadváhu a 65 % bylo obézních. Po 12 letech průměrná hodnota BMI vzrostla na 32,5 ± 0,3, načež během

8 let opět klesla na 31,5 ± 0,3; po 20 letech sledování tedy byla srovnatelná s počáteční.

Dietní zvyklosti pacientů se dle dotazníkového šetření významně nezměnily. Zahájení léčby inzulinem, ale ani inhibitory SGLT-2 (které však užívala jen malá část souboru) se na vývoji hmotnosti neodrazilo. Významný pokles BMI byl ovšem zaznamenán u pacientů, kteří začali užívat agonisty GLP-1: z jejich lehce vyššího vstupního BMI se vyvinul významně nižší (30,2 ± 0,5 oproti 31,8 ± 0,3 u nemocných neléčených agonisty GLP-1; p = 0,04).

Závěr a diskuse

Průměrný BMI diabetiků 2. typu se během 20letého sledování výrazně nezměnil. Tomuto zjištění se vymykali pacienti léčení inkretinovými mimetiky (agonisty GLP-1), u kterých po zahájení terapie došlo k významnému poklesu hmotnosti.

Výsledky neodpovídají dosavadním přesvědčením o problematice hmotnosti u diabetiků. Předchozí studie hovořily o jejím pozvolném, stabilním nárůstu, BMI s věkem roste dokonce i v běžné západní populaci. Kohorta diabetiků 2. typu má však celkově výrazně vyšší míru nadváhy a obezity. Možným vysvětlením tedy je, že hmotnost diabetiků v pozdějším věku zůstávala stabilní, neboť vysokého BMI pacienti dosáhli již v mladé dospělosti, kdy se tento faktor velmi pravděpodobně podílel i na samotném vzniku DM. Mohlo by se teoreticky jednat také o důsledek kvalitní nutriční edukace, dietní zvyklosti účastníků studie se však neměnily.

Nelze nezmínit fakt, že BMI nereflektuje změny v tělesném složení, a nepředstavuje tedy zcela ideální metriku. Popsaná studie každopádně ukázala, že intervence směřující ke snížení hmotnosti by měly zůstat prioritou péče o diabetika 2. typu a že nasazení agonistů GLP-1 by mohlo lékaře i pacienty v těchto snahách podpořit.

(luko)

Zdroj: *Gant C. M., Mensink I., Binnenmars S. H. et al. Body weight course in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT-1): a 20-year observational study. PLoS One 2019 Jun 19; 14 (6): e0218400, doi: 10.1371/journal.pone.0218400.*

Ovlivní věk a volba léčby změnu funkčního stavu beta-buněk pankreatu?

Mládež nebo dospělí, metformin v monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem glarginem. Níže prezentovaná studie porovnala dva přístupy k léčbě porušené glukózové tolerance a diabetu 2. typu z hlediska jejich vlivu na funkci beta-buněk.

Úvod

Dysfunkce beta-buněk pankreatu je základním patofyziologickým podkladem porušené glukózové tolerance (IGT – *impaired glucose tolerance*) a diabetu mellitu 2. typu (DM2). Těchto chorob neustále přibývá i mezi „náctiletými" a stále relevantnější se tak stává otázka, zda a případně jak se patogeneze a průběh DM2 s časným nástupem liší od klasického „stařeckého" diabetu. Mladší nemocní mají hyperresponzivní beta-buňky a pokles jejich funkce se u nich zdá být rychlejší než u starších dospělých. Obě věkové skupiny však nikdy nebyly porovnány z hlediska odpovědi beta-buněk na konkrétní farmakologické intervence, jež mají vliv na jejich funkci. Případná souvislost volby medikace se změnou funkce beta-buněk a vliv věku pacienta na tuto souvislost tak byly předmětem následující studie.

Metodika a průběh studie

Studie RISE (*The Restoring Insulin Secretion – Adult Medication Study*) a její pediatrická alternativa (RISE – *Pediatric Medication Study*) porovnaly vliv dvou přístupů k léčbě IGT a DM2 na zlepšení nebo alespoň zachování funkce beta-buněk pankreatu. Zahrnuti do nich byli dospělí (n = 132) a obézní mládež ve věku 10–19 let (n = 91) s IGT nebo nedávno diagnostikovaným DM2. Účastníci obou studií byli randomizováni buď k 3 měsíce trvající léčbě inzulinem glarginem následované 9 měsíci léčby metforminem, nebo ke 12 měsícům monoterapie metforminem.

Funkce beta-buněk pankreatu byla hodnocena technikou hyperglykemického clampu s využitím hodnot C-peptidu na počátku, při maximální zátěži glukózou a po podání argininu. Výsledky byly vztaženy ke zjištěné inzulinové senzitivitě. Pacienti absolvovali měření při vstupu do studie, po 12 měsících léčby a 3 měsíce po ukončení léčby.

Výsledky a závěr

U mladých pacientů se funkce beta-buněk pankreatu zhoršovala během léčby i po jejím ukončení bez ohledu na to, jak byli léčeni. U starších dospělých se funkce beta-buněk během léčby zlepšila a stabilizovala, po ukončení léčby však došlo opět ke zhoršení. Ani u této skupiny neměl typ léčby vliv na výsledky. Byl tedy zjištěn významný rozdíl v trajektoriích změn funkce beta-buněk mezi dvěma věkově odlišnými skupinami pacientů, a to bez závislosti na používání konkrétních léků modifikujících tuto funkci. Výsledky naznačují, že zhoršování funkce beta-buněk má u mladistvých s poruchou glukózové tolerance nebo s nově diagnostikovaným DM 2. typu nepříznivější vývoj než u starších dospělých. *(epa)*

Zdroj: *RISE Consortium; RISE Consortium Investigators. Effects of treatment of impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes with metformin alone or in combination with insulin glargine on β-cell function: comparison of responses in youth and adults. Diabetes 2019 Aug; 68 (8): 1670–1680, doi: 10.2337/db19-0299.*

Průlom ve snahách o zpomalení progrese diabetické nefropatie díky gliflozinům

V editorialu *American Journal of Kidney Diseases* profesor George Bakris z Chicagské univerzity shrnuje, jaký pokrok v péči nejen o ledviny diabetiků znamená příchod inhibitorů SGLT-2, a komentuje výsledky studie CREDENCE.

Léčiva zpomalující progresi CKD

Diabetes mellitus je nejčastější příčinou chronického onemocnění ledvin (CKD – *chronic kidney disease*). Progresi diabetické nefropatie zpomalují dnes již široce používané blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS). V současné době máme dále k dispozici dvě skupiny antidiabetik, jež nejen snižují glykémii, ale zdají se mít také vliv na redukci kardiovaskulárního (KV) rizika a zpomalení progrese onemocnění ledvin u diabetiků 2. typu: gliflozíny a analoga GLP-1.

Minulé práce zacílené na KV riziko

Proběhlé studie s oběma zmíněnými lékovými skupinami potvrdily signifikantní snížení nebo stabilizaci albuminurie. *Post hoc* analýzy studií s inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2) neboli gliflozíny prokázaly rovněž zpomalení progrese diabetického onemocnění ledvin. Tyto práce však byly primárně navrženy za účelem sledování KV parametrů a tomu odpovídala i definice sledovaných kohort pacientů; žádná z nich tak nebyla pro hodnocení dopadů léčby na ledviny zcela vhodná.

Studie CREDENCE

CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*) byla první velkou studií využívající gliflozíny (konkrétně kanagliflozin), která cílila přímo na renální parametry u diabetiků 2. typu s CKD. Skupina léčená kanagliflozinem vykazovala významně nižší riziko zhoršení ledvinných funkcí a renálních parametrů i vzniku KV příhod než skupina léčená placebem, což dokonce vedlo k předčasnému ukončení studie po střední době sledování 2,6 roku. Pozitivní výsledky této studie naznačují možnost využívání inhibitorů SGLT-2 i u nemocných s výrazně sníženou funkcí ledvin (CKD stadií 3b a 4), u nichž se dosud podávání gliflozinů nedoporučovalo.

Renoprotektivní účinek gliflozinů

Probíhají živé diskuse o možných mechanismech renoprotektivního účinku gliflozinů. Pravděpodobně zde hrají svou roli hemodynamické i nehemodynamické faktory, konkrétně obnova tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles intraglomerulárního tlaku, prevence tubulárního poškození při hyperglykémii, snížení glykémie, krevního tlaku a albuminurie, příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti, ale například také antioxidační působení gliflozinů.

Závěr

Inhibitory SGLT-2 nejen snižují glykémii, tělesnou hmotnost a krevní tlak, ale mají také prokázané kardioprotektivní a renoprotektivní účinky. Pro farmakoterapii v nefrologii tak představují největší pokrok od příchodu blokátorů RAS. *(jvi)*

Zdroj: *Bakris G. L. Major advancements in slowing diabetic kidney disease progression: focus on SGLT2 inhibitors. Am J Kidney Dis 2019 Nov; 74 (5): 573–575, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.009.*

Deriváty sulfonylurey jako první PAD a riziko kardiovaskulárních příhod

Britská farmakoepidemiologická studie v kohortě téměř 95 tisíc pacientů prověřila, jak je to s bezpečností iniciace léčby diabetu 2. typu derivátem sulfonylurey oproti metforminu.

Deriváty sulfonylurey a kardiovaskulární riziko

Deriváty sulfonylmočoviny, perorální antidiabetika (PAD) ze skupiny inzulinových sekretagog, by měly být dle současných *guidelines* pro léčbu diabetu 2. typu předepisovány až jako léky 2. volby. Stále se však poměrně často stává, že jsou nasazeny hned v 1. linii místo doporučovaného metforminu. A to nejen u pacientů, u kterých lze takový postup pochopit – tedy u těch, kteří metformin netolerují nebo je u nich kontraindikován.

Vzhledem k nejasnostem ohledně kardiovaskulární (KV) bezpečnosti této lékové skupiny by se mohlo jednat o značné zdravotní riziko. Proto si na tuto přetrvávající praktiku posvítila farmakoepidemiologická studie kanadských autorů, kteří se tím pokusili udělat tečku za dlouhou linií nedostatečně kvalitních studií s heterogenními výsledky.

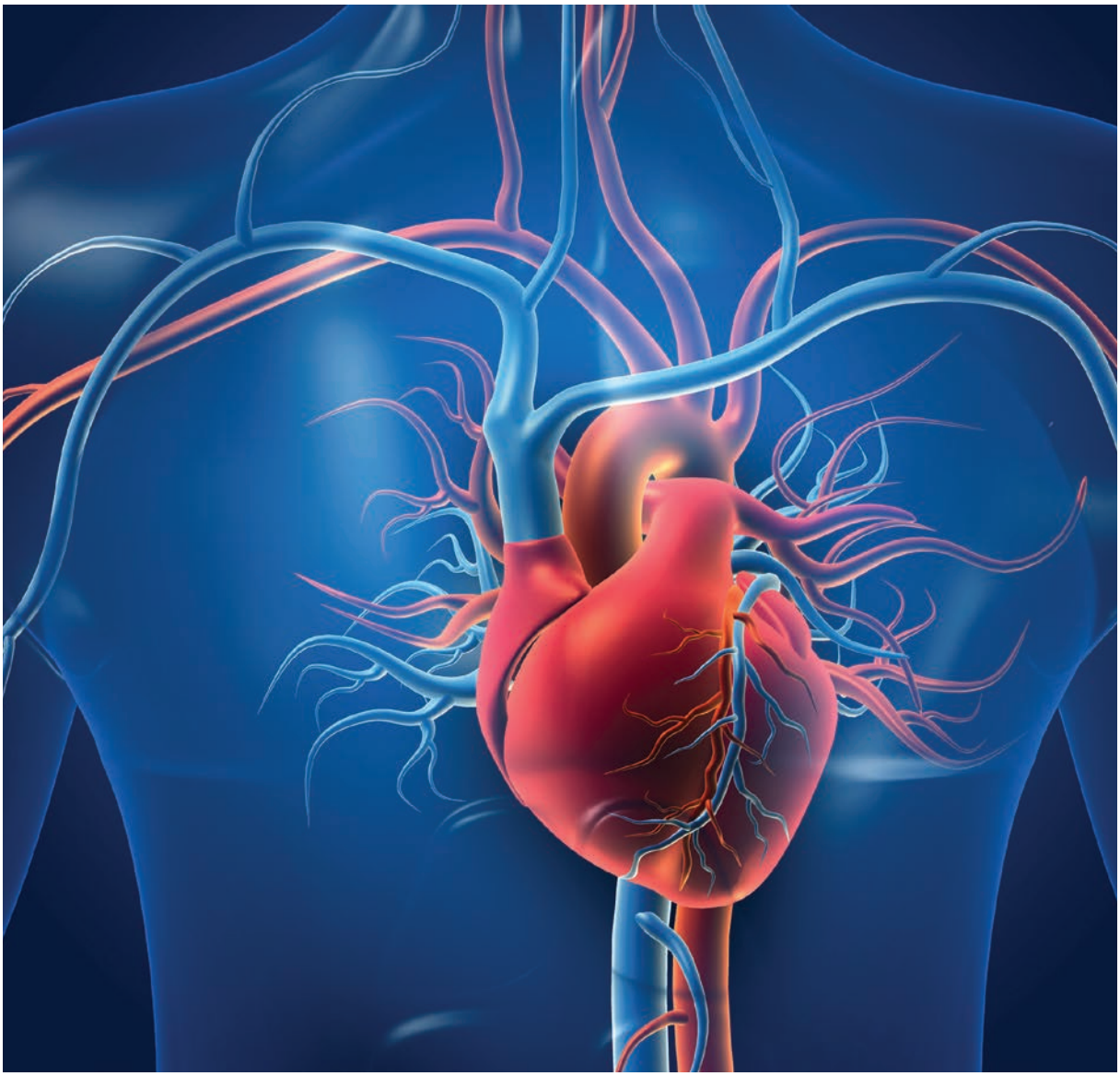
Cíle a metodika studie

Cílem populační kohortové studie bylo prověřit, jak je to s KV bezpečností iniciace léčby deriváty sulfonylurey oproti jejímu zahájení metforminem. Z britské databáze *UK's Clinical Practice Research Datalink* byla získána data o pacientech s diabetem mellitem 2. typu, kterým bylo mezi dubnem 1998 a březnem 2013 poprvé předepsáno antidiabetikum, přičemž se jednalo právě o monoterapii metforminem či derivátem sulfonylurey. Pacienti byli sledováni do března 2014.

K dosažení vyváženosti obou skupin po stránce demografických a klinických charakteristik byla využita metoda mnohodimenzionálního *propensity score*. S použitím Coxových modelů proporcionálních rizik byla srovnána míra rizika KV příhod (infarktu myokardu [IM], ischemické cévní mozkové příhody [CMP] a KV úmrtí) a celkové mortality v obou skupinách pacientů. Byla hodnocena i možná modifikace těchto rizik pohlavím, věkem, anamnézou KV příhody a dalšími parametry.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 94 750 diabetiků 2. typu, přičemž u 17 612 z nich byla léčba zahájena derivátem sulfonylurey a u 77 138 metforminem. Dle analýzy vyvážených skupin nebyla monoterapie deriváty sulfonylurey spojena s vyšším rizikem IM (poměr rizik [HR] 1,04; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,85–1,25). Prokázáno však bylo vyšší riziko ischemické CMP (HR 1,25; 95% CI 1,002–1,56) a úmrtí z KV příčiny (HR 1,25; 95% CI 1,06–1,47) i vyšší celková mortalita (HR 1,60; 95% CI 1,45–1,76).



Po přepočtu na absolutní čísla to odpovídalo ročnímu nárůstu zhruba o 2 ischemické CMP, o 3,5 zemřelého z KV příčiny a o 21,4 zemřelého celkově na každých 1000 pacientů, kteří užívali namísto metforminu deriváty sulfonylurey.

Závěr

Zahájení léčby diabetu 2. typu deriváty sulfonylmočoviny nebylo spojeno s vyšším rizikem infarktu myokardu, souviselo však s vyšším rizikem cévní mozkové příhody a úmrtí z KV příčiny i s vyšší celkovou mortalitou ve srovnání se zahájením léčby metforminem. Toto zvýšené riziko bychom při volbě prvního perorálního antidiabetika měli mít na paměti. *(luko)*

Zdroj: Filion K. B., Douros A., Azoulay L. et al. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2019; 85 (10): 2378–2389, doi: 10.1111/bcp.14056.

Nádorová onemocnění jako smrtelná komplikace diabetu 2. typu

Skotská studie potvrdila, že diabetici 2. typu mají oproti nediabetické populaci stále zvýšenou mortalitu. Díky pokrokům v preventivní medicíně a kardiologii se však do popředí příčin úmrtí diabetiků začínají dostávat spíše onkologické diagnózy.

Úvod

Cílem léčby diabetu 2. typu je zlepšit kvalitu života a prodloužit život pacientů natolik, aby jejich úmrtnost byla srovnatelná s osobami bez diabetu. Ačkoliv se v praxi riziko u konkrétního nemocného značně liší v závislosti na věku, stavu kompenzace cukrovky a dalších proměnných, vyšší mortalita zůstává charakteristickým rysem celé diabetické populace.

Za hlavní příčinu úmrtí diabetiků jsou tradičně považována kardiovaskulární (KV) onemocnění, zejména infarkt myokardu. V běžné populaci i u diabetiků však už moderní medicína dokáže zasáhnout proti rizikovým faktorům i léčit již

propuklá KV onemocnění. Skotští autoři si proto položili otázku, zda se tento fakt nějak odrazil v mortalitě diabetiků.

Metodika studie

Populační studie provedená ve dvou regionech Skotska vyhodnotila příčiny úmrtí pacientů s diabetem 2. typu mezi lety 2009 a 2014. Pro účely analýzy byly využity primární příčiny smrti zaznamenané dle platné 10. edice Mezinárodní klasifikace nemocí. Ty autoři rozdělili do 9 kategorií: srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody (CMP), infekce, selhání ledvin, respirační onemocnění, nádorová onemocnění, duševní nemoci, dekompenzaci diabetu a ostatní.

Celkový počet úmrtí ve sledované populaci byl porovnán s národními daty pomocí standardizované míry úmrtnosti (SMR – *standardized mortality ratio*), která zohledňuje věkovou a demografickou strukturu populace a umožňuje tak nezkreslené srovnání dvou skupin, jež se v těchto parametrech liší. Podrobněji byly zhodnoceny počty úmrtí na srdeční onemocnění, CMP a nádory a jejich souvislost s klinickou charakteristikou pacientů.

Výsledky

Soubor čítal 10 679 diabetiků 2. typu, jejichž mortalita během 5letého období sledování činila 165,2/1000 pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí byla nádorová onemocnění (27,8 %) následovaná srdečními (24,1 %) a respiračními nemocemi (13,0 %) a CMP (8,5 %). Nebyl zjištěn významný rozdíl v zastoupení diagnóz v závislosti na délce trvání diabetu.

Celková mortalita ve Skotsku za stejné období činila 113,7/1000 osob. SMR u diabetiků tedy dosáhla hodnoty 145 (95% interval spolehlivosti [CI] 139–152; $p < 0,01$), jinými slovy byla o 45 % vyšší než ta v obecné populaci. SMR diabetiků překročila hodnotu 100 ve všech věkových skupinách; vysoká byla zejména u mladších osob ($p < 0,01$), s rostoucím věkem se mortalita diabetiků a běžné populace přibližovaly. Ženy-diabetičky měly SMR konzistentně vyšší než muži (148 u žen vs. 136 u mužů; $p < 0,01$), což lze pravděpodobně vysvětlit naopak nižším rizikem žen-nediabetiček. SMR na onkologická onemocnění činila u žen-diabetiček 120, zatímco u mužů významně nepřekročila 100, muže-diabetiky tedy úmrtí na nádorová onemocnění neohrožovalo více než muže bez diabetu.

Závěr a diskuse

Studie potvrdila vyšší mortalitu pacientů s diabetem 2. typu. Ačkoliv jde o pacienty s vysokým KV rizikem, díky pokrokům v prevenci a léčbě se do popředí příčin úmrtí dostávají onkologická onemocnění. Ta sdílejí s diabetem řadu rizikových faktorů (například obezitu, kouření či stravovací návyky). Diabetes se však zdá být zároveň nezávislým rizikovým faktorem řady nádorových onemocnění – konkrétně karcinomu pankreatu, endometria, jater, kolorekta, močového měchýře a prsu.

Po sečtení úmrtí na srdeční onemocnění a CMP ve studii mají KV onemocnění stále mírně navrch. Výsledky však naznačují, že na nádorová onemocnění jako komplikaci diabetu bychom měli začít více pomýšlet a zaměřit se na prevenci. Současně ale nesmíme nezapomínat ani na srdečně-cévní onemocnění a pamatovat, že nejlepší prevencí jak onkologických, tak KV chorob může být úprava životosprávy a řešení obezity.

(luko)

Zdroj: *Collier A., Meney C., Hair M., Cameron L., Boyle J. G. Cancer has overtaken cardiovascular disease as the commonest cause of death in Scottish type 2 diabetes: a population based study (The Ayrshire Diabetes follow-up Cohort study). J Diabetes Investig 2020 Jan; 11 (1): 55–61, doi: 10.1111/jdi.13067.*

Diabetes mellitus 2. typu je spojen s vyšší úmrtností na karcinom prsu

Analýza souboru více než 70 tisíc finských žen, u nichž byl zjištěn karcinom prsu, zhodnotila asociaci mezi diabetem 2. typu, stadiem karcinomu v době diagnózy a přežitím pacientek.

Vztah DM a nádorových onemocnění

Incidence diabetu 2. typu (DM) a karcinomu prsu stoupá v období po menopauze. Od roku 1990 roste celosvětová incidence karcinomu prsu a současně klesá mortalita v důsledku tohoto onemocnění. Přesto je však karcinom prsu v rozvinutých zemích druhým největším zabijákem žen z řad onkologických onemocnění. Rostoucí incidence je pozorována také u DM.

Byla publikována řada studií hodnotících asociaci mezi užíváním metforminu, rizikem karcinomu prsu a přežitím. Mnoho z nich prokázalo snížení rizika v důsledku užívání metforminu, role samotného DM v tomto vztahu však byla méně zřejmá. Několik studií prokázalo vyšší mortalitu na karcinom prsu a vyšší celkovou mortalitu zejména u postmenopauzálních žen s DM, jen ve zlomku těchto studií však byla hodnocena souvislost tohoto rizika s častými komorbiditami DM. Vztah mezi časem diagnózy DM a prognózou karcinomu prsu byl zatím rovněž nejasný.

Cílem této analýzy bylo sledovat asociaci mezi diagnózou DM, stadiem karcinomu prsu a mortalitou za současného zhodnocení přítomnosti komorbidit (hypertenze, hypercholesterolemie, obezity a ischemické choroby srdeční [ICHS]) v kohortě finských žen, kterým byl mezi lety 1995 a 2013 diagnostikován karcinom prsu.

Metodika analýzy

Z finského národního onkologického registru byly kromě údaje o samotné diagnóze karcinomu prsu extrahovány také informace o histologické povaze nádoru a o stadiu onemocnění v době diagnózy (rozlišováno bylo lokalizované onemocnění, lokálně pokročilé onemocnění – postižení lymfatických uzlin v axile – a metastatické onemocnění).

Finsko v roce 1980 zavedlo národní screeningový mamografický program, do kterého jsou zařazeny ženy ve věku 50–69 let. Data o účasti žen v tomto screeningovém programu byla získána z registru *Mass Inspection Register*. Údaje o diagnóze DM a dalších komorbiditách byly získány z národního registru HILMO (*Finnish Care Register for Health Care*), ve kterém jsou zaznamenány všechny hospitalizace a ambulantní návštěvy pacientů kromě návštěv u praktického lékaře. Údaje o užívaných lécích byly získány z národního registru předepisovaných léků. Mortalita byla analyzována na základě dat z národního registru příčin úmrtí.

Ze všech těchto registrů byla extrahována data z let 1995–2013 a ta byla propojena pomocí jedinečného identifikačního čísla přiděleného všem finským občanům při narození. Pro každou z pacientek byl vypočten index komorbidit dle Charlesonové. Všechna porovnání byla adjustována na věk, přítomnost komorbidit, účast ve

screeningu a klinické charakteristiky onkologického onemocnění.

Výsledky

Do studie bylo po vyřazení záznamů o karcinomu prsu u mužů a nekompletních záznamů zahrnuto 73 170 žen. U 11 676 z nich (16 %) byl diagnostikován DM. Diagnóza DM neměla vliv na účast v mamografickém screeningovém programu. Ve srovnání s ženami bez DM byl u diabetiček v době diagnózy častější výskyt lokálně pokročilého (poměr šancí [OR] 1,26; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,18–1,35) nebo metastatického (OR 1,59; 95% CI 1,44–1,75) karcinomu prsu.

Medián doby sledování (*follow-up*) po diagnóze karcinomu prsu činil 5,8 roku. 10 900 žen (14,9 %) během sledování na toto onemocnění zemřelo. Riziko úmrtí v důsledku karcinomu prsu bylo vyšší u žen-diabetiček (poměr rizik [HR] 1,36; 95% CI 1,27–1,46) a narůstalo s délkou trvání DM.

Závěr

U žen-diabetiček 2. typu byl častěji diagnostikován karcinom prsu v pokročilém stadiu, přestože se jejich účast ve screeningovém programu nelišila od žen bez diabetu. Vliv DM na mortalitu v důsledku karcinomu prsu rostl s časem od diagnózy DM a nelišil se po adjustaci na další komorbidity (hypertenze, dyslipidémie, obezita, ischemická choroba srdeční). Výsledky kohortové analýzy tak potvrzují roli DM jakožto významného rizikového faktoru pro úmrtí na karcinom prsu.

(alz)

Zdroj: *Murto M. O., Artama M., Pukkala E. et al. Breast cancer extent and survival among diabetic women in a Finnish nationwide cohort study. Int J Cancer 2018; 142 (11): 2227–2233, doi: 10.1002/ijc.31250.*

Existuje spojitost mezi hladinou glykovaného hemoglobinu a výskytem malignit?

Systematické *review* britských autorů se zaměřilo na vztah mezi glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) a zhoubným nádorovým onemocněním u pacientů s diabetem mellitem nebo bez něj.

Úvod

Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) je uznávaným ukazatelem dlouhodobé kompenzace diabetu mellitu. V minulosti byla popsána i možná asociace HbA_{1c} s některými typy maligních nádorů, ač jsou tato data zatím spíše nejednoznačná. Autory prezentované práce proto zajímalo, zda lze potvrdit vztah mezi HbA_{1c} a rizikem vzniku zhoubných nádorových onemocnění nebo úmrtí na ně, a to jak u diabetiků, tak u osob bez tohoto onemocnění.

Metodika analýzy

Z databází *EMBASE*, *MEDLINE*, *CINAHL* a *Cochrane Library* autoři vybrali studie týkající se vztahu HbA_{1c} a onkologických onemocnění, jejichž účastníky byli pacienti obou pohlaví s diagnózou diabetu mellitu 1. nebo 2. typu nebo bez ní.

Studie byly hodnoceny podle kritérií *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) dvěma nezávislými hodnotiteli. Vzhledem k heterogenitě výsledků však nakonec nebylo vhodné provést metaanalýzu dat.

Výsledky

Pro hodnocení bylo vybráno 19 prací (14 kohortových studií a 5 studií případů a kontrol). 8 z těchto studií sledovalo vztah HbA_{1c} k jakémukoliv typu nádoru, zbytek se zaměřil na konkrétní diagnózy.

Závěrem 4 prací bylo, že vyšší hladiny HbA_{1c} jsou spojeny s vyšší incidencí zhoubných nádorů a/nebo rizikem úmrtí na jakýkoliv typ nádorového onemocnění. Jedna studie popsala vztah mezi hladinou HbA_{1c}, incidencí maligního onemocnění a rizikem úmrtí na něj křivkou ve tvaru písmene U. Z dalších studií vyplynulo, že vyšší hladina HbA_{1c} je spojena s častějším výskytem kolorektálního karcinomu, nádorů slinivky, plic a ženských reprodukčních orgánů. Práce naopak v dané souvislosti neprokázaly zvýšené riziko karcinomu prsu, gastrointestinálních nádorů a urologických malignit.

Závěr

Vyšší hladina glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se zdá být spojena s častějším výskytem onkologických onemocnění a/nebo vyšší úmrtností na ně. Pro bližší porozumění vztahu obou faktorů a podkladu této souvislosti bude zapotřebí dalších studií, citovaný přehledový článek tak poskytl možné vodítko pro další výzkumné snahy. *(epa)*

Zdroj: *Hope C., Robertshaw A., Cheung K. L., Idris I., English E. Relationship between HbA_{1c} and cancer in people with or without diabetes: a systematic review. Diabet Med 2016; 33(8): 1013–1025, doi: 10.1111/dme.13031.*

Molekulární mechanismy propojující kolorektální karcinom a diabetes mellitus

Incidence diabetu 2. typu (DM2) stále stoupá. Podle údajů Mezinárodní diabetologické federace (IDF) vzroste počet pacientů s diabetem ze 415 milionů v roce 2015 na 642 milionů v roce 2040. Rostoucí incidenci lze pozorovat rovněž u onkologických onemocnění. Epidemiologické studie prokázaly silnou pozitivní asociaci mezi DM2 a výskytem kolorektálního karcinomu (CRC), diagnóza DM2 rovněž zhoršuje prognózu CRC. Tento přehledový článek přináší přehled molekulárních mechanismů propojujících DM2 a CRC.

Asociace mezi DM2 a CRC

Četné epidemiologické studie přinesly přesvědčivé důkazy o asociaci mezi DM2 a CRC a přítomnost DM2 zhoršuje prognózu pacientů s CRC. Obě tato onemocnění sdílejí řadu rizikových faktorů, mimo jiné pokročilý věk, obezitu, sedavý způsob života, neadekvátní stravování a kouření. Lepší vhled do molekulárních mechanismů propojujících DM2 a CRC by tak mohl pomoci zlepšit prevenci a strategii léčby onkologických onemocnění u diabetických pacientů.

Ve srovnání s běžnou populací je dle epidemiologických studií riziko CRC u pacientů s DM2 až 3× vyšší. V metaanalýze 11 studií případů a kontrol a 28 kohortových studií byl diabetes spojen s nárůstem rizika CRC o 29 % (95% interval spolehlivosti [CI] 1,23–1,35). Tento efekt přetrvával i po vyloučení vlivu BMI a fyzické aktivity. U diabetických pacientů ve věku 40–49 let byl pozorován dramatický nárůst rizika výskytu adenomu tlustého střeva (poměr šancí [OR] 3,1; 95% CI 1,5–6,4).

Vzhledem k tomuto vztahu mezi DM2 a CRC doporučuje Americká diabetologická asociace (ADA) u diabetiků věkově přiměřený onkologický screening a aktivní snižování dalších ovlivnitelných rizik (kouření, obezita, absence fyzické aktivity).

DM2 zhoršuje prognózu CRC

Podle výsledků metaanalýzy 26 observačních studií zvyšuje přítomnost DM2 celkovou mortalitu pacientů s CRC o 17 % a mortalitu v důsledku nádorového onemocnění o 12 % oproti pacientům bez diabetu. Multivariační analýza prokázala také souvislost mezi glykemií a délkou přežití bez progrese onemocnění i celkového přežití u pacientů s CRC. Ve studii zaměřené na patologickou analýzu byla potvrzena pozitivní asociace mezi přítomností DM2 a hloubkou invaze, postižením lymfatického systému a cévního řečiště a stadiem dle klasifikace TNM.

Buněčné senzory energetické bilance buněk

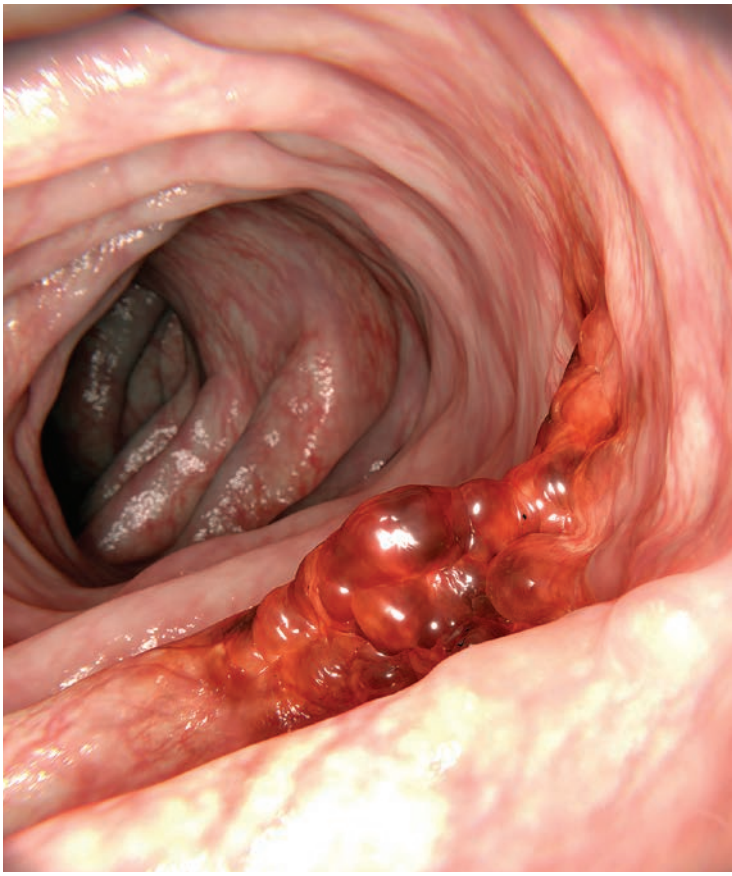
Energetický metabolismus buňky a její dělení jsou procesy vzájemně silně provázané.

Molekulární mechanismus, kterým DM2 zvyšuje riziko CRC a zhoršuje jeho prognózu, nebyl dosud v úplnosti vysvětlen. Bylo však popsáno, že u pacientů s diabetem dochází k dysregulaci buněčných senzorů energetické bilance buňky. Děje se tak vlivem narušení metabolismu lipidů a sacharidů i zvýšením hladin inzulinu, inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) a adipocytokinů. Právě narušení senzorů, jež propojují metabolické dráhy se signálními drahami buněčného růstu a proliferace, může přispívat k růstu a dělení nádorových buněk.

Mezi významné signální dráhy, které jsou patologicky změněné u pacientů s DM2 a mohou ovlivňovat karcinogenezi, patří dráha AMP aktivované proteinkinázy (AMPK), dráha savčího TOR proteinu (mTOR – *mammalian target of rapamycin*) a dráha SIRT1 (reguluje buněčný růst a genomovou stabilitu – jedním z cílů SIRT1 je i tumor-supresorový gen *TP53*).

Nejdůležitějším energetickým senzorem v buňkách je AMPK. Aktivace AMPK fosforylací vede k buněčnému fenotypu nepříznivému pro růst nádorových buněk, avšak stavy s vysokou hladinou živin v krvi (obezita, DM2) vedou k inaktivaci AMPK a ztrátě jejího protektivního vlivu. Nízké hladiny fosforylované AMPK u pacientů s metastatickým CRC léčených kombinací chemoterapie a inhibitoru vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) bevacizumabu byly v klinické studii spojeny s horším celkovým přežitím.

DM2 je rovněž spojen s chronickým zánětem a zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů, například tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α), které prostřednictvím aktivace mTOR také ovlivňují metabolické dráhy a růst a dělení buněk.



Závěr

Vztah DM2 a CRC demonstruje význam molekulárně patologické epidemiologie, propojující epidemiologii, molekulární patologii a klinickou medicínu. Narušení zmíněných mechanismů u pacientů s DM2 zvyšuje riziko karcinogeneze v důsledku snížení genetické stability, reparace DNA a metabolického přeprogramování, které umožňuje nádorovým buňkám proliferaci i v nepříznivých podmínkách, jako je hypoxie v důsledku nedostatečného cévního zásobení nádoru. *(alz)*

Zdroj: *Yang J., Nishihara R., Zhang X. et al. Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? J Diabetes Complicat 2017; 31 (7): 1228–1236, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.012.*

Konzumace sladkých nápojů patrně zvyšuje riziko nádorových onemocnění

Uvádí se, že konzumace slazených nápojů se za posledních 26 let zvýšila o 40 %. S tím je spojen i nárůst zdravotních rizik. Zatímco však vliv těchto nápojů na kardiometabolické faktory je dobře znám, asociace s rizikem rozvoje nádorových onemocnění zatím nebyla příliš zkoumána.

Možné faktory zvýšeného rizika

Mechanismů zodpovědných za vyšší riziko vzniku nádorů je v tomto případě více: Slazené nápoje jednoznačně přispívají k rozvoji obezity, která je silným rizikovým faktorem u mnoha nádorových onemocnění. Kromě toho mohou kvůli vysokému glykemickému indexu či glykemické zátěži vyvolat inzulinovou rezistenci, jež byla dána do souvislosti s karcinomem prsu, hepatocelulárním karcinomem a karcinomy souvisejícími s diabetem. Přídatné látky obsažené ve slazených nápojích, např. 4-methylimidazol (karamelové barvivo), pesticidy v džusech nebo umělá sladidla jako aspartam mohou rovněž přispět ke kancerogenezi.

Cílem stále probíhající francouzské populační prospektivní kohortové studie NutriNet-Santé je právě posouzení spojitosti mezi pitím sladkých nápojů (např. cukrem oslazených limonád či 100% ovocných džusů) nebo nápojů s umělými sladidly a rizikem vzniku nádorových onemocnění.

Metodika analýzy

Do prezentované analýzy bylo zahrnuto celkem 101 257 účastníků starších 18 let (průměrný věk 42,2 roku; směrodatná odchylka [SD] 14,4; medián sledování 5,1 roku) z francouzské kohorty NutriNet-Santé za období 2009–2017. Spotřeba sladkých nebo umělými sladidly doslazených nápojů byla hodnocena pomocí opakovaných 24hodinových dietních záznamů, jež byly navrženy tak, aby u účastníků registrovaly běžnou konzumaci 3300 různých jídel a nápojů.

Pomocí adjustovaných Fineových-Grayových modelů rizik byla jako hlavní cíl práce hodnocena spojitost mezi konzumací uvedených nápojů a obecným rizikem rozvoje onkologického onemocnění a dále konkrétně karcinomu prsu, prostaty a kolorekta. Byly spočítány poměry rizik [HR] v podskupinách.

Výsledky

Konzumace sladkých nápojů byla signifikantně spojena se zvýšeným obecným rizikem rozvoje onkologického onemocnění (n = 2193 případů, HR v podskupině = 1,18; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,10–1,27; p < 0,0001) a se zvýšeným rizikem vzniku karcinomem prsu (n = 693; HR 1,22; 95% CI 1,07–0,39; p = 0,004). Ve specifické subanalýze byla konzumace 100% džusu signifikantně spojena se zvýšeným obecným rizikem rozvoje onkologického onemocnění (n = 2193; HR 1,12; 95% CI 1,03–1,23; p = 0,007). Konzumace uměle slazených nápojů nebyla s tímto rizikem spojena.

Závěr

Čerstvě publikované výsledky velké studie ukázaly souvislost mezi obecným rizikem vzniku nádorů nebo specificky karcinomu prsu a pitím sladkých nápojů. Je však třeba zopakovat takovýto výzkum na podobně rozsáhlé prospektivní studii. Získaná data naznačují, že sladké nápoje, které jsou v západním světě velmi oblíbené, mohou představovat dobře modifikovatelný faktor prevence vzniku onkologických onemocnění. *(mir)*

Zdroj: Chazelas E., Srour B., Desmetz E. et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ 2019 Jul 10; 366: l2408, doi: 10.1136/bmj.l2408.

Vliv podiatrické péče na rozvoj syndromu diabetické nohy a přežití pacientů – výsledky 18letého sledování

Podiatrická péče v současné době představuje standard v terapii pacientů se syndromem diabetické nohy. Studie britských autorů zkoumala efekt podiatrické péče na incidenci primárních defektů, jejich recidivu a přežití pacientů s diabetickými defekty na dolních končetinách v průběhu 18 let.

Integrace podiatrie do standardů péče

Podiatrie se zabývá diagnostikou a léčbou onemocnění nohou. Převážnou část pacientů v podiatrických ambulancích tvoří diabetici trpící syndromem diabetické nohy.

V jižní části hrabství Devon vedla v letech 2005–2017 integrace podiatrie do standardů péče o pacienty s diabetickou nohou ke snížení incidence rozsáhlých amputací u vysoce rizikových pacientů. Recentně publikovaná studie hodnotila vliv podiatrické péče v této oblasti na incidenci a recidivu diabetických defektů a přežití pacientů s diabetickými defekty v průběhu 18 let.

Sledovaná populace

Do studie byli zahrnuti pacienti odeslaní do péče komunitní podiatrie pro rozvoj primárního defektu v rámci syndromu diabetické nohy nebo pacienti s vysokým rizikem rozvoje defektu, a to v období od roku 1998. Syndrom diabetické nohy byl charakterizován jako jakékoliv porušení integrity kůže distálně od hlezenního kloubu. Recidiva ulcerace zahrnovala opětovný rozvoj defektu v oblasti primární léze nebo jakýkoliv nový defekt na stejné noze. Pro účely analýzy byla k dispozici data celkem 1680 pacientů.

Výsledky studie

Mezi lety 2003 a 2017 došlo k poklesu incidence rozvoje primárního vředu z 11,1/1000 osob na 6,1/1000 osob ($p < 0,0001$). Výskyt recidivy ulcerací však zůstal v průběhu let stabilní, kombinovaná prevalence chronických a nových defektů se zvýšila z 20,7 na 33,1/1000 osob ($p < 0,0001$). 10leté přežití činilo 85 % u pacientů, u nichž se primární vřed objevil ve věku < 65 let, 50 % u osob ve věku 65–74 let a 25 % u nemocných ve věku 75–81 let ($p < 0,0001$). Při onemocnění periferních cév bylo 5leté přežití 35 % ($p < 0,0001$). U neuropatie nebyl pozorován vliv na přežití.

Závěr

Integrace podiatrie do péče o pacienta se syndromem diabetické nohy byla v průběhu 18 let asociována se snížením incidence primárních defektů, selhala však v rámci redukce recidiv. V průběhu let byla zaznamenána rostoucí kumulativní prevalence diabetických defektů. Větší šance na přežití byly pozorovány u pacientů mladších 65 let a u jedinců s negativní anamnézou onemocnění periferních cév. *(holi)*

Zdroj: Paisey R. B., Abbott A., Paisey C. F., Walker D. Diabetic foot ulcer incidence and survival with improved diabetic foot services: an 18-year study. Diabet Med 2019 Nov; 36 (11): 1424–1430, doi: 10.1111/dme.14045.

Kmenová a druhová variabilita mikrobiomu v diabetických defektech ovlivňuje klinické výsledky a účinnost terapie

Chronické rány patří mezi nejčastější komplikace diabetu a jsou asociovány s vysokou morbiditou a náklady na zdravotní péči. Autoři z Pensylvánské univerzity ve Filadelfii zkoumali vliv kmenové a druhové variability mikrobiomu nacházejícího se v defektech diabetické nohy. Z výsledků studie vyplynulo, že určité typy bakterií v defektu ovlivňují klinické výsledky a úspěšnost terapeutických intervencí.

Mechanismus vzniku defektu

Syndrom diabetické nohy vzniká působením mnoha lokálních i celkových faktorů. Základní poruchu v patogenezi onemocnění představuje neuropatie, která vede ke snadnějšímu mechanickému poranění tkáně nohy kvůli oslabení až absenci základního obranného mechanismu v podobě bolesti. Důležitou úlohu v rozvoji diabetické nohy také zastávají ischemické změny způsobené mikro- a makroangiopatií.

Výsledkem je ulcerace kožního krytu charakterizovaná obtížným hojením kvůli predispozičně sníženému hojivému potenciálu. Defekty často komplikuje sekundární infekce, jejíž sanace je předpokladem úspěšné terapie. Prezentovaná studie tak zkoumala vliv variability mikrobiomu v defektech na klinické výsledky a úspěšnost terapeutických intervencí.

Poznatky ze studie

Do longitudinální prospektivní studie byli zahrnuti pacienti s defekty v rámci syndromu diabetické nohy. Metagenomické sekvenování ukázalo, že kmenové variace *Staphylococcus aureus* a genová exprese tvorby biofilmu byly asociovány se špatnými klinickými výsledky. Závažnost defektu a jeho hojení ovšem také signifikantně ovlivnily bakterie, které jsou považovány za pouhé komenzály nebo kontaminanty. Konkrétně se jednalo o *Corynebacterium striatum* a *Alcaligenes faecalis*.

Ve zkoumaném vzorku byly široce rozšířené geny způsobující antibiotickou rezistenci. Lepších výsledků tak bylo dosaženo při důkladném débridementu defektu než při antibiotické terapii. Débridementem bylo dosaženo deplece anaerobních bakterií v ráně, což se odrazilo ve zlepšení klinických výsledků.

Závěr

Z výsledků studie vyplývá, že mikrobiom v chronickém defektu u diabetiků může zásadně ovlivnit klinické výsledky a efektivitu terapeutických intervencí a může se tak stát důležitým klinickým markerem. *(holi)*

Zdroj: *Kalan L. R., Meisel J. S., Loesche M. A. et al. Strain- and species-level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. Cell Host Microbe 2019 May 8; 25 (5): 641–655.e5, doi: 10.1016/j.chom.2019.03.006.*

Doplňky stravy v kombinaci s edukací pacientů mohou zlepšit hojení diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy je jednou z chronických komplikací diabetu mellitu. Rozvoj chronických defektů je asociován se zvýšenou morbiditou a signifikantním snížením kvality života nemocných. Adekvátní terapie vyžadující multidisciplinární a individuální přístup je základem úspěchu při řešení této problematiky. Recentně publikovaná studie hodnotila vliv doplňků stravy spolu s edukací pacientů na míru hojení diabetické nohy u několika desítek pacientů.

Úvod

Syndrom diabetické nohy vzniká na podkladě kombinace lokálních ischemických a neuropatických změn. Nejčastěji je charakterizován přítomností ulcerace lokalizované na noze distálně od hlezenního kloubu. Vzhledem k ischemickým změnám bývá hojení defektu obtížné, stav je navíc často komplikován sekundární infekcí. Terapie závažnějších defektů spadá do kompetence specializovaných podiatrických ambulancí.

Přes veškeré snahy bývá terapie v některých případech neúspěšná a může vyústit v závažné komplikace. Jakékoliv metody zlepšující prognózu pacientů jsou proto velmi vítané. Prezentovaná studie se soustředila na podávání doplňků stravy s vysokým obsahem bílkovin a současnou edukaci pacientů se syndromem diabetické nohy.

Průběh studie

Studie se zúčastnilo 29 dospělých pacientů – 15 z nich bylo přiřazeno k aktivní léčbě, 14 sloužilo jako kontrolní skupina. Pacienti v terapeutické skupině dostávali denně 2 koktejly s vysokým obsahem bílkovin a současně byli edukováni o potravinovém režimu, který zahrnoval přiměřený příjem nízkotučných zdrojů bílkovin, ovoce, zeleniny, komplexních sacharidů a minimalizaci příjmu jednoduchých sacharidů. Kontrolní skupina nepodstoupila žádnou léčebnou intervenci.

Denní suplementace sestávala z 500 kilokalorií, 28 gramů vysoce kvalitních bílkovin a přibližně 50 % denní potřeby stopových prvků. Na počátku studie a poté každé 4 týdny až do zhojení defektu nebo maximálně do doby 12 týdnů byly pacientům kontrolovány antropometrické údaje a velikost defektu.

Výsledky

Na počátku studie nebyl mezi jednotlivými skupinami pozorován rozdíl v BMI (průměr 33,8 ± 7 kg/m^2), věku (průměr 53,34 ± 11,14 roku), době trvání diabetu (průměr 13 let), trvání defektu (průměr 10,8 měsíce) nebo ploše defektu (průměr 450 mm^2). V terapeutické skupině však bylo pozorováno 3× rychlejší hojení defektu v porovnání s kontrolní skupinou. Míra hojení rány byla charakterizována redukcí plochy

defektu za týden a v terapeutické skupině činila 151,1 mm^2/týden, zatímco v kontrolní skupině pouze 45,2 mm^2/týden.

Závěr

Z výsledků studie vyplývá, že podávání doplňků stravy s vysokým obsahem bílkovin v kombinaci s edukací pacientů má silně pozitivní efekt na míru hojení chronických defektů. Rychlejší hojení defektů zvyšuje kvalitu života a funkčnost pacientů trpících syndromem diabetické nohy. *(holi)*

Zdroj: *Basiri R., Spicer M., Arjmandi B. Nutrition supplementation and education may increase the healing rate in diabetic patients with foot ulcers. Curr Dev Nutr 2019 Jun 13; 3 (Suppl. 1), pii: nzz049. P19-005-19, doi: 10.1093/cdn/nzz049.P19-005-19.*

Budoucnost nutriční intervence u diabetu možná leží v technologiích

Česká inovativní společnost Vitadio nedávno spustila pilotní program, který pomáhá diabetikům se změnou životosprávy. Díky kombinaci lidského faktoru a technologie má potenciál být efektivnější a účinnější než všechny doposud používané přístupy. Podobné aktivity slaví úspěch i v dalších zemích.

Podpora pacienta je základ

Málokterý pacient s prediabetem či diabetem 2. typu je schopen dosáhnout adekvátní úpravy životosprávy sám. Edukace vedená odborníkem přináší lepší výsledky, nejen co se týče návyků pacientů, ale i stran morbidity a mortality. Řada studií využívajících textové zprávy či telefonické rozhovory v minulosti prokázala, že zásadním prediktorem úspěchu intervencí do životosprávy není osobní kontakt s odborníkem, ale dostatečná frekvence a kontinuita jeho podpory. Tu bohužel nemůže z kapacitních důvodů v dostatečném rozsahu poskytnout lékař a v současném systému ani nutriční terapeut.

Lepší výsledky za méně času

Dnešní technické možnosti nicméně od dob telefonování a „esemesek" značně pokročily a skrývají řešení. Mobilní aplikace či webové programy mohou nejen převzít za terapeuta repetitivní úkony edukace, ale také vést pacienta k plnění jeho osobních cílů, usnadnit mu zaznamenávání jídelníčku, aktivity a hmotnosti, pravidelně ho podporovat a povzbuzovat… a to vše v době, kdy se jeho nutriční terapeut věnuje jinému pacientovi.

Podobně je tomu i u české společnosti Vitadio. Disponuje webovou aplikací a sítí nutričních terapeutů, které dohromady směřují pacienta ke komplexní změně životosprávy zaměřené na výživu, pohyb, ale i stres či spánkovou hygienu. Program začíná tříměsíční intenzivní fází, po které nastupuje delší fáze udržovací.

Česká platforma v pilotním testování

Účast v programu vhodnému pacientovi (diabetikovi ovládajícímu chytrý telefon a/nebo počítač, vyjma nemocných se závažnými komplikacemi a léčených inzulinem) nabízí jeho ošetřující lékař – diabetolog či praktik. Následující postup je už plně v rukou nutričního terapeuta, který pacienta provází celým programem a pravidelně s ním komunikuje přes chat nebo prostřednictvím videohovorů. Lékař se v případě zájmu může s nutričním terapeutem průběžně domlouvat, na závěr obdrží také zprávu o pacientových výsledcích. Bližší informace o možnostech zařazení pacientů do bezplatného pilotního programu lze získat na internetových stránkách *www.vitadio.cz* nebo e-mailem na *info@vitad.io*.

„Vakcína" proti civilizačním chorobám

Obdobné programy, které usilují o změnu návyků a chování pacientů za účelem ovlivnění jejich

choroby, jsou jednou z nejmladších odnoží medicínských technologií. Označují se názvem *digital therapeutics* (do češtiny trochu neohrabaně překládáno jako „digitální terapeutika“). Jejich metodika zpravidla vychází z principů kognitivně-behaviorální terapie (KBT).

Spoluzakladatelka společnosti Vitadio Mgr. Lenka Röhryová, MSc., s trochou nadsázky přirovnává nástup digitálních terapeutik k objevu očkování. *„Dříve lidstvo sužovaly smrtící epidemie infekčních onemocnění. Zatočilo s nimi očkování – levná, bezpečná a účinná metoda, která mohla být nabídnuta celé populaci. Nyní čelíme podobně hrozivé epidemii chronických civilizačních onemocnění plynoucích z nezdravého životního stylu. Vytouženým lékem, který při zanedbatelné finanční zátěži pro zdravotní systém pomůže masám lidí v boji s civilizačními chorobami, mohou být právě tato technologická řešení.“*

Digitální terapeutika dokáží kromě diabetu v různých modifikacích cílit také na obezitu, hypertenzi či chronické srdeční selhání, potenciál mají například i pro léčbu duševních chorob.

Bující odvětví digitální medicíny

Ač je metodika českého Vitadia v lecčems unikátní, podobné programy se objevují i jinde na světě. Na trhu jsou například v USA a Velké Británii, některé dosáhly i na refundaci ze systému zdravotního pojištění. V českých podmínkách může být cesta k proplácení obtížnější, Vitadio však neztrácí optimismus. *„Momentálně směřujeme k získání evropské certifikace pro zdravotnické prostředky. Je jednoznačné, že digitální terapeutika mají v medicíně budoucnost a i odborná veřejnost je jim stále více nakloněna,“* uzavírá Lenka Röhryová.

(luko)

proLékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře

Přináší současné poznatky z medicíny a celoživotní vzdělávání

- Oborová témata a články
- Kreditované online kurzy ČLK a SLK
- Videozáznamy z kongresů
- Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
- Specializované zpravodaje
  – žádné informace Vám neuniknou!

REGISTRACE
A VSTUP JE ZDARMA

www.prolekare.cz/registrace