

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2007**

**Lenka BURIÁNKOVÁ**

# ABSTRAKT

## ANALÝZA FARMAKOTERAPIE CUKROVKY V DIABETOLOGICKÉ PORADNĚ

**Student: Buriánková L.**

**Vedoucí diplomové práce: Vlček J.**

**Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Univerzita Karlova v Praze, Česká republika**

**Úvod:** Diabetes mellitus 2.typu je doživotní, nevyléčitelná, ale léčitelná choroba. Představuje skupinu chronických metabolických chorob, jejichž základním rysem je hyperglykémie.

**Cíl:** Zmapovat skupinu pacientů, diabetiků 2.typu dle různých hledisek, dále zmapovat jejich léčbu.

**Metodika:** Bylo sledováno 106 pacientů (49 mužů, 57 žen, průměrný věk 61,8 let) retrospektivně, sledované období bylo 23 měsíců. Údaje byly získávány z karet pacientů v diabetologické ordinaci.

**Výsledky:** Kompenzace diabetu dle hodnot glykovaného hemoglobinu byla u 45 % pacientů do 6,5 a dalších 13 % mezi 6,5 a 7,5, což můžeme považovat za uspokojivou kompenzaci. 42 % pacientů potom bylo kompenzováno neuspokojivě. Léčivými nejčastěji užívanými v monoterapii byly deriváty sulfonylurey u 25 % pacientů, 16 % pacientů užívalo metformin. Nejčastější užívanou kombinací léčiv byl metformin s deriváty sulfonylurey u 17 % pacientů, dále metformin a inzulín u 12 % pacientů. Terapie inzulínem se vyskytla u 39 % pacientů, z toho 25 % kombinovalo inzulín s PAD a 14 % mělo inzulín v monoterapii. Nejčastější kombinace inzulínů byla kombinace krátce a středně dlouze působícího inzulínu u 37 % pacientů. Změny terapie proběhly u 52 % pacientů. Obezitou trpělo 33 % pacientů, hypertenzi 74 % pacientů. 46 % pacientů mělo zvýšený celkový cholesterol.

Nejčastěji užívanými léky z léků pro kardiovaskulární choroby byly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu u 55 % pacientů. Hypolipidemiky se léčilo 53 % pacientů, antiobezitiky 16 % pacientů. Statisticky významné hodnoty u testování asociace mezi expozicí léčivu a hodnotami glykovaného hemoglobinu vyšly u léčby inzulínem, thiazolidindiony a antiobezitiky.

**Závěr:** Kompenzaci pacientů dle hodnot glykovaného hemoglobinu lze považovat za uspokojivou u 58 % pacientů. Nejužívanější látky při terapii diabetu v této skupině byly metformin, deriváty sulfonylurey a inzulín. Spolu s diabetem 2.typu měli pacienti často další poruchy, složky metabolického syndromu. Více než 50 % užívalo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, i když nevíme, zda všichni pro léčbu hypertenze, více než 50 % pacientů užívalo hypolipidemika.

# SUMMARY

## PHARMACOTHERAPY ANALYSIS OF DIABETES MELLITUS IN DIABETOLOGIC CONSULTING ROOM

**Student:** Buriankova L.

**Tutor:** Vlcek J.,

**Dept. of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove,  
Charles University in Prague, Czech Republic**

**Background:** Diabetes mellitus type 2 is a group of metabolic diseases whose common trait is hyperglycaemia.

**Aim:** To assess the group of patients, diabetics with type 2 diabetes mellitus according to different points of view and to assess their treatment.

**Methods:** 106 patients with DM type 2 (49 male, 57 female, mean age 61,8) were retrospectively studied for 23 months. The data were obtained from patient's data in diabetologic consulting room.

**Results:** The concentrations of glycosylated haemoglobin were in 45 % of patients less than 6,5, 13 % of patients had these concentrations 6,5-7,5 and this can be considered as satisfying state of disease. 42 % respondents had higher concentrations of glycosylated haemoglobin. The most common medication in monotherapy were sulfonylureas in 25 % of patients and metformin in 16 % of patients. The most common combination of antidiabetics were metformin with sulfonylureas in 17 % and metformin with insulin in 12 % of patients. Insulin therapy was indicated in 39 % of patients (25 % in combination with oral antidiabetics, 14 % in monotherapy). The changes of therapy occurred in 52 % of patients. 33 % of patients were obese, 74 % had hypertension and 46 % had higher total cholesterol. The most common drug from cardiovascular drugs were ACE inhibitors in 55 % of patients. 53 % of patients used lipid-lowering therapy and 16 % used antiobesitics. It was tested if there is statistically significant relation between exposition of drug and concentrations of glycosylated haemoglobin. Statistically significant values were found in insulin, thiazolidinedione and antiobesitic therapy.

**Conclusions:** Concentrations of glycosylated haemoglobin were used as a standard for evaluation of therapy in patients with DM2. 58 % of patients according to this critery were good treated for DM2. The most common therapy in this group were metformin, sulfonylureas and insulin. In addition to the DM2 patients had often another disorders, components of metabolic syndrome. More than 50 % of patients were receiving ACE inhibitors, even if we don't know, if it was for hypertension therapy, more than 50 % used lipid-lowering drugs.

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra sociální a klinické farmacie

**ANALÝZA FARMAKOTERAPIE  
CUKROVKY V DIABETOLOGICKÉ  
PORADNĚ**

**PHARMACOTHERAPY ANALYSIS OF DIABETES  
MELLITUS IN  
DIABETOLOGIC CONSULTING ROOM**

(Diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce:  
doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2007**

**Lenka BURIÁNKOVÁ**



Děkuji doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi CSc. za odborné vedení a cenné rady, které mi během mé práce poskytoval.

Děkuji doc. MUDr. Milanu Kvapilovi CSc. za umožnění přístupu ke zdravotní dokumentaci, která byla základním zdrojem informací pro experimentální část práce.

Děkuji PharmDr. Lucii Jiráskové za spolupráci při sběru dat.



## Obsah:

Obsah:.....	3
Úvod.....	6
Teoretická část	
1. Definice a charakteristika nemoci.....	7
2. Epidemiologická charakteristika.....	7
3. Fyziologie sekrece a působení inzulínu.....	8
3.1. Pankreas a Langerhansovy ostrůvky.....	8
3.2. Struktura inzulínu.....	9
3.3. Syntéza a sekrece inzulínu.....	9
3.4. Inzulínový receptor.....	10
3.5. Účinky inzulínu.....	11
4. Patogeneze diabetu 2. typu.....	12
5. Klinický obraz.....	14
6. Diagnostika.....	14
6.1. Laboratorní vyšetření pro diagnostiku diabetu mellitu.....	15
6.1.1. Glukóza v plazmě žilní krve nalačno – FPG – Fasting Plasma Glucose.....	15
6.1.2. Glukózový toleranční test oGTT.....	15
6.1.3. C-peptid.....	16
7. Léčba – cíle.....	17
8. Kontrola kompenzace.....	17
8.1. Glykovaný hemoglobin HbA1c.....	19
8.2. Albumin v moči.....	20
8.3. Glukóza v krvi stanovovaná glukometry.....	20
9. Nefarmakologická léčba.....	20
9.1. Dieta.....	21
9.2. Pohybový režim.....	21
10. Farmakologická léčba.....	21
10.1. Léčba inzulínem.....	22
10.1.1. Inzulíny.....	22
10.1.2. Inzulínová analoga.....	23
10.1.3. Inzulinoterapie u diabetu mellitu 2. typu.....	27



10.1.4. Jiné formy aplikace inzulínu .....	28
10.2. Perorální antidiabetika (PAD).....	29
10.2.1. Sekretagoga .....	31
10.2.1.1 Deriváty sulfonylurey .....	31
10.2.1.2 Nesulfonylureová sekretagoga .....	36
10.2.2. Léky snižující periferní inzulínovou rezistenci.....	37
10.2.2.1 Biguanidy .....	37
10.2.2.2 Thiazolidindiony.....	38
10.2.3. Léky inhibující střevní trávicí enzymy .....	40
10.2.3.1 Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy .....	40
10.2.3.2 Inhibitor lipázy .....	41
10.2.4. Jiné léky s hypoglykemizujícím účinkem .....	41
10.2.4.1 Centrálně působící antiobezitika .....	41
10.2.4.2 Perspektivní nové lékové skupiny .....	43
10.3. Kombinace perorálních antidiabetik .....	45
10.4. Kombinace perorálních antidiabetik s inzulínem.....	46
11. Komplikace diabetu .....	46
11.1. Akutní komplikace .....	46
11.1.1. Hypoglykémie .....	46
11.1.2. Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma.....	47
11.1.3. Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma .....	47
11.1.4. Laktacidotické kóma .....	48
11.2. Chronické komplikace .....	50
11.2.1. Patogeneze vaskulárních komplikací diabetu .....	50
11.2.2. Mikrovaskulární komplikace diabetu.....	51
11.2.3. Makrovaskulární komplikace diabetu .....	60
12. Prevence diabetu 2.typu .....	62
Experimentální část	
13. Cíl práce... ..	67
13.1. Metodika .....	67
13.1.1. Sběr dat .....	67
13.1.2. Zpracování získaných dat.....	68



14. Výsledky.....	68
14.1. Frekvenční analýza.....	68
14.1.1. Charakteristika skupiny pacientů .....	68
14.1.1.1 Pohlaví.....	68
14.1.1.2 Věk .....	69
14.1.1.3 Body mass index.....	69
14.1.1.4 Diagnóza DM 2.typu .....	70
14.1.1.5 Návštěvy u lékaře .....	71
14.1.1.6 Komplikace diabetu.....	72
14.1.1.7 Kompenzace diabetu .....	73
14.1.1.8 Hospitalizace pro dekompenzaci DM2 .....	74
14.1.1.9 Komorbidity .....	74
14.1.1.10 Compliance.....	75
14.1.2. Antidiabetická léčba.....	76
14.1.2.1 Frekvenční analýza pacientů léčených jednotlivými PAD a inzulínem - součet.....	76
14.1.2.2 Frekvenční analýza pacientů léčených PAD a inzulínem v monoterapii	77
Metformin .....	77
Deriváty sulfonylurey.....	77
Repaglinid .....	78
Rosiglitazon .....	78
Inzulíny .....	78
14.1.2.3 Frekvenční analýza pacientů léčených kombinací PAD a inzulínu .....	78
14.1.2.4 Frekvenční analýza pacientů léčených inzulíny .....	80
14.1.2.5 Změny terapie .....	81
14.1.2.6 Vztah léčby a body mass indexu .....	82
14.1.2.7 Frekvenční analýza nežádoucích účinků léčby DM2.....	82
14.1.3. Léčba jednotlivými skupinami léků.....	83
14.1.3.1 Léky používané při kardiovaskulárních onemocněních.....	83
14.1.3.2 Hypolipidemika .....	84
14.1.3.3 Antiobezitika .....	85
14.2. Testování asociace .....	85
15. Diskuse výsledků .....	86
16. Závěr.....	92
17. Seznam použité literatury.....	93





## Úvod

Diabetes mellitus je doživotní, nevyléčitelná, ale léčitelná choroba. Představuje skupinu chronických metabolických chorob, jejichž základním rysem je hyperglykémie. Každá z nich má rozdílnou etiologii, klinickou prezentaci a průběh. Společná je komplexní porucha metabolické regulace, přičemž nejvýraznější je porucha metabolismu glukózy. Ta je spojena s charakteristickými dlouhodobými vaskulárními a neurologickými komplikacemi, které jsou dnes hlavní příčinou morbidity a mortality diabetiků. [Bureš, Horáček, 2003; Pelikánová, 2003]

V této práci jsme se snažili zjistit, jací pacienti jsou postiženi diabetem, zmapovat léčbu a kompenzaci pacientů s diabetem mellitem 2.typu v jedné diabetologické ordinaci.



## Teoretická část

### 1. Definice a charakteristika nemoci

Diabetes mellitus 2.typu je nejčastější metabolickou chorobou. Vyznačuje se relativním nedostatkem inzulínu, což vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy a tím k hyperglykémii. Nejedná se o zánik schopnosti syntetizovat inzulín (na rozdíl od diabetu 1.typu), ale o kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Porucha má progredující charakter.[[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

### 2. Epidemiologická charakteristika

Diabetes se stává na celém světě závažným sociálním a ekonomickým problémem. Ve vyspělých zemích je jím postiženo kolem 6 % obyvatel a jeho výskyt se stále zvyšuje. Na světě je podle odhadů Světové zdravotnické organizace kolem 130 milionů diabetiků, u dalších 20 % lidí uniká diabetes diagnóze a předpokládá se, že v roce 2010 bude ve světě asi 240 milionů diabetiků. [Bureš, Horáček, 2003]

V České republice bylo v roce 2004 evidováno asi 700 000 diabetiků, z toho 7,6 % DM 1.typu, 91,2 % DM 2.typu a 2,2 % jiné (sekundární, gestační). 39 % těchto pacientů bylo léčeno pouze dietou, 41,8 % perorálními antidiabetiky, 15,6 % inzulínem a kombinací PAD a inzulínu 3,6 %. [Kalousová, 2006]

Diabetes 2. typu řadíme mezi tzv. civilizační choroby a většinou se vyskytuje u pacientů starších 40 let. Prevalence u lidí starších než 65 let je ještě vyšší (18 %). Za rizikové faktory pro jeho vývoj považujeme stárnutí, nezdravý životní styl, provázený



obezitou (nesprávná životospráva, nedostatek pohybu) a gestační diabetes. [Bureš, Horáček, 2003]

Hlavním cílem v diabetologii je časná diagnostika diabetu, správně vedená léčba a cílené vyhledávání časných stadií diabetických komplikací. Dále ještě vyhledávání rizikových osob a systematická prevence diabetu v populaci. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

### **3. Fyziologie sekrece a působení inzulínu**

#### **3.1. Pankreas a Langerhansovy ostrůvky**

Pro pochopení patofyziologie diabetu je třeba znát anatomii a fyziologii pankreatu a mechanismus tvorby a působení inzulínu.

Ve zdravém organismu je udržována stálá plazmatická koncentrace glukózy, u dospělých lidí jsou hodnoty glukózy v arteriální krvi průměrně 5 mmol/l, maximální koncentrace po jídle obvykle nepřevyšují 9 mmol/l a koncentrace během fyzické námahy nebo mírného lačnění obvykle neklesnou pod 3 mmol/l. Potřeba glukózy pro energetický metabolismus je stálá a nalačno je zajišťována jaterní glykogenolýzou (75 %) a glukoneogenezí (25 %). Tvorba glukózy v játrech je po perorálním příjmu potravy, který je nárazový, přerušena a přijatá glukóza je vychtána játry (40 %) a svaly (60 %).

Glukóza je poté přenášena krví k orgánům způsobem na inzulínu závislým – inzulíndependentním nebo nezávislým – non-inzulíndependentním. Nalačno vstupuje glukóza do buněk v non-inzulíndependentních tkáních (mozek, krevní elementy, dřevň ledvin, varlata) a po jídle nebo fyzické námaze také v inzulíndependentních tkáních facilitovanou difuzí, která závisí jen na koncentračním spádu. Není podmíněna energeticky a je zprostředkována glukózovými transportéry GLUT 1, 2, 3 a 5. Inzulíndependentní přenos se uplatní hlavně po jídle v inzulínsenzitivních tkáních (svaly, tuk, játra, střevo) a je zprostředkována glukózovými přenašeči, zejména GLUT 4. Po vstupu do buňky je glukóza fosforylována glukokinázou nebo hexokinázou a dále metabolizována oxidativně a neoxidativně. K normálnímu metabolismu glukózy je nezbytná normální sekrece inzulínu, normální účinek inzulínu v cílových tkáních (suprese produkce glukózy v játrech a stimulace odsunu glukózy ve svalech) a normální non-inzulíndependentní transport glukózy.



Klíčovým hormonem pro metabolismus glukózy je tedy inzulín. Je tvořen v B-buňkách v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. A-buňky produkují glukagon, D-buňky somatostatin a PP potom pankreatický polypeptid, produkty menších buněk D1 a P jsou zatím neznámé. Každý ostrůvek lidského pankreatu má dřev z B-buněk a kůru z ostatních buněčných typů, mezi kterými dominují buňky A.

Kromě výše uvedených hormonů byly v buňkách ostrůvků prokázány další bioaktivní peptidy, jako 7B2, GAWK a pankreostatin. Význam těchto nálezů je však prozatím nejasný. B-buňky ostrůvků produkují dále amylin (IAPP-islet amyloid pancreatic polypeptide), jehož depozita jsou charakteristická pro ostrůvky nemocných diabetem 2. typu. IAPP snižuje senzitivitu na inzulín a také syntézu glukagonu. V B-buňkách se dále vyskytuje enzym dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD) a GABA (vzniká díky GAD).

Ostrůvky jsou rozsáhle inervované adrenergními, cholinergními a peptidergními vlákny a jsou bohatě obklopené cévní pletení. Z toho vyplývá, že sekrece inzulínu je kromě metabolických faktorů ovlivňována nervovými, humorálními a parakrinními mechanismy. [Bureš, Horáček, 2003; Anděl, 2001]

### 3.2. Struktura inzulínu

Inzulín je glykoprotein, který se skládá z řetězce A (21 aminokyselin) a B (30 aminokyselin). Řetězce jsou navzájem spojeny dvěma disulfidickými můstky a další disulfidický můstek je obsažen v řetězci A. Syntéza inzulínu je řízena genem umístěným na krátkém raménku 11. chromosomu. [Bureš, Horáček, 2003]

Od vepřového inzulínu se lidský liší na pozici B 30 a od hovězího kromě B 30 ještě na A 8 a A 10. Terciární struktura monomerního inzulínu je tvořena hydrofobním jádrem obklopeným hydrofilním povrchem, s výjimkou dvou nepolárních oblastí. V krevním oběhu se vyskytuje jako monomer, ale v sekrečních granulích B-buněk jako hexamer ze šesti monomerů spojených dvěma ionty zinku. Na receptor se váže pravděpodobně oblast B 24-B 28. [Anděl, 2001]

### 3.3. Syntéza a sekrece inzulínu



Biosyntéza inzulínu probíhá přes dva stupně – preproinzulín, který je aktivitou proteáz štěpen v endoplazmatickém retikulu na proinzulín. Ten je uzavřen do vezikul a transportován do Golgiho aparátu, kde probíhá konverze proinzulínu na inzulín odštěpením C-peptidu. Po odštěpení C-peptidu inzulín precipituje se zinečnatými ionty za vzniku mikrokystalů inzulínu, skladovaných v sekrečních granulích. Zvýšení hladin plazmatické glukózy stimuluje biosyntézu proinzulínu, ne však jeho neenzymatickou konverzi na inzulín. Nadprodukce inzulínu může být kontrolována díky fúzi granulí B-buněk s lysozomy B-buněk a následnou proteolytickou degradací inzulínu. Oproti tomu uvolnění obsahu granulí je zabezpečeno fúzí membrány granulí s buněčnou membránou B-buněk (exocytóza). Podněty pro sekreci inzulínu jsou dvojího typu: iniciátory (glukóza a některé aminokyseliny) a potenciátory, které zvyšují odpověď na iniciátory, např. glukagon.

Denní sekrece inzulínu činí 20-40 j./den, přičemž polovina z toho je uvolňována kontinuálně, přibližně ve stejné úrovni. Tato sekrece se nazývá bazální. Zbytek inzulínu (10-20 j.) je uvolňován po stimulu (především nutričním), hovoříme o stimulované sekreci. Ta probíhá *bifázicky*: rychlá, první fáze je zprostředkována hormonálně, zejména GIP (gastrický inhibiční polypeptid), GLP-1 (glucagon-like peptid 1) a také cholecystokininem. Trvá 5-10 min. Prolongovaná, druhá fáze je závislá na potravinovém podnětu a trvá po dobu jeho působení asi 2 h.

Inzulín je z B-buněk uvolňován díky metabolismu glukózy v B-buňce. Glukóza je zdrojem energie pro tvorbu ATP. Dojde k uzavření specifického  $K^+$  kanálu v membráně B-buňky, čímž se redukuje eflux kalia, depolarizuje se buněčná membrána, zvyšuje se vstup  $Ca^{2+}$  cestou kalciového kanálu. Zvýšení intracelulární koncentrace kalcia potom stimuluje uvolnění inzulínu. [Anděl, 2001]

### 3.4. Inzulínový receptor

Receptory pro inzulín jsou umístěny v plazmatických membránách cílových buněk. Každý se skládá ze dvou extracelulárních podjednotek  $\alpha$ , připojených kovalentně ke dvěma  $\beta$ -podjednotkám, které souvisejí s buněčnou membránou. Inzulín se váže na vazebná místa  $\alpha$ -podjednotek a stimuluje proteinkinázovou aktivitu  $\beta$ -podjednotky, která fosforyluje několik zbytků tyrozinu na receptoru. Je stimulována aktivita



tyrozinkinázy, která je klíčová pro intracelulární signální pochody. Ty představují vlastní metabolické účinky inzulínu.

Komplex receptor a inzulín je vtažen do buňky – vytvoří endozom. Poté je inzulín degradován v lysosomech a receptory jsou recyklovány k buněčné membráně.

[Anděl, 2001]

### 3.5. Účinky inzulínu

Inzulín je hormon zodpovědný za kontrolu ukládání a utilizace buněčných živin. Aktivuje transportní systémy a enzymy, které se účastní intracelulární utilizace a uskladnění glukózy, aminokyselin, mastných kyselin a současně inhibuje katabolické procesy.

Působení inzulínu můžeme rozdělit do tří etap podle jeho kinetiky:

- okamžitý účinek (během sekund až několika minut) znamená aktivaci transportního systému glukózy a iontů,
- střední účinek (za 3-4 hodiny), který je důsledkem genové exprese,
- dlouhodobý účinek (hodiny až dny) zajišťuje buněčnou proliferaci a diferenciaci. [Kvapil, Perušičová, 2006]

Účinky inzulínu lze stručně shrnout takto:

- zvyšuje vstup glukózy do buněk
- zvyšuje syntézu glykogenu
- zvyšuje glykolýzu
- snižuje glykogenolýzu
- snižuje glukoneogenezi
- zvyšuje syntézu mastných kyselin
- zvyšuje esterifikaci mastných kyselin
- snižuje oxidaci mastných kyselin
- snižuje lipolýzu
- zvyšuje proteosyntézu
- snižuje proteolýzu [Kalousová, 2006]



Tabulka č.1

**Účinky inzulínu po navázání na inzulínový receptor**  
[Kvapil, Perušičová, 2006]

Metabolické	
STIMULAČNÍ	INHIBIČNÍ (degradace)
<b>Syntéza makromolekul</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- glykogen (transport glukózy, fosforylace glukózy)</li><li>- triacylglycerol (lipoproteinová lipáza)</li><li>- bílkoviny (transport aminokyselin)</li><li>- nukleové kyseliny</li></ul> <b>Ostatní</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- transport iontů</li></ul> <b>Utizilizace substrátů</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- glykolýza</li><li>- oxidace glukózy</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- glykogen</li><li>- bílkoviny (oxidace aminokyselin, glukoneogeneze)</li><li>- lipolýza (oxidace volných mastných kyselin, ketogeneze)</li></ul>
ostatní	
ovlivnění: genové exprese, růstu buněk, mitogeneze, přežívání buněk	

## 4. Patogeneze diabetu 2. typu

Nedostatek inzulínu je relativní, to znamená, že je zhoršena schopnost B-buňky uvolňovat inzulín a také je snížena účinnost inzulínu v cílových tkáních (játra, svaly, tuková tkáň). Tyto dvě odchylky se uplatňují v různé míře, kombinují se, a proto je diabetes 2. typu tak heterogenní.

Porušena je hlavně časná sekreční fáze inzulínu. B-buňka nedokáže vyplavit inzulín na sekreční podnět (glukózu) ihned, a tak glykémie zůstane po jídle déle zvýšená. [Bureš, Horáček, 2003]

Dále se uplatňuje inzulínová rezistence, čímž rozumíme poruchu účinku inzulínu v cílové tkáni. Normální koncentrace volného plazmatického inzulínu zde vyvolává sníženou klinickou odpověď. Porucha vedoucí k inzulínové rezistenci může být lokalizována kdekoli v kaskádě dějů, které zajišťují normální účinek inzulínu.



Podkladem může být změna struktury a funkce inzulínového receptoru či defekt postreceptorových pochodů v cílových tkáních.

Podle lokalizace defektu tak rozdělujeme tyto poruchy na receptorové a postreceptorové, které jsou kvantitativně významnější. Podle příčiny vzniku můžeme rozlišit inzulínovou rezistenci geneticky podmíněnou (primární) a sekundární, kde hraje roli například přejídání, obezita, malá fyzická aktivita, stres, kouření atd. [Pelikánová, 2003]

Většina nemocných diabetem 2. typu trpí nadváhou nebo obezitou. Vzstup BMI koreluje pozitivně s výskytem diabetu 2. typu. Zvláštním přídatným rizikem je vzestup poměru pas/boky (W/H poměr). Tento vzestup signalizuje centrální depozici tuku.

Jeden z možných faktorů patogeneze diabetu může být i deficit chromu a mědi, pravděpodobně se však týká pouze malého procenta diabetiků.

Celkové množství Langerhansových ostrůvků a také B-buněk je oproti pankreatu zdravých osob sníženo o 50 – 60%. Morfologicky je důležité ukládání amyloidu v ostrůvcích. Tato depozita jsou tvořena amylinem (ostrůvkový amyloidní polypeptid). Amyloid tvoří nestrukturovanou hmotu mezi bazálními membránami epiteliálních buněk a membránami. Ostrůvkový amyloid je nacházen u větiny zemřelých diabetiků 2. typu.

V počátečních stádiích onemocnění jsou hladiny inzulínu normální nebo zvýšené. Ale ve srovnání s vyššími hladinami plazmatické glukózy jsou relativně nízké. Porušena je zejména první fáze sekrece inzulínu, to znamená odpověď na glukózu. Proto je postprandiální glykémie vyšší – B-buňky nejsou schopny reagovat na postprandiální zvýšení plazmatické glukózy. Pokud hyperglykémie perzistuje, je oslabena i druhá fáze inzulínové odpovědi na glukózu. [Anděl, 1996]

V patogenezi diabetu 2. typu se kromě zevních faktorů uplatňují i faktory genetické. U obézních osob bez genetické zátěže může být přítomna inzulínová rezistence a hyperglykémie, ale diabetes se neprojeví. V epidemiologických studiích je prokazován familiární výskyt diabetu. U jednovaječných dvojčat je 100 % konkordance výskytu diabetu 2. typu. Diabetes 2. typu je heterogenní onemocnění, určení konkrétního genetického znaku je proto obtížné. Některé skupiny osob (děti s oběma rodiči diabetiky nebo některá etnika – Pima indiáni) mají vysoké riziko pro vznik diabetu 2. typu, žádné specifické HLA znaky však zatím nalezeny nebyly. [Bureš, Horáček, 2003]





## 5. Klinický obraz

Manifestace diabetu 2. typu je často nenápadná a onemocnění může probíhat měsíce až roky skrytě, může se dokonce manifestovat až komplikacemi (neuropatie, například parestezie, diabetická retinopatie, kožní infekce, pruritus, těžká paradentóza).

Typicky se však nemoc projeví chronickými příznaky: únavou, hubnutím, často i polyurií a žízní. Vzácná je akutní manifestace hyperosmolárním neketoacidotickým hyperglykemickým komatem. [Anděl, 1996]

## 6. Diagnostika

Při podezření na diabetes mellitus je třeba potvrdit diagnózu onemocnění standardním postupem. O diabetes se jedná v případě, že:

- je přítomná klinická symptomatologie provázená náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykemií nalačno vyšší než 7,0 mmol/l (stačí jedno stanovení)
- klinické projevy nejsou přítomné, ale glykémie nalačno je vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát)
- nález glykémie za 2 hodiny při oGTT je vyšší nebo roven 11,1 mmol/l, pokud glykémie nalačno byla pod 7,0 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno, 5,6-6,9 mmol/l)

Po stanovení diagnózy je vhodná spolupráce praktického lékaře s diabetologem. U každého nově zjištěného diabetika získá ošetřující lékař anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]



## 6.1. Laboratorní vyšetření pro diagnostiku diabetu mellitu

### 6.1.1. Glukóza v plazmě žilní krve nalačno – FPG – Fasting Plasma Glucose

Jde o nástroj laboratorní diagnózy diabetu mellitu. Diagnostická kritéria pro FPG přijatá Českou společností klinické biochemie a Českou diabetologickou společností byla v červenci 2005 převzata od Americké asociace pro diabetes. Tato kritéria ADA/ČSKB ČDS jsou uvedena v následující tabulce: [www.diab.cz]

*Tabulka č.2*      **Kritéria pro diabetes mellitus dle glykémie v krvi**  
[www.diab.cz]

Stav	Hodnoty glukózy v plazmě
Vyloučení diabetu mellitu	< 5,6 mmol/l
Zvýšená FPG (IGF, prediabetes)	≥ 5,6 mmol/l až < 7,0 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 7,0 mmol/l (nutno potvrdit opakovaným měřením)

*FPG – fasting plasma glucose, glukóza v plazmě na lačno, IGF – impaired fasting glucose, porušená glukózová tolerance*

### 6.1.2. Glukózový toleranční test oGTT

Jedná se o hodnotu glukózy v plazmě žilní krve po 2 hodinách po zátěži 75g glukózy. Používá se pro diagnózu diabetu nebo porušené glukózové tolerance.



*Tabulka č.3*      **Orální glukózový toleranční test – diagnostická kritéria pro diabetes (podle WHO), žilní plazma, mmol/l**  
[Bureš, Horáček, 2003]

	Nalačno	Za 1 h po zátěži	Za 2 h po zátěži
Normální glukózová tolerance	do 7,8	do 7,8	do 7,8
Porucha glukózové tolerance	do 7,8	7,8 - 11,1	7,8 - 11,1
Diabetes mellitus	od 7,8	od 11,1	od 11,1

oGTT se provádí u osob bez klinických příznaků nebo s hraničním výsledkem glykémie nalačno. Sleduje se hodnota glykémie nalačno a vzestup a pokles glykémie po podání glukózy. (U zdravého člověka je první a poslední odběr normální. Toto vyšetření se nesmí provádět u již prokázaného diabetu.)

Hodnocení:

zdravý – nalačno pod 5 mmol/l, za 1 h pod 11 mmol/l, za 2 h pod 8 mmol/l

diabetes mellitus – nalačno nad 7 mmol/l, za 1 a 2 h 11 mmol/l

porušená glukózová tolerance – nalačno pod 7 mmol/l, za 1 h nad 11 mmol/l, za 2 h 8-11 mmol/l (glykémie klesá, ale pomalu). [Šafránková, Nejedlá, 2006; www.diab.cz]

### 6.1.3. C-peptid

C-peptid je důležitý pro rozlišení typu diabetu, při diabetu 1. typu je jeho koncentrace nulová, u diabetu 2. typu je normální nebo zvýšená. [Šafránková, Nejedlá, 2006]

Vzniká z proinzulínu vytvořeného v B-buňkách pankreatických ostrůvků. Proinzulín se před sekrecí do krve štěpí za ztráty 4 aminokyselin na molekulu inzulinu a molekulu spojovacího peptidu, neboli C-peptidu. Ten v organismu nemá biologickou aktivitu, játry prochází prakticky v nezměněném množství a jeho koncentrace v periferní krvi přímo ukazuje na velikost sekrece inzulinu v B-buňkách. [Perušičová, 1996]



## 7. Léčba – cíle

Cílem léčby diabetu je dosažení optimální kompenzace s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

Je třeba normalizovat glykémii, ale také snížit úroveň inzulínové rezistence a normalizovat hladiny plazmatických lipidů. Dále je důležité provádět prevenci kardiovaskulárního postižení, zejména léčbu hypertenze, případně preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové v prevenci cévního postižení. [Anděl, 1996]

Této kompenzace se snažíme dosáhnout: individuálním dietním režimem, změnou životního stylu (fyzická aktivita, zákaz kouření), edukací pacienta i členů rodiny a farmakologickou léčbou diabetu a dalších přidružených nemocí. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

## 8. Kontrola kompenzace

U diabetiků 2. typu jsou glykemické profily relativně stabilní a riziko hypoglykémie a diabetické ketoacidózy nízké. Obvykle tedy ke kontrole glykemické kompenzace stačí laboratorní měření glykémie nalačno nebo glykovaného hemoglobinu každé tři měsíce. Častější monitoring glykémie je nezbytný při zahájení léčby perorálními antidiabetiky, popř. inzulínem nebo při změně dávkování inzulínu, při dietních změnách, změnách fyzické zátěže, lékových režimů nebo zdravotního stavu. Dále je třeba kontrolovat hmotnost, krevní tlak, hladiny lipidů v krvi, mikroalbuminurii a stav dolních končetin.

Za uspokojivou kompenzaci je u diabetiků 2. typu považována glykémie nalačno pod 7,8 mmol/l, za 1 h po jídle pod 10,0 mmol/l, glykovaný hemoglobin pod 7,5% a krevní tlak nižší než 145/85 mm Hg. Z dalších hodnot ještě negativní glykosurie a



ketonurie, normální lipidogram a stabilní hmotnost s normálním BMI. [Bureš, Horáček, 2003]

Tabulka č.4

**Kritéria kompenzace DM 2.typu podle doporučení České diabetologické společnosti (2004) [Kvapil, Perušičová, 2006]**

Kompenzace diabetu			
	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
<b>Glykemické parametry</b>			
Glykémie nalačno (mmol/l)	4,0 - 6,0	6,0 - 7,0	> 7,0
Glykémie postprandiální (mmol/l)	5,0 - 7,5	7,5 - 9,0	> 9,0
Glykovaný hemoglobin	< 6,5	6,5 - 7,5	> 7,5
<b>Krevní tlak</b>			
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80	-	> 130/80
<b>Lipidové parametry</b>			
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5	4,5 - 5,0	> 5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	> 1,1	1,1 - 0,9	< 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,6	2,6 - 3,0	> 3,0
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7	1,7 - 2,0	> 2,0
<b>Hmotnost</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
muži	21 - 25	25 - 27	> 27
ženy	20 - 24	24 - 26	> 26



Tabulka č.5 **Pravidelná sledování nemocného s diabetem**  
[Pelikánová, 2003]

Vyšetření	Doporučená frekvence
glykémie event. glykemický profil	každá kontrola
HbA1c	1x za 6 měsíců
krevní tlak	každá kontrola
sérové lipidy	1x za rok
hmotnost či BMI	každá kontrola
TSH	1x za rok
mikroalbuminurie/proteinurie	1x za rok
moč bakteriologicky	1x za 6 měsíců
vyšetření dolních končetin a zhodnocení přítomnosti neuropatie a angiopatie	1x za rok
oční vyšetření	1x za rok
interní vyšetření	1x za rok
EKG	1x za rok
orientační neurologické vyšetření	1x za rok

*Interní vyšetření je zaměřeno na postižení velkých cév a známky ICHS, ICHDK a CNS, HbA1c – glykovaný hemoglobin, TSH – tyreotropní hormon*

### 8.1. Glykovaný hemoglobin HbA1c

Glykovaný hemoglobin umožňuje posoudit dlouhodobou kompenzaci diabetu. Odráží hodnoty glykémie v období 4-6 týdnů před jejím stanovením. HbA1c vyjadřuje procento hemoglobinu, na něž je neenzymaticky vázána glukóza. Jeho výše závisí na délce trvání a výši hyperglykémie. Není příliš ovlivněn krátkodobým kolísáním



glykemií. Glykovaný hemoglobin se vyšetřuje u stabilních nemocných DM2 nejméně dvakrát za rok. Normální hodnoty jsou 4,5-6 %, u diabetiků jsou žádoucí hodnoty do 7,5 %. [Pelikánová, 2003]

## 8.2. Albumin v moči

Měření je důležité pro klasifikaci stavu albuminurie jako průkazu časně detekce diabetické nefropatie. Diagnostický závěr lze učinit až po třech opakovaných měřeních. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

Tabulka č.6 Vylučování albuminu močí [Pelikánová, 2003]

Stádium	Hodnoty v ug/min	Hodnoty v mg/24 hod
Normoalbuminurie	<20	<30
Mikroalbuminurie	20 - 200	30 - 300
Manifestní proteinurie	>200	>300

## 8.3. Glukóza v krvi stanovovaná glukometry

Hodnoty rozhodovacích limitů a četnost měření nejsou striktně definovány. Klinická účinnost stanovení není podložena důkazy (nemá charakter EBM), používá se jakonástroj sebesledování pacienta. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

## 9. Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba tvoří základní část léčby diabetu 2. typu a zahrnuje dietní opatření a fyzickou aktivitu. [[www.diab.cz](http://www.diab.cz)]

Tato takzvaná režimová opatření dostačují k uspokojivé kompenzaci diabetu asi u poloviny pacientů. Jde o relativně levnou, ale účinnou léčbu, která je důležitá i



v prevenci aterosklerózy. Většina diabetiků však není léčena dostatečně intenzivně a tím je vystavena rizikům dlouhodobých komplikací. Závazné schéma léčby však nelze určit, u každého pacienta je třeba postupovat individuálně. [Bureš, Horáček, 2003]

### **9.1. Dieta**

Většina diabetiků 2.typu (50 % mužů a 70 % žen) je obézních. Obezita je přitom hlavní faktor, který vyvolává inzulinovou rezistenci. Důležité je tedy snížení hmotnosti, dosažení ideální hmotnosti však často není možné. Nicméně i malé snížení hmotnosti, o 5-10kg, zlepší průběh diabetu.

Diabetická dieta je sestavena tak, aby celková denní energetická spotřeba byla zajištěna z 55-60 % sacharidy, z 30 % tuky a z 15 % bílkovinami. Kromě toho má dieta snížený obsah cholesterolu a zvýšený obsah vlákniny. Dále lékař stanoví individuální požadavky pro každého pacienta, v úvahu je nutno vzít cílovou hmotnost, dosavadní stravovací a pohybové zvyklosti, typ profese a energetický výdej pracovní a mimopracovní. Pacientovi je jeho jídelníček vysvětlen lékařem a dále je opakovaně edukován dietní sestrou. [Bureš, Horáček, 2003]

### **9.2. Pohybový režim**

Fyzická aktivita napomáhá snížení hmotnosti, zvyšuje citlivost tkání k inzulinu a příznivě ovlivňuje kardiovaskulární a pohybový systém. Cvičení je třeba volit opatrně, vždy by nejdříve mělo být provedeno elektrokardiografické vyšetření, popřípadě zátěžový test. Vhodné je aerobní cvičení 45 min alespoň 3krát týdně. Pro starší lidi je vhodná rychlá chůze, jízda na kole nebo plavání. [Bureš, Horáček, 2003]

## **10. Farmakologická léčba**

Jestliže režimová opatření nestačí, je zahájena léčba perorálními antidiabetiky a za některých okolností inzulinem. Fyzická aktivita a dieta musí však být nadále dodržována. [Bureš, Horáček, 2003]





## 10.1. Léčba inzulínem

Inzulín je používán v léčbě diabetu od roku 1922. Charakterizovat ho můžeme podle druhu, čistoty a délky účinku. Inzulín můžeme získat izolací ze zvířecích pankreatů, a to vepřových a hovězích. Vepřový inzulín se liší od lidského v jedné aminokyselině na 30. pozici B-řetězce (alanin u vepře, treonin u člověka), hovězí ve třech aminokyselinách. Zvířecí inzulíny mají označení MC (monokomponentní).

Celosvětovým trendem je však používání humánního inzulínu. Je označován HM a získává se buď pomocí genetického inženýrství za použití *E.coli* nebo semisynteticky. Je tedy totožný s molekulou lidského inzulínu a kromě nižší autogenicity má oproti zvířecím inzulínům rychlejší nástup účinku s dřívějším dosažením maxima a kratší dobou působení.

Dále jsou používány analoga lidského inzulínu. Jsou získávány změnou sekvence aminokyselin v řetězci inzulínu. Cílem je získat molekulu s vlastnostmi výhodnými pro diabetiky. U krátkodobých analogů je to rychlejší vstřebání z místa aplikace, rychlejší nástup účinku a kratší doba účinku. Dlouhodobé analogy mají mít účinek delší a stabilnější než srovnatelné střednědobě působící inzulíny. [Bureš, Horáček, 2003]

### 10.1.1. Inzulíny

Podle rychlosti nástupu účinku, vrcholu působení a jeho trvání po subkutánní aplikaci rozlišujeme inzulíny s krátkým, středně dlouhým a velmi dlouhým účinkem. Uváděná doba působení je ale orientační z důvodu variability absorpce po subkutánním podání. Záleží na místě aplikace, jeho prokrvení, fyzické aktivitě, masáži místa vpichu, slunění, sauně, vazokonstrikci, kouření, chladu, dehydrataci, požití alkoholu.

**Krátce působící inzulíny** jsou rozpustné, čiré, neutrální roztoky. Používají se k intravenózní, subkutánní a intraperitoneální aplikaci. Při subkutánní aplikaci začínají působit za půl hodiny, maximálního účinku je dosaženo za 1-3 h a působí asi 4-6 h.

**Depotní inzulíny** jsou suspenze, ve kterých je prodloužení účinku dosaženo změnou fyzikálně chemických vlastností přípravku, které sníží jeho rozpustnost při fyziologickém pH a zpomalí absorpci inzulínu z podkoží. Tyto substance je možno podávat jenom subkutánně a intramuskulárně.



Středně dlouho působící inzulíny se získávají kombinací neutrální suspenze inzulínu se zásaditou bílkovinou protaminsulfátem, k níž je přimíseno malé množství zinku. Nástup účinku je za 1-2,5 h po podání, maximum účinku za 4-12 h a doba působení 12-16, někdy až 20 h.

Velmi dlouho působící inzulíny vznikají krystalizací inzulínu v přítomnosti iontů zinku (tzv. lente inzulíny). Velikost krystalů závisí na pH prostředí během krystalizace a určuje délku působení inzulínu. Suspenze velkých krystalů se vstřebávají velmi pomalu, čímž je dosaženo výrazného prodloužení nástupu (za 2-3 h po podkožní aplikaci) a doby účinku (maximum za 10 až 18 h, trvá 24-36 h). Použití těchto inzulínů je na ústupu, více se používají středně dlouho působící inzulíny.

U některých pacientů se používá směs amorfni a krystalické formy inzulínu v poměru 30:70. Farmakokinetické účinky jsou podobné izofaninzulínům a řadíme je ke středně dlouho působícím inzulínům (Monotard MC, Monotard HM, Humulin L).

**Stabilní směsi inzulínu** (kombinované inzulíny) jsou směsí krátce působícího inzulínu a izofanu (NPH inzulínu-střednědobě působící). Používají se hlavně u diabetiků 2. typu, u nichž je průběh stabilní. [Bureš, Horáček, 2003]

### 10.1.2. Inzulínová analoga

Analoga inzulínu se získávají biotechnologicky pomocí přenosu rekombinantní DNA do vhodné bakteriální buňky. Záměnou některých aminokyselin je dosaženo odlišných farmakokinetických vlastností: buď urychlení resorpce, a tím účinku směřujícímu k optimalizaci kompenzace postprandiální glykémie, nebo naopak zpomalení resorpce a rovnoměrné prodloužení účinku na 24 hodin u inzulínů bazálních. Kvůli nedostatku zkušeností je kontraindikací gravidita a laktace, i když předběžné údaje na nežádoucí účinky pro matku nebo plod neukazují. Nebyly zjištěny ani četnější alergie než při užívání humánních inzulínů. Nevýhodou je větší finanční náročnost. [Alušík, 2004]



Tabulka č.7 Porovnání časových profilů účinku analog inzulínu a nejčastěji užívaných humánních inzulínů [Alušík, 2004]

Účinek:	Začátek	Vrchol	Trvání
<b>Krátkodobě působící inzulíny</b>			
Aspart/lispro	10 - 20 minut	1 - 3 hodiny	3 - 5 hodin
Humánní	30 - 60 minut	2 - 4 hodiny	6 - 8 hodin
<b>Středně dlouho působící inzulíny</b>			
NPH (humánní)	1 - 2 hodiny	4 - 14 hodin	10 - 24 hodin
Lente (humánní)	1 - 3 hodiny	6 - 16 hodin	12 - 24 hodin
<b>Dlouhodobě působící inzulíny</b>			
Ultralente (humánní)	4 - 8 hodin	10 - 30 hodin	18 - 36 hodin
Glargin	1 hodina	bez vrcholu	24 hodin

a) Rychle působící analoga inzulínu

Tyto analogy se rychleji vstřebávají po subkutánní aplikaci a jejich účinek rychleji odeznívá, proto je jejich profil fyziologičtější než u konvenčního humánního inzulínu. Je sníženo maximum postprandiální glykemie a také je snížen glykovaný hemoglobin i riziko postprandiální hypoglykemie. Jejich používání přispívá k lepší metabolické kompenzaci diabetiků.

**Inzulín lispro** [LysB28,ProB29] se od přirozeného lidského inzulínu liší záměnou aminokyselin na pozici 28 řetězce B za lysin a na pozici 29 řetězce B za prolin, která umožní rychlejší vstřebávání do systémové cirkulace při podkožním podání. Lispro je většinou podáván v režimu bazál-bolus současně s inzulínem s prodlouženou účinností, nedoporučuje se však ve stříkačce míchat. K dispozici je přípravek *Humalog*. Dále existují premixované směsi obsahující inzulín lispro a inzulín lispro protamin suspenzi, které mají poločas účinku srovnatelné s lidským NPH inzulínem – asi 15 hodin. Jedná se o NPL – *Neutral Protamin Lispro*. Rychlý nástup účinku umožňuje aplikaci směsi těsně před jídlem.

**Inzulín aspart** [B28Asp] má na pozici 28 řetězce B nahrazen prolin negativně nabitou kyselinou asparágovou, která také umožní rychlejší vstřebávání. Účinek a použití je velmi podobný jako u inzulínu lispro. Registrován je přípravek *Novorapid*.



**Inzulín glulisin** [LysB3, GluB29] je zatím nejnovějším rychle působícím analogem, a proto není k dispozici dostatek zkušeností. Nicméně předpokládá se výraznější ochranný účinek proti apoptóze beta buněk vlivem cytokinů i mastných kyselin. [Alušík, 2004]

b) Dlouze působící analoga inzulínu

V současnosti jsou k dispozici dva typy dlouhodobě působících analog inzulínu: inzulín glargin (*Lantus*) a inzulín detemir (*Levemir*).

**Inzulín glargin** vznikne nahrazením asparaginu v poloze A21 lidského inzulínu za glycin a přidáním dvou molekul argininu do polohy B30. Těmito modifikacemi je dosažena malá rozpustnost při pH neutrálním, které odpovídá podkoží, je však úplně rozpustný při kyselé hodnotě (pH 4) injekčního roztoku. Po aplikaci do podkoží tak vzniká precipitát, z něhož jsou plynule uvolňovány hexamery, z nich dimery a posléze do oběhu malá množství inzulínu glarginu, zajišťující hladký a vyrovnaný profil koncentrace/čas s prodlouženým trváním účinku bez maxima. Tím se snižuje riziko nočních hypoglykemií, omezuje se hmotnostní přírůstek a také zlepšuje kvalita života při podávání jedenkrát za 24 hodin.

**Inzulín detemir** se od glarginu liší způsobem modifikace molekuly – acylací mastnou kyselinou (C14), a proto i mechanismem, kterým je vytvářeno depo. Po podkožní aplikaci se depo vytváří v podkoží i v oběhu tak, že se hexamery inzulínu detemir váží na albumin prostřednictvím mastné kyseliny. To vede v ustáleném stavu k přítomnosti pouze malé frakce inzulínu detemir ve volné a nenavázané formě. Výhodou detemiru ve srovnání s glarginem je rozpustnost a neutrální pH, které jsou příznivějším základem do směsí. [Alušík, 2004]

Tabulka č.8 **Inzulínové přípravky podle délky působení** [Pelikánová, 2003]

	KRÁTKÉ	INTERMEDIÁRNÍ	DLOUHÉ
<b>Začátek působení</b>	za 1/2 hod	za 1 - 2,5 hod	za 2 - 3 hod
<b>Maximální účinek</b>	za 1 - 3 hod	za 4 - 8 hod	za 10 - 18 hod
<b>Doba působení</b>	4 - 6 hod	12 - 24 hod	24 - 36 hod
	Insulin-HM R (L)	Insulin-HM NPH (L)	Ultratard HM (L)
	Actrapid HM (L)	Insulatard (L)	Humulin U (L)
	Humulin R (L)	Humulin N (L)	Lantus (A)
	Insuman Rapid (L)	Insuman Basal (L)	
	Velosulin HM (L)	Humulin L (L)	
	Insuman Infusat (L)		
	Humalog (A)		
	NovoRapid (A)		
Stabilizované směsi: Insulin-HM MIX 30, Mixtard 10 (20, 30, 40, 50), Humulin M1 (M2, M3, M4), Insuman Komb typ 15 (typ 25, typ 50)			

*Původ: L – lidský, A – inzulínový analog*

*Velosulin a Insuman Infusat jsou určeny především do inzulínových pump.*

*Humalog a NovoRapid mají nástup účinku 0-15 min, vrchol za 30-45 min, doba účinku 2-5 hod*

*Lantus nemá vrchol*

Od roku 2002 by všichni pacienti měli být převedeni na lidský inzulín o koncentraci 100 j/ml. Inzulín se má skladovat v lednici při teplotě +2-18 °C. Nesmí se nechat zmraznout ani být vystaven teplotám nad 40 °C. Tělesné teplotě může být vystaven po delší dobu, pacient ho tedy může nosit v dávkovači nebo inzulínové pumpě.

Nejrychleji se inzulín při subkutánním podání vstřebává z paže, dále z břicha, hýždí a steh. Aplikace do předloktí se nedoporučuje z důvodu nepravidelné absorpce a její závislosti na fyzické aktivitě. Inzulín se má aplikovat ve stejnou denní dobu do stejné krajiny a střídají se jen strany.

K aplikaci se používají inzulínové stříkačky pro jednotlivé použití nebo inzulínová pera k opakovanému použití (zde je výhodou snadná manipulace). [Bureš, Horáček, 2003]



### 10.1.3. Inzulinoterapie u diabetu mellitu 2.typu

V léčbě diabetu mellitu 2.typu bývá nezbytné přejít trvale na léčbu inzulinem při tzv. sekundárním selhání léčby perorálními antidiabetiky. Tehdy postupně klesá schopnost pankreatu produkovat endogenní inzulin a ani kombinovaná léčba perorálními antidiabetiky se změnami diety a životosprávy nedokáže udržet glykémii v požadovaném rozmezí. Dalším důvodem mohou být různé komplikace: stavy s hypoxií a orgánovým selháním, s kontraindikací biguanidů, mikrovaskulární komplikace vyžadující inzulinoterapii, přechodně potom při komplikacích se subkompenzací (hlavně infekčních), popřípadě při přípravě na náročnější chirurgický zákrok. [Alušík, 2004]

Při léčbě samotným inzulinem jsou dávky inzulinu potřebné k normalizaci glykemií vyšší než u diabetiků 1.typu (50-100j./den). Diabetici 2.typu nejsou většinou vzhledem k výrazné inzulinové rezistenci ohroženi hypoglykemií ani při vysokých dávkách inzulinu. Vyšší dávky inzulinu však navozují nebo akcentují hyperinzulinemii a mohou působit aterogenně. Proto je i pro diabetiky 2.typu mnohdy racionální intenzifikovaný inzulinový režim, který umožní snížení celkové dávky inzulinu. [Bureš, Horáček, 2003]

Inzulinoterapie bývá zahajována konvenční léčbou inzulinem, tj. aplikací středně dlouho působícího nebo premixovaného inzulinu pouze ve dvou nebo v jedné denní dávce. Při snaze kompenzovat diabetes mellitus co nejtěsněji a současně co nejbezpečněji, je stále častěji indikována intenzifikovaná inzulinová terapie s režimem bazál-bolus i u diabetiků 2.typu. Rychle působící humánní inzulin je někdy nahrazován rychle působícími inzulinovými analogy s výhodnějším farmakokinetickým profilem, v budoucnu se pro preprandiální podání pravděpodobně prosadí inhalačně podávaný inzulin. Častěji se také budou využívat inzulinová analoga i v bazální potřebě inzulinu místo dnes nejčastěji používaných středně dlouze působících inzulinů. [Alušík, 2004]

Může se také kombinovat inzulin s perorálními antidiabetiky. Většinou je doporučován středně nebo dlouze působící inzulin podaný před spaním a perorální antidiabetikum během dne. U pacientů se zachovanou zbytkovou sekrecí inzulinu se podává sulfonylureové antidiabetikum, u obézních pak metformin, který snižuje periferní inzulinovou rezistenci. Kombinovaná léčba je aplikována asi u 10 % pacientů



s DM 2.typu a umožňuje v některých případech snížit celkovou dávku inzulínu. [Bureš, Horáček, 2003]

#### 10.1.4. Jiné formy aplikace inzulínu

Výzkum v tomto směru probíhá již řadu let. Základním problémem je požadavek rovnoměrné resorpce z místa podání do oběhu (u rychle působících inzulínů navíc požadavek rychlé resorpce v době jídla), který je obtížně slučitelný s velikostí a vlastnostmi molekuly inzulínu. Výhodou by mělo být zlepšení kvality života u pacientů, kteří mají problémy s vpichem. [Alušík, 2004]

##### Inhalovaný inzulín

Pokud je inzulín podáván nebulizérem nebo speciálním inhalátorem jako suchý prášek, jeho absorpční profil poměrně málo kolísá. Inhalovaný inzulín má ještě rychlejší nástup účinku než rychle působící analoga, ale i při podání speciálními inhalátory se resorbuje zlomek podané dávky, přibližně desetina. Biologická dostupnost je ještě nižší. Hypoglykémie se objevují ve stejné míře jako při injekčním podání, ale přesto je inhalační podání pro pacienty pohodlnější, zlepšuje jejich kvalitu života. Kouření zvyšuje expozici inhalovanému inzulínu, proto je u kuřáků kontraindikován. Zvyšování hmotnosti je vyjádřeno, ale v menší míře než u injekční aplikace. Dalším nežádoucím účinkem je kašel po aplikaci. V budoucnu by mohl nahradit preprandiální aplikaci rychle působícího inzulínu. Nevýhodou je větší finanční náročnost. [Alušík, 2004; Dunn, Curran, 2006]

##### Další formy aplikace inzulínu

Od objevení inzulínu byly zkoušeny různé alternativy podání, např. podání bukalní, ale v porovnání s inhalací se ukazuje méně výhod: snížená dostupnost podaného inzulínu a omezená přesnost titrace podané dávky. Také nástup účinku je pomalejší. Další možnosti podání inzulínu se tedy zatím nejeví jako perspektivní. [Alušík, 2004]



Tabulka č.9 **Přehled novinek pro preprandiální podání inzulínu**  
[Alušík, 2004]

	Výhody	Nevýhody
<b>Inzulín lispro</b>	<b>Ryclá absorpce - nárůst hladin bližší fyziologickému postprandiálnímu průběhu:</b> aplikace těsně před jídlem - flexibilnější životoapráva, lepší postprandiální kontrola glykémie + nižší riziko závažné hypoglykémie	<b>Rychlejší odeznění účinku:</b> Více denních dávek, při selhání inzulínové pumpy - ketoacidóza rychleji <b>Jiná molekula:</b> Nejistá teratogenita, náročnější výroba + nízká resorpce = vyšší cena
<b>Inzulín aspart</b>		
<b>Inhalovaný inzulín</b>	<b>Ještě rychlejší, téměř okamžitý nástup účinku,</b> flexibilní životospráva s aplikací inzulínu bezprostředně před jídlem, podání bez opakovaných vpichů, nižší přírůstky hmotnosti	<b>Resorpce zlomku podané látky - kolísání resorbovaného množství inzulínu,</b> daleko vyšší celkově podávaná množství inzulínu, méně přesné dávkování než s.c., vyšší cena (speciální forma + desetkrát vyšší spotřeba)

s.c. – subkutánní podání

## 10.2. Perorální antidiabetika (PAD)

Perorální antidiabetika jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem, které jsou podávány v perorální formě. Jsou indikována u nemocných s diabetem 2. typu, u nichž režimová opatření ke kompenzaci diabetu nestačí. Nejsou však schopna nahradit účinek inzulínu, pouze jej zlepšují, a to různými mechanismy. Podle nich můžeme PAD rozdělit:

A. **Sekretagoga:** stimulují sekreci endogenního inzulínu z B-buněk pankreatu.

- 1) Sulfonylureová sekretagoga – deriváty sulfonylurey, novější preparáty jsou podávány 1x denně.
- 2) Nesulfonylureová sekretagoga – chemicky odlišná skupina, pro současné zástupce je typický krátkodobý účinek, podávají se preprandiálně.

B. **Léky snižující periferní inzulínovou rezistenci:** snižují inzulínovou rezistenci tam, kde je přítomna, tj. zlepšují účinek inzulínu endogenního (i exogenního) v periferních tkáních.





- 1) Biguanidy: v současnosti zastoupené na trhu metforminem.
- 2) Thiazolidindiony: váží se na jiném místě než biguanidy a snižují inzulínovou rezistenci odlišným intracelulárním mechanismem.

C. **Léky inhibující střevní trávicí enzymy**: dělí se na dvě skupiny podle enzymu, který je inhibován. Nežádoucím účinkem je střevní dyspepsie. Patří mezi léky druhé volby.

- 1) Inhibitory střevních glukosidáz, resp.  $\alpha$ -glukosidázy: u nás dostupná *akarbóza*, v jiných zemích ještě *miglitol*.
- 2) Inhibitor lipázy, *orlistat*, je řazen mezi antiobezitika, byl však prokázán významný hypoglykemizující účinek, který je při dodržování diety srovnatelný s perorálními antidiabetiky a který pravděpodobně souvisí se snížením inzulínové rezistence při úspěšné redukci hmotnosti.

D. **Jiné léky s hypoglykemizujícím účinkem**:

- 1) Centrálně působící antiobezitika: Hypoglykemizující účinek byl prokázán i pro *sibutramin*, který je dalším novým v současnosti dostupným antiobezitikem.
- 2) Perspektivní nové lékové skupiny:
  - a) Inkretiny: *exenatid*, inhibitory DPP IV
  - b) Léky centrálně působící na kanabinoidní receptory: *rimonabant* [Alušík, 2004]



Tabulka č.10 **Perorální antidiabetika** [Pelikánová, 2003]

Skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování
Biguanidy	metformin	2x 850 mg
Thiazolidindiony	rosiglitazon	1x 2 - 4 mg
	pioglitazon	1x 15 - 30 mg
Inhibitory alfa-glukosidázy	akarbóza	2 - 3x 100 mg
Deriváty sulfonylurey	glibenklamid	2x 5 mg
	glipizid	3x 5 mg
	gliklazid	3x 80 mg
	glikvidon	3x 30 mg
	glimepirid	1x 3 - 4 mg
	gliklazid MR	1x30 - 120 mg
Meglitinidy	repaglinid	3x 1 - 2 mg
	nateglinid	3x 60 - 120 mg

### 10.2.1. Sekretagoga

Sekretagoga se váží na receptor na povrchu B-buňky pankreatu a tím snižují práh pro podněty způsobující sekreci inzulínu, především glukózu. U různých sekretagog je mechanismus účinku obdobný, odlišnosti jsou především ve vazbě na receptor a ve farmakokinetice. [Alušík, 2004]

#### 10.2.1.1 Deriváty sulfonylurey

První hypoglykemizující látky byly objeveny ve 40.letech minulého století. Byly to deriváty sulfonamidů. Teprve po několika desetiletích se zjistilo, že hypoglykemizující účinek není striktně vázán na sulfonylureovou skupinu a byly vyvinuty další preparáty, označované koncovkou –glinidy. [Alušík, 2004]

Deriváty sulfonylurey snižují glykémii na lačno i po jídle, což je důsledek zvýšené sekrece inzulínu a potlačení tvorby glukózy v periferních tkáních. Nezbytná je však dostatečná vlastní sekrece inzulínu. Jsou to slabé kyseliny s malým distribučním prostorem (v plazmě se váží na albumin) a nízkou clearance. Liší se rychlostí absorpce z trávicího ústrojí, dobou účinku a poločasem vylučování. Účinkují přímo na B-buňky a pravděpodobně i na periferní tkáň. V pankreatu se deriváty sulfonylurey váží na



sulfonylureové receptory na povrchu B-buněk. Po navázání na receptor se uzavírají kaliové kanály, závislé na ATP. Dochází k depolarizaci membrány a do buňky vstupují kalciovými kanály kalciové ionty. Zvýšení intracelulární koncentrace kalcia spouští kaskádu uvolňování inzulínu do krve.

Mimopankreatický účinek spočívá pravděpodobně ve stimulaci inzulíndependentního transportu glukózy ve svalech a tukové tkáni, translokaci glukózových transportérů, zvýšení aktivity glykogensyntetázy a podpoře lipogeneze v játrech.

Sulfonylureová antidiabetika zvyšují vyplavování již vytvořeného inzulínu, ale neovlivňují biosyntézu proinzulínu. Při dlouhodobém podávání může dojít ke snížení počtu sulfonylureových receptorů na B-buňkách a tím ke snížení účinku těchto léků. [Bureš, Horáček, 2003]

Základní indikace: léčba DM 2.typu u neobézních pacientů při selhání režimových opatření.

Kombinace: se skupinami s odlišným mechanismem účinku nebo s inzulínem.

Komplikace: Riziko hypoglykémie (u glimepiridu a gliklazidu nižší než u glibenklamidu) a váhového přírůstku, obojí závislé na dávce a životosprávě.

Kontraindikace: DM 1.typu, dekompenzace DM, akutní stavy, těžká jaterní nebo renální insuficience, alergie na sulfonylureu, gravidita, laktace, děti. [Alušík, 2004]

Nežádoucí účinky: setkáváme se s nimi zřídka (do 3 % léčených) a projevují se do dvou měsíců po zahájení léčby. Jsou to: kožní projevy, gastrointestinální nesnášenlivost, poruchy krvetvorby, granulomatózní hepatitida, cholestáza, retence vody, vazomotorické projevy (tachykardie, bolesti hlavy). Pacienti mohou přibírat na váze. Hypoglykémie se vyskytuje málo, ale je prolongovanější a nebezpečnější než po inzulínu. [Bureš, Horáček, 2003]

Asi u 20-30 % diabetiků jsou v prvních dvou až třech týdnech léčby deriváty sulfonamidů neúčinné. Jedná se o primární selhání a příčinou bývá nedodržení léčebného režimu, někdy také nesprávná indikace lékařem. Skutečné primární selhání se týká asi 2-4 % pacientů. U 20-30 % diabetiků po půl roce a u 10-50 % diabetiků po 5-10 letech léčby se však účinek sníží nebo vymizí a zde se jedná o sekundární selhání. Je způsobeno ztrátou citlivosti B-buněk na stimulaci 1.fáze sekrece inzulínu, ovšem jen u



poloviny pacientů. Někdy vzniká v důsledku interkurentního onemocnění nebo po přidání léku s diabetogenním účinkem. U ostatních pacientů jde o nepravé selhání způsobené nedodržením léčebného režimu. [Bureš, Horáček, 2003]

**Sulfonylureové deriváty 1.generace:** Dnes se u nás již nepoužívají. Patří sem *tolbutamid*, který je nedostupný od roku 1998 a *chlorpropamid* se nepoužívá řadu let z důvodu hepatotoxicity.

**Sulfonylureové deriváty 2.generace:** Prvním preparátem této generace byl *glibenklamid* (*Glucobene, Maninil*), který je zcela metabolizován a hypoglykemizující účinek mají i jeho hydroxylované metabolity, absorpce je dlouhodobá a vylučování pomalé. Má největší riziko hypoglykémie u starších diabetiků, kteří mají nižší příjem potravy, onemocnění ledvin nebo jater, kardiovaskulární onemocnění nebo užívají léky zvyšující účinek sulfonylureových antidiabetik, viz tabulka. [Bureš, Horáček, 2003]

*Tabulka č.11 Léky, které zvyšují účinek sulfonylureových antidiabetik*  
[Bureš, Horáček, 2003]

Vytěsnění sulfonylureového antidiabetika z vazby na albumin	Inhibice metabolismu sulfonylureového antidiabetika
salicyláty nesteroidní antirevmatika sulfonamidy fibráty	blokátory H <sub>2</sub> -receptorů antikoagulancia alkohol sulfonamidy
<b>Snižování vylučování sulfonylureového antidiabetika ledvinami</b>	inhibitory MAO
léky ze skupiny 1 (salicyláty, NSAFA, sulfonamidy, fibráty) alopurinol	<b>Antagonisté kontraregulačních hormonů</b> beta-blokátory

*NSAF – nesteroidní antiflogistika, MAO - monoaminoxidasa*

*Gliklazid* (*Diaprel, Diaprel MR* s řízeným uvolňováním, *Glicirex*) má minimalizovány nežádoucí účinky na myokard, výraznější zvýšení inzulínové odpovědi postprandiálně a tím minimalizaci rizika hypoglykémie, navíc má pravděpodobně schopnost snižovat zvýšenou adhezivitu a agregaci trombocytů. [Alušík, 2004]

*Glipizid* (*Minidiab, Antidiab*) se vyznačuje krátkým poločasem s nižším rizikem hypoglykemií.



*Glikvidon (Glurenorm)* je výhodné použít u diabetiků s poruchou funkce ledvin, protože je vylučován hlavně žlučovými cestami.

*Glimepirid* (Amaryl a další) má rychlejší a ve srovnání s glibenklamidem i silnější účinek. Jeho vazba na buňky myokardu je slabší, a proto je u pacientů se srdečními chorobami bezpečnější. [Bureš, Horáček, 2003]

**Tabulka č.12 Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti sulfonylureových antidiabetik používaných v ČR**

[Bureš, Horáček, 2003]

Preparát	Maximální plazmatická koncentrace	Poločas (h)	Trvání účinku (h)	Metabolity	Vylučování
Glibenklamid	4	10	20 - 24	slabě aktivní	50 % močí 50 % stolicí
Glipizid	2 - 3	2 - 4	15 - 24	inaktivní	80 % močí 20 % stolicí
Gliklazid	3 - 5	6 - 12	17 - 24	inaktivní	70 % močí 30 % stolicí
Glikvidon	2 - 4	4 - 5	24	slabě aktivní	40 % močí 60 % stolicí
Glimepirid	2,5	5,8	24		60 % močí 40 % stolicí



*Tabulka č.13* **Přehled a základní vlastnosti nejdůležitějších derivátů sulfonylurey [Anděl, 2001]**

Látka	Firemní názvy	Dávka	Farmakokinetické poznámky
tolbutamid	Dirastan	0,5 - 1 g denně	vylučován ledvinami
glibenklamid	Maninil, Glucobene	počáteční 3,5 - 5 mg, max. 15 mg denně	poločas 20 h, vylučován z 50 % ledvinami, z 50 % játry
glipizid	Minidiab	2,5 - 15 mg denně	rychle působící, poločas 1 - 5 h
gliklazid	Diaprel	80 - 320 mg denně	rychle působící, krátký poločas (6 - 12 h), rychlá absorpce, vylučován převážně ledvinami
gliquidon	Glurenorm	30 - 120 mg denně	vázán na plazmatické bílkoviny, vylučován převážně žlučí, možno užít při mírné CHRI, poločas 24 h
glimepirid	Amaryl	1 - 6 mg 1x denně, počáteční dávka 1 mg u renální insuficience	poločas 5,8 h, maximální plazm.konc.za 2,5 h, vylučován z 60 % ledvinami, z 40 % játry

Při rozhodování o nejvhodnějším sulfonylureovém antidiabetiku pro konkrétního pacienta se zvažuje řada faktorů. Léky s krátkým poločasem jsou vhodná převážně u postprandiálního zvýšení glykemií. Deriváty s dlouhým poločasem se použijí u hyperglykémie trvající celých 24 hodin. Léčbu je vhodné zahájit méně účinným derivátem s kratším poločasem, dávku postupně zvyšovat a při neúspěchu vyměnit preparát. U většiny pacientů stačí jedna denní dávka, dvě dávky se užijí u léků s kratším poločasem a u pacientů se sklony k hypoglykemiím během dopoledne. [Bureš, Horáček, 2003]



### 10.2.1.2 Nesulfonylureová sekretagoga

První lék z této skupiny byl u nás zaregistrovaný teprve koncem 90.let a byl to *repaglinid* (*Novonorm*) – derivát meglitinidu. Poté byl zaregistrován i *nateglinid* (*Starlix*) – derivát D-fenylalaninu. [Alušík, 2004]

Glinidy se po požití rychle vstřebávají ze zažívacího traktu a plazmatická hladina dosahuje maxima do 60 minut po požití. Váží se na specifické receptory B-buněk, dojde k uzavření kaliových kanálů senzitivních na ATP. Poté dojde k depolarizaci buněčné membrány, důsledkem je influx vápníkových iontů, který vede k uvolnění inzulínu. Poločas účinku glinidů je velmi krátký (cca 30 min); krátká je i doba vazby na receptor, čímž je pozitivně ovlivněna refrakterní fáze B-buněk. Z organismu je látka vyloučena za 4-6 hodin. [Kvapil, Perušičová, 2006]

*Repaglinid* se ve více než 98 % váže na plazmatické bílkoviny, je téměř úplně metabolizován a jeho metabolity nemají klinicky významný hypoglykemizující účinek. Spolu se svými metabolity je vylučován primárně žlučí.

*Nateglinid* je intenzivně metabolizován, účinnost hlavních metabolitů je asi 5-6krát nižší než nateglinidu. Vylučován je z 83 % močí a asi z 10 % stolicí.

Při monoterapii glinidy je dosahováno zlepšení glykovaného hemoglobinu v průměru o 1,0-1,6 % absolutních hodnot. [Kvapil, Perušičová, 2006]

**Základní indikace:** lék druhé volby, při vysokých postprandiálních hyperglykemiích (nad 9 mmol/l), uspokojivých bazálních glykemiích (pod 7 mmol/l).

**Kombinace:** metformin, thiazolidindiony, popř. s bazální dávkou inzulínu.

**Nežádoucí účinky:** mírné (hypoglykémie, zvýšení jaterních enzymů).

**Kontraindikace:** obdobné jako u jiných sekretagog. Navíc existuje závažná interakce repaglinidu s gemfibrozilem a itrakonazolem. Alergie není zkřížená s deriváty sulfonylurey. [Alušík, 2004]



## 10.2.2. Léky snižující periferní inzulínovou rezistenci

### 10.2.2.1 Biguanidy

Biguanidy neovlivňují sekreci inzulínu, ale snižují hyperinzulinémii u obézních diabetiků 2. typu i u nediabetiků. Snižují inzulínovou rezistenci v periferních tkáních, jejich účinek je antihyperglykemický. Hypoglykémii nevyvolávají. První derivát guanidinu byl získán už před osmdesáti lety, kvůli hepatotoxicitě však byla výroba přerušena. Další biguanid – *fenformin* – byl zakázán v některých zemích vzhledem k zvýšenému výskytu laktacidózy. U nás byl řadu let používán jediný biguanid *buformin*, u nějž bylo riziko, ale i účinek, menší než u fenforminu. V současné době je celosvětově používán *metformin*.

Metformin má nejsilnější antihyperglykemický efekt a zároveň je u něj minimální riziko laktátové acidózy. Mechanismus účinku není zcela jasný, pravděpodobně se kombinuje několik mechanismů. Hlavním je snížení výdeje glukózy z jater (potlačuje vystupňovanou glukoneogenezi v játrech). Mění funkce biologických membrán, zlepšuje utilizaci glukózy na periférii, snižuje glykémii nalačno i po jídle. Má anorektický účinek, který je výhodný při snižování hmotnosti. Snižuje hladiny lipidů, hlavně triacylglycerolů. Snížení hyperinzulinémie způsobí pokles hladin volných mastných kyselin a inzulínové rezistence. Metformin snižuje absorpci glukózy, vápníku a aminokyselin ve střevě a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Absorpce metforminu probíhá v trávicím ústrojí a je neúplná, maximální koncentrace v plazmě je dosaženo 2 h po podání. Vylučuje se v nezměněném stavu močí.

Hlavní indikací metforminu je diabetes 2. typu s obezitou a hyperinzulinémií, kde je lékem první volby. Léčba se zahajuje nejnižší dávkou a postupně se zvyšuje, udržovací dávka je 1000-2500 mg/den, maximální 3000 mg. Obvykle se užívá 2-3krát denně před jídlem. V případě neúspěšnosti léčby během tří až šesti měsíců je možno kombinovat metformin se sulfonylureovým antidiabetikem. Není striktně kontraindikován u DM 1. typu, lze ho použít ke snížení inzulínové rezistence tam, kde je předpokládána. Další indikací metforminu je syndrom polycystických ovarií, kde může u většiny žen obnovit ovulační menstruaci po několika měsících léčby.

Asi 5-10 % léčených si stěžuje na nechutenství, nauzeu, zvracení, průjemy. Potom je vhodné dávku dočasně snížit a většinou dojde k vymizení těchto nežádoucích účinků.





Dlouhodobé podávání může vést k malabsorpci vitamínu B12. Nejzávažnější komplikací je však laktátová acidóza a laktacidotické kóma. Příznaky laktátové acidózy jsou nespecifické a rozvíjejí se nenápadně. Jedná se o slabost, myalgie, dušnost, postupně se rozvíjí hypotenze, může být hypotermie, křeče, bradykardie. I když je jejich výskyt u metforminu nízký, je třeba dodržovat kontraindikace a doporučené dávkování léků. Riziko laktátové acidózy stoupá u pacientů se sníženou glomerulární filtrací a oběhovým selháváním. Léčba metforminem musí být přerušena při stavech, které mohou být provázeny hypoxií. Kontraindikací je také alergie, gravidita a laktace. [Bureš, Horáček, 2003; Alušík, 2004]

#### **10.2.2.2 Thiazolidindiony**

Léky této skupiny se váží na jaderné receptory PPAR $\gamma$ , které aktivují. PPAR $\gamma$  (peroxizomovými proliferátory aktivované receptory) patří do skupiny nukleárních receptorů PPAR, které fungují jako transkripční faktory pro transkripci klíčových proteinů v metabolismu lipidů a sacharidů. Thiazolidindiony snižují inzulinorezistenci především v periferních tkáních, to znamená v tukové tkáni, kosterních svalech a játrech. Také dochází k významnému snížení volných mastných kyselin. Na základě experimentálních údajů bývají thiazolidindiony považovány za kardioprotektivní. Jedná se o hypoglykemizující účinek u diabetiků, zlepšení aterogenních malých denzních LDL, hypertenze, markerů zánětu, endoteliální dysfunkce, prokoagulačního stavu nebo poinfarktové dysfunkce. [Alušík, 2004]

Tyto předpoklady však zatím nebyly v provedených studiích potvrzeny. [Richter et al., 2006]

Srovnání metabolických účinků rosiglitazonu a pioglitazonu: Oba glitazony snižují glykovaný hemoglobin stejně účinně (o 1 %), rozdílné jsou však účinky na lipidové spektrum. Rosiglitazon nemá vliv na triglyceridy, mírně zvyšuje LDL-cholesterol (o 0,2 mmol/l), celkový cholesterol i HDL-cholesterol. Pioglitazon snižuje triglyceridy (o 0,6 mmol/l), na LDL-cholesterol nemá vliv, HDL-cholesterol zvyšuje, a to o něco výrazněji než rosiglitazon. Zatím však není zhodnocen klinický rozdíl obou látek z hlediska KV chorob.



Porovnání thiazolidindionů s metforminem: Pioglitazon v kombinaci s deriváty sulfonylurey shodně s metforminem zlepšuje parametry glukoregulace (HbA1c, lačnou glykémii i inzulinémií), ale odlišně působil na lipémii (působí významně lépe na triglyceridy, které snižuje a HDL-cholesterol, který mírně zvyšuje, mírně zvyšuje také LDL-cholesterol), pioglitazon významně snižuje i mikroalbuminurii. Rosiglitazon působí podobně, i když méně výrazně na triglyceridemií. [Alušík, 2004]

Základní indikace: Léky 2.volby při předpokládané inzulinorezistenci do kombinace s derivátem sulfonylurey při nesnášenlivosti metforminu. Lze použít i do kombinace s metforminem. Pojišťovnou nejsou doporučeny k monoterapii, přestože by podle studie TRIPOD mohly mít význam v prevenci DM 2.typu.

K nežádoucím účinkům patří retence tekutin a srdeční selhání, hepatopatie (v roce 1997 byl stažen troglitazon pro letální případy hepatopatie), během prvního roku léčby je třeba monitorovat jaterní testy. Může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti, hlavně v kombinaci se sulfonylureou, nebo anémií. U starších žen můžou thiazolidindiony způsobit ztrátu kostní hmoty, to je však třeba potvrdit v dalších studiích.

Kontraindikací je srdeční selhání, hepatopatie, těžká renální insuficience, alergie, gravidita a laktace.

Rosiglitazon (*Avandia*) se užívá obvykle v dávce 4 mg denně, po 8 týdnech lze zvýšit na maximálně 8 mg denně. Kombinovat lze s metforminem i deriváty sulfonylurey, nedoporučuje se však kombinace s inzulínem (retence tekutin) ani s nesteroidními antirevmatiky.

Obvyklá dávka pioglitazonu (*Actos*) je 15-30 mg 1xdenně, nezávisle na jídle. Kontraindikací není porucha funkce ledvin, ale pioglitazon se nedoporučuje u dialyzovaných pacientů, protože bezpečnost nebyla ověřena. [Alušík, 2004; Schwartz et al, 2006]

Ve fázi experimentálního výzkumu je *ragaglitazar*, který působí současně jako aktivátor PPAR alfa i gama receptorů, tzn. že má současně hypoglykemizující i hypolipidemické účinky.

Další látkou je agonista PPAR delta (resp.beta/delta) receptorů (GW501516), který podle předběžných výzkumů může zvyšovat katabolismus mastných kyselin, energetický výdej ve svalech a příznivě působit na transport cholesterolu. Zároveň však



u hlodavců byly nalezeny proliferační účinky nevylučující možnost zvýšeného rizika karcinomu tračníku, prsu a prostaty. [Alušík, 2004]

### 10.2.3. Léky inhibující střevní trávicí enzymy

#### 10.2.3.1 Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy

$\alpha$ -glukosidázy jsou enzymy v kartáčovém lemu buněk tenkého střeva. Dokončují trávení polysacharidů, hydrolyzují disacharidy a oligosacharidy, a tím dochází k postprandiálnímu zvýšení glykémie. Polytetrasacharid *akarbóza* (*Glucobay*) se váže reverzibilně na dobu několika minut zejména na glukozamylázu, dextrinázu a maltázu a brání tak jejich aktivitě. Sacharidy jsou štěpeny a vstřebávány pomaleji, a tím je sníženo maximum postprandiální glykémie. Resorpce monosacharidů tím není ovlivněna. Akarbóza se vstřebává jen v nepatrném množství, z 80 % se vylučuje stolicí, z 20 % močí. Akarbóza je antihyperglykemizující lék, snižuje postprandiální glykémii a triacylglycerolémii a nevyvolává hypoglykémii. Hlavní indikací jsou obézní diabetici s mírně zvýšenou glykemií nalačno a výraznou postprandiální hyperglykemií. Častým nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže, které jsou způsobeny tím, že se do tlustého střeva dostávají disacharidy. Nadýmání, zvýšená flatulence a průjemy jsou výraznější na začátku léčby a poté se zmírňují. Pomůže také snížení množství přijatých sacharidů ve stravě, což se dá využít při navození a udržení redukční diety u obézních diabetiků. Akarbózu však nelze podávat u gastrointestinálních chorob s průjemy a u diabetické autonomní neuropatie, která postihuje trávicí ústrojí. Dalšími kontraindikacemi jsou hepatopatie, alergie, gravidita a laktace. Užívá se většinou před jídlem, obvykle v dávce 100 mg 3x denně. Léčbu zahajujeme minimálními dávkami pro omezení výskytu nežádoucích účinků. Lze ji užívat v monoterapii, kombinaci se sulfonylureovým antidiabetikem nebo s inzulinem. Kombinace s metforminem není vhodná, protože akarbóza ovlivňuje jeho farmakokinetiku a zvyšuje nežádoucí gastrointestinální účinky. Dalším inhibitorem  $\alpha$ -glukosidáz je *miglitol*. Vyvolává méně gastrointestinálních nežádoucích účinků, vstřebává se v jejunu, pouze malá část přechází do ilea a tlustého střeva. V ČR však není zatím k dispozici. [Bureš, Horáček, 2003, Alušík, 2004]



### 10.2.3.2 Inhibitor lipázy

*Orlistat* (*Xenical*) působí jako silný specifický inhibitor lipáz v trávicím traktu (cca 50-90 % inhibice). Část triglyceridů zůstává nerozštěpena a nevstřebává se. Inhibicí aktivity lipáz je dosaženo snížení absorpce tuků o přibližně 30 % - neabsorbované tuky jsou vyloučeny stolicí.

Základní indikací je redukce hmotnosti u obézních pacientů ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ , nebo při přítomnosti závažných rizikových faktorů i při  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ ). Doporučená dávka je 120 mg 3x denně ke každému hlavnímu jídlu v kombinaci s mírně nízkokalorickou dietou. Nedoporučuje se užívat s akarbózou nebo s anorektiky a nutné je upravit dávky warfarinu a cyklosporinu. Orlistat se nevstřebává, takže nežádoucí účinky jsou omezeny na trávicí trakt. Jedná se o dyspepsii, a to hlavně při nedodržení diety s maximálně 30 % obsahu tuku. Mírně snížené vstřebávání vitamínů A, D, E, K a beta karotenu většinou nevede k poklesu hladin vitamínů pod normální hodnoty. Lze doplnit vitamíny podáním vitamínových přípravků nejméně 2 hodiny po podání orlistatu. Kontraindikací je chronický malabsorpční syndrom, cholestáza, alergie, gravidita, laktace, není vhodný pro děti.

Orlistat lze kombinovat především s metforminem, který je u obézních diabetiků 2.typu lékem volby. Dosáhne se tak výraznější redukce hmotnosti a navíc se zlepší glykémie nalačno i glykovaný hemoglobin, mírný příznivý účinek byl pozorován i na celkový a LDL-cholesterol. Nežádoucí účinky této kombinace jsou hlavně gastrointestinální. [Alušík, 2004]

## 10.2.4. Jiné léky s hypoglykemizujícím účinkem

### 10.2.4.1 Centrálně působící antiobezitika

Do této skupiny se řadí *sibutramin* (*Meridia*). Působí prostřednictvím svých aminových metabolitů jako inhibitor zpětné absorpce monoaminů, především



serotoninu a noradrenalinu v CNS. Na snížení hmotnosti se podílí kombinace účinku anorektického (serotoninergní účinek) a termogenního (adrenergní účinek).

Základní indikace je stejná jako u orlistatu. Součástí léčby by měla být i další opatření včetně edukace pod dohledem lékaře. Užívá se zpočátku 10 mg 1x denně ráno. Během měsíce je vyhodnocena účinnost a tolerance léku, dávka se může zvyšovat až na 15 mg 1x denně (při úbytku hmotnosti menším než 2 kg/měsíc). Pacienti, kteří neodpovídají přiměřeně ani na tuto dávku, by měli s užíváním sibutraminu skončit. Podle současných doporučení by léčba měla probíhat maximálně jeden rok. Po přiměřeně dlouhém přerušení může být léčba pod dohledem lékaře zopakována. Kombinace s jinými antiobezitiky se nedoporučují. K nežádoucím účinkům patří zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence, při naměřeném TK 145/90 mm Hg ve druhém měření po sobě je nutné léčbu ukončit.

Interakce: 1. Nepodávat s léky prodlužujícími QT interval, především: antiarytmika zejména tříd IA, III (chinidin, flekainid, mexiletin, propafenon, amiodaron, sotalol), antihistaminika (astemizol, terfenadin), cisaprid, neuroleptika (pimozid, sertindol), TCA. Minerálové poruchy přispívající k prodloužení QT: hypokalémie, hypomagnezémie.

2. Změna metabolismu při podání CYP3A4 inhibitorů: ketokonazol, erytromycin, troleandomycin a cyklosporin.

3. Serotoninový syndrom, může se objevit při současném podání léků zvyšujících hladinu serotoninu v krvi – antidepressiva ze skupiny SSRI, antimigrenika (sumatriptan, dihydroergotamin), i při kombinaci s opiáty (např. pentazocin, pethidin, fentanyl, antitusikum dextrometorfan).

Kontraindikace: alergie, gravidita, laktace, užívání u dětí a adolescentů, dále:

Psychiatrické: anorexie, bulimie, psychiatrické onemocnění, léčba inhibitory monoaminoxidázy i jinými antidepressivy, antipsychotiky, farmakoterapie poruch spánku. Drogová, léková nebo alkoholová závislost.

Oběhové: nedostatečně korigovaná hypertenze, iktus, ICHS, městnavé srdeční selhání, tranzitorní ischemická ataka (TIA), glaukom, tachykardie, hypertyreóza, feochromocytom.

Těžké poškození jater nebo ledvin, benigní hyperplazie prostaty s retencí moči.

[Alušík, 2004]



#### 10.2.4.2 Perspektivní nové lékové skupiny

##### a) Inkretiny: 1. GLP-1 a jeho analoga

K inkretinům se řadí glukagon-like peptid 1 (GLP-1), který má komplexní účinek na udržení glukóзовé homeostázy. Zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost B-buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl také prokázán příznivý efekt na proliferaci B-buněk a snižuje chuť k jídlu. Svým komplexním účinkem ovlivňuje více glykémii postprandiální než lačnou. Jeho nevýhodou pro použití je velmi krátký poločas účinku (minuty). Vhodnou úpravou molekuly GLP-1 dosáhneme prodloužení účinku. Pro použití v USA je již registrován *exenatid*. Aplikuje se subkutánně v dávce od 2,5 do 10 µg 1-2x denně. [Kvapil, Perušičová, 2006]

Jedná se o syntetický exendin 4 (peptid o 39 aminokyselinách izolovaný z jedu ještěřky *Heloderma horridum*). Exendiny jsou schopné stimulovat sekreci inzulínu při stoupající glykémii, působí proti apoptóze B-buněk a zpomalují vyprazdňování žaludku, aby zpomalily vstup požitých cukrů do oběhu.

Klinické účinky exenatidu v kombinaci s metforminem a deriváty sulfonylurey: U diabetiků nedostatečně kompenzovaných metforminem bylo po přidání exenatidu dosaženo poklesu HbA1c téměř o 1 % (úměrně dávce v porovnání s placebem) a poklesu hmotnosti o téměř 3 kg (úměrně dávce). Navíc bylo prokázáno zlepšení sekreční funkce B-buněk, aniž by došlo k závažné hypoglykémii. Po přidání exenatidu do trojkombinace (k metforminu a derivátu sulfonylurey) bylo dosaženo podobného poklesu HbA1c v závislosti na dávce, ale byl zde méně výrazný pokles hmotnosti i častější hypoglykémie. [Alušík, 2004]

Častým nežádoucím účinkem je nauzea. [Kvapil, Perušičová, 2006]

##### 2. Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (DPP IV)

Dipeptidylpeptidáza IV je aminopeptidáza, jejímž přirozeným substrátem jsou chemokiny, cytokiny, endorfiny, hormony (GLP-1, GIP – gastrointestinální peptid),



vazoaktivní peptid (VIP), somatostatin, neuropeptid Y. Bylo prokázáno, že aktivita DPP IV je zvýšená u obézních jedinců a pokusná zvířata bez DPP IV jsou štíhlá. Dalším krokem byla úvaha o efektu inhibitorů DPP IV, které mají vliv na katabolismus GLP-1 a GIP s ovlivněním degradace dalších hormonů, substrátů DPP IV. Inhibitory DPP IV tedy prodlužují biologický poločas organismu vlastních látek tím, že inhibují jejich degradaci. Vyvíjené látky se liší reverzibilitou vazby, délkou a stabilitou účinku. Složitě je zejména prověřování nežádoucích účinků, které se projeví při ovlivnění metabolismu ostatních hormonů. Nicméně se zdá, že kromě GLP-1 a GIP jsou všechny ostatní substráty DPP IV degradovány ještě jinými enzymatickými systémy.

Účinky DPP IV: snížení glykémie zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu, schopnost znovu nastavit normální citlivost B-buněk ostrůvků, a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece. Po podání inhibitorů DPP IV dochází také ke snížení hladiny glukagonu a tím snížení produkce glukózy v játrech.

Lze předpokládat, že pro léčbu budou indikovány zejména osoby v první fázi vývoje diabetu 2. typu.

Limitace těchto léčebných postupů je v tom, že analoga GLP-1 je nutno aplikovat parenterálně a jejich podání je provázeno vysokým počtem nežádoucích účinků (nevolnost). Plnohodnotný účinek inhibitorů DPP IV je zase vázán na přítomnost dostatečné sekrece vlastního GLP-1. Přesto se jedná o velmi nadějný směr výzkumu léčby DM 2. typu. [Kvapil, Perušičová, 2006]

#### **b) Léky centrálně působící na kanabinoidní receptory: rimonabant**

Rimonabant je selektivní antagonist kanabinoidního receptoru typu 1 (CB1). Neurony s těmito receptory jsou zapojeny do kontroly mozkových procesů pro odměňování a pro vnější stimulaci povzbuzující k ukvapenému hledání potravy. Rimonabant v experimentech snižoval chuť k jídlu, zlepšoval rizikové faktory aterosklerózy a současně snižoval sklon k návyku na některé drogy (cigarety). V USA je registrován k léčbě obezity a odvykání kouření. Nežádoucí účinky byly mírné a přechodné, nejčastěji nauzea a nevolnost. TK, tepová frekvence ani QT interval nebyly výrazně ovlivněny. [Alušík, 2004]



Další možnosti vývoje PAD jsou například selektivní inhibice fosfodiesterázy 3B, která je relativně specifická pro pankreas a jejíž inhibice zvyšuje glukózou indukovanou sekreci inzulínu.

Také byly odhaleny další intracelulární mediátory spolupodílející se na sekreci inzulínu B-buňkou, k nejperspektivnějším patří *epac*, který může mít důležitou roli v regulaci propojení mezi stimulací B-buňky (zejména účinkem GLP-1) a sekrecí inzulínu. Výhodné by tedy mohly být látky aktivující *epac* přímým a selektivním způsobem, nikoliv nepřímo prostřednictvím působení GLP-1 nebo jeho analog. [Alušík, 2004]

Amylín je neurohormon, který je kosecernován s inzulínem z B-buněk. Snižuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu, a tím i příjem potravy. Tím snižuje glykovaný hemoglobin a postprandiální glykémii. Syntetický analog amylínu *pramlintid* je FDA schválen k aplikaci s bolusovým inzulínem k jídlu, doporučeno je přitom snížení dávky inzulínu o 50 % z důvodu zvýšeného rizika hypoglykémie. Nejčastějším nežádoucím účinkem je nevolnost, která limituje jeho širší využití. [Kvapil, Perušičová, 2006]

### 10.3. Kombinace perorálních antidiabetik

U obézních pacientů s DM 2. typu je někdy třeba kombinovat několik PAD. Základem těchto kombinací bývá metformin, nejčastěji se sekretagogem. Používají se však i další skupiny PAD. V řadě studií byl prokázán aditivní, statisticky významný účinek na další snížení HbA1c u kombinované terapie ve srovnání s monoterapií. U obézních diabetiků preferujeme v první volbě lék snižující inzulínorezistenci, tzn. metformin, jelikož thiazolidindiony se mají podávat v kombinaci, někdy lze použít i antiobezitikum. Výhodnější bývá obvykle kombinace PAD než maximální dávka léku v monoterapii. Přitom je vždy nutné dodržovat kontraindikace jednotlivých léků, hlavně nefropatie, hepatopatie a srdeční selhání. Týkají se totiž více typů PAD, a přitom jsou v praxi poměrně časté. Další kontraindikací je gravidita, laktace, alergie na daný lék, většinou není ověřeno podávání antidiabetik u dětí a mladistvých. Pacient má být opakovaně edukován, a to v oblasti farmakoterapie, ale i životosprávy a dalších opatření. V posledních deseti letech je obecným trendem vyvíjet léky s dlouhodobým





účinkem, podávané jednou denně, které substituují nebo stimulují bazální sekreci inzulínu, a dále léky působící rychle, ale krátkodobě substituující nebo stimulující postprandiální sekreci inzulínu. Při výběru druhého léku se zpravidla dává přednost léku s jiným mechanismem účinku. [Alušík, 2004]

#### **10.4. Kombinace perorálních antidiabetik s inzulínem**

Dříve častá kombinace sekretagog s inzulínem ustupuje do pozadí, pro obézní diabetiky 2.typu bývá výhodné kombinovat inzulinoterapii s metforminem (snižuje inzulinorezistenci, a tím spotřebu inzulínu). Kombinace inzulínu s thiazolidindiony byla ve studiích také účinná, ale častěji se vyskytovalo srdeční selhání. Pro praxi se zatím nedoporučuje, je nutno upřesnit rizika a výhody podávání u pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Kombinace inhibitorů  $\alpha$ -glukosidázy nebo antiobezitik s inzulínem je zatím méně častá, lze však očekávat přínos této kombinace na snížení prandiální i celkové potřeby inzulínu, a to hlavně tam, kde je dodržena i redukční dieta. [Alušík, 2004]

### **11. Komplikace diabetu**

#### **11.1. Akutní komplikace**

##### **11.1.1. Hypoglykémie**

– nejčastější nežádoucí jev při léčbě inzulínem. Glykémie v kapilární krvi je nižší než 3,5 mmol/l. Její nejčastější příčinou je vynechání, zpoždění nebo malé množství jídla nebo zvýšená fyzická námaha. Dávka inzulínu je potom moc velká a hyperinzulinémie vyvolá hypoglykémii. Její nebezpečí se zvyšuje při snížené funkci ledvin a po požití alkoholu. Podle závažnosti hypoglykémie rozlišujeme hypoglykémii asymptomatickou, symptomatickou mírnou (pacient ji zvládne sám) nebo symptomatickou závažnou. Nejzávažnějším stupněm je hypoglykemické kóma.



Klinické příznaky jsou podmíněny adrenergní kontraregulační reakcí (obnovují glykémii stimulací výdeje glukózy játry) a projevy hypoglykémie mozku (neuroglykopenie). Adrenergní symptomy převládají při náhlém vzniku hypoglykémie a příznaky, vyvolané především glukagonem a adrenalinem upozorní pacienta na hypoglykémii včas. Mírná hypoglykémie se projeví nejčastěji adrenergními symptomy (třes, pocení, tachykardie, hlad, nervozita), únavou nebo neklidem. Je-li nástup hypoglykémie pomalý, jsou v popředí centrální příznaky (celková slabost, snížení duševní výkonnosti, nesoustředěnost, nevolnost, křeče). Při závažné hypoglykémii může být pacient zmatený, agresivní, může dojít ke ztrátě vědomí.

Mírnou hypoglykémii zvládnou pacienti sami tím, že požijí rychle vstřebatelné sacharidy, které mají nosit u sebe, např. kostkový cukr atd. Pokud pacient nemůže spolupracovat, musí být podána glukóza intravenózně nebo intramuskulárně glukagon. Po úpravě stavu vědomí se pacient musí najíst. Pokud neznáme příčinu bezvědomí, nesmíme podat inzulín, v případě hypoglykémie by se situace zhoršila. Naopak můžeme podat glukózu, která při hypoglykémii pomůže, ale u hyperglykémie stav výrazně nezhorší.

Úprava hlubokého protražovaného hypoglykemického kómatu, vyvolaného například léčbou sulfonylureovými antidiabetiky může trvat dny i déle. Vzácněji mohou být neurologické defekty trvalé. Vzhledem k možným následkům prolongované hypoglykémie musí být každá hypoglykémie léčena okamžitě.

U některých diabetiků se v průběhu nemoci ztrácí kontraregulační glukagonová a později i adrenalinová odpověď na hypoglykémii. Nemocní pak nejsou schopni rozeznat příznaky hypoglykémie, která tedy přichází neočekávaně a pacient je více ohrožen. [Bureš, Horáček, 2003; Anděl, 1996]

### **11.1.2. Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma**

Jsou komplikací především 1. typu diabetu za situace, kdy je absolutní nedostatek inzulínu. V této práci se mu tedy věnovat nebudeme.

### **11.1.3. Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma**

Je typickou komplikací diabetu 2. typu. Vyskytuje se především ve vyšším věku. Při tomto komatu dochází k hyperglykémii a díky osmotické diuréze k extrémní



dehydrataci s vysokými hladinami plazmatického natria a tedy s vysokou plazmatickou osmolalitou. Acidoza však není vyjádřena. Důvodem pro to je zřejmě fakt, že malá sekrece či účinnost inzulínu u těchto nemocných dokáže acidóze zabránit, je však nedostatečná pro odsun glukózy z extracelulárního prostoru intracelulárně. Spouštěcím faktorem mohou být infekce, zejména bronchopneumonie, urosepsy a také některé léky, např. diuretika, kortikoidy, fenytoin atd.

Klinický obraz je dán zejména extrémní dehydratací. Pacient může být v komatu, soporózní nebo somnolentní. Má snížený turgor kůže a očních bulbů. Sliznice úst a jazyka je suchá. V důsledku snížení množství extracelulární tekutiny dochází k tachykardii a často arteriální hypotenzi. Cirkulační šok v důsledku poklesu extracelulární tekutiny není vzácný. Centrální žilní tlak je negativní. Výrazně snížena je hodinová diuréza jako výraz hypoperfuze ledvin. Mohou se vyskytnout křeče. Symptomy se vyvíjejí dny až týdny.

Laboratorně je hyperglykémie často nad 55 mmol/l, hypernatrémie často přes 165 mmol/l, acidoza není vyjádřena, osmolalita je výrazně zvýšena.

Terapie spočívá v rehydrataci a v terapii inzulínem. Pro zlepšení perfuze ledvin lze indikovat dopamin, pro riziko flebotrombózy a plicní embolie preventivně heparin či fraxiparin. Prognóza je horší než u ketoacidotického komatu především pro věk pacientů a dále pro důsledky extrémní dehydratace. Intenzivní rehydratační léčba však prognózu zlepšila (mortalita před 20 roky 50 %, nyní 20 %). Pro prevenci je důležité věnovat pozornost infekcím u diabetiků. [Bureš, Horáček, 2003; Anděl, 1996]

#### **11.1.4. Laktacidotické kóma**

Přítomné je zvýšení hladiny laktátu při převaze anaerobní glykolýzy, při nedostatku kyslíku, nebo je-li zabrzděno odbourávání kyseliny pyrohroznové v Krebsově cyklu. Při nadbytku laktátu se vyvíjí acidóza, která v kombinaci s hypoxií může vyvolat bezvědomí. Příčinou může být infarkt myokardu, srdeční insuficience, plicní embolie apod. Koncentrace laktátu je v těchto případech v přímé korelaci se závažností stavu. Velmi často se sekundárně laktacidóza objevuje u leukóz, generalizovaných maligních onemocnění. V nádorové tkáni dochází k anaerobní glykolýze a k vystupňování laktacidózy dochází především při hypoxii a přistoupí-li oběhové komplikace nebo sepse. Laktacidóza se též vyskytuje u některých typů jaterního selhání a velmi často komplikuje infekci gramnegativními mikroby. U diabetiků se vyskytuje tehdy, došlo-li



ke kombinaci terapie biguanidy a většímu požití alkoholu. Dnes se nevyskytuje často, protože u metforminu je její riziko velmi nízké. Laktacidóza při léčbě metforminem je většinou vyvolaná nedodržením kontraindikací, jako je kardiální, jaterní a renální insuficience.

Pacient je soporózní či komatózní, může být v cirkulačním šoku, nevyskytuje se však Kussmaulovo dýchání! Laboratorně se vyskytuje nízké pH, nízké  $\text{HCO}_3^-$ , normální  $\text{pCO}_2$ . Zvýšená hodnota laktátu, vyšší je anion gap. V moči nejsou ketolátky.

Základní terapií je hemodialýza. Úmrtí nastává v 30-50 %. [Bureš, Horáček, 2003; Anděl, 1996]

*Tabulka č.14* **Rozdíly mezi hypoglykemickým a jednotlivými hyperglykemickými komaty** [Anděl, 2001]

	<b>Hyperglykemické ketoacidotické kóma</b>	<b>Hyperglykemické hyperosmolární neketonemické kóma</b>	<b>Hypoglykemické kóma</b>
<b>Rychlost nástupu</b>	pomalá (hodiny až dny)	pomalá (dny až týdny)	rychlá (minuty, event.sekundy)
<b>Turgor kůže</b>	snížený	snížený	normální
<b>Sliznice</b>	suché	suché	normální
<b>Kůže</b>	suchá	suchá	zpcená
<b>Tonus očních bulbů</b>	snížený	snížený	normální
<b>Glykémie</b>	vysoká	extrémně vysoká	snížená
<b>Osmolalita</b>	zvýšená	extrémně zvýšená	normální
<b>pH</b>	snížené	normální	normální
<b>Ketolátky v moči</b>	přítomny	nepřítomny	nepřítomny
<b>Dýchání</b>	Kussmaulovo	v případě šoku mělké	normální
<b>Porucha vědomí</b>	většinou sopor, vzácně kóma	často kóma	kóma



## 11.2. Chronické komplikace

Pozdní projevy diabetu označujeme jako chronické komplikace. Důsledkem dlouhodobého působení změněného metabolismu u diabetu je patologický proces postihující jednotlivé tkáně organismu, nejzávažněji pojivo. Hovoříme o diabetické mikroangiopatii (retinopatie, nefropatie, neuropatie, diabetická noha) a makroangiopatii (ICHS, CMP). Dříve byly hlavními příčinami zvýšené morbidity a mortality diabetiků akutní komplikace, dnes jejich místo zaujaly komplikace pozdní. Jsou jimi ohroženi diabetici 1. i 2. typu, proto je třeba učinit maximum pro prevenci a zpomalení jejich vývoje. V praxi to znamená dosažení cílů léčby a snaha o co nejtěsnější kompenzaci onemocnění. [Bureš, Horáček, 2003]

### 11.2.1. Patogeneze vaskulárních komplikací diabetu

Změny pojiva u diabetiků jsou způsobeny několika patogenetickými mechanismy. Jde o neenzymovou glykaci, polyolovou cestu, oxidační stres a hemodynamické změny. Hlavní úlohu v regulaci těchto mechanismů má hyperglykémie. Vzniklá dysfunkce endotelu je prvním projevem počínajících patologických změn cévní stěny.

Při nadbytku extracelulární i intracelulární glukózy, který při diabetu nemůže být zpracován, se glukóza váže na proteiny bez účasti enzymů – neenzymová glykace. Z nich později vznikají pozdní glykační produkty (AGE – Advanced Glycation Endproducts). Rozsah glykace závisí na koncentraci glukózy, době jejího působení a biologickém poločasu jednotlivých proteinů. Při chronické hyperglykémii se ireverzibilní změny v molekulách s dlouhým poločasem rozpadu hromadí a mění se například agregabilita a deformabilita erytrocytů, pevnost, elasticita či odolnost k proteázám kolagenu a v bazálních membránách kapilár je porušena struktura s následnou poruchou permeability. Klíčová je tvorba pozdních glykačních produktů, které se vážou na specifické receptory makrofágů. Tím dojde k uvolnění cytokinů interleukinu 1 a TNF- $\alpha$  a ty dále působí na trombocyty a endotelové buňky. Mechanismus účinku cytokinů je v patogenezi diabetických komplikací stejný jako u zánětlivých nebo nádorových procesů, u diabetu je spouštěcím mechanismem vazba pozdních glykačních produktů na makrofágy.



Glukóza při hyperglykémii difunduje do buněk, jejichž metabolismus není závislý na inzulínu. V buňkách, které mají schopnost akumulovat sorbitol (nervové buňky, pericyty), je u diabetiků zvýšená aktivita aldózoreduktázy. Nadbytečná glukóza je zpracována na sorbitol (polyolová cesta), který působí osmoticky aktivně a buňka nasává vodu (pericyty kapilár, oční čočka). Změny osmotických tlaků mohou vést k úbytku pericytů až k zániku kapilár.

Oxidační stres znamená tvorbu kyslíkových a hydroxylových radikálů. Hydroxylové skupiny glukózy se mohou účastnit přenosu elektronů, a tím se podílet na vzniku reaktivních radikálů. Ty potom ovlivňují vlastnosti strukturálních součástí membrán včetně peroxidace membránových lipidů.

Na rozvoji vaskulárních poruch se podílejí i hemodynamické a hemoreologické poruchy. Glukóza je totiž důležitým regulátorem enzymových aktivit. V počátečních obdobích se objeví zvýšení krevního průtoku a tlaku v kapilárách, zvýšení krevní viskozity a agregace erytrocytů a destiček. V glomerulech vede hyperglykémie k zvýšení filtračního glomerulárního tlaku, jehož důsledkem je ztlustění a zvýšená permeabilita glomerulární membrány.

Jednou z cest v prevenci pozdních diabetických komplikací je blokáda tvorby pozdních produktů glykace aminoguanidinem nebo blokáda aldózoreduktázy. Klinicky jsou zkoušeny tolrestat, statil, sorbinil a alrestatin. Z antioxidantů je doporučován vitamín C a E a u neuropatických komplikací, zejména u jejich algických projevů, kyselina thioctová. Nejdůležitější je však kompenzace nemoci. [Bureš, Horáček, 2003]

### 11.2.2. Mikrovaskulární komplikace diabetu

**Diabetická retinopatie** je častější u diabetiků 1. typu, nicméně po 15 letech trvání diabetu ji má i 15-20 % diabetiků 2. typu. Predispozičními faktory jsou hypertenze a poruchy lipidového metabolismu, hemokoagulační poruchy a léky s vysokým obsahem estrogenů. Těhotenství neovlivní vznik, ale zhorší již přítomnou retinopatii, což je důvodem k častým kontrolám v těhotenství. Dále se při vzniku této poruchy uplatní snížení počtu pericytů, ovlivňujících kontraktibilitu cév a porušení těsného spojení endotelových buněk. Dochází k okluzi kapilár a dilataci cév, která je provázena prosakováním a proliferací, tedy novotvorbou cév.



Klinický obraz: v první fázi neproliferativní retinopatie jsou při očním vyšetření vidět na očním pozadí mikroaneuryzmata mizet, praskat nebo krvácet bez funkčních následků do sítnice. Dále je možno nalézt tvrdé exsudáty, tvořené sérovými lipoproteiny, prosakujícími porušenou cévní stěnou. Nejčastěji se však vyskytuje makulární edém – v postižené oblasti sítnice se objeví tzv. IRMA, intraretinální mikrovaskulární abnormality. Dochází ke ztlustění sítnice a edému, vše je důsledkem porušení hematoikulární bariéry. V druhé fázi preproliferativní retinopatie dochází ke zhoršení ischemie sítnice. Nejzávažnější stupeň – proliferativní diabetická retinopatie znamená rozsáhlou ischemizaci sítnice a je charakterizován neovaskularizací. Nově vytvořené cévy mohou vyvolávat fibrózní změny a proces vyústí v krvácení a trakční odchlípení sítnice. Komplikací může být i neovaskularizace duhovky.

U všech diabetiků je proto třeba provádět oftalmologická vyšetření v takových intervalech, které jsou pro daný stav nemoci vhodné.

Terapie: nejdůležitější je správná kompenzace diabetu. Ke snížení fragility kapilár a zlepšení permeability cév se velmi často ordinuje kalciumdobesilát a k zamezení tvorby tvrdých exsudátů hypolipidemika. Metodou volby je laserová terapie. Vitrektomie se provádí při trakčním odchlípení sítnice nebo u neresorbujícího se hemoftalmu.

Nejčastější příčinou slepoty u diabetiků je katarakta, buď senilní nebo diabetická a léčí se chirurgicky. Dále může dojít k neovaskulárnímu sekundárnímu glaukomu, změnám refrakce a častější jsou záněty spojivek. [Bureš, Horáček, 2003]

**Diabetická nefropatie** je definována jako chronické progredující onemocnění ledvin, charakterizované proteinurií, hypertenzí a postupným poklesem renálních funkcí. Hlavním znakem je mikroalbuminurie (proteinurie). U diabetiků 2. typu je prevalence nefropatie nižší, patrně proto, že dříve zemřou na kardiovaskulární komplikace. Diabetická nefropatie je důsledkem chronické hyperglykémie u diabetiků geneticky predisponovaných k hypertenzi. Kromě metabolických příčin (vliv chronické hyperglykémie, která poškodí kapiláry v glomerulech) mají v patogenezi důležitou úlohu hemodynamické faktory. Morfologickým podkladem je ztlustění bazální membrány glomerulárních kapilár a zvětšení objemu mezangia. Strukturální změny mají za následek funkční poruchy, které vedou se zvýšeným kapilárním tlakem k úniku plazmatických bílkovin z kapilár do moči a jejich ukládání do glomerulů.



Klinický obraz lze charakterizovat několika stadii, které do sebe plynule přecházejí. Iniciální hypertroficko-hyperfunkční stadium se objeví do 2 let po začátku diabetu a registrujeme ho vzestupem glomerulární filtrace a někdy zvětšením velikosti ledvin. Po 2-5 letech trvání diabetu se objeví mikroskopické změny, ztlustění bazální membrány v glomerulárních kapilárách, které může být při dosažení normoglykémie reverzibilní. Ve stadiu incipientní nefropatie po 5-10 letech trvání diabetu můžeme poprvé klinicky zjistit intermitentní mikroalbuminurii. Ta může být ještě reverzibilní, trvalá mikroalbuminurie je známkou nezvratného poškození ledvin a současně zvýšeného rizika pro kardiovaskulární komplikace. Normální hodnoty jsou 30-300 mg/24 h, při ztrátách vyšších než 300 mg za 24 h jde o manifestní proteinurii. Nad 0,5 g za 24 h se jedná o manifestní nefropatii a téměř u všech diabetiků je přítomná hypertenze a většinou i proliferativní retinopatie. Časté jsou i projevy polyneuropatie a kardiovaskulární komplikace. Postupně se může rozvíjet nefrotický syndrom. Rychlost ireverzibilní progresy do stadia renálního selhání je závislá na kvalitě léčby. U diabetiků dochází k rychlejší progresi poklesu ledvinných funkcí od hodnot kreatininu nad 400  $\mu\text{mol/l}$  a uremické příznaky se vyvíjejí dříve. Urémie urychluje progresi aterosklerózy, takže se zhoršují projevy makroangiopatie (ICHS, CMP...). Narůstá výskyt diabetické nohy, zhoršuje se i neuropatie. Progreduje diabetická retinopatie, která je takřka vždy přítomna. Metabolická kompenzace je vzhledem k zhoršování nutričního stavu obtížná. Dávky inzulínu i sulfonylureových antidiabetik musí být včas a dostatečně sníženy.

Diagnóza manifestní nefropatie znamená opakované potvrzení proteinurie vyšší než 0,5 g za 24 h. V terapii je základní snahou kompenzace diabetu a udržení normotenze. Antihypertenziva jsou indikována již při mírném vzestupu krevního tlaku a přednostně jsou doporučovány ACEI, které navíc snížením intraglomerulárního kapilárního tlaku snižují ztrátu albuminu močí. Ke korekci hyperglykémie je vhodné použít glikvidon nebo glimepirid, které jsou vylučovány převážně játry. Ostatní sulfonylureová antidiabetika jsou vylučována převážně ledvinami a jejich nahromaděním může vzniknout hypoglykémie. Nahromadění metforminu může zase způsobit laktátovou acidózu. Když nelze použít glikvidon nebo glimepirid, je nutno přistoupit k inzulínové léčbě. Při selhávání ledvin je nejvhodnější léčbou transplantace ledviny, která je léčbou volby u pacientů do 60 let. Nejčastější léčbou je hemodialýza, lze aplikovat i peritoneální dialýzu, kde však může dojít ke ztrátě účinnosti. Prevencí je udržení





normoglykémie a normotenze. Časná účinná léčba hypertenze může oddálit progresi terminálního renálního selhání až o 20 let. [Bureš, Horáček, 2003]

Tabulka č.15 **Stadia diabetické nefropatie** [www.diab.cz]

		roky
I	Latentní	
	a) hypertroficko-hyperfunkční b) mikroskopických změn	0 – 2 2 – 5
II	Incipientní nefropatie a) reverzibilní mikroalbuminurie b) perzistentní mikroalbuminurie	5 – 10
III	Manifestní nefropatie	10 – 15
IV	Chronická renální insuficience	17 - >

**Diabetická neuropatie** patří k nejčastějším komplikacím diabetu. Už v době diagnózy je přítomna u 15 % diabetiků 2.typu. Jde o poruchu struktury a funkce periferních nervových vláken, její výskyt stoupá s trváním a závažností hyperglykémie. Vlastní mechanismy, kterými jsou poškozována nervová vlákna, jsou nejasné. Morfologicky se projeví ztrátou myelinizovaných a nemyelinizovaných axonů, segmentální demyelinizací a degenerací axonů. Neurofyziologickým důsledkem je zpomalení vodivosti vzruchu v senzitivních i motorických nervech.

Nejčastější postižení:

Periferní (somatická) neuropatie představuje 70 % všech neuropatií. Nejprve jsou porušena senzitivní vlákna, později se přidruží i porucha motorická. Je častou příčinou diabetické nohy.

Diabetická mononeuropatie postihuje jednotlivé nervy nebo jejich kořeny. Vyvíjí se akutně, ale většinou se stav během několika měsíců spontánně upraví.

Proximální motorická neuropatie se projeví slabostí a atrofií svalstva steh a pletence pánevního.

Akutní bolestivá neuropatie je bolestivá forma předchozí proximální motorické neuropatie. Postihuje jednotlivé nervy, objevuje se náhle, často při dekompenzaci a reaguje na metabolickou úpravu.



Důležité je pravidelné vyšetření, zjištění subjektivních potíží pacienta, případně neurologické vyšetření. Pro léčbu je nejdůležitější opět dobrá kompenzace diabetu, případně přechod na inzulín i při dobré kompenzaci PAD. Dále se užívají nesteroidní antirevmatika. Oxygenaci tkání podporují pentoxifylin, cinarizin, levadosin a kyselina thioctová. U poloviny nemocných je snížen obsah stopových prvků, doporučována je často substituce hořčíku, zinku a selenu.

**Autonomní neuropatie** je většinou difúzní, subklinická, její průkaz je obtížný. Nejčastěji se projevuje u starších diabetiků s dlouhotrvajícím a špatně kompenzovaným diabetem. Z kardiovaskulárních projevů jsou časté poruchy v regulaci srdeční frekvence (zvýšená) a poruchy krevního tlaku (ortostatická hypotenze). Nejzávažnější projevy postižení trávicího traktu jsou poruchy vyprazdňování žaludku (diabetická gastroparéza), která může končit žaludeční atonií. Dále se vyskytují průjmy, při porušení tonu análního sfinkteru až inkontinence stolice, zácpa. Hlavním projevem autonomní neuropatie v urogenitálním systému jsou neurogenní měchýř a poruchy erekce a retrográdní ejakulace. Vyprazdňování močového měchýře je porušeno, protože je porušena senzitivní aferentace a to vede až ke ztrátě pocitu plnosti měchýře. Zůstává močové reziduum, které predisponuje k chronické močové infekci.

Terapie je velmi problematická. Manifestně se projevuje až při porušení struktury nervu, tedy v ireverzibilním stadiu, proto je léčba kromě metabolické kompenzace pouze symptomatická. Při gastroparéze se podávají prokinetika cisaprid a metoklopramid, u průjmů antidiaroeika (difenoxylát, loperamid, kodein, klonidin). Při zmnožení bakteriální flóry v tenkém střevě jsou účinné kúry tetracyklinem nebo erytromycinem. Vyprazdňování neurogenního měchýře napomůže tlak nad stydkou sponu, popř. samostatné cévkování pacientem. Neuropatické poruchy erekce jsou ireverzibilní. Pacienti mohou využít pomůcky vyvolávající erekci pomocí vnějšího podtlaku, intrakavernózní aplikace spazmolytik nebo implantace penilní endoprotézy. V některých případech je úspěšná léčba sildenafilem. [Bureš, Horáček, 2003]

Tabulkač.16 **Klinický obraz autonomní neuropatie** [www.diab.cz]

SYSTÉM	PŘÍZNAKY
Kardiovaskulární	klidová tachykardie , zhoršení KV reakce na zátěž, ortostatická hypotenze, intolerance tepla, zhoršení vasodilatace, zhoršení venoarteriolárního reflexu -vznik otoků
Gastrointestinální	poruchy motility jícnu, žaludku i střev, gastroparéza, atonie žlučníku, funkční průjmy, zácpa, dysfunkce anorektálního sfinkteru (inkontinence)
Urogenitální	neurogenní dysfunkce močového měchýře (pokles senzitivity, retence, inkontinence), sexuální dysfunkce (muži- poruchy erekce, retrográdní ejakulace, ženy- nedostatečná lubrikace)
Sudomotorický	anhidróza dolní poloviny těla, hyperhidróza horní poloviny těla, pocení po jídle
Oči	zmenšení poloměru zornice adaptované na tmu (miosa ve tmě)
Endokrinní	Hypoglycemia- associated autonomic failure

*Hypoglycemia-associated autonomic failure = hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí*



Tabulka č.17 **Symptomatická léčba autonomní neuropatie jednotlivých systémů** [www.diab.cz]

SYSTÉM	PŘÍZNAK	LÉČBA
Kardiovaskulární	Tachykardie Náhlá smrt Ortostatická hypotenze	Selektivní beta-blokátory (verapamil ) Selektivní beta-blokátory, ACE inhibitory (probíhají studie) bandáže DK, dostatek tekutin , zvýšit příjem soli, spát v sedě, cvičení. Medikamenty: fludrokortison, midodrine(Gutron), dihydroergotamin, erythropoetin
Gastrointestinální	Gastroparéza Průjmy	Prokinetika-metoclopramid,, itoprid (Ganaton) codein, loperamid (Imodium), Hylak ggt
Porucha reakce na hypoglykémii	Nepoznané hypoglykémie	Edukace, uvolnit těsnou kompenzaci, vyvarovat se hypoglykemiím, glukagon
Potní žlázy	Profuzní pocení	dietní intervence catapresan (Clonidin), oxybutinin (Ditrop), lokální antiperspirační léky
Erektivní dysfunkce	Impotence	alprostadil intrakavernosně (Caverject, Karon), sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis)

**Diabetická noha.** Různé postižení nohou zjišťujeme až u každého čtvrtého diabetika. Narušení tkáně nohy je způsobeno neuropatickými, ischemickými a tlakovými změnami spolu s častou infekcí a může vyústit v ulcerace a gangrény. Až u 0,5-1 % diabetiků dojde k amputaci končetiny. Na rozvoji diabetické nohy se podílejí dva základní patogenetické mechanismy, diabetická neuropatie a ischemická choroba dolních končetin. Často je přítomna také infekce. Zvýšená tlaková zátěž na chodidlo, kterou provází porucha krevního kapilárního průtoku, vede ke snížení oxygenace tkání a vzniku ulcerací. Ty vznikají zejména při snížení vnímání bolesti, kdy dochází snadněji k poranění nohy. Senzorická neuropatie, která způsobuje poruchy vnímání teploty, dotyku a tlaku a bolesti přispívá spolu s autonomní neuropatií ke vzniku hyperkeratóz, ve kterých vlivem mikrotraumat mohou vznikat vředy.

Syndrom diabetické nohy klasifikujeme podle Wagnerovy stupnice. Stupněm 0 jsou označovány nohy, které jsou vysoce rizikové pro rozvoj diabetického syndromu, ale nejsou přítomny ulcerace. Mohou být přítomny kostní deformity, poruchy citlivosti,



vyhojená ulcerace nebo prodělaná amputace. Nekomplikované povrchové vředy jsou stupněm 1 a vyskytují se obvykle v oblastech vysoké tlakové zátěže. Infekce diabetické ulcerace na noze může být povrchová (Wagner 2) nebo v hloubce a potom ohrožuje celou končetinu (Wagner 3). Podávají se antibiotika dle výsledku mikrobiologického vyšetření a aplikuje se lokální terapie – čištění ulcerace, podpora granulace a epitelizace. Lokalizovanou gangrénu hodnotíme stupněm 4 a gangréna celé nohy (stupeň 5) vyžaduje amputaci. Vždy je snaha uchovat co největší část končetiny. Prognóza je však nepříznivá – za čtyři roky po amputaci přežívá 30 % diabetiků. Proto je důležitá včasná prevence diabetické nohy, tzn. vhodné obutí a provádění kontroly nohou, samozřejmě by měla být intenzivní edukace pacienta v péči o nohy. [Bureš, Horáček, 2003]



Tabulka č.18 Léčba syndromu diabetické nohy [www.diab.cz]

Cíl léčby	Způsob léčby
Odlehčení ulcerací	<ul style="list-style-type: none"><li>• pojízdná křesla</li><li>• berle</li><li>• speciální kontaktní fixace a dlahy</li><li>• terapeutická obuv („poloviční boty“)</li><li>• ortézy</li><li>• speciální vložky</li><li>• klid na lůžku</li></ul>
Léčba ischemie	<ol style="list-style-type: none"><li>1. vynechání kouření</li><li>2. revaskularizace<ul style="list-style-type: none"><li>• perkutánní transluminální angioplastika (i na podkolenních tepnách)</li><li>• cévní chirurgie</li></ul></li><li>3. medikamentózní léčba (antiagregancia)</li><li>4. hyperbaroxie v indikovaných případech</li></ol>
Léčba infekce	<ul style="list-style-type: none"><li>• antibiotická léčba parenterální nebo perorální</li><li>• lokální léčba (debridement, drenáže, incise, nízké amputace)</li></ul>
Lokální terapie	<ul style="list-style-type: none"><li>• čištění rány pomocí debridementu včetně biologického</li><li>• léčba edému</li><li>• lokální terapie tvořící vlhké prostředí</li><li>• nové techniky (např. růstové faktory, kožní transplantáty, lokální aplikace podtlaku VAC)</li></ul>
Zlepšení metabolického stavu	<ul style="list-style-type: none"><li>• kompenzace diabetu</li><li>• uspokojivé nutriční parametry</li><li>• léčba dyslipoproteinémie</li><li>• léčba hypertenze</li></ul>
Prevence reulcerací	<ul style="list-style-type: none"><li>• protetická péče (vhodná obuv)</li><li>• edukace pacientů</li><li>• psychosociální péče</li><li>• dispenzarizace pacientů podle stupně rizika</li><li>• korekční chirurgie</li><li>• edukace zdravotníků</li></ul>



### 11.2.3. Makrovaskulární komplikace diabetu

Velké tepny u diabetiků jsou často postiženy aterosklerózou, která nastupuje dříve, zasahuje i menší cévy, ale morfologický obraz a patogenetický mechanismus je stejný jako u nediabetiků. Vyskytuje se 2-4krát častěji a postihuje obě pohlaví stejnou měrou. Na jejím rozvoji se podílí hyperinzulinémie a následky hyperglykémie, jako je dysfunkce endotelu, glykace lipoproteinových částic a kolagenu, proliferace buněk hladkého svalstva, poruchy hemokoagulace, sympatoadrenální aktivace a regulace transportu elektrolytů. Klinicky se ateroskleróza projevuje postižením koronárních tepen, mozkových cév, či končetinových cév. [Bureš, Horáček, 2003; www.diab.cz]

Ischemická choroba srdeční je pro diabetiky největším kardiovaskulárním rizikem. Mortalita je u nich 2-3krát vyšší. Klinický obraz je ovlivněn větším rozsahem a progresí změn, vyšším rizikem srdečního selhání a současnou autonomní neuropatií. Ta je příčinou sníženého vnímání bolesti a relativní převahy sympatiku. Později dochází i k poruše sympatické inervace, a tím se ztrácí jeden z kompenzačních mechanismů při srdečním selhávání. V sekundární prevenci je možno použít acylpyrin,  $\beta$ -blokátory a ACEI. Indikovaná může být i revaskularizace koronárních cév. Dlouholeté přežívání je u diabetiků kratší, a to patrně v důsledku rozsáhlejšího postižení tepen nebo pro současnou dysfunkci levé komory (z důvodu kardiomyopatie způsobené diabetem).

Ischemická choroba mozkových cév je u diabetiků 3-5krát častější než u nediabetiků a také prognóza, a to krátko- i dlouhodobá je horší. Riziko výskytu mozkových příhod se snižuje při normalizaci tlaku, naopak vyprovokovat ji může ortostatická hypotenze, hypoglykémie, hyperosmolární stav či nadměrné požití alkoholu. [Bureš, Horáček, 2003; www.diab.cz]

Dyslipoproteinémie se vyskytují téměř  $\frac{3}{4}$  diabetiků 2. typu. Inzulín významně ovlivňuje syntézu endogenního cholesterolu, syntézu VLDL, aktivitu lipoproteinové a hormonsenzitivní lipázy a syntézu apoproteinů. U diabetiků prokazujeme zvýšení koncentrace VLDL, triacylglycerolů, někdy i celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu. Rovněž jsou přítomny změny ve složení lipidů. Tyto poruchy jsou většinou sekundární, při špatně kompenzovaném diabetu. Další příčinou může být současná nefropatie nebo hypotyreóza. U diabetiků 2. typu je porucha



metabolismu lipidů jedním z projevů syndromu inzulínové rezistence. Dyslipoproteinémie je významná pro vývoj cévních komplikací, proto je nezbytné pravidelně vyšetřovat koncentrace krevních lipidů. Je třeba přitom rozhodnout, zda se jedná o primární poruchu nebo o důsledek špatné kompenzace diabetu. V tom případě se nejprve upraví léčba diabetu. Je vhodné normalizovat lipidové spektrum nejprve pomocí nefarmakologických opatření, tzn. dietou a pohybem, farmakologickou léčbu volíme až po 3-6 měsících neúspěšné léčby. Naopak u pacientů s primární dyslipoproteinémií zahajujeme farmakologickou léčbu ihned. Volíme některé z následujících lékových skupin: inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny), pryskyřice (cholestyramin, kolestipol), niacin (nebo jeho derivát acipimox), fibráty nebo probukol. Nejčastěji se používají statiny, v kombinaci je potom nejvýhodnější statin s pryskyřicí. [Bureš, Horáček, 2003; www.diab.cz]

*Tabulka č.19*      **Přehled hypolipidemik**

[Pelikánová, 2003; AISLP, verze 2006.2]

	<b>účinná látka</b>	<b>příklad názvu léku</b>	<b>obvyklé dávkování na den</b>
statiny	lovastatin	Medostatin	20 - 60 mg (max. 80 mg)
	simvastatin	Simgal, Simvax, Simvacard, Zocor	10 - 80 mg/den
	rosuvastatin	Crestor	10 - 20 mg (max 40mg)
	fluvastatin	Lescol	20 - 40 mg (max. 80 mg)
	atorvastatin	Sortis, Atoris, Torvacard, Tulip	10 - 40 mg (max. 80 mg)
fibráty	fenofibrát	Lipanthyl, Lipirex	100 - 300 mg
	ciprofibrát	Liponor	100 mg/den
	bezafibrát	Regadrin B	max. 600 mg/den
pryskyřice	cholestyramin	Questran	4 - 16 g (max. 24 g)

Hypertenze je významným rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy. U diabetiků 2.typu se jedná většinou o hypertenzi primární a vyskytuje se u 40-80 % z nich. Diagnóza hypertenze u nich často předchází manifestaci diabetu. Souvisí s metabolickým syndromem (syndrom X nebo Reavenův syndrom), který zahrnuje centrální obezitu, hypertriacylglycerolémii, sníženou hladinu HDL-cholesterolu, akcelerovanou aterosklerózu, inzulínovou rezistenci a hyperinzulinémii. Primárním defektem je pravděpodobně inzulínová rezistence, obezita je přítomná u více než 50 % mužů a 70 % žen s diabetem 2.typu. Hyperinzulinémie se může na vývoji hypertenze





podílet několika způsoby: stimulací reabsorpce sodíku a vody v ledvinách, zvýšením intracelulárního obsahu sodíku a vápníku v hladkém svalstvu cév s následným zvýšením jeho kontraktility, vyvoláním hypertrofie hladkého svalstva cév, stimulací sympatické nervové aktivity. Správná léčba hypertenze je pro diabetika stejně důležitá jako kompenzace diabetu z důvodu prevence výskytu cévních komplikací, takže požadavky na hodnoty krevního tlaku jsou u diabetiků přísnější, hodnoty by měly být optimálně nižší než 130/80 mm Hg. Lékem první volby jsou ACEI, protože snižují intraglomerulární tlak a brání proliferaci endotelu. Jsou také účinné v prevenci mikroalbuminurie, snižují již přítomnou albuminurii a zpomalují progresi poškození ledvinných funkcí a diabetické retinopatie. ACEI jsou vhodné i pro pacienty se srdečním selháváním. Dále jsou vhodné též blokátory kalciových kanálů vyšší generace, možno i v kombinaci s ACEI. U diabetika se srdeční angínou nebo po infarktu myokardu je vhodné užívat malou dávku selektivního  $\beta$ -blokátoru, který je metabolicky minimálně aktivní. Dají se použít i thiazidová diuretika, z důvodu nežádoucích účinků je však zásadně nekombinujeme s  $\beta$ -blokátory. Vhodné jsou také dlouhodobě působící  $\alpha$ -adrenergní blokátory, protože účinně snižují krevní tlak a nemají nežádoucí metabolické účinky. Pro dosažení normálního krevního tlaku je většinou nutné použít kombinaci několika různých antihypertenziv. [Bureš, Horáček, 2003; www.diab.cz]

## 12. Prevence diabetu 2.typu

Prevence diabetu může znamenat dva odlišné jevy. Jednak skutečnou prevenci vzniku diabetu, tzn. zamezení jeho vzniku, jednak oddálení zvýšení glykémie o několik let či desetiletí. I pouhé oddálení vzniku diabetu tím, že zpomalíme rychlost zvyšování glykémie v čase, má velký význam. Jedná se o hledisko ekonomické, dále hledisko prevence mikroangiopatických komplikací (začínají se rozvíjet zejména v době, kdy glykémie překročí diagnostickou hodnotu pro diabetes) a také rozměr prevence makrovaskulárních komplikací (jejich riziko je vyšší u pacientů s diabetem 2.typu oproti osobám s porušenou glukózovou tolerancí nebo jen zvýšenou glykemií nalačno).

Nejvyšší riziko vzniku diabetu 2.typu je u osob s porušenou glukózovou tolerancí. Jak vyplývá z patofyziologie diabetu 2.typu, můžeme oddálit jeho vznik dvojnásobně



způsobem. Buď snížíme inzulínovou rezistenci (redukce hmotnosti, pohyb, metformin, glitazony), nebo zpomalíme úbytek sekrece inzulínu (popř. snížíme postprandiální glykémii). [Alušík, 2004; Kvapil, Perušičová, 2006]

Diabetes je také diagnostikován stále častěji i u mladších dospělých nebo dokonce u dětí, u těchto osob je potom riziko vaskulárních komplikací během života vysoké a nonadherence k léčbě bude mít pavěpodobně větší následky. [Krentz, Bailey, 2005]

Je známo, že 85-90 % diabetiků 2.typu má nadváhu nebo je obézních. Pro diabetiky je však redukce těžší než pro nediabetika. Provedené studie ukazují, že za stejných podmínek a při stejné intervenci změnou životního režimu dosáhneme u diabetika podstatně menší redukce hmotnosti než u neobézního nediabetika. Na tomto jevu se patrně podílí celý komplex metabolických a hormonálních změn přítomných u diabetiků. A právě zamezení vzniku nadváhy nebo obezity, případně jejich léčba jsou nástroje prevence vzniku diabetu 2.typu. [Alušík, 2004; Kvapil, Perušičová, 2006]

*Tabulka č.20*      **Kategorie body mass indexu** [Pelikánová, 2003]

<b>Kategorie</b>	<b>BMI</b>
podváha	<18,5
norma	20 - 24,9
nadváha	25 - 29,9
obezita I.stupně	30 - 34,9
obezita II.stupně	35 - 39,9
obezita III.stupně	≥40



Tabulka č.21 Zdravotní rizika spojená s obezitou [Pelikánová, 2003]

Metabolický syndrom a KV komplikace: DM a PGT, dyslipoproteinémie, hyperurikémie, esenciální hypertenze, mikroalbuminurie, projevy aterosklerózy (CMP, IM, ICHDK)
Onemocnění kostí a kloubů
Choroby trávicího ústrojí, steatóza jater, cholecystolitiáza
Chronická žilní insuficience dolních končetin, žilní trombózy
Syndrom spánkové apnoe a Pickwickův syndrom
Některé tumory (gynekologické, gastrointestinální, urologické)
Psychosociální problémy (deprese, poruchy příjmu potravy)
Endokrinní odchylky (hyperestrogenismus, hyperandrogenismus u žen, hypogonadismus u mužů a další poruchy)
Gynekologická onemocnění, poruchy menstruačního cyklu
Kožní onemocnění (mykózy)
Chirurgická a anesteziologická rizika iatrogenní
Ostatní (častější výskyt kýl a úrazů, horší hojení ran, edémy)

*KV – kardiovaskulární, DM – diabetes mellitus, PGT – porušená glukózová tolerance, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin*

Vliv jednotlivých potravin na riziko diabetu 2. typu je obtížné zjistit, nicméně je často zmiňován ochranný vliv konzumace kávy nebo potravin obsahujících  $\omega 3$  mastné kyseliny. Ve finské studii DPS (Diabetes prevention study) byly sledovány osoby s porušenou glukózovou tolerancí. Jedna skupina byla obecně poučena o úpravě životosprávy, druhá skupina podstoupila intenzivní program se stálými konzultacemi s dietní sestrou a programem fyzické aktivity. Aktivní ovlivnění životosprávy vedlo ke snížení rizika diabetu o 58 %. [Alušík, 2004; Kvapil, Perušičová, 2006]

Studie STOP-NIDDM sledovala podávání akarbózy osobám s porušenou glukózovou tolerancí, relativní riziko DM 2 se snížilo o 25 %, dále se snížilo i riziko kardiovaskulárních příhod, infarktu myokardu a rozvoje hypertenze. [Zeymer, 2006]

Studie TRIPOD se zabývala účinkem thiazolidindionu – troglitazonu. U žen s anamnézou gestačního diabetu snížil riziko vzniku diabetu 2. typu o 56 %. Účinek troglitazonu byl patrný po dobu podávání i po vysazení. Troglitazon byl však pro závažné hepatotoxické účinky stažen z distribuce. Ve studii DPP (Diabetes prevention program) se zjistilo, že u osob s poruchou glukózové tolerance bylo podávání



metforminu v dávce 2x 850 mg méně účinné (o polovinu) než vydatná změna životosprávy (redukce 7 % hmotnosti, výrazná fyzická aktivita aspoň 2,5 hodiny týdně). Incidence diabetu byla 11,0 % u placebové skupiny, 7,8 % u osob léčených metforminem a 4,8 % u osob s intervencí v oblasti životosprávy. Metformin byl přitom úspěšný hlavně u osob velmi obézních a u pacientů nižšího věku.

Cílem klinické studie XENDOS bylo porovnat účinnost změny životosprávy doplněné podáváním orlistatu proti změně životního stylu samotné. Účastníci studie byli podrobně edukováni, měli předepsanou redukční dietu a střední fyzickou zátěž. Orlistat byl podáván 3x denně v dávce 120 mg. Cílem bylo sledování incidence diabetu a redukce tělesné hmotnosti, dále byly sledovány parametry rizikové pro ICHS – krevní tlak, obvod pasu a sérové lipidy. Pokles hmotnosti byl vyšší u skupiny s podáváním orlistatu (6,9 kg proti 4,1 kg). Relativní riziko manifestace diabetu během sledovaného období orlistat snížil o 37 % (6,2 % proti 9,0 %). Orlistat kladně ovlivnil i další rizikové faktory – snížil krevní tlak, sérovou koncentraci LDL, zmenšil obvod pasu.

Studie CAPP zjistila, že skupina léčená kaptoprilem měla na konci sledování o 22 % nižší incidenci nově zjištěného diabetu než skupina léčená betablokátozem nebo diuretiky. Ve studii HOPE ramipril snížil riziko vzniku diabetu proti placebo. Studie LIFE se týkala losartanu a atenololu. Ve skupině léčené losartanem byl diabetes diagnostikován u 242 pacientů proti 320 ve skupině léčené atenololem. Studie ALLHAT: Byly porovnávány tři strategie léčby hypertenze. Incidence nově zjištěného diabetu po 4 letech sledování byla 11,6 % ve skupině léčené chlortalidonem, 9,8 % ve skupině amlodipinu a 8,1 % u lisinoprilu. Ve studii INVEST byl porovnáván vliv betablokátoru (atenolol) a inhibitoru kalciových kanálů (verapamil) na pacienty s hypertenzí a ICHS. U osob léčených verapamilem byla incidence diabetu snížena o 15 %.

V současnosti je proto v prevenci diabetu 2. typu preferována vhodná změna životosprávy, zejména zvýšená fyzická aktivita a redukce hmotnosti. U osob s vysokým rizikem vzniku diabetu je vhodný screening, který odhalí porušenou glukózovou toleranci nebo porušenou glykémii nalačno. Budoucí farmakoterapie záleží na poměru přínosu a rizika a důležité je i hledisko farmakoeconomické. Příznivé působení na oddálení přechodu do manifestního DM bylo nalezeno u ACE inhibitorů, AT1 blokátorů, blokátorů kalciových kanálů a u antiobezitik. Prodiabetogenní efekt lze



pozorovat u betablokátorů, zejména atenololu a thiazidových diuretik. [Alušík, 2004; Kvapil, Perušičová, 2006]

*Tabulka č.22*      **Aktivní vyhledávání diabetu u osob starších 45 let, které mají jeden nebo více následujících rizikových faktorů [Anděl, 2001]**

Obezita s BMI více než 27
Příbuzný v první linii (rodiče, sourozenci, děti) se známým diabetem
Anamnéza porodu dítěte s porodní hmotností větší než 4000 g
Anamnéza gestačního diabetu
Hypertenze s arteriálním TK více než 140/90
HDL-cholesterol méně než 0,9 mmol/l
Hladina triacylglycerolů více než 2,2 mmol/l
Porušená tolerance glukózy nebo zvýšená lačná glykémie při předchozím testování
Kardiovaskulární onemocnění
Symptomy podezřelé z možnosti dg diabetes mellitus

*BMI – body mass index, TK – tlak krve*



## Experimentální část

### 13. Cíl práce

Experimentální část navazuje na poznatky o diabetu mellitu 2.typu uvedené v teoretické části. Hodnotili jsme konkrétní skupinu diabetiků 2.typu, snažili jsme se ji charakterizovat z různých hledisek.

Cílem této práce bylo charakterizovat pacienta, diabetika 2.typu, a jeho léčbu. U každého jsme zjišťovali jeho pohlaví, věk, BMI, v kolika letech mu byl diagnostikován diabetes mellitus, jak a čím je léčen, jaké má přidružené choroby a jejich léčba. Dále jaká je kompenzace jeho nemoci, jestli se u něj vyskytují diabetické komplikace atd. Potom jsme se pokusili charakterizovat celou skupinu jako celek.

#### 13.1. Metodika

##### 13.1.1. Sběr dat

Sběr dat probíhal v Diabetologickém centru interní kliniky Fakultní nemocnice v Motole od listopadu 2004 do března 2005.

Z kartotéky jsme vybrali 106 karet pacientů podle abecedního pořadí a z nich jsme čerpali potřebné údaje. Jediným kritériem pro výběr byl diabetes mellitus 2.typu. Zaznamenali jsme informace z období od ledna 2003 do listopadu 2004, doba sledování pacientů byla tedy 23 měsíců.

Základními informacemi o pacientovi byly: věk, pohlaví, doba trvání DM2 od diagnózy, léčba DM2, komorbidity a jejich léčba. Ze záznamů jednotlivých návštěv pacientů v ordinaci jsme získávali údaje o hmotnosti, krevním tlaku, hodnotách glykovaného hemoglobinu, hladině lipidů a dalších vyšetřeních a dále údaje o léčbě, ať už DM2 nebo i dalších nemocí, souvisejících s DM2.



### 13.1.2. Zpracování získaných dat

Ze získaných dat jsme vytvořili databázi pacientů v programu Microsoft Excel, kam jsme zanesli potřebné informace o jednotlivých pacientech a jejich léčbě. Z této databáze jsme potom tvořili další tabulky a získávali data pro následné analýzy.

Jedním z cílů experimentální části byla charakteristika skupiny pacientů a jejich léčby. Za použití frekvenční analýzy jsme popsali zastoupení jednotlivých parametrů a vlastností v dané skupině. Pro výpočty jsme využívali funkce programu Microsoft Excel.

Pro hodnocení možných statisticky významných souvislostí mezi expozicí léčivu a kompenzací diabetu jsme použili software SPSS Base 14.0, ze kterého jsme získali hodnoty Pearsova chí-kvadrátu ( $\chi^2$ ), poměr šancí (OR) a 95ti % konfidenční interval (CI 95 %). Za ukazatele statistické významnosti jsme považovali hodnoty  $\chi^2$  menší než 0,05.

## 14. Výsledky

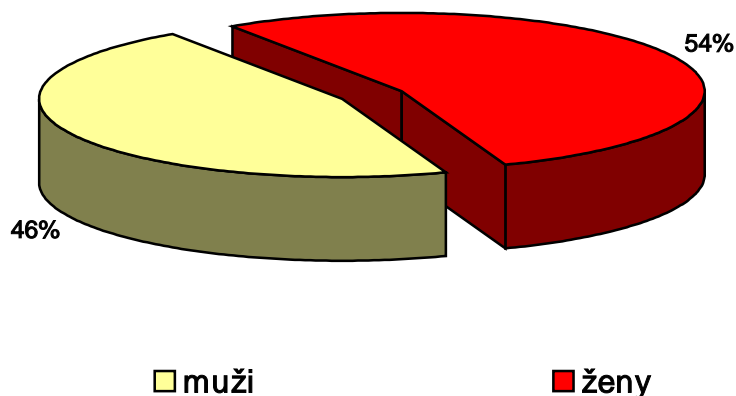
### 14.1. Frekvenční analýza

#### 14.1.1. Charakteristika skupiny pacientů

##### 14.1.1.1 Pohlaví

Sledovaná skupina byla tvořena 106 pacienty, z toho 49 muži a 57 ženami, procentuální zastoupení znázorňuje graf č.1.

Graf č.1 Procentuální rozdělení sledované skupiny pacientů podle pohlaví





### 14.1.1.2 Věk

Věk pacientů jsme počítali k roku 2003. Nejstaršímu pacientovi z našeho vzorku bylo 87 let, nejmladšímu 27, průměrný věk byl 61,8 let. Rozložení jednotlivých věkových skupin je znázorněno v grafu č.2 (viz. Příloha č.1).

### 14.1.1.3 Body mass index

Pro zjištění konstituce pacienta jsme zvolili hodnotu BMI (body mass index). Výhodný by byl zajisté i obvod pasu, také proto, že to je jedno z kritérií metabolického syndromu, ale tento údaj nebyl dostupný.

Body mass index je hodnota, podle které lze pacienty rozdělit a charakterizovat z hlediska obezity. Obezita je totiž jednou ze složek metabolického syndromu a také rizikovým faktorem pro vznik DM2, aterosklerózu a kardiovaskulární onemocnění.

K výpočtu potřebujeme znát pacientovu výšku a jeho hmotnost, které dosadíme do vzorce:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Hmotnost (kg)}}{\text{Výška}^2 \text{ (m)}}$$

U některých pacientů nebyla uvedena výška a u některých hmotnost a BMI se nedalo vypočítat. Takových pacientů bylo 40 (19 žen a 21 mužů), tedy 38 % z celkového počtu.

Podle vypočítaného BMI jsme pacienty rozdělili do skupin:

Tabulka č.23

#### Upravené kategorie body mass indexu

[Pelikánová, 2003]

BMI	kategorie
<=25	normální váha
25-30	nadváha
>30	obezita





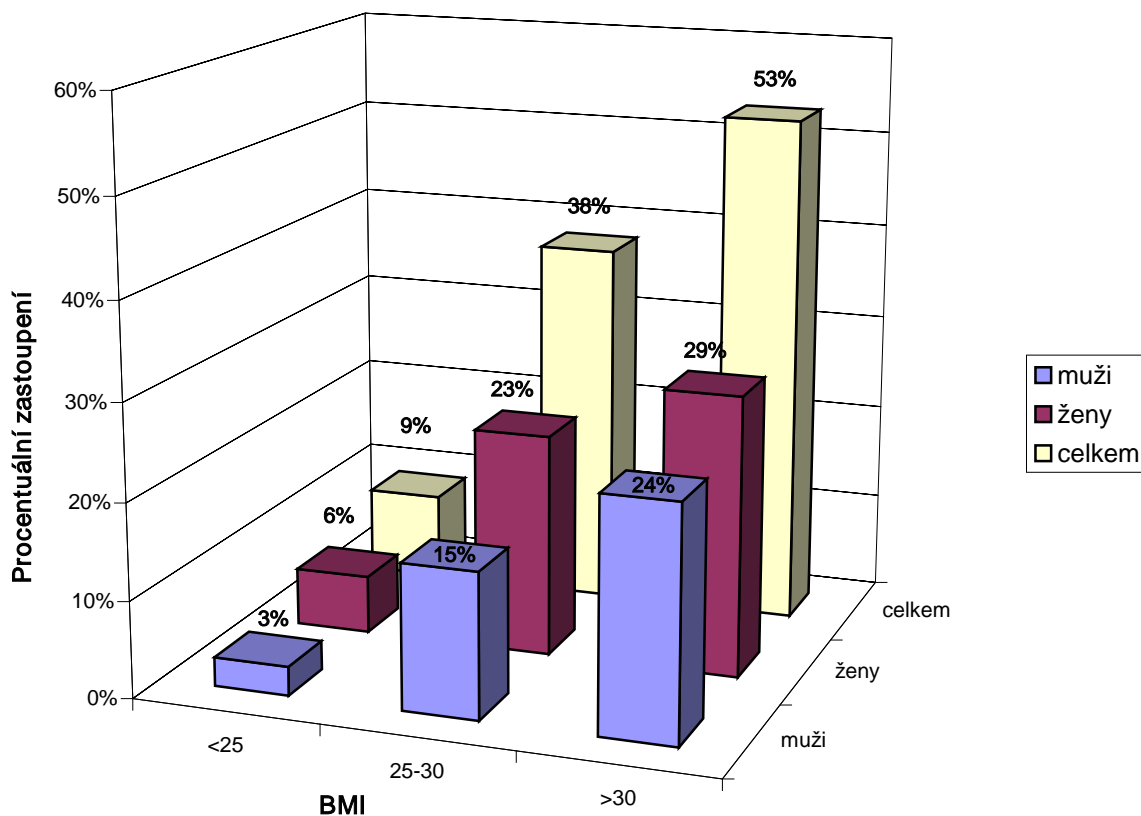
Z pacientů, u kterých jsme BMI mohli určit jich 6 mělo normální váhu ( 4 ženy a 2 muži), 25 nadváhu (15 žen a 10 mužů) a 35 trpělo obezitou (19 žen a 16 mužů). Nadváhu nebo obezitu tedy mělo vždy více žen než mužů.

Průměrné BMI bylo 31,05, minimální 18,14 a maximální 58,09.

Procentuální rozdělení sledovaných pacientů podle BMI jsme shrnuli do grafu, přičemž 100 % je 66 pacientů:

Graf č.3

### Procentuální rozdělení pacientů ve skupině podle body mass indexu

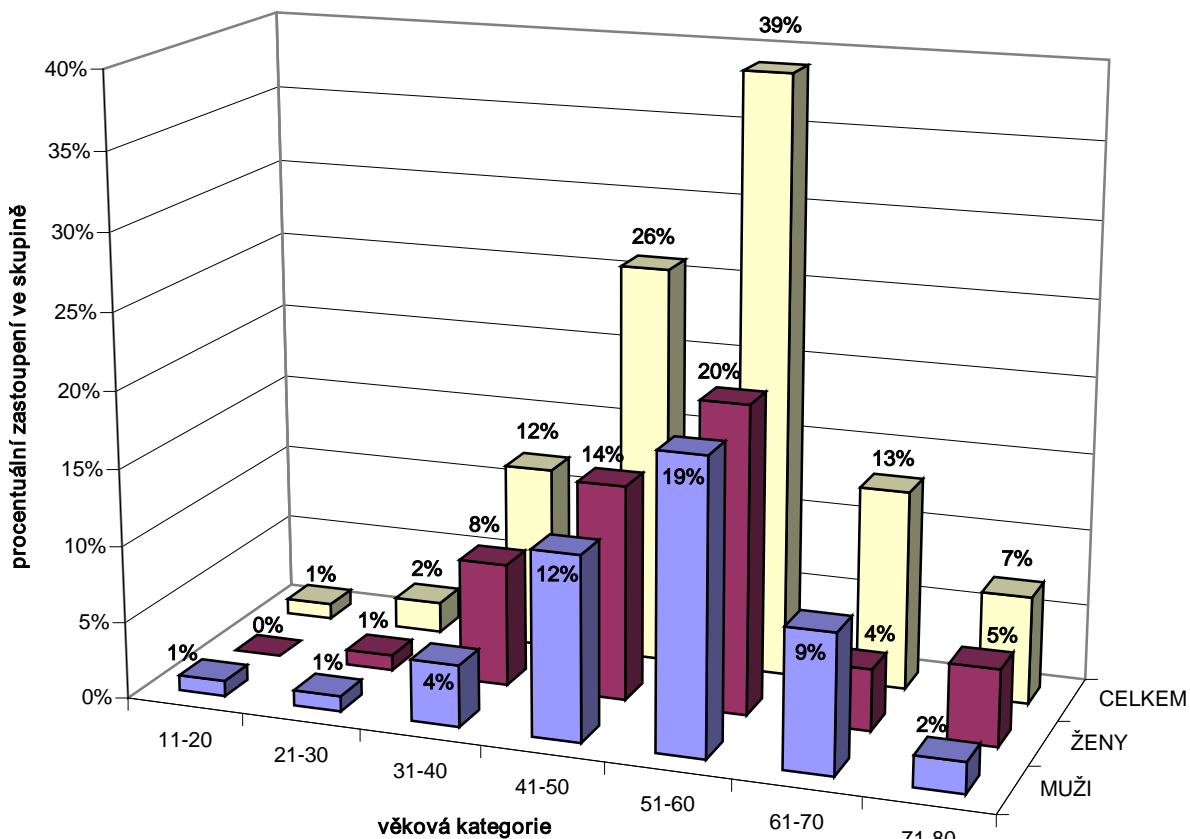


#### 14.1.1.4 Diagnóza DM 2.typu

Rok diagnózy chyběl u 12 pacientů, nejmladšímu pacientovi bylo v době diagnózy 15 let a nejstaršímu 80, průměrný věk diagnózy diabetu v této skupině nemocných byl 52,7 let. Procentuální zastoupení pacientů podle věku v době diagnózy je uvedeno v grafu č.4, 100 % je 94 pacientů:



Graf č.4 Procentuální zastoupení pacientů podle věku v době diagnózy



#### 14.1.1.5 Návštěvy u lékaře

Pacienty jsme sledovali po dobu 23 měsíců a počet jejich návštěv se velmi lišil. Maximální počet návštěv jednoho pacienta byl 14, minimální počet jedna návštěva za sledované období. Průměrný počet návštěv na jednoho pacienta byl 5,26, ale tento údaj není směrodatný, frekvence návštěv záleží totiž na způsobu léčby, kompenzace, zda pacient navštěvuje i jinou ordinaci atd. Proto jsme u každého pacienta vydělili 23 měsíců počtem návštěv a získali jsme interval návštěv daného pacienta. U pacientů nově diagnostikovaných během doby sledování jsme interval mezi návštěvami počítali individuálně. Tento interval jsme potom srovnali s intervaly návštěv, které doporučuje Česká diabetologická společnost podle způsobu léčby. V tabulce jsou výsledky shrnuty, 100 % je všech 106 sledovaných pacientů.



*Tabulka č.24* **Počet a procentuální zastoupení sledovaných pacientů podle intervalu mezi návštěvami v závislosti na léčbě**

Typ léčby	Interval mezi návštěvami dle standardu ČDS	splňuje		delší interval		kratší interval	
		Počet pac.	%	Počet pac.	%	Počet pac.	%
inzulín, inzulín a PAD	1-3 měsíce	16	15	25	23	0	0
PAD	2-6 měsíců	28	26	18	17	7	7
dieta	2-6 měsíců	5	5	7	7	0	0
celkem		49	46	50	47	7	7

*PAD – perorální antidiabetika*

#### **14.1.1.6 Komplikace diabetu**

Zjišťovali jsme, zda a jakými komplikacemi makrovaskulárními (ICHS, CMP, IM) nebo mikrovaskulárními (retinopatie, nefropatie, neuropatie, ICHDK) pacienti trpěli.

Nějakou komplikací (mikrovaskulární nebo makrovaskulární) trpělo 51% ze všech sledovaných pacientů (54 pacientů), z toho aspoň jednou makrovaskulární 30% pacientů (32 pacientů) a aspoň jednou mikrovaskulární 35% sledovaných pacientů (37 pacientů). Aspoň jednu komplikaci z každé skupiny mělo 14% pacientů (15 pacientů).

Ischemickou chorobou srdeční trpělo 25% ze všech sledovaných pacientů (27 pacientů), akutní infarkt myokardu prodělalo 8% pacientů (9 pacientů) v anamnéze, ne během doby sledování, a cévní mozková příhoda postihla 7% pacientů (8 pacientů), opět v anamnéze. Jejich počet ale může být vyšší, všechny nemusí být evidované v této ordinaci.

Retinopatii má 9% (10 pacientů), nefropatii 15% pacientů (16 pacientů), neuropatii 21% pacientů (23 pacientů) a ischemickou chorobu dolních končetin 6% pacientů (7 pacientů).

Počet a procentuální zastoupení pacientů s jednou, dvěma, třemi nebo čtyřmi mikrovaskulárními komplikacemi je znázorněn v tabulce č.25:



Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

*Tabulka č.25* **Počet a procentuální zastoupení (ze všech sledovaných pacientů) pacientů s 1-4 mikrovaskulárními komplikacemi**

Počet komplikací	Pacienti	
	Počet	%
1	21	20
2	13	12
3	3	3
4	0	0
celkem	37	35

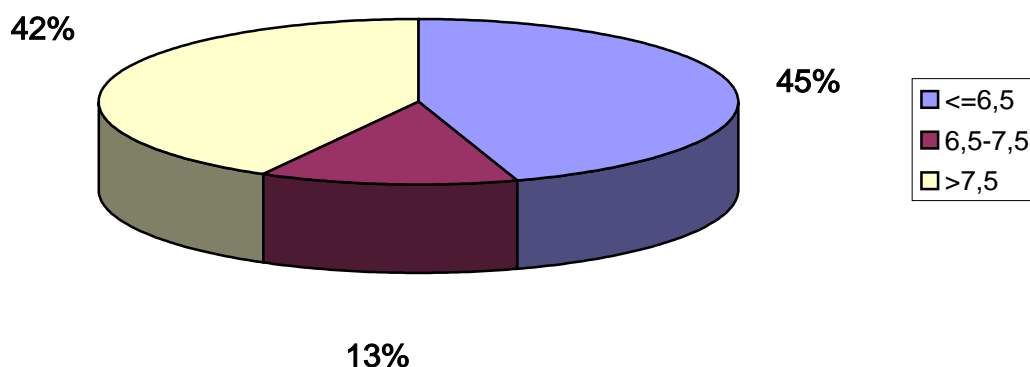
#### ***14.1.1.7 Kompenzace diabetu***

Stupeň kompenzace diabetu jsme odvodili z hodnot glykovaného hemoglobinu, které vypovídají o dlouhodobé kompenzaci diabetu. Normální hodnoty jsou 4,5-6 % pro HbA1c, u diabetiků hovoříme o dobré kompenzaci při hodnotách do 7,5 %.

U 4 pacientů nám údaje o glykovaném hemoglobinu chybí, 43 pacientů mělo HbA1c větší než 7,5 % a 59 pacientů mělo HbA1c do 7,5 %, z toho 46 pacientů mělo hodnoty v normě, tedy do 6,5 %. Procentuální zastoupení kompenzace diabetu podle hodnot glykovaného hemoglobinu ukazuje graf č.5. 100 % je v grafu počet všech sledovaných pacientů, kterým byl glykovaný hemoglobin změřen.

Graf č.5

### Kompenzace pacientů s DM 2 dle hodnot glykovaného hemoglobinu



#### 14.1.1.8 Hospitalizace pro dekompenzaci DM2

Během sledovaného období bylo 10 pacientů (9 % z celkového počtu) hospitalizováno v souvislosti s diabetem, z toho jeden pacient dvakrát a jeden třikrát.

6 pacientů bylo hospitalizováno pro dekompenzaci diabetu, jeden pro neuropatické obtíže, jeden pro dekompenzaci diabetu a plánovaný přechod na inzulín.

Jeden pacient byl dvakrát hospitalizován pro neuropatii a jeden pacient poprvé pro záchyt DM a pak dvakrát pro renální insuficienci.

#### 14.1.1.9 Komorbidity

Zaznamenali jsme řadu dalších nemocí, kterými pacienti trpěli, ale jen některé nás zajímaly v souvislosti s diabetem. Diabetes mellitus (nebo prediabetes, inzulinorezistence, porušená glukózová tolerance) je jedním z kritérií přítomnosti metabolického syndromu. Dále sem ještě patří centrální obezita, hypertenze, dyslipidémie a některé další příznaky. Pro diagnózu metabolického syndromu musí pacient splňovat alespoň tři kritéria. Osoby s těmito příznaky mají velice vysoké riziko rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob.



Proto jsme u pacientů sledovali z komorbidit obezitu, hypertenzi a dyslipidémii. Někteří pacienti už nějaké cévní příhody prodělali, což jsme už uvedli výše.

Obezitou trpělo 33 % pacientů, hypertenzí 74 % pacientů.

46 % pacientů má zvýšený celkový cholesterol, 44 % triglyceridy a 12 % pacientů má snížený HDL cholesterol. Pouze jednu odchylku lipidů má 26 % pacientů, dvě odchylky 31 % pacientů a tři se vyskytly u 4 % pacientů.

Tabulka č.26 shrnuje nejdůležitější čtyři rizikové faktory, počet a procentuální zastoupení pacientů (všech) s jejich výskytem.

Všechny procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

*Tabulka č.26* **Počet a procentuální zastoupení sledovaných pacientů s 1-4 rizikovými faktory - RF (DM 2, obezita, hypertenze, dyslipidémie) metabolického syndromu**

RF	Pacienti	
	Počet	%
1	10	9
2	32	30
3	44	42
4	20	19

#### **14.1.1.10 Compliance**

Compliance pacienta, tedy shoda s léčbou a její dodržování je jedním ze základních předpokladů dobré kompenzace diabetika. Pacient musí přijmout zodpovědnost za svoji nemoc, pochopit, jaká opatření je třeba zavést a dodržovat. Je třeba změnit životní styl, provozovat pravidelně fyzické cvičení, dodržovat zásady správné životosprávy, na



jejímž základě je založena i diabetická dieta a pokud je nedostatečně kompenzován těmito opatřeními, tak brát léky nebo inzulin dle rad lékaře.

Hledali jsme zmínky o nedodržování režimu pacienty, tzn. nehubli, zmínky o vysazování léků nebo inzulinu bez lékařského doporučení, případně nepravidelné návštěvy u lékaře.

Zmínka o noncompliance nebo nedodržování terapie se v kartě se vyskytla u 6 pacientů. Nárůst hmotnosti jsme sledovali u 31 % pacientů (33 pacientů), ale jen 2 % měli nárůst více než 15 % své hmotnosti na začátku sledování. Doba sledování byla 23 měsíců, takže tito pacienti přibírali velmi rychle. Z 31 % přibírajících pacientů patřilo 10 % mezi obézní, 8 % mělo nadváhu a 4 % normální váhu, u 8 % pacientů BMI neznáme.

Do nedodržování režimních opatření bychom mohli zahrnout ještě kouření, tento údaj jsme našli u 4 % pacientů.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

#### 14.1.2. Antidiabetická léčba

Během doby sledování pacientů jsme se snažili zmapovat i jejich léčbu DM2, opět pomocí frekvenční analýzy. Snažili jsme se tedy zachytit i změny.

##### *14.1.2.1 Frekvenční analýza pacientů léčených jednotlivými PAD a inzulinem*

###### *- součet*

Následující čísla znamenají, u kolika pacientů se daná látka vyskytla. Mnoho pacientů však bylo léčeno kombinací látek nebo léčbu měnilo, proto součet není 106.

75 % pacientů bylo léčeno perorálními diabetiky, a to buď v monoterapii nebo v kombinaci.

Ze skupiny biguanidů byli pacienti léčeni pouze **metforminem**. Ten se vyskytl u 63 pacientů (59 %), buď v monoterapii nebo v kombinaci.



**Deriváty sulfonylurey** se vyskytly u 59 pacientů (56 %), z toho 8 pacientů (8 %) užívalo glibenklamid, 5 glipizid (5 %), 27 gliklazid (25 %), 3 gliquidon (3 %) a 30 glimepirid (28 %).

**Rosiglitazon** užívalo 13 pacientů (12 %).

**Repaglinidem** se léčili 3 pacienti (3 %).

**Inzulín** si aplikovalo 41 pacientů (39 %).

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

#### *14.1.2.2 Frekvenční analýza pacientů léčených PAD a inzulínem v monoterapii*

V monoterapii se látky ze skupiny perorálních antidiabetik vyskytovaly v tomto množství:

### **Metformin**

Metforminem v monoterapii bylo léčeno celkem 17 pacientů (16 % z celkového počtu), z nich 7 po celou dobu sledování, jeden přešel z diety na metformin a jeden z metforminu na dietu. Jeden pacient k metforminu přidal jinou látku, 4 z metforminu přešli na jinou léčbu a na metformin z jiné léčby 3 pacienti, viz dále.

### **Deriváty sulfonylurey**

Celkově se v monoterapii vyskytly u 26 pacientů (25 % z celkového počtu).

**Gliklazid** užívali 3 pacienti po celou dobu a jeden přešel na gliklazid z diety (jeden potom z gliklazidu na glipizid), 7 pacientů užívalo gliklazid po část období.

**Glimepirid** se vyskytnul u 3 pacientů také po celou dobu sledování, dále 5 pacientů část období.

**Glipizid** se vyskytl u jednoho pacienta po celou dobu, jeden přešel na glipizid z gliklazidu a jeden pacient ho v terapii užíval část období.

**Gliquidon** užíval jeden pacient po celé období a dva část období.

**Glibenklamid** se v monoterapii objevil v monoterapii jednou, a to po část období sledování.





## Repaglinid

Repaglinid užíval jeden pacient celou dobu sledování a jeden pacient po její část.

## Rosiglitazon

Vyskytnul se u jednoho pacienta po část období.

## Inzulíny

Inzulíny v monoterapii si po celou dobu sledování aplikovalo 15 pacientů (14 %) a 10 pacientů (9 %) po část doby sledování.

### *14.1.2.3 Frekvenční analýza pacientů léčených kombinací PAD a inzulínu*

Po sledované období se vyskytovaly tyto kombinace PAD mezi sebou a PAD a inzulínu:

**Kombinace metformin a deriváty sulfonylurey-celkově:** Tato kombinace se vyskytla u 18 pacientů (17 %), z toho 12 ji mělo po celou dobu, 3 přidali metformin, 1 přidal k metforminu derivát sulfonylurey, 1 tuto kombinaci užíval jen část doby a 1 změnil derivát sulfonylurey a metformin užíval stále.

#### Jednotlivé kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu:

**Metformin + glimepirid:** 7 pacientů užívalo tuto kombinaci po celou dobu, 5 část a 1 přidal ke glimepiridu metformin.

**Metformin + gliklazid:** vyskytnul se u 4 pacientů po celou dobu, 2 ke gliklazidu přibrali metformin a 1 naopak. 9 pacientů užívalo tuto kombinaci část doby.

**Metformin + glibenklamid:** 1 pacient užíval po celou dobu, 1 přešel z kombinace metformin a glibenklamid na metformin a glimepirid a 1 užíval obě látky část období sledování.

**Metformin + glipizid:** 1 pacient užíval část doby.



Metformin v kombinaci s **gliquidonem** se v mé skupině v tomto období nevyskytnul.

**Metformin + inzulín:** 2 pacienti užívali tuto kombinaci celou dobu, 4 k inzulínu přidali metformin, 1 z kombinace přešel na monoterapii inzulínem, 6 pacientů tuto léčbu mělo po část doby. Celkem tuto kombinaci aplikovalo 12 % pacientů.

**Deriváty sulfonylurey + inzulín:** Obecně 3 pacienti tuto léčbu aplikovali po celou dobu sledování a 2 po část této doby.

**Gliklazid + inzulín:** Tato kombinace se vyskytla u 2 pacientů po celou dobu sledování.

**Glimepirid + inzulín:** 1 pacient užíval po celou dobu a 1 část doby sledování.

**Glipizid + inzulín:** tato léčba se vyskytla u jednoho pacienta po část sledovaného období.

**Inzulín + metformin + deriváty sulfonylurey:** Celkově se tato trojkombinace vyskytla u 6 pacientů (6 %), z toho u jednoho po celou dobu sledování, ostatní pouze v části sledovaného období.

**Inzulín + metformin + gliklazid:** 2 pacienti v části období a 1 po celou dobu.

**Inzulín + metformin + glimepirid:** Tato kombinace se vyskytla u 2 pacientů v části sledovaného období.

**Inzulín + metformin + glibenklamid:** 1 pacient aplikoval tuto kombinaci po část sledování, potom aplikoval pouze inzulín ale vrátil se k trojkombinaci.



**Metformin + rosiglitazon:** Tato se kombinace se vyskytla u 1 pacienta po celou dobu sledování a u 1 v její části.

**Deriváty sulfonylurey + rosiglitazon:** Jednou se objevila kombinace glimepirid a rosiglitazon a jednou gliklazid a rosiglitazon, pokaždé však pouze v části sledovaného období.

**Metformin + glinidy:** Jeden pacient v části období užíval metformin a repaglinid a jeden pacient metformin a nateglinid (účast ve studii nateglinidu).

**Metformin + deriváty sulfonylurey + rosiglitazon:**

**Metformin + glimepirid + rosiglitazon:** 1 pacient užíval tyto látky po celou dobu sledování, 5 po část tohoto období. Celkem se tedy tato kombinace vyskytla u 6 % pacientů.

**Metformin + gliklazid + rosiglitazon:** V části sledovaného období se tato kombinace vyskytla u 2 pacientů.

**Metformin + glibenklamid + rosiglitazon:** Tyto látky se vyskytly u jednoho pacienta v části sledovaného období.

#### ***14.1.2.4 Frekvenční analýza pacientů léčených inzulin***

V této kategorii jsme sledovali všechny pacienty, kteří si aplikovali inzulín, ať už samotný nebo ještě užívali PAD. Pacientů užívajících inzulín bylo 41 (39 %), z toho 26 (25 %) kombinovalo inzulín s PAD a 15 (14 %) si aplikovalo pouze inzulín. Inzulín nebo kombinace různých typů jsme rozdělili v tabulce, přitom jsme tam však zahrnuli pouze ty kombinace, které se v mém vzorku pacientů za dané období vyskytly.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.



*Tabulka č.27* Počet a procentuální zastoupení pacientů (z pacientů užívajících inzulín) podle typu užívaných inzulínů

Typ inzulínu	jen inzulín		inzulín + PAD		Celkem	
	počet	%	počet	%	počet	%
krátce + středně dlouze působící	6	15	9	22	15	37
krátce + dlouze působící	1	2	1	2	2	5
krátce + středně dlouze + dlouze působící	0	0	3	7	3	7
fixní komb. (krátce + středně dlouze)	0	0	2	5	2	5
kombinovaný + krátce půs.	5	12	4	10	9	22
kombinovaný + středně dlouze půs.	0	0	3	7	3	7
kombinovaný + krátce + středně dlouze půs.	3	7	3	7	6	15
kombinovaný + krátce + středně dlouze + dlouze půs.	0	0	1	2	1	2

*PAD – perorální antidiabetika, kombinovaný inzulín = fixní kombinace – kombinace krátce a středně dlouze působícího inzulínu*

#### **14.1.2.5 Změny terapie**

Pacienti během sledovaného období také měnili terapii, což jsme se také pokusili zachytit.

Látku nebo lék měnilo 52 % pacientů, z toho 34 % pacientů provedlo jednu změnu, u 11 % pacientů proběhly dvě změny, u 5 % tři změny a u 2 % pacientů dokonce čtyři změny. Žádnou změnu nemělo 48 % pacientů.

Dávkování látky nebo jedné z látek, které užívali, se měnilo u 35 % pacientů.

U 64 % pacientů se měnila aspoň jedna hodnota, tedy 23 % měnilo dávkování i užívanou látku, 29 % jen užívanou látku a 12 % jen dávkování.

36 % pacientů zůstalo během doby sledování u stejné terapie, neměnilo se u nich nic.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.



#### 14.1.2.6 Vztah léčby a body mass indexu

Zajímalo nás, zda je nějaký vztah mezi body mass indexem (BMI) pacienta a způsobem léčby. Výsledky jsme shrnuli do tabulky č.28. V posledním sloupci je jen pro orientaci uvedena léčba pacientů, u kterých jsme nedohledali body mass index.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

Tabulka č.28 **Počet a procentuální zastoupení pacientů (ze všech pacientů) v kategoriích BMI podle způsobu terapie**

Terapie	BMI							
	do 25		25-30		>30		Nedohledáno	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
dieta	0	0	4	4	2	2	6	6
metformin	4	4	16	15	27	25	16	15
glibenklamid	0	0	3	3	2	2	3	3
glipizid	1	1	2	2	1	1	1	1
gliquidon	0	0	0	0	1	1	2	2
glimepirid	2	2	9	8	10	9	9	8
gliklazid	1	1	7	7	12	11	7	7
rosiglitazon	0	0	5	5	4	4	4	4
repaglinid	1	1	1	1	0	0	1	1
inzulín	2	2	11	10	15	14	13	12

#### 14.1.2.7 Frekvenční analýza nežádoucích účinků léčby DM2

Při monitorování pacientů jsme se soustředili také na vyhledávání zmínek o nežádoucích účincích souvisejících s léčbou DM2.

Dyspeptické obtíže byly hlášeny 5krát. Hypoglykémie se objevila u 5 pacientů, z toho dva byli na terapii inzulinem, jeden užíval PAD a dva kombinaci inzulinu a PAD. Jeden z pacientů s kombinací inzulinu a PAD měl hypoglykémii hlášenou dvakrát.

Laktátová acidóza jako další nežádoucí účinek se v záznamech pacientů neobjevila.



### 14.1.3. Léčba jednotlivými skupinami léků

Zaměřili jsme se na ty skupiny léků, které se používají pro léčbu chorob nebo příznaků, které jsou součástí metabolického syndromu a jsou tak spolu s diabetem rizikové pro rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárních komplikací. Jedná se o hypertenzi, dyslipidémii a obezitu.

#### 14.1.3.1 Léky používané při kardiovaskulárních onemocněních

Zvýšený nebo vysoký krevní tlak byl naměřen u 75 % pacientů, ale tyto léky mohou být předepisovány i pro další kardiovaskulární choroby.

V tabulce č.29 je zaznamenáno, které léky se u pacientů vyskytly, ať už v monoterapii nebo v kombinaci.

*Tabulka č.29* **Počet a procentuální zastoupení pacientů (ze všech sledovaných) užívajících léky pro kardiovaskulární onemocnění**

Skupina léků	Pacienti	
	Počet	%
BB selektivní	32	30
BKK	35	33
diuretika	44	42
ACEI	58	55
sartany	13	12

*BB selektivní – beta blokátory selektivní, BKK – blokátory kalciových kanálů, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu*



Látku z jedné skupiny užívalo 24 % pacientů, kombinaci dvou 23 % pacientů, tři užívalo 20 % pacientů, čtyřkombinaci 8 % pacientů a 5 druhů měli 2 % pacienti. 24 % pacientů pak nemělo žádnou z těchto látek.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

#### 14.1.3.2 Hypolipidemika

V tabulce č.30 je shrnuta četnost poruch metabolismu lipidů:

**Tabulka č.30 Počet a procentuální zastoupení pacientů (ze všech sledovaných) s poruchami metabolismu lipidů**

Hodnoty lipidů	Pacienti	
	Počet	%
TCH>5	49	46
HDL<1	13	12
TG>1,7	47	44

*TCH – totální cholesterol, HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě, TG - triglyceridy*

Celkem se hypolipidemiky léčilo 53 % pacientů. Statiny se objevily u 29 % pacientů, fibráty u 13 %, statiny i fibráty u 10 % pacientů a žádné hypolipidemikum neužívalo 47 % pacientů.

Z těch pacientů, kteří měli v terapii uvedené statiny i fibráty, bylo 6 % pacientů, kteří tuto kombinaci užívali najednou, 1 % pacientů přidalo během doby sledování ke statinům fibráty, 1 % k fibrátům statiny, 2 % přešla ze statinů na fibráty a 1 % obráceně.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.



### **14.1.3.3 Antiobezitika**

Obézních pacientů ve skupině bylo 33 %, pacientů s nadváhou 24 %. Antiobezitiky bylo léčeno 16 % pacientů. Z těchto 16 % pacientů u 4 % neznáme BMI, 1 % mělo nadváhu a 11 % bylo obézních.

10 % pacientů užívalo orlistat, 4 % sibutramin, 1 % přešlo ze sibutraminu na orlistat, 1 % z fenterminu na orlistat.

Inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy neužíval ve sledovaném období žádný pacient.

7 % pacientů hublo, přibralo 6 %, váhu si udržovala 2 % pacientů a u 2 % jsme nemohli výsledek zjistit.

Všechny tyto procentuální hodnoty jsou počítány z celkového počtu sledovaných pacientů.

## **14.2. Testování asociace**

Testování, zda existuje statisticky významná asociace mezi expozicí léčivu a kompenzací diabetu jsme provedli v softwaru SPSS Base 14.0 pomocí Pearsova chí-kvadrátu ( $\chi^2$ ), výpočtu poměru šancí (OR) a 95% konfidenčního intervalu (CI 95%). Za statisticky významné jsou považovány hodnoty chí-kvadrátu menší než 0,05.





*Tabulka č.31* **Hodnoty chí-kvadrátu ( $\chi^2$ ) a poměru šancí (OR) a konfidenční interval 95 % (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a kompenzací diabetu 2.typu pomocí hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) do 7,5**

Skupiny léků	chí-kvadrát	OR	CI
<b>Biguanidy</b>	0.179	0.572	0,252-1,297
<b>Sulfonamidy</b>	0.109	0.518	0,231-1,162
<b>Insulin</b>	0.004	0.296	0,128-0,685
<b>Thiazolidindiony</b>	0.014	0.202	0,051-0,800
<b>Glinidy</b>	0.753	1.474	0,129-16,795
<b>Antiobezitika</b>	0.025	4.148	1,111-15,492
<b>Léky pro KV choroby</b>	0.802	0.889	0,355-2,228
<b>Hypolipidemika</b>	0.743	0.876	0,398-1,930
<b>ACEI</b>	0.695	0.853	0,386-1,887
<b>PAD</b>	0.367	0.654	0,259-1,651

*KV – kardiovaskulární, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, PAD – perorální antidiabetika*

Hodnoty chí-kvadrátu menší než 0,05, které jsou považovány za statisticky významné vyšly u léčby insulinem, thiazolidindiony a antiobezitiky. V těchto kategoriích také konfidenční interval 95 % nepřechází přes hodnotu 1. Poměr šancí je významnější jen u léčby antiobezitiky.

## 15. Diskuse výsledků

Pokusili jsme se o analýzu farmakoterapie diabetu mellitu 2.typu u 106 pacientů vybraných podle abecedy z kartotéky Diabetologického centra interní kliniky Fakultní nemocnice v Motole.

Při hodnocení výsledků z hlediska výpovědní hodnoty musí být přihlédnuto k tomu, že jde o relativně malou skupinu pacientů a krátkou dobu sledování.



Jedná se o retrospektivní studii, která je charakterizována tím, že data o expozici a účinku léčiva vznikají dříve než záměr testovat danou asociaci. Nelze tedy předem definovat podmínky a metody při sběru dat a získaná data nemusí obsahovat všechny potřebné údaje.

Ve sledované skupině se vyskytlo 54 % žen a 46 % mužů, viz graf č.1. Mírně tedy převažovaly ženy, což odpovídá údajům uváděným v literatuře. [Skaer et al., 2006]

Nejvíce pacientů ve skupině bylo ve věkové kategorii 51-60 let, následovaly téměř na stejné úrovni kategorie 61-70 a 71-80 let. Kategorie 21-30 a 31-40 let byly zastoupeny málo, ale tendence byla vzrůstající. Věková kategorie 41-50 už má patrný nárůst množství pacientů. Ve skupině 81-90 let bylo pacientů zřetelně méně, jedná se už o velmi vysoký věk, viz graf č.2, příloha č.1.

Z hodnot body mass indexu (graf č.3) vyplynulo, že většina pacientů s diabetem 2.typu má nadváhu nebo je obézních. Souvisí to s jejich životním stylem, případně genetickými predispozicemi, které vedou k inzulinové rezistenci a následně k diabetu 2.typu a dále to souvisí s nemocí. Pacienti s diabetem hůře hubnou než zdraví lidé, což souvisí i s léčbou diabetu, kdy hlavně inzulin a deriváty sulfonylurey mohou zvyšovat hmotnost. [Perušičová, 2004; Perušičová, 2006]

39 % pacientů ve skupině byl diabetes 2.typu diagnostikován mezi 51-60 lety, 26 % sledovaných pacientů mezi 41-50 lety. Ostatní kategorie byly zastoupeny méně, rozdíly mezi muži a ženami nebyly výrazné, viz graf č.4.

Co se týká intervalů mezi návštěvami, pacientů, kteří je vzhledem ke své léčbě dodržovali nebo nedodržovali bylo přibližně stejně, konkrétně 46 % splňovalo intervaly, 47 % mělo intervaly delší a 7 % intervaly kratší, viz tabulka č.24. To ale může být způsobeno i návštěvami a předepisováním léků v ordinaci praktického lékaře a nemusí to znamenat noncompliance.

Mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace byly popsány u 51 % pacientů, mikrovaskulárních bylo popsáno o něco více, 35 % pacientů proti 30 % pacientů s makrovaskulárními komplikacemi, ale to nemusí být odpovídající, údaje nemusí být



úplné, například evidence makrovaskulárních komplikací v této ordinaci. Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů.

Z makrovaskulárních komplikací byla nejčastěji zmiňována ischemická choroba srdeční u 25 % pacientů, ostatní byly méně časté. Prevalence ischemické choroby srdeční u diabetiků uváděná v literatuře je 26-35 %. [Perušičová, 2004]

Nejčastější mikrovaskulární komplikací byla neuropatie u 21 % pacientů a dále nefropatie u 15 % pacientů. Ostatní komplikace byly méně časté. V literatuře je uváděna prevalence diabetické neuropatie 32 % a prevalence diabetické nefropatie u osob nad 40 let 16 %, přičemž vzrůstá výskyt chronického renálního selhání u diabetiků 2. typu. Většina pacientů měla pouze jednu z těchto komplikací, 20 % ze všech pacientů, 12 % potom dvě komplikace, 3 byly hlášeny pouze u 3 % pacientů a všechny čtyři u žádného pacienta, viz tabulka č.25. Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů. [Perušičová, 1998; Perušičová, 2002; Perušičová, 2003]

Co se týká kompenzace diabetu, hodnotili jsme ji podle hodnot glykovaného hemoglobinu. Z nich vyšlo, že 45 % pacientů má hodnoty glykovaného hemoglobinu do 6,5 a dalších 13 % mezi 6,5 a 7,5, což můžeme považovat za uspokojivou kompenzaci. 42 % pacientů potom bylo kompenzováno neuspokojivě, viz graf č.5. Přitom čím uspokojivější je kompenzace diabetu, tím účinněji lze bránit rozvoji diabetických cévních komplikací a dále snížit morbiditu i mortalitu diabetiků. V literatuře jsme zjistili průměrnou hodnotu glykovaného hemoglobinu 7,6. Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů. [Perušičová, 2004; Miller, 2001]

Hospitalizace pacientů v souvislosti s diabetem se objevila v 9 % případů, v literatuře jsme zjistili 18 % hospitalizací pacientů 2. typu léčených inzulínem a 10 % u pacientů neléčených inzulínem. [Svačina, 2005]

Z komorbidit byla často zastoupena hypertenze – u 74 % pacientů, obezita u 33 % pacientů a 61 % pacientů mělo dyslipidémii, což jsou kromě diabetu další složky metabolického syndromu a rizikové faktory ischemické choroby srdeční. U 42 % pacientů byly pak zastoupeny tři z těchto složek a u 30 % dvě. 19 % pacientů mělo všechny čtyři a naopak 9 % pacientů mělo pouze diabetes a žádnou další z těchto



poruch, viz tabulka č.26. Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů. [Perušičová, 1999]

Compliance pacientů s léčbou můžeme hodnotit podle zmínek o nedodržování léčby v kartách, což se vyskytlo u 6 pacientů, nebo podle pravidelnosti a četnosti návštěv u lékaře. Nepravidelné nebo řídké návštěvy u lékaře však nemusí být známkou noncompliance, pacient může na kontroly chodit i ke svému praktickému lékaři. Pokud pacient přestal docházet na kontroly, mohl také změnit lékaře, zemřít. Další možností nedodržování léčby může být zvyšování hmotnosti. To se vyskytlo u 31 % pacientů. Pro pacienty s diabetem je však těžší redukovat hmotnost, navíc může být zvyšování hmotnosti nežádoucím účinkem léčby diabetu. Kouření bylo zmíněno u 4 % pacientů, ale předpokládáme vyšší výskyt, protože tento údaj pravděpodobně není vždy v kartě pacienta zmíněn. Přitom kouření zvyšuje riziko vzniku diabetických mikrovaskulárních komplikací, je rizikovým faktorem pro srdeční infarkt i pro celkovou mortalitu. [Perušičová, 2004]

Perorálními antidiabetiky v monoterapii nebo v kombinaci bylo léčeno 75 % pacientů. Metformin se vyskytl u 59 % pacientů, deriváty sulfonylurey u 56 % pacientů, z nich nejčastěji glimepirid – u 28 % a gliklazid u 25 % pacientů během doby sledování. Rosiglitazon byl užíván 12 % pacientů, repaglinid 3 % pacientů.

Inzulín si aplikovalo 39 % pacientů. Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů.

V literatuře jsou uváděny údaje: metformin 28 %, deriváty sulfonylurey 36 %, inzulín 60 % v monoterapii i v kombinaci. Rozdílné výsledky mohou být dány jinou strukturou skupiny pacientů, jiným typem léčby nebo menším počtem sledovaných pacientů. [Miller, 2001]

Léčivý nejčastěji užívanými v monoterapii byly deriváty sulfonylurey u 25 % pacientů, 16 % pacientů užívalo metformin a 14 % si aplikovalo inzulín. Ostatní látky byly zastoupeny méně často. Jedná se o monoterapii po část léčby nebo po celou dobu sledování, procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů. Údaje nalezené v literatuře se lišily: monoterapie deriváty sulfonylurey byla indikována v 12,7 %, metforminem v 3,3 % a inzulínem ve 46,7 %. [Miller, 2001]



Nejčastější užívanou kombinací léčiv byl metformin s deriváty sulfonylurey, která se vyskytla u 17 % pacientů. Další častou kombinací byl metformin a inzulín u 12 % pacientů, trojkombinace inzulín, metformin, deriváty sulfonylurey u 6 % pacientů. Tyto údaje se shodují se zdroji v tom, že jsou to nejčastější kombinace, procentuální hodnoty se liší. 6 % pacientů užívalo trojkombinaci metformin, glimepirid, rosiglitazon, tato kombinace se v uvedené literatuře neobjevila, protože daná studie byla provedena v roce 1999. Ostatní kombinace se vyskytovaly méně často. Tato léčba ovšem nemusela být během celé doby sledování, často docházelo ke změnám terapie, jak je uvedeno níže. [Miller, 2001]

Terapie inzulínem se vyskytla u 39 % pacientů, jak již bylo uvedeno, z toho 25 % kombinovalo inzulín s PAD, 14 % mělo inzulín v monoterapii, což už také bylo uvedeno.

Z pacientů aplikujících inzulín mělo 37 % kombinaci krátce a středně dlouze působícího inzulínu, 22 % kombinaci fixního a krátce působícího inzulínu a 15 % trojkombinaci fixního, krátce a středně dlouze působícího inzulínu. Ostatní kombinace se vyskytly méně často, viz tabulka č.27.

Změny terapie proběhly u 52 % pacientů, nejčastěji byla změna jen jedna. Mělo ji 34 % pacientů (ze všech sledovaných). 35 % pacientů měnilo během doby sledování dávkování. Změny terapie jsou většinou vedeny snahou o lepší kompenzaci diabetu, odstranění nežádoucích účinků léku nebo snahou dosáhnout lepší compliance pacienta. [Danzig, 2006]

Pokusili jsme se také zjistit, zda je nějaký vztah mezi léčbou a body mass indexem pacienta. Nadváhu nebo obezitu mělo nejvíce pacientů léčených metforminem, který má však hmotnost spíše snižovat nebo váhový přírůstek nemá být tak velký. Následuje inzulín a dále gliklazid s glimepiridem, viz tabulka č.28. Zároveň to jsou však skupiny léčiv, kterými jsou pacienti léčení nejčastěji.

Nežádoucí účinky byly zmiňovány řídké. Jednalo se o dyspepsii u pěti a hypoglykémie taktéž u pěti pacientů. Laktátová acidóza hlášena nebyla, pravděpodobně



proto, že metformin ji způsobuje méně než dříve používané látky a při respektování kontraindikací u něj toto riziko prakticky nehrozí. [Bureš, Horáček, 2003]

Z dalších léků užívaných pacienty jsme sledovali léky pro kardiovaskulární onemocnění, nejčastěji užívanými léky byly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu u 55 % pacientů, viz tabulka č.29, v literatuře však rozdíly mezi užíváním jednotlivých skupin léků pro kardiovaskulární nemoci byly velmi malé. Pacienti užívali srovnatelně často jeden lék z této skupiny (24 %), kombinaci dvou (23 %) nebo tří (20 %) skupin léků. [Reunanen, 2000]

Hypolipidemiky se léčilo 53 % pacientů, nejčastěji pouze statiny u 29 % pacientů ze všech sledovaných, v literatuře hypolipidemika užívalo jen 5,1 % pacientů. [Reunanen, 2000]

Antiobezitiky se léčilo 16 % pacientů, z toho 10 % užívalo orlistat, 4 % sibutramin, 2 % pacientů antiobezitika vyměnilo. Užíváním antiobezitik pacient sníží svou hmotnost, ale také dojde ke snížení glykovaného hemoglobinu. Významný profit z hlediska glykovaného hemoglobinu má pacient tehdy, pokud dosáhne minimálně 5 %, lépe 10 % redukce hmotnosti. [Perušičová, 2006]

Všechny procentuální údaje jsou počítány ze všech sledovaných pacientů.

Testovali jsme, zda existuje statisticky významná asociace mezi expozicí léčivu a kompenzací diabetu podle hodnot glykovaného hemoglobinu do 7,5 %, viz tabulka č.31. Za statisticky významné jsou považovány hodnoty chí-kvadrátu menší než 0,05. Takové hodnoty vyšly u léčby inzulínem, thiazolidindiony a antiobezitiky. V těchto kategoriích také konfidenční interval 95 % nepřechází přes hodnotu 1. Poměr šancí je významnější jen u léčby antiobezitiky.

Problémem u tohoto hodnocení je opět malá skupina pacientů, krátká doba sledování a u některých pacientů i malý počet měření hodnot glykovaného hemoglobinu, který jsme použili jako ukazatel kompenzace diabetu. Velké rozdíly jsou i u počtu pacientů užívajících danou skupinu léků.

Již jsme zmínili limity této studie týkající se velikosti sledovaného vzorku, délky sledování a typem studie (retrospektivní). Dále bychom chtěli zmínit i další faktor, kterým je zdroj informací o pacientech. Údaje jsme získávali z karet pacientů



vyplňovaných lékaři v dané ordinaci. Karty byly vyplňovány různě podrobně při srovnání různých pacientů, ale i u jednotlivých pacientů během jejich návštěv, tzn. někdy jsme získali všechny potřebné informace, jindy se dalo zjistit jen velmi málo údajů.

## 16. Závěr

- Kompenzace diabetu dle hodnot glykovaného hemoglobinu byla u 45 % pacientů do 6,5 a dalších 13 % mezi 6,5 a 7,5, což můžeme považovat za uspokojivou kompenzaci. 42 % pacientů potom bylo kompenzováno neuspokojivě.
- Perorálními antidiabetiky v monoterapii nebo v kombinaci bylo léčeno 75 % pacientů. Nejčastěji se vyskytoval metformin a deriváty sulfonylurey.
- Léčivý nejčastěji užívanými v monoterapii byly deriváty sulfonylurey u 25 % pacientů, 16 % pacientů užívalo metformin a 14 % si aplikovalo inzulín.
- Nejčastější užívanou kombinací léčiv byl metformin s deriváty sulfonylurey u 17 % pacientů, dále metformin a inzulín u 12 % pacientů, trojkombinace inzulín, metformin, deriváty sulfonylurey u 6 % pacientů.
- Terapie inzulínem se vyskytla u 39 % pacientů, z toho 25 % kombinovalo inzulín s PAD a 14 % mělo inzulín v monoterapii. Nejčastější kombinace inzulínů byla kombinace krátce a středně dlouze působícího inzulínu u 37 % pacientů.
- Změny terapie proběhly u 52 % pacientů.
- Nejčastěji užívanými léky z léků pro kardiovaskulární choroby byly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu u 55 % pacientů.
- Hypolipidemiky se léčilo 53 % pacientů.
- Antiobezitiky se léčilo 16 % pacientů.
- Statisticky významné hodnoty u testování asociace mezi expozicí léčivu a hodnotami glykovaného hemoglobinu vyšly u léčby inzulínem, thiazolidindiony a antiobezitiky.



## 17. Seznam použité literatury

Alušík Štefan a kol.: Novinky ve farmakoterapii interních chorob, Triton 2004, ISBN 80-7254-563-9, Lejsková Magdalena, kapitola 6,7, str.104-135

Anděl Michal a kol.: Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu, Galén 2001, 1.vydání, ISBN 80-7262-047-9, str. 4-8, 58, 78, 117

Anděl Michal a kol.: Vnitřní lékařství V. Endokrinologie, diabetologie, poruchy metabolismu a výživy, Karolinum 1996, 1.vydání, ISBN 80-7184-316-4, str.102-117

Bureš Jan, Horáček Jiří: Základy vnitřního lékařství, Karolinum 2003, 1.vydání, ISBN 80-246-0673-9,

Horáček Jiří, Zadák Zdeněk, Živný Pavel: kapitola 14, str.627-628  
Šmahelová Alena, Zadák Zdeněk: kapitola 16, str. 691-695, 700-730

Danzig Vilém, Šimek Stanislav, Šimková Renáta: Ischemická choroba srdeční u diabetiků, Maxdorf 2006, ISBN 80-7345-079-8, str 19-23

Kalousová Marta a kol.: Patobiochemie ve schématech, Grada Publishing, a.s.,2006, 1.vydání, ISBN 80-247-1522-8, Zeman Miroslav: kapitola 11, str.141,149

Kvapil Milan, Perušičová Jindra: Postprandiální glykémie, Triton 2006, 1.vydání, ISBN 80-7254-785-2, str. 37-38, 72, 165-170, 189-199

Pelikánová Terezie: Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu, Triton 2003, 1.vydání, ISBN 80-7254-358-X, str. 15, 27-29, 41, 45, 63, 81-82, 102, 108-109

Perušičová Jindra: Co je nového na cestě od diabezity po kardiabetes, Geum 2006, ISBN 80-86256-48-0, Jindřich Olšovský, kap.2, str.23, 28, kap.9, str.129-131, 133

Perušičová Jindra: Diabetes mellitus 2.typu, Galén 1996, 1.vydání, ISBN 80-85824-33-7, str. 31





Perušičová Jindřiška: Trendy soudobé diabetologie, svazek 2, Galén 1998, ISBN 80-7262-003-7, Vladimír Bartoš: Diabetická neuropatie, str.45

Perušičová Jindřiška: Trendy soudobé diabetologie, svazek 3, Galén 1999, ISBN 80-7262-036-3, Hana Rosolová: Arteriální hypertenze a diabetes mellitus, str.13-14

Perušičová Jindřiška: Trendy soudobé diabetologie, svazek 6, Galén 2002, ISBN 80-7262-153-X, Jindřich Olšovský: Diabetická neuropatie, str.87

Perušičová Jindřiška: Trendy soudobé diabetologie, svazek 7, Galén 2003, ISBN 80-7262-215-3, Ivan Rychlík: Epidemiologie diabetické neuropatie, str.22

Perušičová Jindřiška: Trendy soudobé diabetologie, svazek 9, Galén 2004, ISBN 80-7262-291-9, Jindřich Olšovský: Inzulínová pumpa, str.51; Jiří Charvát: Symptomatická forma ischemické choroby srdeční u diabetiků, str.76, 87-89

Svačina Štěpán: Trendy soudobé diabetologie, svazek 10, Galén 2005, ISBN 80-7262-359-1, Jaroslav Rybka: Hospitalizovaný diabetik, str.122

Šafránková Alena, Nejedlá Marie: Interní ošetřovatelství II, Grada Publishing, a.s., 2006, 1.vydání, ISBN 80-247-1777-8, kapitola 6.3, str.61-62

Automatizovaný informační systém léčivých přípravků

[www.diab.cz](http://www.diab.cz)

Christopher Dunn, Monique P. Curran: Inhaled Human Insulin (Exubera), A Review of its Use in Adult Patients with Diabetes Mellitus, *Drugs* 2006, 66 (7):1013-1032

Andrew J. Krentz, Clifford J. Bailey: Oral Antidiabetic Agents, Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus, *Drugs* 2005, 65 (3):385-411



Christopher D. Miller, Lawrence S. Philips, David C. Ziemer, Daniel L. Galina, Curtiss B. Cook, Imad M. El-Kebbi: Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus, *Arch Intern Med.*, 2001; 161: 1653-1659

Reunanen A., Kansas T., Martikainen J., Klaukka T.: Nationwide survey of comorbidity, use, and cost of all medications in Finnish diabetic individuals, *Diabetes care* 2000 Sep; 23(9): 1265-1271

Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Clar C., Ebrahim SH.: Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Library, Volume (4), 2006

Schwartz et al.: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults, *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006; 91: 3349-3354

Tracy L. Skaer, David A. Sclar, Linda M. Robison: Trends in the prescribing of oral agents for the management of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1990-2001, *The diabetes educator* 2006; 32; 940-953

Uwe Zeymer: Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes, *International Journal of Cardiology* 107 (2006) 11-20

Graf č.2 : Věkové rozložení sledovaných pacientů v procentech

