

## **Glykemická variabilita: od možného podílu na cévních komplikacích až k nejmodernější léčbě diabetu**

Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Cévní komplikace u pacientů s diabetem (DM) vznikají jako důsledek dlouhodobé expozice hyperglykémii, která vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu. Na rozvoji mikrovaskulárních komplikací (MVK) se může podílet celá řada dalších faktorů kromě samotné hyperglykémie. Dlouhodobým zájmem v oblasti prevence cévních komplikací je včasná identifikace pacientů, u nichž je riziko rozvoje MVK zvýšené. K tomu lze využít jak metody laboratorní pro stanovení různých cirkulujících látek, tak i metody instrumentální, které mohou buď zobrazovat mikrovaskulární řečiště nebo hodnotit jeho funkci. Přes všechny pokroky v laboratorní diagnostice a technologický vývoj instrumentálních metod je však dosud predikce rozvoje MVK u pacientů s DM nepřesná, což neumožňuje zahájit cíleně a včas preventivní intervenci.

U pacientů s DM a dalšími komorbiditami se ukazuje, že na poruchách funkce mikrovaskulární reaktivity a endotelu se podílí i zcela jiné mechanismy než hyperglykémie. U pacientů s většinou těžkým sekundárním DM při Cushingově syndromu jsme prokázali, že na mikrocirkulaci má větší vliv arteriální hypertenze než kompenzace DM (1). Podobně komplikovaná je situace u většiny pacientů s DM 2. typu, kteří mívají zároveň arteriální hypertenzi, dyslipidémii a další rizikové faktory, které rozvoj cévního poškození ovlivňují. Lepším modelem pro studium MVK je proto DM 1. typu. Ve studii DCCT bylo prokázáno, že pouze menší podíl cévních komplikací lze vysvětlit pomocí glykovaného hemoglobinu HbA1c, který používáme k hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Musí tedy existovat další faktory, které cévní poškození ovlivňují více.

Glykemická variabilita (GV) je jedním z faktorů, který si v této souvislosti v posledních letech získal více pozornosti. Ukázalo se, že hodnocení GV variability z dat získaných z osobních glukometrů při běžné samostatné monitoraci pacientem je nepřesné, přesnější informace získáváme z kontinuálních glukózových senzorů, které aktualizují data více než 250x za den. Při průřezové studii u pacientů s DM 1. typu jsme zjistili, že u pacientů s MVK mají vyšší GV bez ohledu na kompenzaci DM (2). Podíleli jsme se i na návrhu unikátního experimentálního modelu pro testování GV a mechanismů spojených s glukotoxicitou (3).

Mezitím došlo k významnému posunu v klinické praxi při léčbě pacientů s DM 1. typu. Kontinuální monitorace glukózy (CGM) se stala standardním postupem a ukázalo se, že jedním z jejích efektů, robustním a rychlým, je snížení GV. Zahájili jsme sledování pacientů, u kterých byla zavedena metoda CGM a porovnali je ve studii COMISAIR s pacienty, kteří používali glukometry. V průběhu ročního sledování se ukázalo, že zlepšení kompenzace DM a snížení rizika výskytu hypoglykémie nezáleží na způsobu podávání inzulínu (inzulínovou pumpou nebo pomocí inzulínových per), ale zejména na způsobu monitorace glukózy. Na základě této studie bylo v České republice dosaženo široce dostupné úhrady metod CGM u pacientů s DM 1. typu, v USA sloužila tato studie jako podklad pro úhradu CGM v programu Medicare. V současné době připravujeme k publikaci tříletá data ze studie COMISAIR a tato studie je tak světově nejdelší observační studií, která se zaměřuje na sledování pacientů léčených perou a pumpou při použití CGM.

Je možné, že odpověď na otázku, zda má GV vliv na rozvoj cévních komplikací u pacientů s DM 1. typu, už nikdy nezískáme. CGM ve spojení s inzulínovou pumpou totiž umožňuje již dnes ve spojení s kontrolním algoritmem dosažení téměř normálních hodnot glukózy pouze s malými výkyvy a tyto systémy uzavřeného okruhu pro dávkování inzulínu se stanou v blízké budoucnosti standardní léčbou DM 1. typu. Přesto jsme pomocí našeho výzkumu přispěli ke globálnímu ovlivnění péče o pacienty s DM 1. typu již v současnosti a očekáváme, že dlouhodobé přínosy optimální kompenzace diabetu a nízké glykemické variability budeme moci pozorovat v dalším průběhu sledování.

1. **M. Prázný**, J. Ježková, E. Horová, V. Lazarová, V. Hána, J. Kvasnička, L. Pecen, J. Marek, J. Škrha and M. Kršek (2008). "Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension." *Physiol Res* 57(1): 13-22.
2. J. Šoupal, J. Škrha, M. Fajmon, E. Horová, M. Mráz and **M. Prázný** (2014). "Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control." *Diabetes Technology and Therapeutics* 16(4): 198-203.
3. K. Kuricová, L. Pácal, J. Šoupal, **M. Prázný** and K. Kaňková (2016). "Effect of glucose variability on pathways associated with glucotoxicity in diabetes: Evaluation of a novel in vitro experimental approach." *Diabetes Res Clin Pract* 114: 1-8.
4. J. Šoupal, L. Petruželková, M. Flekač, T. Pelcl, M. Matoulek, M. Daňková, J. Škrha, S. Svačina and **M. Prázný** (2016). "Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study." *Diabetes Technol Ther* 18(9): 532-538.