

Obsah

Obsah	- 1 -
1 Úvod	- 3 -
2 Diabetes mellitus – definice a klasifikace	- 5 -
2.1 Definice	- 5 -
2.2 Klasifikace	- 6 -
2.3 Diagnostika DM	- 9 -
2.4 Klinický obraz	- 11 -
2.5 Stručný přehled terapie DM	- 12 -
2.5.1 Obecné zásady terapie diabetu	- 12 -
2.5.2 Dietní léčba pacientů s diabetem	- 14 -
2.5.3 Farmakoterapie DM 1. typu	- 17 -
2.5.4 Farmakoterapie DM 2. typu	- 21 -
3 Komplikace diabetu	- 26 -
3.1 Akutní komplikace diabetu	- 26 -
3.1.1 Diabetická ketoacidóza	- 27 -
3.1.2 Hyperosmolální hyperglykemický stav (bez ketoacidózy)	- 29 -
3.1.3 Laktátová acidóza	- 30 -
3.1.4 Hypoglykémie	- 32 -
3.2 Chronické komplikace diabetu	- 34 -
3.2.1 Vznik angiopatie u diabetiků	- 34 -
3.2.2 Diabetická retinopatie	- 35 -
3.2.3 Diabetická nefropatie	- 37 -
3.2.4 Diabetická neuropatie	- 39 -
3.2.5 Makroangiopatie (manifestovaná ateroskleróza)	- 46 -
3.2.6 Syndrom diabetické nohy	- 52 -
3.3 Další komplikace diabetu a přidružená onemocnění	- 56 -
3.3.1 Další komplikace	- 56 -
3.4 Arteriální hypertenze	- 57 -
3.4.1 Diabetická dyslipidémie	- 59 -
3.4.2 Diabetes a obezita	- 60 -
4 Praktická část – kasuistiky	- 62 -

4.1	Motorická neuropatie	- 62 -
4.2	Erektivní dysfunkce	- 63 -
4.3	Obezita	- 63 -
4.4	Projev všech komplikací diabetu	- 64 -
4.5	Amputace části dolní končetiny	- 64 -
4.6	Manifestace diabetu u pacienta s infekcí	- 65 -
5	<i>Závěr</i>	- 67 -
	<i>Seznam tabulek</i>	- 69 -
	<i>Seznam literatury a pramenů</i>	- 70 -

1 Úvod

Diabetes mellitus je skupinou nemocí, jejíž incidence a prevalence narůstá nejen v České republice, ale celosvětově. Neustále se také zvyšuje výskyt pozdních komplikací diabetu, které s sebou přinášejí narůstající morbiditu i mortalitu diabetické populace. Je tedy potřeba snížit počet chronických komplikací a to zejména jejich časnou diagnostikou, účinnou léčbou a prevencí. Tyto komplikace znamenají zvýšení nároků na poskytovanou léčbu a její nákladnost, kdežto správnou léčbou diabetu lze rizika komplikací značně zmenšit.

A to je také jeden z hlavních důvodů, proč jsem pro svou rigorózní práci zvolila téma „*Terapie diabetu z hlediska možných komplikací*“.

Svou práci jsem rozčlenila do dvou základních celků. V první části se zabývám teoretickým přehledem současných znalostí o diabetu.

Diabetes mellitus je chronické onemocnění týkající se endokrinní funkce pankreatu. Vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu vedoucího k poruše metabolismu.

V současné době je v České republice registrováno cca 7% diabetiků z celkové populace. Počet diabetiků se stále zvyšuje, za posledních dvacet let se jejich počet zdvojnásobil a současný roční přírůstek registrovaných diabetiků činí cca 25000.

Je možné rozlišit několik typů diabetu. Dnes uznávaná klasifikace zahrnuje čtyři skupiny diabetu a dvě skupiny označované jako hraniční poruchy glukózové homeostázy.

Podle typu diabetu a také s ohledem na možná přidružená onemocnění se volí terapie. Jejím hlavním cílem je dosáhnout dlouhodobě normoglykémie. Léčba je komplexní a patří výhradně do rukou specialisty. Zahrnuje nefarmakologická opatření (jako je vhodně zvolená dieta a fyzická aktivita), farmakologickou léčbu inzulínem nebo perorálními antidiabetiky a konečně pravidelnou péči zaměřenou na krevní tlak a koncentraci lipidů v séru.

Cílem terapie je taktéž zabránit rozvoji komplikací diabetu. Těm je v teoretické části práce věnována převážná část textu.

Komplikace rozlišujeme na akutní a chronické. Mezi akutní patří hypoglykémie, hyperglykemické koma s ketoacidózou či hyperosmolární koma bez ketoacidózy a dále laktátová acidóza. Chronické pak třídíme na mikrovaskulární (retinopatie, neuropatie, nefropatie) a makrovaskulární (ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin).

Velmi závažnou komplikací, která může vyústit až v gangrénu dolní končetiny, je tzv. diabetická noha. Na jejím vzniku se podílí jak mikrovaskulární tak makrovaskulární potíže. Pro prevenci je nejdůležitější důsledná léčba základní nemoci, tedy diabetu.

V druhé, experimentální, části práce se zabývám hodnocením terapie diabetu a hlavně prevence jeho komplikací. Data pro moji práci mi poskytl diabetolog MUDr. Jiří Runge, který vykonává svou praxi v rámci Léčebně preventivního zařízení s.r.o. Sokolov.

Poskytnutá data o pacientech jsem se snažila zpracovat do kasuistik. S pomocí pana doktora jsme vybrali několik zajímavých pacientů, u kterých došlo k projevům komplikací diabetu. Tímto bych tedy chtěla panu doktorovi poděkovat za ochotu a pomoc při vybírání pacientů, za poskytnutá data a informace z jeho praxe.

Cílem mé práce je vytvořit přehled o možných komplikacích diabetu a jejich terapii, který umožní farmaceutům v praxi orientovat se ve velkém množství léků, které dnes a denně vydávají diabetikům. Zároveň mou práci doprovází snaha o ucelení znalostí a pochopení této problematiky a možnost využít získané poznatky při komunikaci s pacientem.

2 Diabetes mellitus – definice a klasifikace

2.1 Definice

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické onemocnění způsobené **absolutním nedostatkem inzulínu** (DM 1.typu), nebo **jeho relativním nedostatkem** (DM 2.typu).¹ Jde o multifaktoriální onemocnění s výraznou genetickou komponentou.

K nedostatku inzulínu může dojít z mnoha příčin :

- Při chybění tvorby inzulínu v β -buňkách ostrůvků pankreatu
- Při snížené produkci inzulínu v β -buňkách ostrůvků pankreatu či při tvorbě defektního inzulínu
- Při poruše uvolňování inzulínu z β -buněk
- Při transportní poruše inzulínu (vazba na plazmatické bílkoviny, např. protilátky)
- Při poruše působení inzulínu v cílovém orgánu (při poruchách vazby na receptor nebo působení inzulínu uvnitř buňky)
- Při poruše odbourávání inzulínu
- Při zvýšeném účinku antagonistů inzulínu (glukagon, adrenalin, noradrenalin, růstový hormon, kortikoidy)³

Jde o heterogenní skupinu stavů, kde u jedněch zanikla schopnost syntetizovat inzulín v endokrinní části slinivky, kdežto u dalších je porušena sekrece a periferní působení inzulínu.¹

Základním projevem je hyperglykémie, neboť organismus není schopen zacházet s glukózou jako za fyziologických podmínek, a porucha intermediárního metabolismu.²

¹ Dagmar Lincová, 2002

³ www.svl.cz, leden 2007

² Josef Marek, 2005

2.2 Klasifikace

Z etiopatogenetického hlediska lze rozlišovat tzv. **primární diabetes**, při jehož vzniku hrají hlavní úlohu genetické faktory a není možno prokázat orgánové onemocnění či jinou exogenní příčinu. A **sekundární diabetes**, který vzniká jako důsledek orgánového poškození (např. chronická pankreatitida, nádorové onemocnění), léčby kortikoidy (steroidní diabetes) nebo porušené glukózové tolerance v graviditě (gestační diabetes).¹

Současně v praxi nejvíce používaná klasifikace zahrnuje čtyři skupiny diabetu a dvě skupiny označované jako hraniční poruchy glukózové homeostázy.³

Tabulka 1 – Klasifikace diabetes mellitus³

DIABETES MELLITUS	OBVYKLÁ ZKRATKA
I. Diabetes mellitus typ 1 A. imunitně podmíněný B. idiopatický	DM typ 1 (dříve IDDM)
II. Diabetes mellitus typ 2	DM typ 2 (dříve NIDDM)
III. Ostatní specifické typy diabetu	
IV. Gestační diabetes mellitus	GDM
HRANIČNÍ PORUCHY GLUKÓZOVÉ HOMEOSTÁZY	HPGH
Zvýšená glykémie nalačno	IFG (impaired fasting glucose)
Porušená glukózová tolerance	PGT

U **DM 1.typu** (dříve juvenilní diabetes – často propuká v dětství nebo v počátečních letech puberty⁵, insulin dependent diabetes mellitus IDDM) jde o absolutní nedostatek inzulínu a pacient je tak odkázán na jeho podávání. Příčinou je léze β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, která je obvykle vyvolána autoimunitním onemocněním. To může vzniknout jako následek virové infekce a dochází tak k patologicky vystupňované apoptóze buněk. Ostrůvky jsou infiltrovány T-lymfocyty, a lze prokázat autoprotilátky proti tkáni ostrůvků a proti inzulínu, nebo proti glutamátdekarboxyláze produkované β -buňkami.⁴

¹ Dagmar Lincová, 2002

³ www.svl.cz, leden 2007

⁵ Americká diabetická asociace, 1998

⁴ Stefan Silbernagl, 2001

Diabetes mellitus typu 1 se běžně vyskytuje u nositelů určitých HLA-antigenů (human leukocyte antigen), zejména HLA-DR3 a HLA-DR4, jde tedy o genetickou dispozici.⁴

Určitým podtypem (v některé literatuře uváděno také jako další typ DM) diabetes mellitus typu 1 je tzv. **LADA (latent autoimmune diabetes of adults)**. Jedná se o manifestaci diabetu v dospělosti, kdy destrukce β -buněk probíhá pomalu a teprve po čase vyústí v úplnou závislost na inzulínu. Zbytková sekrece inzulínu pak až několik let brání rozvoji ketoacidózy, která je klasickým příznakem DM 1. typu.⁷

Typ 2 (dříve stařecký diabetes – s rostoucím věkem přibývá diabetiků 2. typu, non insulin dependent diabetes mellitus NIDDM) je daleko častější formou diabetu. I zde hraje genetická dispozice důležitou roli. Jedná se však o relativní nedostatek inzulínu a pacienti tak nejsou nutně odkázáni na jeho exogenní přívod. Sekrece inzulínu může být normální nebo dokonce zpočátku větší, ale cílové orgány vykazují vůči inzulínu sníženou citlivost.

Pacienti s DM 2. typu mají většinou nadváhu. Obezita je následek genetické dispozice, příliš bohaté konzumace potravin a příliš malého pohybu. Nevhodný poměr mezi přísunem energie a její spotřebou zvyšuje koncentraci mastných kyselin v krvi, což zase snižuje využití glukózy ve svalové a tukové tkáni. Důsledkem je inzulínová rezistence, která nutně vede ke zvýšenému výdaji inzulínu.⁴

Mezi **ostatní specifické typy** diabetu řadíme ty, které vznikají bez genetické dispozice a to ve spojení s jinými onemocněními. Např. při pankreatitidě nebo při toxickém poškození β -buněk. Zároveň je vznik DM podporován zvýšenou sekrecí antagonistických hormonů. Patří k nim somatostatin, glukokortikoidy, adrenalin, hormony štítné žlázy a glukagon.⁴

Gestační diabetes mellitus se obvykle projevuje mezi 24. a 28. týdnem těhotenství. V té době začne placenta produkovat velké množství hormonů, které jsou důležité pro vývoj

⁴ Stefan Silbernagl, 2001

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

plodu, ale zároveň mohou způsobit *rezistenci organismu vůči inzulínu* (jistý stupeň rezistence se projevuje u každé těhotné ženy). Je to tedy situace podobná spíše cukrovce 2. než 1. typu.

Je též definován jako sacharidová intolerance různé závažnosti, která začíná nebo je poprvé diagnostikována v průběhu právě probíhajícího těhotenství. Ačkoli gestační diabetes začíná obvykle v druhé polovině těhotenství, je možné, že porucha glukózové tolerance byla ve skutečnosti přítomna již před jeho začátkem.¹¹

Pokud žena prodělala těhotenskou cukrovku, zvyšuje se riziko, že ji jednou postihne také DM 2.

Gestační DM je běžnější ve skupinách populace, které mají sklon k obezitě, dále u žen s diabetem 2. typu v rodinné anamnéze, u žen v pokročilém věku a také u žen jiného než bělošského etnika. Během gravidity by měl být sledován váhový přírůstek, krevní tlak, přítomnost otoků, alespoň jednou v každém trimestru se stanovuje mikroalbuminurie či proteinurie.⁵ Mezi 24. a 28. týdnem se provádí test na těhotenskou cukrovku.

MODY – dědičná cukrovka mladých lidí

V roce 1974 byl popsán a definován nový typ diabetu – MODY (maturity onset diabetes of the young). Jedná se o typ diabetu, který je typický mírným průběhem, manifestací do 20 let a genetickým defektem beta-buněk. Zjistilo se tedy, že pokud má mladý diabetik příbuzné s podobným problémem, bude jeho onemocnění probíhat pomaleji a mírněji a nepovede k rychlé smrti.

Dnes pojem MODY obvykle rezervujeme pro diabetes mellitus s časným začátkem a autosomálně dominantním typem dědičnosti, který patří podle klasifikace diabetu do samostatné kategorie – diabetes způsobený genetickým defektem beta-buněk. MODY obecně představuje formu cukrovky, která není životně závislá na inzulínu. Může být léčena bez inzulínu déle než pět let od stanovení diagnózy, popř. je i přes inzulínovou léčbu zachována významná sekrece C-peptidu.

Tito nemocní jsou často mylně zařazeni mezi diabetiky 1. typu. Pro stanovení klinické diagnózy MODY je však nejdůležitější autosomálně dominantní typ dědičnosti, znamenající nález alespoň jednoho člena rodiny s určitou formou cukrovky v každé generaci.⁸

¹¹Gynekologie po promoci, 6/2005

⁵ Americká diabetická asociace, 1998

⁸ Medical Tribune, 11/2005

Hraniční poruchy glukózové homeostázy se určují na základě měření glykémie (=koncentrace glukózy) ve venózní plazmě. Zvýšená glykémie nalačno je charakterizována hodnotami 5,6-6,9 mmol/l. Zvyšuje aterogenní riziko a současně dobře predikuje vznik DM, a z toho důvodu by změna diety a fyzické aktivity měla začínat již u osob s glykemií pod 6,9 mmol/l. Porušená glukózová tolerance se vyznačuje glykemií ve 120. minutě při oGTT (orální glukózový toleranční test, viz. Diagnostika) hodnotami 7,8-11,0 mmol/l. Vyskytuje se zejména u obézních pacientů a dále nemocných s hypertriglyceridémií a hypertenzí. Základní terapií je tedy snížení tělesné hmotnosti.³

2.3 Diagnostika DM

Diagnóza diabetu je založena na **průkazu hyperglykémie** za stanovených podmínek. Přítomnost klinické symptomatologie je nekonstantní, a proto její chybění diagnózu diabetu nevylučuje.

Diagnóza diabetu a HPGH se určuje na základě měření glykémie ve venózní plasmě standardními metodami. Pro sjednocení parametrů vydala Česká diabetologická společnost standardy pro laboratorní diagnostiku a sledování stavu diabetu mellitu (viz. www.diab.cz).

Existuje **několik typů krevních testů**, které lze využít pro průkaz diagnózy diabetes mellitus.

Rozeznává se :

- Náhodná glykémie (kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy)
- Glykémie nalačno (nejméně 8 hod od příjmu potravy)
- Glykémie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) se 75 g glukózy³

Glukóza v plasmě žilní krve nalačno – FPG (Fasting Plasma Glucose)

³ www.svl.cz

Diagnostická kritéria pro FPG přijatá Českou společností klinické biochemie a Českou diabetologickou společností byla v červenci 2005 převzata od Americké asociace pro diabetes.⁶

Vyloučení diabetu mellitu	< 5,6 mmol/l
Zvýšená FPG (IFG, prediabetes)	≥ 5,6 mmol/l až 7,0 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 7,0 mmol/l

Orální glukózový toleranční test – oGTT

Používá se k potvrzení diagnózy DM v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG vyšší než 7,0 mmol/l. Při nálezu porušené glukózové tolerance se oGTT opakuje ve dvouletých intervalech.

Tento test se dále používá v těhotenství u skupin se zvýšeným rizikem DM. V tomto případě se test provádí ve 24. až 28. týdnu gravidity.

Doporučení České diabetologické společnosti používá zátěž 75 g glukózy a hodnotí koncentraci glukózy v plasmě před zátěží a dvě hodiny po zátěži.⁶

Vyloučení diabetu mellitu	< 7,8 mmol/l
Porušená glukózová tolerance	≥ 7,8 mmol/l až < 11,1 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 11,1 mmol/l

Diabetes mellitus může být diagnostikován třemi různými způsoby :

- Klasické příznaky cukrovky + náhodná glykémie ≥ 11,1 mmol/l
- Glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol/l
- Glykémie ve 120. minutě oGTT ≥ 11,1 mmol/l³

Vyšetření glykémie při diagnostice diabetu je třeba opakovat a vycházet minimálně ze dvou stanovení.

Normální hodnoty glykémie nalačno jsou < 5,6 mmol/l. Náhodná glykémie vyšší než 11,1 mmol/l v kapilární krvi vede k diagnóze diabetu, kterou je však třeba potvrdit vyšetřením glykémie nalačno.

Glykémie nalačno opakovaně nižší než 5,6 mmol/l vylučuje diabetes.

⁶ www.diab.cz/modules/Standardy/sledování.pdf

⁶ www.diab.cz/modules...

³ www.svl.cz

Glykémie nalačno opakovaně vyšší než 6,9 mmol/l svědčí pro diagnózu diabetu.

Pokud se hodnoty nacházejí mezi 5,6 – 6,9 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nlačno), je nutno provést oGTT. Pro diagnózu DM svědčí hodnoty vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l.

K diferenciální diagnostice mezi 1. a 2. typem diabetu lze využít stanovení C peptidu, jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu, pokud vzniknou nejasnosti v klinickém obrazu. U diabetiků 1. typu bývá již jeho bazální hodnota snížena někdy až k nule. U diabetiků 2. typu bývá jeho hodnota normální, ale při přítomné inzulínové rezistenci i zvýšená.³

V hrubém endoplazmatickém retikulu β -buněk pankreatu je tvořen proinzulín. Ten je v granulích hydrolyticky štěpen na inzulín a C peptid. Oba jsou strádány v granulích a na podnět společně uvolněny v ekvimolárním množství do portální cirkulace. C peptid je však minimálně extrahován játry a dostává se do systémového oběhu, proto může být jeho koncentrace ukazatelem endogenní sekrece inzulínu.¹

2.4 Klinický obraz

Typické příznaky jako žízeň, polydipsie a polyurie (spolu s nykturií) se vyskytují u rozvinutého onemocnění. Jindy si pacient všimne hubnutí při normální chuti k jídlu, únavy, nevykonnosti, malátnosti, případně kolísání zrakové ostrosti. Při těžké dekompenzaci může dojít až k poruše vědomí. Velmi často však na počátku diabetu, zejména 2. typu, příznaky zcela chybějí a nález hyperglykémie může být překvapením.

Jiné projevy již často souvisejí s přítomností mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací a vyskytují se tudíž až po několikaletém trvání diabetu. Sem patří parestázie a noční bolesti dolních končetin při periferní neuropatii, poruchy vyprazdňování močového měchýře, erektilní dysfunkce a další – jako projevy autonomní neuropatie příslušných orgánů a poruchy zraku při retinopatii.

Také projevy ischemické choroby srdeční (stenokardie, známky srdečního selhávání) nebo ischemické choroby dolních končetin (klaudikace) jsou známkou akcelerované aterosklerózy při déle trvajícím diabetu, i když u řady diabetiků s pokročilou aterosklerózou mohou příznaky chybět.

³ www.svl.cz

¹ Dagmar Lincová, 2002

Vedle toho je u diabetiků častý sklon k recidivujícím infekcím, především kůže a urogenitálního systému, a podobně jsou častější paradontopatie.

Stanovení diagnózy diabetes mellitus předchází kratší (u diabetu 1. typu), či delší (u diabetu 2. typu) období, které je asymptomatické. Už v tomto období mírná hyperglykémie podmiňuje vznik mikro- a makrovaskulárních komplikací, které mohou být zejména u nemocného s diabetem 2. typu přítomny již v době stanovení diagnózy DM.

V případě makrovaskulárních komplikací u DM 2. typu se toto riziko ještě několikanásobně zvyšuje při kumulaci rizikových faktorů aterosklerózy (obezity, arteriální hypertenze, dyslipidémie, hyperkoagulačního stavu), které provázejí stav charakterizovaný inzulinovou rezistencí a označovaný též jako mnohočetný metabolický syndrom (metabolický syndrom X či Reavenův syndrom).³

2.5 Stručný přehled terapie DM

Hlavním cílem léčby diabetu je **dosáhnout dlouhodobě normoglykémie**, a tím maximálně přiblížit metabolismus diabetika fyziologickému stavu.

2.5.1 Obecné zásady terapie diabetu

Opakované výzkumy i klinické studie v posledním desetiletí ukázaly, že zvýšená koncentrace glukózy má zásadní význam pro rozvoj cévních změn u diabetiků, neboť ovlivňuje neenzymovou glykaci proteinů, tvorbu sorbitolu a autooxidační či peroxidační procesy, tedy děje vedoucí k diabetické mikroangiopatii i makroangiopatii.

Výše glykémie se proto stala důležitým ukazatelem kompenzace diabetu a podle jejích hodnot můžeme posuzovat úspěšnost terapie.²

Jako rutinní a nejvíce efektivní nástroj pro sledování kompenzace diabetu slouží **glykovaný hemoglobin HbA1c**. Jedná se o podíl látkové koncentrace HbA1c na celkovém hemoglobinu. Představuje nejlepší způsob kontroly koncentrací glukózy u diabetiků, neboť je považován za její vážený dlouhodobý průměr.⁶

³ www.svl.cz

² Josef Marek, 2005

⁶ www.diab.cz/modules/Standardy/sledovani.pdf

Tabulka 2 - Charakteristika stavu kompenzace diabetu²

Parametr	stav kompenzace		
	výborný	uspokojivý	neuspokojivý
glykémie nalačno (mmol/l)	4-6	6-7	nad 7
glykémie 1 hodinu po jídle (mmol/l)	5-7,5	7,5-9	nad 9
glykovaný hemoglobin (HbA1c, %)	do 4,5	4,5-6	nad 6

Léčba každého diabetika má vždy obsahovat **nefarmakologická opatření**, k nimž patří **dieta a fyzická aktivita**. Samozřejmě se musí přihlídnout k věku pacienta, typu diabetu, hmotnosti pacienta a také k možným přidruženým komplikacím.

Dietní opatření se musí zahájit okamžitě při zjištění diabetu. Dieta musí být stanovena individuálně a musí být určeno rozložení stravy během dne (lépe méně a častěji). Energeticky musí dieta odpovídat potřebám jednotlivce s ohledem na fyzickou aktivitu a terapeutické cíle. Podle situace se tedy volí dieta diabetická s obsahem 175 g, 200 g či 225 g sacharidů nebo diety redukční. Fyzická aktivita (např. denně 30 minut chůze) je nezbytnou součástí léčby.

Farmakologická léčba je odlišná u diabetu 1. typu a 2. typu. **Diabetes 1. typu** vyžaduje od počátku **léčbu inzulinem**. Léčba **diabetu 2. typu** začíná nefarmakologickými opatřeními a není-li za 4-8 týdnů dosaženo požadované kompenzace (viz. Tabulka 2), je nutno vhodně zvolit **perorální antidiabetikum**.³

K obecným zásadám patří, že diabetik má být léčen pokud možno **nejnižší dávkou inzulinu či perorálního antidiabetika**, při níž lze ještě dosáhnout co možná nejlepší kompenzace.

Neméně důležitým požadavkem je **vyrovnanost glykemií v průběhu dne**. Velké výkyvy s vysokými glykemiemi, ale i s výskytem hypoglykemií, jsou nežádoucí. Je třeba analyzovat jejich příčinu (např. nesprávnou dietu a její rozložení během dne ve vztahu k fyzické aktivitě) a odstranit ji.²

³ www.svl.cz

² Josef Marek, 2005

Velká část diabetiků má další **přidružené choroby**. A tak je součástí komplexní léčby pacienta pravidelná péče zaměřená na krevní tlak a koncentrace lipidů v séru.

Tabulka 3 – Cíle léčby nemocného s diabetem⁷

Ukazatel	Cílová hodnota
HbA1c	<4,5
Glykémie v plazmě žilní krve na lačno (mmol/l)	≤6,0
Glykémie v kapilární krvi (selfmonitoring) na lačno (mmol/l) postprandiální (mmol/l)	4,0 – 6,0 5,0 – 7,5
Krevní tlak (mm Hg) při proteinurii >1g/24h u diabetu 2. typu při mikroalbuminurii u diabetu 1. typu	<130/80 <125/75
Krevní lipidy celkový cholesterol (mmo/l) LDL cholesterol (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l) : muži/ženy triglyceridy (mmol/l)	<4,5 <2,5 >1/>1,2 <1,7
Body mass index	<27
Obvod pasu (cm) : ženy/muži	<80/<94
Celková dávka inzulínu/24h/kg hmotnosti (IU)	<0,6

2.5.2 Dietní léčba pacientů s diabetem

Dieta patří mezi základní léčebná opatření v léčbě diabetu. Nejde však o dietu v pravém slova smyslu. Tomu odpovídají i výživová doporučení přijatá Českou diabetologickou společností, která se shodují s pravidly racionální výživy.

Hodnota glykémie u diabetika je bezpochyby závislá na jídle, druhu i frekvenci stravy. Ideálně by měl být přívod jídla ovlivňován věkem, typem diabetu, pohlavím, současnou hmotností i fyzickou aktivitou pacienta.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

Z toho plyne, že ve strategii dietní léčby diabetu se velký důraz klade na individualizaci diety, spolupráci pacienta a edukaci, protože dodržování výživových doporučení v léčbě diabetu obvykle vyžaduje větší změny v životním stylu nemocného.

Cíle dietní léčby diabetu

- Zlepšení kompenzace onemocnění při dietě sladěné s vlastní produkcí inzulínu, s léčbou inzulínem nebo perorálními antidiabetiky a fyzickou aktivitou.
- Zachování přiměřené tělesné hmotnosti a normálních hodnot krevního tlaku.
- Zabránit nepřiměřeným výkyvům glykémie, prevence hypoglykémie a normalizace glykémie po jídle.
- Dosažení normálního složení krevních lipidů.
- Prevence a léčba pozdních komplikací diabetu, především aterosklerózy.⁷

Tabulka 4 - Doporučené složení diety pro pacienty s diabetem v ČR⁹

Typ diety	Sacharidy (g/% celkové energie)	Bílkoviny (g/% celkové energie)	Tuky (g/% celkové energie)	Energie (kcal/kJ)
A	175/48	75/21	50/31	1500/6300
B	225/52	75/17	60/31	1800/7500
C	275/52	75/14	80/34	2200/9150
D	325/54	85/14	85/32	2500/10400

Glykemický index GI

Různé druhy potravin ovlivňují glykémii odlišnými cestami. Je to dáno složením potravin, obsahem a druhem sacharidů, ale i technologickým zpracováním. Potraviny mohou být děleny podle toho, jakou mají schopnost zvyšovat glykémii. Po srovnání se zkoušenou potravinou bylo použito 50 g bílého pečiva – chlebová jednotka. V USA, Kanadě a Austrálii se používá pro srovnání 50 g čisté glukózy, tj. glukózové jednotky. Číselné rozdíly jsou označovány jako glykemický index. Čím větší číslo, tím rychleji poroste glykémie. Glykemický index lze využít ve snaze ovlivňovat postprandiální glykémii.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

⁹ standardy dietní léčby pacientů s diabetem 2007

Tabulka 5 – Glykemický index (GI)

GI > 70	bramborová kaše, vařené brambory, pečené brambory, smažené hranolky, kukuřice, popcorn, sušenky, med, bílý chléb, bílá bageta, mouka, předvařená rýže, pivo, meloun, chipsy, Coca-cola
GI 30-70	mrkev, hruška, hroznové víno, pomeranč, mandarinka, broskev, kiwi, ananas, jahody, banán, těstoviny, rýže, žitné vločky, žitný chléb, slané sušenky, zmrzlina
GI < 30	houby, brokolice, paprika, salát, zelí, špenát, čočka, česnek, cizrna, fazole, višně, polotučné mléko, oříšky, bílý jogurt, grapefruit

Diabetici mají větší sklon k oxidačnímu stresu, proto jim doporučujeme potraviny bohaté na antioxidanty, s dostatkem vitamínů, a jsou jim rovněž doporučovány různé suplementace minerály, stopovými prvky, vlákninou atd. Jejich pozitivní účinek nebyl ale potvrzen v klinických studiích a stále se ještě testuje. Rutinní farmakologická terapie antioxidanty, vitamíny ani suplementy není zatím v terapii diabetu oprávněná.⁷

Často bývá diabetikům doporučováno užívání chrómu, který by měl zlepšovat hodnoty glykémie u DM 2. typu. V únoru 2007 byly zveřejněny výsledky šestiměsíční, randomizované, dvojité zaslepené studie, jejímž cílem bylo určit efekt léčby chrómem (v denní dávce 400 µg) u diabetiků 2. typů, kteří užívají perorální antidiabetika. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA1c. V druhé řadě byly sledovány změny lipidového profilu, krevního tlaku, BMI, inzulínové rezistence.

Výsledky však neukázaly signifikantní změny mezi intervenční skupinou a placebovou skupinou v žádném ze zkoumaných parametrů. Bylo tedy prokázáno, že podávání chrómu u těchto pacientů, nepřináší efektivní snížení glykémie.¹⁰

Alternativní sladidla

U umělých sladidel rozlišujeme dvě základní skupiny : chemicky připravovaná umělá sladidla a náhradní cukry (fruktóza, sorbitol).

⁷ Medicína po promoci Suppl 2/2007

¹⁰ care.diabetesjournals.org/...

Chemicky připravovaná sladidla jsou umělá sladidla v užším smyslu. Nejsou zdrojem energie a neovlivňují glykémii. Intenzita sladké chuti se porovnává s řepným cukrem (sacharózou), u které je mnohonásobně nižší.

Je také dobré znát stanovenou maximální možnou spotřebu nápojů s těmito „cukry“, které je možno vypít za den.

Tabulka 6 – Maximální doporučená spotřeba sladidla (podle WHO)⁷

Sladidlo	Sladší než cukr	ADI	Množství nápoje k dosažení ADI
Aspartam	200x	2800 mg	5,6 litru
Sacharin	300-500x	350 mg	1,1 litru
Acesulfam K	200x	1050 mg	2,1 litru

ADI – přijatelná denní dávka na 70 kg tělesné hmotnosti

Mezi náhradní cukry patří sorbitol a fruktóza. Jejich hlavní nevýhodou je, že mají stejný obsah energie jako má glukóza. Proto se naprosto nehodí pro diabetické diety, kde je požadavek na snížení příjmu energie.

Výrobky značené DIA

Diabetik může jíst v rámci doporučení stejnou stravu jako všichni ostatní. Je dávno překonaný mýtus, že výrobky označené DIA léčí diabetes. Energetická hodnota mnoha těchto výrobků je srovnatelná s podobnými výrobky určenými pro nediabetiky. Navíc tyto DIA výrobky mají často ještě vyšší obsah tuku, než nediabetické výrobky.

Již před lety byl tedy přijat názor, že není žádný důvod proto, aby byla nějaká zvláštní potravina značena jako vhodná pro nemocné s diabetem.⁷

2.5.3 Farmakoterapie DM 1. typu

Základem terapie DM 1. typu je podávání inzulínu. Nahrazujeme tak fyziologickou sekreci inzulínu, které již destruované beta-buňky nejsou schopny.

Cílem terapie inzulínem je normalizovat koncentraci glukózy v plasmě pokud možno způsobem, který co nejvíce napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu. Je prokázáno, že

⁷ Medicína po promoci Suppl 2/2007

správně vedená terapie u diabetiků 1. typu podstatně snižuje výskyt diabetických komplikací, především retinopatie, nefropatie a neuropatie.

Inzulinoterapie by měla být vedena způsobem, který nedovolí větší kolísání koncentrace plazmatické glukózy. Proto byla postupně vyvinuta široká škála přípravků lišících se rychlostí nástupu, trváním účinku i rozpustností.¹

Inzulín

Lidský inzulín je nízkomolekulární protein. Molekula inzulínu se skládá ze dvou peptidových řetězců – A (21 aminokyselin) a B (30 aminokyselin), spojených dvěma disulfidickými můstky.

Inzulín je hlavním hormonem regulujícím látkový metabolismus v játrech, svalech a tukové tkáni. Stimuluje anabolické a inhibuje katabolické procesy. Podporuje vytváření zdrojů energie tím, že usnadňuje vychytávání a skladování glukózy, aminokyselin a lipidů z potravy.

Zdroj inzulínu

V současné době se používá většinou lidský (humánní) inzulín, jehož výroba se s využitím moderních technologií stala prakticky lacinější než zpracování zvířecích slinivek. Z hlediska výroby inzulínu dnes převládá biosyntéza, kdy se inzulín přímo syntetizuje buď kvasinkami nebo bakterií *Escherichia coli*, které jsou schopny po včlenění genu pomocí plazmidu realizovat tuto informaci a „vyrábět“ inzulín.

Vedle lidských inzulínů se používají analoga inzulínu, jejichž primární struktura je modifikována za účelem dosažení specifických vlastností. Např. analog lyspro má opačné pořadí aminokyselin lyzinu a prolinu v B řetězci a tím se dosáhlo zrychlení nástupu účinku.²

Dělení inzulínů podle délky účinku

Krátce působící inzulíny

- jsou vhodné pro i.v. podání i pro s.c. podání
- jde o komplexy **krystalického inzulínu** se zinkem rozpustné ve vodě **v čirých roztocích** s přibližně neutrálním pH

¹ Dagmar Lincová, 2002

² Josef Marek, 2005

- mají tendenci vytvářet dimerické až hexametrické komplexy, což poněkud prodlužuje vstřebání z místa podání
- nejvíce se podobají přirozenému inzulínu
- **analoga (lyspro, aspart)** netvoří hexametry, a proto se rychleji vstřebávají a mají rychlejší nástup účinku (jsou nejvhodnější ke kontrole prandiální glykémie)

Středně dlouze působící inzulíny

- jsou jen pro s.c. aplikaci
- mají charakter **suspenze**, po promíchání homogenně zakalené
- jde o suspenze inzulínu krystalizovaného v přítomnosti zinečnatých iontů (**zink-inzulín suspenze**) nebo suspenze komplexu inzulínu s protamin sulfátem za přítomnosti zinečnatých iontů (tzv. **isophan inzulín**, NPH inzulín)
- **stabilizované směsi inzulínů** – suspenze isophan inzulínu v roztoku rychle působícího inzulínu má bifázický účinek (nástup účinku do 30 min a trvání až 24 hod)

Dlouze působící inzulíny

- jsou určeny pro s.c. podání
- jedná se o suspenze zink-inzulínových komplexů
- vzhledem k nerovnoměrnému vstřebávání z podkoží se dává přednost inzulínovým **analogům (glargin, detemir)**

Tabulka 7 – Nástup a délka účinku inzulínových přípravků¹

	Nástup účinku	Délka účinku
Krátce působící inzulíny	15-30 min	4-6 hod
Inzulínová analoga (lyspro, aspart)	do 15 min	2-5 hod
Středně dlouze působící inzulíny	1-3 hod	12-24 hod
Stabilizované směsi inzulínů	do 30 min	12-24 hod
Dlouze působící inzulíny	2-4 hod	24-36 hod

Inzulínové režimy

¹ Dagmar Lincová, 2002

Rozlišujeme tzv. standardní konvenční režim a režimy intenzifikované či intenzivní. V současnosti je u diabetes mellitus 1. typu metodou volby intenzifikovaná léčba inzulínem.

U **konvenčního režimu** jde o podání inzulínu v jedné až ve dvou dávkách denně, kdy se aplikuje buď kombinace rychle působícího inzulínu se středně dlouho působícím, nebo u některých diabetiků jen inzulín s prodlouženým účinkem. Nevýhodou těchto režimů je rigidita a nutnost dodržování přesného časového harmonogramu stravy. V tomto režimu můžeme využít i stabilizované směsi inzulínů.²

Intenzifikovaná léčba inzulínem představuje podávání inzulínu způsobem, který napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a hradí jeho bazální i prandiální potřebu.

Podmínkou je samostatná kontrola glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu nemocným tak, aby byly sladěny s aktuální glykemií, příjmem potravy a fyzickou aktivitou. Znamená to, že nemocný musí být dostatečně motivován, edukován a mentálně schopen spolupráce.

Výhodami dobře vedeného intenzifikovaného režimu jsou :

- možnost dosažení lepší kompenzace relativně nízkou dávkou inzulínu
- subjektivní pocit zdraví a dobrého zvládnutí choroby
- volnější denní režim s možností měnit fyzickou aktivitu

Intenzifikovaný režim může být prováděn formou opakovaných injekcí inzulínu (MDI- multiple dose insulin therapy) nebo pomocí inzulínové pumpy.

- MDI – prandiální sekreci inzulínu simulujeme injekcemi krátce nebo ultrakrátce působícího inzulínu před jídlem a bazální sekreci hradíme středně dlouze nebo dlouze působícím inzulínem nebo opakovanými malými dávkami krátce působících inzulínů.

Dlouhodobě působící analoga použít jako náhrada bazální sekrece mají několik výhod – nižší riziko hypoglykemií v nočních hodinách, snížení glykémie na lačno, menší hmotnostní přírůstky, zlepšení kvality života (nemocný nemusí aplikovat noční inzulín až ve 22 hod), větší šance dosáhnout bezpečných hodnot HbA1c.

- CSII – kontinuální subkutánní infuze inzulínovou pumpou je nejdokonalejší formou léčby inzulínem. Nejvíce napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a dovede zajistit glykémie blízké normálním hodnotám.

² Josef Marek, 2005

Inzulínovou pumpou trvale podáváme mikrodávky ultrakrátce nebo krátce působícího inzulínu podle algoritmu, jímž napodobuje bazální a prandiální inzulínovou sekreci. Inzulín je aplikován kanylou zavedenou většinou do podkoží břicha.

Vzhledem k ekonomické náročnosti léčby CSII jsou v současnosti uplatňována určitá indikační omezení, na něž je vázána úhrada zdravotními pojišťovnami.⁷

Novinky v terapii

Genová terapie – nová metoda, při níž se vnáší do jader některých lidských buněk gen pro inzulín. Tyto buňky pak produkují inzulín přímo v lidském organismu. Pro vnesení genu do jádra se nejčastěji využívá některých druhů virů. Své zkušenosti s touto terapií popsala skupina japonských vědců a následně i kanadští vědci. Před zavedením této metody do běžné praxe bude nutné otestovat bezpečnost a porovnat účinnost.¹²

Nosní aplikace inzulínu – aerosolové přípravky rychle působícího rozpustného inzulínu ve směsi s detergentem se rychle vstřebávají do cirkulace a mohly by v budoucnu nahradit nárazové dávky inzulínu v mnohočetných režimech. Zatím však výsledky klinických studií nejsou plně uspokojivé. Jsou zkoušeny také přípravky inzulínu v bukalní náplasti, v implantovaných kuličkách atd.¹

2.5.4 Farmakoterapie DM 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je progredující onemocnění, při němž se postupně snižuje sekrece inzulínu, což je z části způsobeno stupňující se apoptózou beta-buněk. Proto v terapii postupně přecházíme od perorálních antidiabetik k léčbě inzulínem.

Dosud je zvykem, nestačí-li ke kompenzaci diabetu nefarmakologická opatření, nasadit perorální antidiabetikum v co nejnižší dávce, která se postupně zvyšuje do středních udržovacích dávek. Pokud se ani tak nedosáhne požadované kompenzace, volí se

⁷ Medicína po promoci Suppl 2/2007

¹² www.ordinace.cz/clanek/pomuze-genova...

¹ Dagmar Lincová, 2002

kombinovaná léčba , kdy se přidá další perorální antidiabetikum s odlišným mechanismem účinku. Teprve po vyčerpání možností terapie antidiabetiky, se přechází na léčbu inzulínem.

Hlavní skupinou léčiv používaných v terapii DM 2. typu tedy jsou již zmiňovaná perorální antidiabetika (PAD). Jedná se o léky s hypoglykemizujícím účinkem. Lze je rozdělit podle mechanismu účinku na preparáty stimulující sekreci inzulínu (inzulínová sekretagoga), léčiva ovlivňující působení inzulínu a léčiva s kombinovaným nebo jiným účinkem.

Platí, že PAD se mohou podávat jen diabetikům se zachovalou vlastní sekrecí inzulínu, tedy ne pacientům se sklonem ke ketoacidóze.²

Tabulka 8 – Přehled perorálních antidiabetik

Inzulínová sekretagoga	Deriváty sulfonylurey Glinidy
Sk. ovlivňující působení inzulínu	Biguanidy Glitazony
Sk. s jiným nebo kombinovaným úč.	Inhibitory α -glukozidáz Gliptiny Inhibitory receptorů CB1

Deriváty sulfonylurey

Jsou to osvědčené léky s dlouholetou klinickou praxí. V ČR je to velmi zažitá a preferovaná skupina s výhodným poměrem cena/účinek.

Mechanismus účinku závisí na schopnosti zvýšit sekreci inzulínu. Vedle toho jsou u různých preparátů vyznačeny i další účinky (potlačení produkce glukózy v hepatocytech, ochranný vliv na mikrocirkulaci).

V současné době jsou užívány prakticky výhradně preparáty 2. generace – **glibenclamid, glipizid, gliclazid, gliquidon, glimepirid.**

Hlavním nežádoucím účinkem při podání je hypoglykémie, jiné se vyskytují minimálně.

Glinidy (prandiální regulátory)

² Josef Marek, 2005

Mechanismus účinku spočívá v tom, že ihned po podání významně zvyšují sekreci inzulínu, čímž zlepšují zejména postprandiální glykémii. Tento účinek přetrvává krátce (do tří hodin) a výsledkem je snížený výskyt hypoglykemií.

Z přípravků je v ČR na trhu pouze **repaglinid**. Limitem pro širší užívání je poměrně vysoká cena.

Biguanidy

Mechanismus účinku tkví ve zvýšení senzitivity zejména jaterních buněk k inzulínu, a tím ve zlepšené utilizaci glukózy v játrech.

V současné době se používá prakticky pouze jediná látka – **metformin**.

Metformin je lékem volby u všech pacientů s DM 2. typu, a to jako základ léčby.

Po jeho podávání se projevuje klinicky významný účinek na hmotnost pacienta. Pokud nedochází přímo ke snížení tělesné hmotnosti, alespoň její nárůst je podstatně menší.

Metformin podaný jako lék první volby po selhání nefarmakologických opatření u obézních diabetiků 2. typu prokazatelně snižuje mortalitu, související s makrovaskulárními komplikacemi. Je prvním PAD, u něhož byl tento účinek prokázán.

Glitazony (thiazolidindiony)

Mechanismus účinku je zprostředkován ovlivněním exprese některých jaderných genů (po navázání na speciální receptory PPAR γ). Výsledkem je komplexní ovlivnění metabolismu, snížení inzulínové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech a jejich dalších projevů.

Na trhu jsou dvě sloučeniny – pioglitazon a rosiglitazon. Klinické využití v podmínkách ČR limituje pouze cena.⁷

V roce 2006 byl ukončena studie ADOPT – dlouhodobá studie bezpečnosti a účinnosti rosiglitazonu v porovnání s metforminem a glibenclamidem. Bylo zjištěno, že rosiglitazon v dávce 8 mg zpomaluje progresi diabetu. Z výsledků byl však i zjištěn nový nežádoucí účinek – zvýšený výskyt kostních fraktur u žen, který byl signifikantně vyšší než ve skupině žen léčených metforminem nebo glibenclamidem.¹³

Glitazony se také používají v kombinované léčbě s metforminem při jeho nedostatečném účinku, nebo jako jeden z léků první volby při kontraindikaci metforminu. Na

⁷ Medicína po promoci, suppl 2/2007

¹³ Farmakoterapeutické informace, 4/2007

trhu jsou k dispozici i fixní kombinace rosiglitazonu s metforminem (kombinace je mírně účinnější než součet účinku obou látek).

Inhibitory α -glukosidáz

Mechanismus účinku spočívá v inhibici α -glukosidázy ve střevě, čímž se zpomaluje štěpení polysacharidů a oligosacharidů. Důsledkem je snížení postprandiálního vzestupu glykémie.

Z preparátů je v ČR dostupná pouze **akarbóza**. Klinické využití limitují nežádoucí účinky i cena.

Nežádoucím účinkem je dyspepsie, zejména při dietě s vysokým obsahem sacharidů. Pokud je akarbóza podávána v přiměřené dávce u osob, které striktně dodržují přísnou diabetickou dietu, pak jsou potíže minimální.

Do léčby diabetu 2. typu jsou zařazovány nové látky, působící naprosto odlišným mechanismem ve srovnání s již vyjmenovanými perorálními antidiabetiky.

Gliptiny (inhibitory dipeptidylpeptidázy IV)

Dipeptidylpeptidáza IV je aminopeptidáza, jejímž přirozeným substrátem jsou, vedle jiných substancí, také hormony (GLP1, gastrointestinální peptid, somatostatin...). Zablokováním aktivity tohoto enzymu lze zpomalit odbourávání endogenního GLP1.

GLP1 (glukagon-like peptid 1) je secernován buňkami střevní sliznice. Zvyšuje citlivost β -buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty.

Gliptiny tedy mají schopnost znovu nastavit normální citlivost β -buněk ostrůvků, a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece. V různé fázi výzkumu jsou tři základní třídy těchto látek. Liší se zejména reverzibilitou vazby, délkou a stabilitou účinku.

Ke gliptinům patří **sitagliptin a vildagliptin**.⁷ Před několika týdny doporučil Výbor pro lidské léčebné produkty Evropské lékové komise první preparát z této skupiny ke schválení v EU. Přípravek JANUVIA (sitagliptin) byl posuzován u pacientů s diabetem 2. typu z hlediska zlepšení glykemické kontroly v kombinaci s metforminem v případech, kdy dieta a cvičení v kombinaci s metforminem nezaručuje adekvátní glykemickou kontrolu.³⁰

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

³⁰ Časopis českých lékárníků, 5/2007

Inhibitory receptorů CB1

Endokanabinoidní systém se významně podílí na řízení energetické bilance organismu. Dosud nejlépe prozkoumány jsou dva podtypy endokanabinoidních receptorů – CB1 a CB2. Receptory CB1 jsou lokalizovány zejména v CNS, tukové tkáni, gastrointestinálním traktu, játrech, ve svalech. Blokáda těchto receptorů vede k zlepšení metabolického profilu.

Registrován je doposud jediný preparát – rimonabant s účinnou dávkou 20 mg denně. V léčbě DM 2. typu hraje úlohu u nemocných s rizikovým kardiometabolickým profilem (hyperglykémie, hypertenze, diabetická dyslipidémie, centrální obezita). Pomáhá též při odvykání kouření.

tabulka 9 – Výběr optimální léčby¹⁵

Postprandiální hyperglykémie	glinidy, inhibitory α -glukosidázy, rychle působící inzulín nebo inzulínová analoga
Hyperglykémie nalačno	biguanidy, pomalu působící deriváty sulfonylurey, glitazony, dlouhodobě působící inzulín nebo inzulínová analoga
Inzulínová rezistence	glitazony, biguanidy, inhibitory α -glukosidázy

V polovině roku 2006 byl uveřejněn společný konsensus léčby perorálními antidiabetiky, který vytvořili američtí a evropští odborníci. Doporučení postupu není striktně závazné, nabízí několik možností, které lze vybrat s ohledem na individuální cíle a možnosti léčby daného pacienta.

Prvním krokem zůstávají režimová opatření a edukace, ihned poté je doporučen metformin. Při jeho nedostatečném účinku se nabízejí tři alternativy :

1. Sulfonylurea (levná, účinná, léty prověřená)
2. Inzulín v jedné dávce na noc (spolehlivý, dobře tolerovaný, velmi bezpečný)
3. Glitazony (účinné, nákladnější a s nebezpečím srdečního selhání)

Glinidy, akarbóza a ostatní intervence se řadí na další místo.⁷

¹⁵ Medicína po promoci, 2/2007

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

Kritériem správnosti volby určité léčby individuálně navržené pro jednotlivého pacienta však zůstává výsledný účinek z hlediska kompenzace při minimálním riziku nežádoucích účinků, samozřejmě se zohledněním farmakoekonomických hledisek.⁷

3 Komplikace diabetu

Jedním ze způsobů, jak snížit narůstající morbiditu a mortalitu diabetické populace, je správnou kompenzací diabetu předcházet rozvoji možných komplikací. Komplikace, které diabetes provázejí, často vedou k nevratnému poškození zdraví. Dělíme je na dvě základní skupiny – diabetické komplikace akutní a diabetické komplikace chronické.

Akutní komplikace diabetu vznikají obvykle v následku špatné či nedostatečné léčby, často pokud pacient nedodrží diabetický režim (špatné dávkování inzulínu, opomenutí při užití léků, porušení diety ...). K těmto komplikacím patří hypoglykémie a hypoglykemické kóma, hyperglykemické ketoacidotické kóma, hyperglykemické neketoacidotické kóma s hyperosmolalitou, laktátová acidóza a laktacidotické kóma.

Chronické komplikace diabetu, mezi něž řadíme zejména retinopatii, neuropatii, neuropatii, a tzv. diabetickou nohu, vznikají závisle na změnách cévního systému v průběhu cukrovky. Obecně platí pravidlo, že čím delší je trvání diabetu a čím horší je úroveň jeho kompenzace, tím snáze tyto komplikace vznikají.¹⁴

3.1 Akutní komplikace diabetu

Akutní metabolické komplikace diabetu dříve ohrožovaly pacienty nesrovnatelně častěji než dnes, dosud však úplně nevymizely.

Akutní komplikace diabetu patří buď do kategorie metabolické dekompenzace, kam řadíme akutní hyperglykemické stavy a laktátovou acidózu, nebo do kategorie hypoglykémie.

Nejčastější akutní komplikací je hypoglykémie, která je u diabetiků nežádoucím účinkem léčby inzulínem nebo sulfonylureovými antidiabetiky a její výskyt s doporučovanou intenzivní léčbou diabetu stoupá.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/207

¹⁴ www.nlk.cz/nlkcz/uvod.php?id_m=288

Výskyt akutních hyperglykemických komplikací se postupně po zavedení inzulínové léčby do klinické praxe významně snížil. Klasický komatózní stav dnes často nevidáme, ale poměrně často se můžeme setkat s mírnějšími stupni akutní metabolické dekompenzace.

Akutní komplikace diabetu mohou postihnout každého diabetika v kterémkoli stadiu diabetu. Pro jejich zvládnutí je zcela zásadní správný a včasný diagnostický i léčebný zásah. To platí zejména o prvním kontaktu s nemocným.⁷

3.1.1 Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza byla dříve považována za komplikaci diabetu 1. typu. Dnes je známo, že se vyskytuje také u diabetiků 2. typu (tzv. Diabetes 2. typu náchylný ke ketóze – ketosis-prone diabetes).

Diabetická ketoacidóza se vyskytuje obvykle :

- 1) u dosud nediodagnostikovaného diabetu
- 2) při přerušení inzulínové léčby
- 3) při stresu či při interkurentním onemocnění

Ketoacidóza vzniká jako důsledek nekontrolovaného katabolického procesu, ke kterému dojde při absolutním nedostatku inzulínu v kombinaci se zvýšením kontraregulačních hormonů (zejména glukagonu, dále katecholaminů, kortisolu a růstového hormonu). V játrech dochází k akceleraci glukoneogeneze, glykogenolýzy a tvorby ketolátek. Také dochází k zvýšenému odsunu substrátů z tukové a svalové tkáně (volné mastné kyseliny, aminokyseliny) do jater. Narůstající glykémie vede k osmotické diuréze, ztrátě tekutin a elektrolytů a dehydrataci. Hromadění ketolátek vede k metabolické acidóze. Zvracení dále zhoršuje ztrátu tekutin a elektrolytů. Progresivní dehydratace znemožňuje vylučování vodíkových iontů a ketolátek ledvinami a acidóza se dále zhoršuje. Pokud pH krve klesne pod 7, klesá funkce enzymových systémů, závislých na pH. Neléčená těžká ketoacidóza končí fatálně.⁷

Frekvence výskytu této akutní komplikace je významně ovlivněna úrovní zdravotní péče obyvatel (záchyt diabetu, adekvátní léčba, včetně edukace).

⁷ Medicína po promoci, Suppl. 2/2007

⁷ Medicína po promoci, Suppl. 2/2007

Infekce je stále nejčastější příčinou akutních hyperglykemických stavů, dále je mohou způsobit gastrointestinální onemocnění, srdeční nebo mozkový infarkt, **nadměrné požití alkoholu, operace, úraz a stres**. Dále tuto akutní komplikaci mohou způsobit některá **léčiva** (kortikoidy, chemoterapeutika, diuretika, atypická antipsychotika) nebo chyby ve vedení antidiabetické léčby. **Vynechání nebo poddávkování inzulínu**, způsobené nesprávným odhadem potřeby inzulínu, opominutím pacienta nebo poruchou inzulínového dávkovače, může vést k akutní metabolické dekompenzaci.

Symptomy a fyzikální známky ketoacidózy se obvykle vyvíjejí během 24 hodin, a nebo se mohou rozvinout i velmi rychle během několika hodin. Hlavní projevy jsou shodné s projevy dekompenzace diabetu (hyperglykémie s glykosurií a dehydratací) s acidózou, včetně hyperventilace (Kussmaulovo dýchání), neasey, zvracení a někdy bolestmi břicha . Jsou přítomny typické známky dehydratace, včetně sníženého tonu očních bulbů. Kůže je suchá a tělesná teplota je často snížena. Typický je zápach acetonu z dechu. Někteří pacienti mohou být agitováni, ale častější je zmatenost a obluzenost, asi u 5% pacientů je bezvědomí.⁷

Tabulka 10 – Symptomy a fyzikální známky ketoacidózy

■ Hyperglykémie, glykosurie
■ Dehydratace
■ Suchá kůže, snížený tonus očních bulbů
■ Acidóza
■ Hyperventilace, Kussmaulovo dýchání
■ Nausea, zvracení, bolesti břicha
■ Zápach acetonu z dechu
■ Porucha vědomí až bezvědomí

Závažný stav je indikací k okamžitému přijetí na jednotku intenzivní péče a k neprodlenému zahájení léčby (včasné zahájení léčby zlepšuje prognózu). Základem je zlepšení perfuze orgánů **rychlou rehydratací** (izotonický nebo hypotonický roztok), postupné snižování osmolality krve, postupná korekce hyperglykémie (pomocí malých dávek

⁷Medicína po promoci, Suppl 2/2007

rychle působícího inzulínu), odstranění ketolátek v moči a krvi a **náhrada chybějících iontů**.

Úpravu hyperglykémie je nutno provádět opatrně a snižovat koncentrace postupně, aby nedošlo k hypoglykémii, hypokalémii a nebo dokonce k mozkovému a plicnímu edému.¹⁴

3.1.2 Hyperosmolální hyperglykemický stav (bez ketoacidózy)

Pro hyperosmolální hyperglykemický stav je charakteristická těžká hyperglykémie (často i nad 50 mmol/l) bez ketózy.

Vyskytuje se u nemocných se **špatně kompenzovaným diabetem 2. typu**. Pacienti jsou tedy starší (nejčastěji šestá až sedmá dekáda života) a často (až v 60%) jde o první projev diabetu.

Nepřítomnost nebo jen minimální koncentrace **ketolátek** je vysvětlována zachováním **zbytkové sekrece inzulínu** u těchto pacientů. Zbytkový inzulín, ačkoliv nezabrání hyperglykémii, dokáže v játrech směřovat metabolismus volných mastných kyselin ke glukoneogenezi a brání tvorbě ketolátek.¹⁴ Antilipolytický účinek inzulínu je v této situaci asi desetkrát větší než jeho účinek na utilizaci glukózy.

U tohoto stavu tedy dominuje **výrazná hyperglykémie**. Hyperglykémie vede **k polyurii** a rozvíjí se **dehydratace** a dále se zvyšuje osmolalita plazmy. K vývoji hyperglykemického hyperosmolálního stavu přispívá nadměrná konzumace sladkých nápojů, léčba thiazidovými diuretiky nebo kortikoidy a infenční onemocnění. Tvorba glukózy jaterní buňkou je u hyperglykemického hyperosmolálního stavu vyšší než u diabetické ketoacidózy a za jeden den může být vyprodukováno až 1 g glukózy. To vytváří podmínky pro hyperglykémii, zmenšení intravaskulárního prostoru a vede k tachykardii a hypotenzi.

Symptomy bývají nenápadné a často se tento **stav vyvíjí** bez povšimnutí plíživě i **několik týdnů**. Narůstající hyperglykémie se projevuje **polyurií a žízní**. Postupně dochází k **zastření vědomí**. I v klinických projevech je významným faktorem oslabení pocitu žízně, a to nejen u starých lidí. Charakteristické jsou známky těžké **dehydratace a hypotenze**. Mohou

¹⁴www.nlk.cz/nlkcz/uvod.php?id_m=288

¹⁴ www.nlk.cz/nlkcz/uvod...

se vyskytnout reverzibilní ložiskové neurologické příznaky nebo **křeče**. Někdy je tento stav komplikací mozkové příhody a někdy je mozková příhoda komplikací hyperosmolálního stavu.⁷

Léčebný postup spočívá opět v podávání **menších dávek inzulínu** a v **rehydrataci**, která však musí být u starších pacientů kvůli špatné snášenlivosti pomalejší. K rehydrataci jsou standardně používány izotonické roztoky, které jsou při hyperosmolalitě séra relativně hypotonické. U pacientů v šoku nebo s hypotenzí jsou někdy spolu s normálními roztoky podávány koloidní roztoky.¹⁴

Mortalita je vysoká (20 – 30%), k čemuž přispívá i pokročilý věk a přítomnost dalších chorob.

Oba typy akutních hyperglykemických komplikací (hyperosmolální hyperglykemický stav a diabetická ketoacidóza) jsou zřetelně vyjádřené opačné póly. Pro jejich srovnání je přiložena následující tabulka.

Tabulka 11 – Charakteristika akutních hyperglykemických komplikací u diabetiků 1. a 2. typu⁷

Diabetická ketoacidóza	Hyperglykemický hyperosmolální neketotický stav
Diabetici 1. typu Glykémie >16,6 mmol/l pH arteriální krve <7,35 Bikarbonát v séru <15 mmol/l Ketonurie/ketonémie Poruchy vědomí (10%)	Starší diabetici 2. typu (často první projev) Glykémie >22,2 mmol/l Závažná dehydratace Hyperosmolalita plazmy >315 mmol/l Není ketoacidóza Často porucha vědomí

3.1.3 Laktátová acidóza

Laktátová acidóza představuje nejtěžší akutní komplikaci diabetu, s přibližně 50% úmrtností. Laktátová acidóza je stav charakterizovaný nadměrně zvýšenou koncentrací kyseliny mléčné v krvi a poklesem pH faktoru pod hodnotu 7,2.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

¹⁴ www.nlk.cz/nlkc/uvod...

⁷ Medicína po promoci Suppl. 2/2007

Obecně, i u nediabetiků, se laktátová acidóza může rozvinout v souvislosti se závažným onemocněním (selhání ledvin, selhání jater, kardiogenní šok...), nebo může být projevem intoxikace (metanolem, kyanidy...).

Speciálně u diabetiků může laktátová acidóza vzniknout jako **komplikace léčby biguanidy**, a to zejména těmi staršími. Nejstarší přípravek této skupiny antidiabetik fenformin byl proto stažen z trhu a v současnosti se používá pouze **metformin**, který je nejlépe snášen a má **nejmenší riziko laktátové acidózy**.¹

Předpoklad pro vznik laktátové acidózy je dán již účinkem biguanidů a dále jejich farmakokinetickými vlastnostmi. Biguanidy totiž snižují glukoneogenezi v játrech a stimulují anaerobní glykolýzu v periferních tkáních za zvýšené tvorby laktátu. Z hlediska farmakokinetiky nedochází k metabolizaci těchto látek a jsou vylučovány ledvinami v nezměněné aktivní formě. U starších pacientů s poškozenou funkcí ledvin tak může dojít ke kumulaci aktivní formy v organismu.¹

Při zásadním **dodržování kontraindikací metforminu** je jeho podání bezpečné. Metformin je kontraindikován při vyšší koncentraci kreatininu v krvi a u městnavého srdečního selhání. Dále u všech stavů provázených akutní nebo chronickou acidózou s jasnou hypoxémií, dehydratací nebo závažnou infekcí. U diabetiků starších než 80 let je doporučeno v případě léčby metforminem pečlivě sledovat ledvinné funkce. Dále konzumace alkoholu při současné léčbě metforminem může vyvolat hypoglykémii (alkohol má vliv na metabolismus laktátu).⁷

Rozvíjející laktátová acidóza se projevuje **dušností, bolestmi břicha** a nakonec **poruchami vědomí**. Prognóza je obecně velmi špatná.

Léčba je velmi svízelná. V první řadě je nutné **zvýšit tkáňovou perfuzi** a zajistit maximální okysličení tkání. Pro normalizaci pH je doporučována okamžitá **bikarbonátová hemodialýza**.¹⁴

¹ Dagmar Lincová, 2002

⁷ Medicína po promoci Suppl 2/2007

¹⁴ www.nlk.cz/nlkcz/uvod...

3.1.4 Hypoglykémie

Hypoglykémie se vyskytuje častěji u diabetiků léčených inzulínem než při léčbě perorálními antidiabetiky. Je asi třikrát častější při intenzifikované terapii než při konvenčních léčebných režimech. Hypoglykémie je závažná komplikace, která limituje možnost trvalého dosažení normoglykémie.¹

Koncentrace glukózy v krvi je u zdravých osob udržována nalačno v úzkém rozmezí od 3,3 do 5,6 mmol/l. Přírozenými ochrannými mechanismy proti hypoglykémii je fyziologicky regulovaná sekrece glukagonu a katecholaminů. Za hypoglykémii považujeme pokles hodnot pod **3,3 – 3,0 mmol/l**, který je doprovázen rozmanitou symptomatologií.

Pokles glykémie **aktivuje** nejdříve **vegetativní nervový systém**, takže se dostavuje **neklid, třes, pocení, palpitace, úzkost, popřípadě hlad** (který nebývá vždy považován za součást aktivace tohoto systému).

Při poklesu glykémie pod 2,8 mmol/l dochází ke snížení dodávky glukózy do nervových buněk, které tím ztrácejí rychle dostupný energetický substrát. Objevují se **neuroglykopenické příznaky**. Vzniká neschopnost soustředění, **únava, bolesti hlavy, poruchy řeči** (rozmazaná řeč) a dále různě kvantitativně odstupňovaná **porucha vědomí, somnolence, sopor až kóma**.

Vedle zmíněných příznaků mohou při hypoglykémii vzniknout **křečové stavy**, které je nutno odlišit od epileptických křečí. Hypoglykémie také podmiňuje elektrofyziologické změny v myokardu, které se projevují prodloužením QT intervalu (=zvýšené riziko arytmií a vzniku náhlé smrti).

Uvedená posloupnost neznamena, že příznaky podmíněné aktivací autonomního nervstva musí vždy předcházet před neuroglykopenickými projevy. Zejména při opakované hypoglykémii může vegetativní symptomatologie chybět.¹⁶

Důvodem pro vznik hypoglykémie u diabetiků je **nerovnováha mezi množstvím aplikovaného inzulínu a příjmem sacharidů, fyzickou aktivitou a koncentrací bazálního inzulínu v krvi**. Nejvíce riziková je tedy doba před jídlem a během noci. Nepravidelná životospráva, nepravidelná fyzická zátěž a také konzumace alkoholu nejvíce zvyšují riziko

¹ Dagmar Lincová, 2002

¹⁶ Jan Škrha, 2001

hypoglykémie. Hypoglykémie bez varovných příznaků se vyskytuje u diabetiků, kteří mají porušenou kontraregulační odpověď na hypoglykémii.⁷

Hypoglykémie je také nejzávažnějším a nejčastějším **nežádoucím účinkem léčby sulfonylureových antidiabetik**. Hypoglykémie se rozvine, pokud hladina léku převyší koncentraci potřebnou k udržení vyrovnané glykémie. Tento stav může nastat buď při nadměrné dávce tohoto léku, nebo jeho sníženým odbouráváním či sníženou potřebou organismu při malém příjmu jídla, nebo při zvýšené fyzické aktivitě.

Při léčbě těmito preparáty je nutné brát ohled na případné lékové interakce plynoucí z farmakokinetického profilu (deriváty sulfonylurey se vážou na plazmatické bílkoviny-albumin, rychlé uvolnění z této vazby může vyvolat hypoglykémii).¹⁶

Tabulka 12 – Léčiva uvolňující deriváty sulfonylurey z vazby na albumin

■ acetylsalicylová kyselina
■ nesteroidní antiflogistika
■ sulfonamidy
■ trimetoprim
■ fibráty

Mírná hypoglykémie rychle ustupuje, pokud při prvních známkách (hlad, nevěle, pocení) sní pacient **10 – 20 gramů sacharidů** (tedy sušenku, housku či krajíček chleba nebo krabičkové balení džusu nebo malou láhev Coca-Coly).

Při výraznějších příznacích (slabost, třes, silné pocení) je doporučeno rychle sníst **20-30 gramů glukózy** (5 kostek cukru, 3 polévkové lžíce medu, 6 čajových lžiček Glukopuru). Kromě kostkového cukru (15 gramů sacharózy v jedné kostce) používají pacienti i glukózové bonbóny nebo tekuté směsi glukózy, sacharózy a fruktózy v sáčkích. Po požití rychlých sacharidů je vhodné ještě zkonzumovat komplexní sacharidy. Při takovém postupu se glykémie zvýší během 10-15 minut.

Pokud je hypoglykémie provázena **poruchou nebo ztrátou vědomí**, je možné podat intramuskulárně **1 mg glukagonu** nebo intravenózně 40-60 ml 40% glukózy. Glukagon mobilizuje štěpení jaterního glykogenu a většinou je účinek rychlejší než glukóza. Jeho aplikace je jednoduchá a může být využita i příbuznými.⁷

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

¹⁶ Jan Škrha, 2001

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

3.2 Chronické komplikace diabetu

Chronické komplikace diabetu jsou následkem dlouhodobé expozice organismu změnám způsobeným odchylkami metabolismu a regulačních mechanismů při diabetu, z nichž významnou úlohu má hyperglykémie. Dlouhodobě zvýšené koncentrace glukózy při diabetu vyvolávají změny, které se projevují v různých tkáních, nejvíce však v pojivu. Při diabetu dochází k poškození cévní stěny v různých úsecích, manifestující se jako **mikroangiopatie** (na úrovni kapilár a jim přilehlých cév – retinopatie, nefropatie, neuropatie) a **makroangiopatie** (na úrovni tepenného řečiště – jako manifestovaná ateroskleróza). Tyto změny jsou důsledkem metabolické poruchy při diabetu, a proto se považují za jeho pozdní projevy či následky.

3.2.1 Vznik angiopatie u diabetiků

Patogeneze cévních změn souvisí s **vystupňovaným oxidačním stresem**, který postihuje endotel jako cílový orgán.

Hyperglykémie způsobí zvýšený přesun glukózy z plazmy do endotelové buňky usnadněný na inzulínu nezávislými glukózovými transportéry GLUT 1. V buňce její zpracování vyvolá v mitochondriích zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku. Ty pak aktivují některé metabolické cesty, cesty jako syntézu glykovaných proteinů, hexosaminu či přeměnu glukózy na sorbitol, nebo zvýší aktivitu proteinkinázy C. Oxidační stres je podle současných představ klíčovým patogenetickým činitelem v rozvoji cévní patologie při diabetu.

Oxidační stres podmiňuje vznik endotelové dysfunkce jako funkčního stadia změn cévní stěny, na které pak navazují morfologické odchylky. U kapilár se ztlušťuje bazální membrána a zvyšuje se její permeabilita zejména v ledvinách a na očním pozadí, kde jsou tyto změny podkladem diabetické retinopatie a nefropatie. Podobně dochází ke změnám v morfologii vasa nervorum, které vedou k diabetické neuropatii.

Postižení velkých cév u diabetiků má složitější genezi, protože obraz vystupňované aterosklerózy příznačný pro diabetickou makroangiopatii je způsoben současně změnami postihující lipidy (dyslipidémie). Dyslipidémie spolu s hyperglykemií působí synergicky na oxidační stres, jehož produkty se přímo zapojují do procesu aterogeneze. To vysvětluje, proč postižení cévní stěny u diabetiků nastává dříve než u nediabetiků a proč mají změny mnohem větší rozsah.

Vedle popsaných faktorů vyplývajících ze změn při diabetu se na cévní patologii podílejí i genetické vlivy, které zřejmě modulují rozvoj angiopatie. Jejich podstatu však zatím přesně neznáme.¹⁷

3.2.2 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je **mikrovaskulární komplikace**, kterou je možno zjistit u obou hlavních typů diabetu. U více než 75% pacientů, kteří trpí diabetem déle než 20 let, se vyskytuje některá z forem diabetické retinopatie.

Diabetická retinopatie je hlavní příčinou nově vznikající **slepoty** v mnoha průmyslových zemích a také nejčastější příčinou stále narůstající slepoty v rozvojových zemích. WHO (Světová zdravotnická organizace) odhadla, že je diabetická retinopatie odpovědná za 4,8% ze 37 milionu případů slepoty na celém světě.

Pro ovlivnění diabetické retinopatie je velmi důležitá prevence. Jakmile je totiž patologický proces nastartovaný, je obtížné jej i zpomalit. Klinické studie prováděné více než 30 let ukázaly, že správná dlouhodobá kompenzace diabetu může redukovat riziko diabetické retinopatie až o 90%.¹⁸

DR vzniká především na podkladě postižení sítnicových cévek-ucpávají se nebo z nich vytéká tekutina. V jeho důsledku dochází k morfologickým (krvácení, otok, ukládání látek-tzv. exsudáty, novotvoření cévek) a metabolickým změnám (nedostatečnému zásobení kyslíkem) v sítnici s následnými funkčními poruchami.¹⁹

Nedostatečné prokrvení i otok sítnice ničí schopnost vidění. Oko se snaží napravit situaci růstem nových cév (neovaskularizace), ty jsou však nekvalitní a praskají, mohou

¹⁷ Jan Škrha, 2005

¹⁸ www.who/inf/blindness...

¹⁹ www.edukace.cz/_texty/?tid=28

pokrvácet oko a způsobit odchlípení sítnice (příčinou je tah na sítnici způsobený neovaskularizací).

Diabetická retinopatie má dvě formy :

1. **neproliferativní** (ještě nevznikly neovaskularizace, objevují se exsudáty)
2. **proliferativní** (vznik neovaskularizace s fibrotizací a následné odchlípení sítnice, je závažnější – vyšší riziko slepoty)

Další formou je **diabetická makulopatie**, která je vyčleněna jako samostatná klinická jednotka. U této formy dochází následkem zhroucení hematoikulární bariéry k sítnicovému edému a k ukládání proteinů a lipidů ve vrstvě neuroepitelu. Postihuje místo nejostřejšího vidění na sítnici a brzy způsobuje zhoršení vidění.²⁰

DR se projevuje zhoršením kvality vidění. Toto zhoršení se často může projevit až v pokročilejších stádiích nemoci nebo může zůstat nepovšimnuto při postupném poklesu visu na jednom oku a při zachovaném visu na druhém oku. Proto jsou u diabetiků tolik důležité pravidelné preventivní oční kontroly, i když nemají žádné oční problémy. Každý diabetik by měl mít oční vyšetření při rozšířené zornici preventivně jedenkrát ročně, i pokud nemá ještě žádné diabetické oční změny. Pokud lékař zjistí diabetickou retinopatii, podle závažnosti stanoví častější kontroly a je-li třeba také léčbu.

Léčba

1. **Konzervativní (pomocí léků)** – při léčbě DR je dnes užívána řada farmak. Názory na jejich účinnost se však značně liší. V některých, zvláště amerických a anglických, zdrojích již nejsou tyto léky vůbec uváděny. V ČR jsou doposud ve značné oblibě a řada specialistů je svým pacientům předepisuje. Nejčastěji používaným medikamentem z této skupiny je dobesilát.
2. **Fotokoagulace sítnice laserem** – je vhodná u pokročilejších stupňů DR a hraje při léčbě rozhodující úlohu. Kdy s ní začít rozhoduje oční lékař. Zákrok se provádí ambulantně při jedné nebo několika návštěvách. Cílem léčby je zajizvit neprokrvené části sítnice a zabránit prosakování z cév. Výsledkem léčby není zlepšení vidění, ale snaha o stabilizaci a zpomalení průběhu DR.

²⁰ www.ordinace.cz/clanek/diabeticka-retinopatie/

Podmínkou úspěchu je včasná indikace zákroku, která je možná jen při pravidelném vyšetření očního pozadí.¹⁹

3. **Operativní – vitrektomie.** Jedná se o náročnou operaci užívanou u pokročilých stádiích těžké DR s vážným postižením zrakových funkcí. Tento chirurgický zákrok umožňuje odstranění zakaleného sklivce, poškozených membrán, mobilizaci elevované sítnice a její opětovné přiložení.²¹

3.2.3 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie postihuje **20 až 30% diabetiků**. Jde o běžnou příčinu selhání ledvin. V počátečních stádiích se projevuje přítomností nízkých koncentrací albuminu v moči (mikroalbuminurií). Progredující postižení ledvin u diabetiků se vyznačuje albuminurií, arteriální hypertenzí a postupným selháním funkce ledvin.²²

Díky diabetické angiopatii dochází v ledvinách ke změnám vedoucím **k poruše bazální membrány glomerulů** (ztluštěná a zvýšená permeabilita), přičemž je současně přítomna expanze mesangia. Změny se projevují postupně **narůstajícím únikem proteinů do moči** (nejdříve albuminurií, později proteinurií) a v pokročilém stádiu se vyvíjí **selhání ledvin a nefrotický syndrom**. Jako diabetická nefropatie se označují odchylky podmíněné diabetem, které mohou vyústit až do klasického obrazu difuzní nebo ložiskové interkapilární glomerulosklerózy.

V rozvoji diabetické nefropatie se **rozlišuje pět stádií** :

1. hypertroficko-hyperfunkční stadium s glomerulární hyperfiltrací a zvýšeným průtokem krve ledvinami
2. stadium mikroskopických změn, kdy je rozšířeno mesangium a bazální membrána glomerulů
3. stadium počínající nefropatie s trvalou mikroalbuminurií (20–200 µg/min), kdy ještě může být normální krevní tlak nebo je přítomna tzv. mikrohypertenze
4. stadium klinicky manifestní nefropatie s proteinurií (>0,5 g/24 h) a arteriální hypertenzí, kdy již klesá glomerulární filtrace

¹⁹ www.edukace.cz

²¹ www.diabetes.cz

²² www.medical-tribune.cz/scr/cs/archiv/mpp/64/1517

5. stadium renální insuficience, kdy dochází k selhání funkce ledvin a k potřebě dialýzy, event. transplantace⁷

Diagnóza diabetické nefropatie vychází z **nálezů albuminurie**, resp. proteinurie a zhodnocení dalších laboratorních parametrů a klinického obrazu pacienta. Mikroalbuminurie se u diabetiků 1. typu projevuje v prvních letech onemocnění jen zřídka. Americká asociace pro diabetes mellitus (ADA) z tohoto důvodu doporučuje zahájení screeningu mikroalbuminurie teprve po pěti letech trvání DM. V případě DM 2. typu, kdy je diagnóza často stanovena až po delším trvání poruchy glukózového metabolismu, je proto pravděpodobnější, že výskyt mikroalbuminurie bývá zjištěn v téže době jako uvedený typ diabetu.

Vyšetření mikroalbuminurie lze provádět několika způsoby. Nejčastěji bývá v jeho rámci hodnocen jeden ze tří následujících ukazatelů : **poměr koncentrací albuminu vůči kreatininu v libovolném vzorku moči**, odpady albuminu močí za 24 hodin nebo odpady albuminu močí během jiného časového intervalu.

Nejčastěji je využíván první ukazatel, protože toto hodnocení není zatíženo možnou chybou při sběru moči. Výsledek tohoto testu je považován **za pozitivní**, připadá-li na **1 gram kreatininu více než 30 mg albuminu**. K přechodnému nárůstu mikroalbuminurie může vést fyzická zátěž, močové infekce, hyperglykémie, horečnaté onemocnění, těžká hypertenze nebo srdeční selhání. Proto je nutno výsledky potvrdit opakováním testu. Abychom mohli u pacienta stanovit diagnózu diabetické nefropatie, musí u něj být v rozmezí tří až šesti měsíců ve dvou ze tří případů zjištěny abnormální výsledky.²²

Léčba diabetické nefropatie je zaměřena na **kompensaci diabetu a krevního tlaku**. Při intenzivní léčbě inzulínem je třeba pamatovat, že s progresí selhání ledvin se potřeba inzulínu snižuje, a nesníží-li se jeho dávky, objevují se hypoglykémie. Použití perorálních antidiabetik je u snížené funkce ledvin kontraindikováno, u rozvinutých forem je vhodná jen léčba inzulínem.

Požadované **cílové hodnoty krevního tlaku jsou nižší než 125/80 mm Hg**. Požadavek normotenze vede k agresivní a často kombinované léčbě krevního tlaku, zejména s využitím **inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT1 pro**

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

²² www.medical-tribune.cz/src/cs/archiv/mpp/64/1517

angiotensin II. Jestliže tyto léky pacientovi předepsat nelze, je možno zvážit léčbu blokátorem kalciových kanálů jiného než dihydropyridinového typu.

Také **léčba ostatních poruch** (dyslipidémie, poruchy metabolismu vápníku...) je nezbytná. Součástí jsou i **dietní opatření** zajišťující přiměřenou vodní bilanci a regulovaný příjem proteinů (do 1,0 g na kg hmotnosti), které se při selhání funkce řídí zásadami léčby chronické renální insuficience. Při retenci tekutin je indikována diuretická léčba. Při vzestpu kreatininu nad 200 $\mu\text{mol/l}$ je vhodná konzultace s nefrologem, aby se předem zajistila včasná náhrada funkce ledvin (dialyzační léčba nebo transplantace).

Prevence vychází z úsilí o co nejlepší kompenzaci diabetu a krevního tlaku. Již první stadium nefropatie se rozvíjí dříve a rychleji při špatné kompenzaci choroby. Ještě stadium s mikroalbuminurií je reverzibilní a dobrá kompenzace tlaku i glykemií může značně zpomalit její další vývoj.⁷

3.2.4 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je porucha, která **postihuje téměř polovinu všech diabetiků** a značně zhoršuje kvalitu jejich života. DM 1 typu provází až v pozdních stádiích, zatímco při diabetu 2. typu se může vyskytovat záhy po vzniku onemocnění. Diabetická neuropatie může postihnout jakoukoli část nervového systému. A může vést až k parézám, němé ischémii myokardu, oběhové nestabilitě, gastroparéze, dysfunkci močového měchýře a k dysfunkci sexuální.²³

Diabetická neuropatie se vyznačuje **poruchou funkce i morfologie nervu**. Mikroskopická vyšetření nervů u diabetiků ukázala změny samotných nervových buněk, u nichž je vystupňovaná apoptóza (programovaná smrt buňky), dále změny v myelinizaci nervů (segmentační demyelinizace) s postižením Schwanových buněk, a konečně výrazné odchylky v endoneuriu s nálezem typické diabetické mikroangiopatie postihující kapilární úseky vasa nervorum. Hypoxie a snížená perfuze ve vasa nervorum je stimulem pro rozvoj neuropatie.⁷

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

²³ Medicína po promoci, 9/2005

⁷ Medicína po promoci Suppl 2/2007

Diabetickou neuropatii dělíme na **dva primární typy** – **senzorimotorickou** a **autonomní**. Pacient přitom může trpět pouze jedním typem nebo mohou být přítomny jejich různé kombinace.

1. Senzorimotorická neuropatie (periferní)

Mezi senzorimotorické neuropatie patří distální symetrická polyneuropatie, proximální symetrická neuropatie, fokální neuropatie (např. diabetická mononeuropatie – postižení jednotlivých nervů) a diabetická amyotrofie.²³

Někdy nalezneme **postižení jenom jednotlivých periferních nervů** a porucha funkce se projeví obvykle parézou příslušného nervu. Při paréze okohybného nervu (postižení mozkových nervů III, VI a IV) dojde k poklesu horního víčka a stočení oka směrem ke spánku. Pro pokles víčka pacient na postižené straně nevidí, pokud si víčko nadzdvihne, vidí dvojitě, protože oční bulvy nejsou v jedné ose.

Obrna lícního nervu (nervus facialis) se projeví ochrnutím celé postižené poloviny obličeje včetně toho, že na příslušné straně nemůže pacient zavřít oko, zvednout obočí, udělat vrásky na čele, vycenit zuby, sešpulit ústa, zapískat apod. Někdy nerozezná na postižené straně v předních dvou třetinách jazyka chuťové podněty. Také mu může vadit hluk. Obrna lícního nervu tohoto typu je odlišná od ochrnutí lícního nervu, které se objevuje v souvislosti s cévní mozkovou příhodou. V případě cévní mozkové mrtvice je horní část obličeje ochrnutí ušetřena a nacházíme hlavně pokleslý a méně pohyblivý ústní koutek.²⁴

Postiženy mohou být i jednotlivé nervy v místech, kde probíhají zúženým prostorem. Takto bývá postižen nerv vedoucí do ruky, který probíhá přes zápěstí v úzkém prostoru (nervus medianus) a vzniká syndrom karpálního tunelu. Projeví se nočním brněním obou rukou, později neobratností palce. Člověka obtěžuje, že musí často vstávat a třepat rukama. Jinou poruchou je postižení nervu v oblasti lokte (nervus ulnaris), což se odborně nazývá syndrom kubitálního sulku. Projeví se pocitem brnění na malíkové straně ruky, postupným ochabováním drobných svalů ruky s následnou neobratností. Existuje i celá řada dalších postižení jednotlivých nervů, ale bývají vzácnější.²⁵

²³ Medicína po promoci, 9/2005

²⁴ Helena Vondrová, 1999

²⁵ www.ordinace.cz/clanek/diabeticka-neuropatie

Další formou diabetické neuropatie je **proximální neuropatie**, která postihuje hlavně horní části dolních končetin, a to především hýžd'ové a stehenní svaly. Projevuje se výraznými bolestmi v těchto partiích a jen malými poruchami citlivosti. Může dojít i ke slabosti čtyřhlavého svalu stehenního a pacient pak nemůže dobře chodit do schodů a se schodů, protože oslabený sval mu neposkytne dostatečnou oporu při chůzi. Jindy může tato neuropatie začít neurčitými bolestmi v páteři. Proximální formy neuropatie jsou méně časté. Platí pro ně i to, že se častěji vyskytují u diabetiků 2. typu, kteří se léčí dietou, eventuálně perorálními antidiabetiky a jejich diabetes může být lehkého rázu.

Nejčastějším postižením periferního nervového systému při diabetu je **symetrická distální polyneuropatie**. Začíná typicky na dolních končetinách (nejprve se projeví na nervech s nejdelšími axony). Zpočátku se objevují nenápadné příznaky jako je brnění v prstech na nohách, mravenčení, někdy křeče v lýtkách, pozvolna se tyto pocity mohou stupňovat a přecházet až v bolesti. Ty mohou být velmi nepříjemné až nesnesitelné, zvláště pak po ulehnutí, kdy v teple je jako bolest vnímán i dotyk přikrývky. Kromě toho si pacient může všimnout, že hůře, respektive méně cítí na kůži nohou dotyk nebo méně cítí teplou vodu, když se sprchuje.

Rozložení poruch citlivosti mívá zvláštní charakter. Napodobuje ponožky, začíná od dolní třetiny bérců směrem k prstům. Proto se mu říká ponožkovité cití nebo porucha cití ponožkovitého charakteru. Je-li porucha citlivosti i na rukách, má zase charakter nebo rozložení jako rukavice – od zápěstí nebo dolní třetiny předloktí směrem k prstům, proto také byla nazvána poruchou cití rukavicovitého typu.²⁴

Diagnóza se stanoví z klinického obrazu a orientačně z vyšetření desetigramovými monofilamenty (taktilní cití), ladičkou (hluboké cití) nebo biothensimetrem (vibrační cití). Speciální neurologické vyšetření zahrnuje i elektromyografii. Je to vyšetření, které nemocného nijak nezatěžuje, je neinvazivní. Základním vyšetřením je měření rychlosti vedení periferním nervem (pomocí dvou elektrod – snímací a stimulační).⁷

²⁴ Helena Vondrová, 1999

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

Léčba je obtížná, často málo účinná, zvláště u algických forem. I zde je samozřejmostí snaha o co nejlepší kompenzaci diabetu.

Význam léčby **vitaminy B** je sporný a je většinou bez účinku. Užívání vitaminů B u různých neurologických onemocnění je oblíbené již dlouho, ačkoliv studií, které by prokazovaly jejich účinnost u těchto onemocnění, je poskrovnu. Určitý efekt byl zaznamenán při použití organických derivátů, např. *benfothiamin spolu s vitamínem B6 a B12* (Milgamma N). Jde totiž o formu rozpustnou v tucích, a tím se zdůvodňuje jejich dobrá vstřebatelnost.

Za potenciálně kauzální farmakum je považována **kyselina thioktová (lipoová)** (Thioctacid). Zmírňuje zvláště nepříjemné neuropatické bolesti, mravenčení a pálení, někdy i necitlivost dolních končetin. Kyselina lipoová se aktivně zapojuje v metabolických procesech, obzvláště v glykolytickém či energetickém cyklu. Je schopna zachytávat široké spektrum reaktivních kyslíkových radikálů, podílí se na recyklaci ostatních důležitých antioxydantů, zvyšuje produkci ATP a tím produkci energie. Působí jako koenzym mitochondriálních multienzymových komplexů. Všechny tyto účinky mají blahodárný účinek na diabetickou polyneuropatii. Existují také důkazy, že kyselina lipoová pomáhá předcházet a zpomalovat postup aterosklerozy. Doporučuje se počáteční injekční forma s denní dávkou 600 mg 2-3 týdny, po které následuje léčba tabletami několik týdnů.²⁷

Určité účinky se dosáhly i s **kyselinou γ -linolenovou** (obsažená např. v pupalce dvouleté). Léčba pomocí této látky vychází z poznatku, že u diabetu je porušena látková přeměna některých důležitých mastných kyselin. Podáváním kyseliny gama-linolenové pak tuto porušenou látkovou přeměnu zlepšujeme a dochází tak i k příznivému účinku na neuropatické příznaky.

Bolestivé projevy u diabetické polyneuropatie, lokalizované na dolních končetinách zvláště od kolen dolů, mohou být velmi nepříjemné. Snažíme se proto dostupnými léky tyto bolesti co nejdříve zmírnit. Zpočátku lze použít **běžná analgetika** (paracetamol, ibuprofen, diclofenac,...). Příznivé účinky mívají i látky ze skupiny **antidepresiv**. U diabetické polyneuropatie se podávají v podstatně nižší dávce. Doporučují se hlavně večer u diabetiků, u nichž se bolesti dostavují zpravidla k večeru a v noci. Antidepresiva jsou schopny utlumit

²⁷ www.vitalsupport.cz/scnpts/zobraz_text.php?id_okd=22

bolest bez ohledu na to, je-li pacient depresivní nebo ne. Jsou doklady o analgetickém působení amitryptilinu a dnes se často používají antidepresiva 3. generace (selektivně inhibující zpětné vychytávání serotoninu, SSRI). Analgetický účinek SSRI ve srovnání s placebem byl spolehlivě prokázán u paroxetinu (Remood), fluoxetinu (Deprex, Prozac, Apo-fluoxetin), citalopramu (Citalec), fluvoxaminu (Fevarin). Další léky, které lze u bolestivých stavů použít, jsou některá **antiepileptika**. A to zejména karbamazepin (Biston, Tegretol), který se s úspěchem používá u neuralgie trigeminu. Analgetické účinky mají také klonazepam a kyselina valproová.²

V experimentu se zkoušely např. **inhibitory tvorby pozdních produktů glykace** (aminoguanidin) nebo **aldozoreduktázy** podmiňující tvorbu sorbitolu, ale tyto preparáty zatím nedoznaly širšího použití (údaje o účinku jsou protichůdné). Aminoguanidin je nefrotoxický a nelze očekávat jeho klinické využití. Také farmakologické ovlivnění oxidačního stresu, např. vitamínem C a E, se na rozdíl od původních představ zřejmě více neuplatní.

Důležitá je i rehabilitace. Jejím základem je pohyb. V první řadě to znamená pravidelné procházky (přiměřeně dlouhé, aby nedošlo k únavě), jízda na kole, plavání, každodenní procvičování nohou. Mezi další léčebné rehabilitační možnosti u diabetické polyneuropatie patří také masáže či různé fyzikální procedury jako aplikace ultrazvuku, elektroléčby, vířivých koupelí.²⁴

2. Diabetická autonomní neuropatie (vegetativní)

Diabetes může postihnout i nervová vlákna, která inervují vnitřní orgány. Tato vlákna se nazývají vegetativní neboli autonomní nervová vlákna. Postižení těchto nervů se může projevit příznaky od různých vnitřních orgánů, ale přece jen některé systémy mohou být postiženy častěji, nebo pacienta více obtěžují.

Tabulka 13 – Klinický obraz autonomní neuropatie v jednotlivých systémech²⁶

Systém	Příznaky
---------------	-----------------

² Josef Marek, 2005

²⁴ Helena Vondrová, 1999

²⁶ www.tigis.cz/dmev/dmev104/11.htm

Kardiovaskulární	klidová tachykardie, zhoršení KV reakce na zátěž, srdeční denervace, ortostatická hypotenze, intolerance tepla, zhoršení vazodilatace, zhoršení venoarteriálního reflexu - vznik otoků
Gastrointestinální	esofageální enteropatie, gastroparéza, atonie žlučníku, zhoršení motility tlustého střeva (průjmy, zácpa), dysfunkce anorektálního sfinkteru (inkontinence)
Urogenitální	neurogenní dysfunkce močového měchýře (pokles senzitivity, retence, inkontinence), sexuální dysfunkce (muži - poruchy erekce, retrogradní 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 (hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí)

Klinicky se **autonomní neuropatie v oblasti zažívacího ústrojí** projevuje zpomalenou činností jednotlivých částí. Postižení jícnu se objevuje jen vzácně a to jako pálení žáhy nebo obtíže při polykání. Častější a závažnější jsou příznaky porušené činnosti žaludku. Jde o zpomalené vyprazdňování projevující se nechutenstvím, nutkáním ke zvracení až zvracením a trvalým pocitem plnosti a tíže v žaludku. Až dvě třetiny diabetiků s déletrvající cukrovkou mohou trpět úpornou zácpou, která se někdy střídá s vodnatými průjmy trvajícími jen několik dní. Důležitým opatřením je tak přísnější dodržování dietních zásad a úprava složení stravy.

Projevy **autonomní neuropatie v oblasti kardiovaskulární** mohou být závažné a ohrožovat život pacienta. U diabetiků může dojít k bezbolestnému infarktu myokardu, který se objevuje jako důsledek porušení nervových vláken vedoucích bolest. V těžkých případech autonomní neuropatie chybí fyziologická respirační arytmie (nádech – zrychlení tepu, výdech – zpomalení). Srdeční činnost je pak zrychlená (v klidu kolem 100 tepů/min), ale srdce už nedokáže reagovat na větší fyzickou zátěž ještě dalším zrychlením své činnosti. Často se také u diabetika s autonomní neuropatií může objevit ortostatická hypotenze, která většinou spontánně odezní. Za ortostatickou hypotenzi považujeme stav, kdy při změně polohy těla z lehu do stoje dojde k poklesu systolického tlaku o 30 mmHg. Projevuje se nepříjemnými pocity slabosti, závratí, zhoršeným viděním, až pocitem na omdlení a mdlobu.

Pro diabetika nepříjemné je rovněž **postižení vegetativních nervů ovládajících funkce urogenitálního systému**. Dochází k *poruchám vyprazdňování močového měchýře*. Zpočátku mohou být obtíže zcela nenápadné a pacient si jich nemusí být vědom. Nebezpečí spočívá v *retenci moči* v měchýři a tím snadnému *vzniku infekce*, která může postoupit až na ledviny.

Pro muže jsou také nepříjemné *poruchy potence*, a to zvláště různé stupně poruch erekce, které mohou být prvním projevem autonomní neuropatie.²⁴ Erektální dysfunkce je definována jako setrvalá nebo opakující se neschopnost dosažení nebo udržení erekce dostatečné pro uspokojivý pohlavní styk. Tato porucha postihuje 35-75% mužů diabetiků. Kombinace angiopatie a neuropatie spolu s dysfunkcí endotelu přispívá k tomu, že porucha erekce u diabetiků mívá v porovnání s muži bez diabetu závažnější formy a je hůře ovlivnitelná léčbou. Vzhledem k odhadům, že výskyt diabetu i erektilní dysfunkce se do roku 2025 zdvojnásobí, je zřejmé, že potřeba léčby bude nepochybně narůstat.²⁹

K **sudomotorické dysfunkci** dochází následkem denervace potních žláz a tím ke snížení až ztrátě pocení (anhidróze) na dolních končetinách. Naopak pacienti se v teple zvýšeně potí v horní polovině těla – jde o kompenzační hyperhidrózu hlavně na tváři, šíji a rukou. Bývá také přítomna intolerance tepla.²⁸

Diagnóza se opírá o celkem typickou klinickou symptomatologii a orientační vyšetření kardiovaskulárních změn. Při prvním kontaktu s nemocným lze použít jednoduchý **dotazník**, týkající se přítomnosti symptomů postižení jednotlivých orgánů. Protože senzitivita dotazníku je nízká, je vhodné v případě negativních odpovědí nemocného dále sledovat nebo provést vyšetření pomocí **kardiovaskulárních testů**, které mohou být pozitivní i v případě, že nejsou ještě přítomné typické symptomy. Z těchto testů je to např. variabilita srdeční frekvence při hlubokém dýchání, reakce systolického krevního tlaku na ortostázu, Valsalvův manévr. K objektivizaci poruch v trávicím či urogenitálním traktu jsou zapotřebí specializovaná vyšetření. Vždy je nutné vyloučit možnou organickou příčinu symptomů.²⁶

²⁴ Helena Vondrová, 1999

²⁹ medicína po promoci, 10/2005

²⁸ Zdeněk Amber, 1999

²⁶ www.tigis.cz/dmev...

Léčba opět zahrnuje optimální **kompensaci diabetu**. Lze využít i kauzální farmakum jakým je kyselina alfa-lipoová zasahující přímo proti příčině poškození nervu (viz. výše).

Za velmi účinnou se u autonomní neuropatie považuje **léčba symptomatická**.

Tabulka 14 – Přehled farmakoterapie autonomní neuropatie²⁸

Systém	Příznak	Léčba
Kardiovaskulární	Tachykardie	selektivní beta-blokátory, verapamil
	Ortostatická hypotenze	spát v sedu; midodrin
Gastrointestinální	Gastroparéza	prokinetika (metoclopramid, itoprid)
	Průjmy	Loperamid
Potní žlázy	Profuzní pocení	oxybutinin, lokální antiperspiranty
Erektivní dysfunkce	Impotence	inhibitory PDE 5 (sildenafil, tadalafil)

Inhibitory PDE 5 = inhibitory fosfodiesterázy 5

3.2.5 Makroangiopatie (manifestovaná ateroskleróza)

Změny ve větších cévách při diabetu jsou podmíněny aterosklerózou, a nejedná se tedy o specifické kombinace diabetu. Diabetes jen urychluje postižení cév, které nastupuje dříve a vyskytuje se 2-4 krát častěji než u zdravé populace, takže se značně zvyšuje mortalita a morbidita především u diabetiků 2. typu.

Morfologickým podkladem diabetické makroangiopatie je ateroskleróza. **Ateroskleróza** je progresivní, zánětlivě-degenerativní onemocnění, postihující vnitřní stěnu velkých tepen. Jedná se o **onemocnění multifaktoriální** a na jejím rozvoji se podílí větší množství **rizikových faktorů**. Mezi neovlivnitelné patří věk, pohlaví a genetika a mezi ovlivnitelné dyslipidémie, hypertenze, kouření, diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (zejména 2. typu) vede při vysoké glykémii k tvorbě glykovaných LDL částic, které jsou snáze oxidovatelné na glykooxidované LDL. Ty umožňují patrně snadnější transformaci mikrofágu na pěnovou buňku než samotné oxidované LDL. Diabetes

je často navíc doprovázen hypertenzí, hypertriglyceridemií a hypercholesterolemíí. Důležité je, že při současném působení několika rizikových faktorů se jejich nepříznivý vliv násobí.³¹

Ateroskleróza se při diabetu klinicky manifestuje především postižením ve třech oblastech cévního řečiště. Jde o ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu a ischemickou chorobu dolních končetin.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Mortalita pacientů s diabetem na ICHS je vysoká. ICHS je dvakrát až třikrát častější u diabetiků než u nediabetiků. Vyšší výskyt u zejména u žen vede k sestřeni rozdílů mezi oběma pohlavími (u nediabetiků je ve středním věku kardiovaskulární riziko u mužů 2-5 krát vyšší než u žen, u diabetiků je srovnatelné). Dále se ICHS vyznačuje časnější manifestací a difúzním postižením koronárních tepen, menší vazodilatační rezervou, zvýšenou agregabilitou destiček a sníženou fibrinolytickou aktivitou.

Klinické příznaky mohou být i velmi chudé, poměrně často se vyskytuje asymptomatický průběh infarktu myokardu, což zhoršuje prognózu nemocného. Svou roli v tom hraje diabetická autonomní neuropatie, a tak se němá ischemie vyskytuje u 10-20% ve srovnání s 1-4% u nediabetiků.¹⁵

Diagnóza vychází jednak z **klinické symptomatologie**, která může být i minimální a neměla by se přehlédnout. Nález ischemických **změn na EKG** je indikací k dalšímu cílenému vyšetření. Vhodné je pak provedení echokardiografie se zřetelem na funkci myokardu a především koronarografie, jejíž výsledek je nezdědk překvapením pro přítomnost mnohotných, resp. difuzních změn koronárních tepen.

Léčba se volí podle charakteru ischemické choroby srdeční. V případě nálezu významných stenóz je zapotřebí zajistit průchodnost koronárních tepen, a to buď **perkutánní transluminální angioplastikou** se zavedením stentů (u diabetiků se doporučují tzv. potahované stenty, např. sirolimem, aby nedošlo k rychlým restenózám jako po normálních stentech), nebo chirurgicky s **provedením bypassů** (je-li zjištěna nemoc tří tepen). Další

³¹ Jiří Vidimský, 1998

¹⁵ Medicína po promoci, 2/2007

zajištění je **medikamentózní**, kdy je třeba agresivně léčit dyslipidémií, arteriální hypertenzi, diabetes a po infarktu myokardu nasadit beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. Antiagregancia a další léky dle klinických projevů.

Beta-blokátory jsou indikovány u všech pacientů v akutní fázi akutních koronárních syndromů, pokud nejsou přítomny kontraindikace, stejně tak je indikováno i jejich dlouhodobé podávání. Řada klinických studií prokázala, že snižují celkovou mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu v průměru o 20%. U diabetiků jsou vhodnější beta-blokátory kardioselektivní, a to zejména při terapii inzulinem, neboť nezakrývají příznaky hypoglykémie. Naopak současná blokáda alfa-receptorů v případě *carvedilolu* (Dilatrend, Atram) má příznivý účinek na inzulinovou rezistenci.⁷ Carvedilol je moderní přípravek s komplexními účinky – blokuje neselektivně beta- receptory a zároveň i alfa- receptory, má tedy i vazodilatační a antioxidační účinky. V klinických studiích prokázal schopnost snížit významně mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním, toto snížení je aditivní k účinku inhibitorů ACE.²

Tabulka 15 – Přehled beta-blokátorů vhodných při diabetu²

Generický název	HVLP
Kardioselektivní beta-blokátory	
<i>betaxolol</i>	Lokren, Betaxa
<i>bisoprolol</i>	Concor, Bisocard, Bisogamma
<i>atenolol</i>	Tenormin, Atehexal, Atenobene
<i>metoprolol</i>	Betaloc, Vasocardin, Egilok
Kardioselektivní β-blokátory s ISA	
<i>acebutolol</i>	Sectral, Acecor
<i>celiprolol</i>	Tenoloc

ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita

Antiagregační léčba jakýmkoli preparátem snižuje riziko akutního koronárního syndromu či úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 25%, proto je odůvodněné pravidelné a celoživotní užívání antiagregans. U diabetiků má v tomto směru nejlepší účinek *clopidogrel* (studie CAPRIE). Podle této velké studie snižuje výskyt aterotrombotických komplikací bez

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

² Josef Marek, 2005

² Josef Marek, 2005

ohledu na jejich lokalizaci asi o 9% více než *kyselina acetylsalicylová*. Podávání klopidogrelu v ČR však značně limituje jeho cena a nutnost doplatku ze strany nemocného. Další velká studie CURE prokázala, že u diabetiků kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou snižuje u nemocných po prodělaném infarktu myokardu výskyt závažných kardiovaskulárních příhod o 20% oproti samotné kyselině acetylsalicylové (při užívání po dobu 9 – 12 měsíců).

Tabulka 16 – Přehled antiagregační léčby

Generický název	HVLP
<i>Kyselina acetylsalicylová</i>	Anopyrin, Aspirin
<i>Ticlopidin</i>	Ticlid, Tagren, Apo-Tic
<i>Klopidogrel</i>	Plavix
<i>Indobufen</i>	Ibustrin

Inhibitory ACE v akutní fázi akutních koronárních syndromů u diabetiků snižují mortalitu, z dlouhodobého hlediska redukuje počet závažných kardiovaskulárních příhod v primární a sekundární prevenci (studie HOPE, EUROPA).¹⁵ Po akutním infarktu myokardu dochází zpravidla k remodelaci (dilataci, ztrátě normální geometrie a strukturálním změnám) levé komory. Ta má přímý vztah k pozdějšímu vzniku srdečního selhání a zvýšení mortality. Inhibitory ACE remodelaci zabraňují nebo ji alespoň zmírňují a zlepšují tak prognózu nemocných. Jsou tedy jednoznačně indikován u pacientů s prodělaným infarktem myokardu se systolickou dysfunkcí.²

Tabulka 17 – Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE)

Generický název	HVLP
<i>Enalapril</i>	Enap, Berlipril, Enalapril
<i>Quinalapril</i>	Accupro
<i>Lisinopril</i>	Dapril, Diroton
<i>Ramipril</i>	Ramil, Tritace
<i>Trandolapril</i>	Gopten
<i>Perindopril</i>	Prestarium, Prenessa
<i>Spirapril</i>	Renpress

Cévní mozková příhoda

¹⁵ Medicina po promoci, 2/2007

² Josef Marek, 2005

Cévní mozková příčina je jednou z **nejčastějších kardiovaskulárních komplikací** u diabetiků, a naopak, diabetes je nejsilnějším nezávislým rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody (CMP) – zvyšuje riziko více než třikrát u mužů a téměř pětkrát u žen, u pacientů s mikroangiopatickými komplikacemi je toto riziko ještě vyšší. Diabetici mají vyšší mortalitu v akutní fázi CMP a těžší neurologické postižení. Toto vysoké riziko je do určité míry možné redukovat.¹⁵

Na ischemické chorobě centrálního nervového systému se podílejí u diabetiků především změny hemokoagulace, resp. fibrinolýzy, takže se jedná o převahu aterotromboembolických přehod, ale vyskytují se i mozkové hemoragie. Hodnocení klinického obrazu i se zřetelem na přítomnost tzv. transitorních ischemických atak má pro volbu terapie a prevenci základní význam. Součástí časně diagnostiky je vyšetřování karotid (auskultačně i sonograficky) a v případě závažného podezření může být indikována arteriografie.

U většiny osob je terapie konzervativní a zahrnuje snahu o optimalizaci metabolického a oběhového stavu. V terapii je účinná agresivní léčba arteriální hypertenze a dosažení cílových hodnot pod 130/80 mm Hg. Podle klinických studií jsou opět nejvýhodnější *inhibitory ACE* a to také proto, že snižují riziko cévní mozkové příhody více, než by odpovídalo pouhému snížení tlaku.

Riziko CMP u diabetiků, a to o 24%, redukuje také *podávání statinů*. Podstata preventivního účinku statinů není úplně jasná. Samotné snížení koncentrace lipidů pokles incidence CMP nevysvětluje. Statiny ale vykazují i tzv. nelipidové účinky – stabilizují aterosklerotické pláty, mají protizánětlivé účinky, působí proti dysfunkci endotelu, mají pozitivní vliv na fibrinolytický systém a funkci destiček. Z praktického hlediska se jeví jako účelné léčit statiny pacienty po prodělané CMP, pokud mají plasmatickou koncentraci cholesterolu vyšší než 3,5 mmol/l.³²

Součástí je *antiagregační léčba* (kyselina acetylsalicylová).

Ischemická choroba dolních končetin

ICHDK je třetím významným projevem aterosklerózy u diabetika. Je asi desetkrát častější než u nediabetické populace a častěji než u nediabetiků se vyskytují multisegmentární

¹⁵ Medicína po promoci, 2/2007

³² Lékařské listy, 30/2004

aterosklerotické změny distálně od arteria poplita. ICHDK je v civilizovaných zemích nejčastější příčinou netraumatické amputace a více než tři čtvrtiny těchto pacientů tvoří právě diabetici.

Klinická symptomatologie nebývá vždy přítomna, takže i malá podezření na změny zjištěné při pravidelných kontrolách nohou vedou k dalším vyšetřením (dopplerovské ultrazvukové vyšetření, arteriografie). Příznaky ischemie jsou tedy často maskovány možnou přítomností neuropatie. Při paréze kapilár nemusí být končetina bledá a chladná, pacient nemusí mít klaudikace ani klidové bolesti a gangréna či defekt jsou prvním projevem ischemie.

Hodnotí se kotníkové tlaky (normálně jsou srovnatelné nebo vyšší než systolický tlak na paži) a stanovuje se ischemický index (poměr kotníkového tlaku k tlaku na paži). Jeho hodnota nižší než 0,8 svědčí pro významnou stenózu. Tato diagnóza může být ztížena přítomností mediokalcinózy, tepny jsou nestlačitelné a hodnoty kotníkových tlaků jsou extrémně vysoké a tím pádem nehodnotitelné. Z tohoto důvodu je u diabetiků vhodnější měření tlaků palcových.

Antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou je indikována u všech pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin.

U pacientů s malou či rychle se zkracující klaudikační vzdáleností je indikována revaskularizace, a to intervenční (perkutánní transluminální angioplastika) nebo chirurgická (cévní vypase). Počty katetrizačních intervencí dnes již převyšují počty chirurgických zákroků. U většiny nemocných lze provést alespoň částečnou revaskularizaci a zlepšit tak stav končetiny. **Včasný výkon na cévách dolních končetin zabraňuje amputacím až v 90% a není nahraditelný konzervativní léčbou!**⁷

Trvalá konzervativní terapie je nutná u všech nemocných. Základním předpokladem je absolutní nikotinová abstinence, svalový trénink, redukce tělesné hmotnosti. Farmakoterapie musí na tyto způsoby navázat, ale nenahrazuje je. Snaží se zejména zabránit dalším tepenným uzávěrům, podporovat rozvoj kolaterálního oběhu, zvyšovat průtok a zlepšit metabolismus ischemické tkáně. Je nutno zdůraznit, že význam těchto léků je malý, u pacientů a lékařů často přeceňovaný. Účinnost ve smyslu prodloužení klaudikační vzdálenosti byla prokázána u naftidrofurylu v dávce 600 mg denně (Enelbin 100 Retard). Zlepšuje aerobní metabolismus v hypoxických tkáních, snižuje agregaci destiček a erytrocytů.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

Dalším preparátem je *pentoxifylin* (Agapurin 600 Retard, Trental) v dávce 600 – 1200 mg denně. Působí vazodilatačně, zvyšuje krevní průtok dolní končetinou a zvyšuje tenzi kyslíku ve svalech ischemické končetiny.²

3.2.6 Syndrom diabetické nohy

Podle WHO je syndrom diabetické nohy definován jako ulcerace nebo destrukce tkání na nohou u diabetiků spojená s infekcí, neuropatií a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin.

Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji diabetické nohy jsou diabetická **neuropatie** (periferní i autonomní) a **ischemická choroba dolních končetin**. Dalšími významnými patogenetickými faktory vedoucími k ulceracím jsou **infekce** a **porucha pohyblivosti kloubů**. Vznik ulcerací podporují těžké deformity zejména Charcotova osteoarthropatie a edémy. Všechny hlavní patogenetické faktory pak vedou buďto ke zvýšení plantárního tlaku a třecích sil nebo k poruše kapilárního průtoku, následkem toho pak k poklesu tkáňové oxygenace, jejímž důsledkem je vznik ulcerace. Nejčastější zevní vyvolávající příčiny ulcerací jsou : otlaky nejčastěji z nesprávné obuvi, spáleniny, drobné úrazy a dekubity, ragády, plísňové infekce.³³

Klasifikace diabetické nohy

Nejvíce užívaný systém klasifikace závažnosti diabetické nohy je Wagnerova klasifikace. Dle tohoto systému lze vypracovat obecný algoritmus sledování a léčby pacientů s diabetickou nohou.

Stupeň 0 – lze jej klasifikovat jako rizikovou nohu

Stupeň 1 – povrchové vředy, které nezasahují pod dermis a které nejsou infikované

- vznikají v místě zvýšeného tlaku, nebo pod nášlapkem
- častou příčinou je popálení a nesprávná péče o vlastní končetiny

Stupeň 2 – hluboké infikované vředy, s častým postižením šlachy, vřed zasahuje pod dermis do tkání nohy, snadno přechází ve stupeň 3

Stupeň 3 – noha je červená, oteklá, teplá, jsou známky flegmony, často jsou přítomny abscesy v hlubokých tkáních nohy

² Josef Marek, 2005

³³ www.kcsolid.cz

- představuje přímé ohrožení nohy amputací

Stupeň 4 – zahrnuje gangrénu přední části nohy, která vyžaduje amputaci

Stupeň 5 – jedná se o gangrénu celé nohy, kde je indikována amputace

Nehojící se vřed – perzistuje mnoho měsíců i let

- jednou z příčin je non-compliance pacientů, plísňová infekce, otok³⁴

Léčba

Léčebný postup u pacientů se syndromem diabetické nohy shrnuje následující tabulka. Syndrom diabetické nohy je třeba léčit vždy komplexně, opomenutí kterékoli součásti léčby má za následek zpomalení hojení nebo zhoršení ulcerace a zbytečné amputace. Důraz je kladen zejména na odlehčení ulcerací a účinnou léčbu infekce. V případě ischemie je nezbytné pokusit se o revaskularizaci.

Tabulka 18 – Komplexní léčba syndromu diabetické nohy⁷

Cíl léčby	Způsob léčby
Odlehčení ulcerací	pojízdná křesla Berle speciální kontaktní fixace a dlahy terapeutická obuv Ortézy speciální vložky klid na lůžku
Léčba infekce	antibiotická léčba p.o. nebo i.v. lokální léčba (drenáže, incize, nízké amputace)
Léčba ischemie	zanechání kouření Revaskularizace medikamentózní léčba hyperbaroxie v indikovaných případech
Lokální terapie	čištění rány pomocí debridementu včetně biologického (larvální terapie) Léčba edému lokální terapie nové techniky (kožní transplantáty, růstové faktory, lokální aplikace podtlaku VAC) speciální chirurgické zákroky

³⁴ www.fnplzen.cz

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

Zlepšení metabolické Kompenzace	kompenzace diabetu léčba dyslipidémie léčba hypertenze
Prevence reulcerací	pretetická péče (vhodná obuv) edukace pacientů psychosociální péče korekční chirurgie edukace zdravotníků

Lokální terapie

Je zaměřena na systematické **čištění rány, podporu granulací a epitelizace**. Čištění rány provádíme mechanickým odstraňováním nekróz a hyperkeratóz nebo biologickým debridementem (larvální terapií). Ránu zvlhčujeme fyziologickým roztokem, eventuálně dezinfikujeme nedráždivými antiseptiky. Používání lokálních prostředků na udržení vlhkého prostředí je většinou nespecifické, používají se nejrůznější spongiózní či hydrokoloidní krytí. Vlhké prostředí napomáhá přirozenému procesu hojení rány stimulací enzymů, které samy rozkládají nekrotickou tkáň. Dochází tak ke granulaci a reepitelizaci rány bez dehydratace.

Moderní lokální terapie využívá kožních náhrad získávaných metodami genetického inženýrství (Germagraft, Apligraf), nebo se využívají přípravky s růstovým destičkovým faktorem a s kyselinou hyaluronovou.

Lze použít i léčbu přerušovaným podtlakem (**VAC vakuum assisted closure**). Vakuum terapie je sofistikovaně upravená standardní chirurgická metoda podtlakového sání používaná k odstranění sekretu a krve z operační nebo jiné rány. Kontrolovaný podtlak zlepšuje debridement a podporuje hojení ran. Předpokládá se, že efekt spočívá v odvodu intersticiální tekutiny, snížení lokálního edému a zvýšení lokálního toku krve. Následkem tohoto působení dochází k výraznému potlačení bakteriálního osídlení rány. I přes finanční nároky této terapie se v porovnání s klasickou léčbou ran jeví jako výhodná.³⁵

Mezi novější speciální technologie v hojení ran patří také tzv. **pressure relieving dressing**, tj. tlak odstraňující krytí (TOK). Jednou z možností jeho použití je odstranění tlaku na plantární ulcerace v oblasti hlaviček metatarzů. Tato krytí jsou vhodná pro neuropatické ulcerace bez závažné infekce (stupeň 1 a 2). Na ulceraci se přikládá podložka z neadhezivního krytí, která je schopna absorbovat exsudát. Okolní část tvoří materiál absorbující tlak (např. silikon), který na rozdíl od pěnových materiálů není zcela stlačitelný. Zevní okraj krytí je

³⁵ www.hpb.cz

adhezivní. Za pomoci tohoto krytí byla zjištěna redukce plantárního tlaku až o 30%. Problémem je umístění TOK do dostatečně hluboké obuvi.⁷

Antibiotická léčba

Klinická diagnostika infekce zahrnuje **lokální i celkové symptomy** zánětu, a to nezávisle na mikrobiologickém nález. Lokálními známkami infekce bývají purulentní sekrece, zarudnutí, bolestivost, otok, zvýšená kožní teplota. Je nutné **rozlišit povrchovou infekci** ohraničenou na kůži a podkoží **a hlubokou infekci** postihující hlubší struktury nebo spojenou se systémovou zánětlivou reakcí.

Povrchová infekce se začíná léčit empiricky perorálními antibiotiky s užším spektrem proti G+ bakteriím a pokračuje do vymizení známek infekce.

Hluboká infekce se také začíná léčit empiricky parenterálními antibiotiky zaměřenými na G+, G- i anaerobní bakterie. Léčba závažnější infekce vyžaduje většinou 3 -4 týdny terapie.

Terapii antibiotiky je nutné vždy doplnit komplexní terapií syndromu diabetické nohy, zejména odstraněním tlaku na ulceraci a chirurgickou intervencí.

Primární a sekundární prevence

Základem prevence diabetické nohy je pravidelná kontrola nohou a obuvi při každé návštěvě ošetřujícího lékaře a hlavně edukace diabetiků.

Edukace má být jednoduchá a praktická. Má být zaměřena na pacienta a jeho rodinu. Pacient dostane i tištěné informace obsahující základní doporučení :

- Noste dobře padnoucí kožené boty, s dostatkem prostoru pro prsty, nejlépe šněrovací, bez podpatku, před obutím je vždy prohlédněte, zda v ích není cizí těleso, nikdy nechoďte bosí!
- Denně nohy prohlížejte, pokud na ně nevidíte lze použít zrcátko nebo požádat rodinného příslušníka, při chorobných změnách navštivte lékaře

Zásady preventivní obuvi pro diabetiky

- Tuhá podrážka snižující tlak na plantu
- Pružná, dostatečně vysoká plochá vložka
- Fixace nohy, nejlépe šněrováním

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

- Dostatečná šíře a délka boty. Dostatečný prostor ve špičce
- Bez zvýšeného podpatku
- Kvalitní prodyšný materiál, nejlépe kůže⁷

3.3 Další komplikace diabetu a přidružená onemocnění

3.3.1 Další komplikace

Diabetes mellitus postihuje všechny tkáně, a to zejména prostřednictvím cévních změn. Proto dochází ke změnám kostí, kloubů, pojiva. Samostatným problémem bývají kožní změny. Jsou předmětem spolupráce diabetologa s dalšími specialisty.

Osteopénie při diabetu (snížení kostní denzity) je podmíněna snížením osteoblastické aktivity při zachovalé resorpční schopnosti. Je-li úbytek kostní hmoty vystupňován, dochází k osteoporóze. Diagnóza vychází zejména z vyšetření kostní denzity, kdežto rtg známky jsou pozdní, neboť vyžadují obvykle úbytek hmoty nad 30%. Léčba je stejná jako u osteoporózy nediabetiků. Jinou poruchou je **ukládání kolagenu**, který se méně odbourává. To pak vede k omezenému pohybu v kloubech a ke vzniku kontraktur. Pro diagnózu je příznčný test sepnutých rukou (tupý úhel mezi rukou a předloktím).

V souvislosti s diabetem se vyskytují i některé **kožní změny**. Patří sem necrobiosis lipoidica diabetorum manifestující se častěji u žen jako ostře ohraničené červené papulky, později jako růžová, centrálně nažloutlá ložiska lokalizovaná na bérkách, z nichž snadno vzniknou ulcerace. Hojení je zdlouhavé (kortikoidy v časných stádiích nekrobiózy, antiagregancia) a je třeba zabránit traumatickému poškození. Další změny jsou vzácné a patří do rukou dermatologa. Léčba inzulínem způsobuje někdy lipodystrofiu, kožní změny při užívání moderních perorálních antidiabetik jsou zcela výjimečné.

Specifickým problémem jsou **infekce**, které se častěji vyskytují u diabetiků, zvláště hůře kompenzovaných, než u nediabetiků, a vyžadují cílenou a nezdědkou opakovanou léčbu

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

antibiotiky (kožní infekce, močové infekce, myotické vulvovaginitidy či balantidy, periodontální infekce, stafylokokové pyodermie ...). Prevencí je především dobrá kompenzace diabetu.⁷

Deprese doprovází oba typy diabetu a přispívá ke zhoršení kvality života diabetiků a zhoršení kompenzace samotného diabetu. Deprese je zcela bezpochybně metabolické onemocnění, stejně jako diabetes. Při léčbě deprese u diabetiků musíme volit antidepressiva a další psychofarmaka bez negativních metabolických účinků na glykoregulaci, hmotnost a lipidový profil. Optimálním lékem deprese u diabetiků jsou stále selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Psychofarmaka je třeba volit podle psychického účinku, vždy je třeba edukovat pacienty v dietě a fyzické aktivitě.

3.4 Arteriální hypertenze

Hypertenze, definovaná jako krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg, je velmi častou komorbiditou diabetes mellitus. Vyskytuje se u 60-80% diabetiků v závislosti na věku, etniku nebo přítomnosti obezity, typu diabetu a délce jeho průběhu.

U pacientů s diabetem 1. typu je hypertenze většinou důsledkem onemocnění ledvin. Proti tomu arteriální hypertenze a diabetes 2. typu jsou nyní považovány různé klinické projevy metabolického syndromu, jako důsledku inzulínové rezistence.³⁶

Hypertenze u diabetiků je prokazatelně spojena s časným rozvojem makrovaskulárních komplikací, zvýšenou incidencí srdečního selhání a rozvojem a progresí mikroangiopatických komplikací.

Významným, ale samozřejmě ne jediným, patofyziologickým podkladem rozvoje hypertenze u osob s diabetem 2. typu jsou změny, které jsou přímým důsledkem inzulínové rezistence. Hyperinzulinémie zvyšuje aktivitu sympatiku, způsobuje retenci sodíku a zvyšuje systémový krevní tlak. Zvýšená reabsorpce glukózy v proximálních tubulech je zprostředkována sodíkglukózovým transportem, který společně s reabsorpcí glukózy vede i k paralelnímu zvýšení reabsorpce sodíku.

⁷ Medicína po promoci, Suppl 2/2007

³⁶ www.medical-tribune.cz/scr/cs/archiv/mpp/76/1891

Podle dostupných dat se zdá, že normalizace krevního tlaku u diabetiků je klíčovým terapeutickým opatřením, významně ovlivňujícím další prognózu nemocných. Přínos dlouhodobé antihypertenzní léčby u hypertenze a diabetes mellitus byl ověřen v mnoha studiích. Studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) je dosud největší provedenou klinickou studií u diabetických pacientů. V této studii intenzivnější léčba hypertenze (dosažený TK 144/82 mm Hg) vedla k významnějšímu ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod ve srovnání s méně razantní léčbou (dosažený TK 154/87 mm Hg).

Základem léčby hypertenze je léčba nefarmakologická, tj. změna životosprávy. Prvořadý význam má dodržování vhodné diety, vhodná pohybová aktivita, nekouření a omezení nadměrné konzumace alkoholu. Za vhodnou námahu se považuje méně intenzivní fyzická aktivita odpovídající rychlé chůzi po 30-45 minut 3-4krát týdně. Redukce tělesné hmotnosti napomáhá snížit krevní tlak nezávisle na dietě (redukce 1 kg snižuje střední arteriální tlak o 1 mm Hg).

Farmakologická léčba je mnohdy indikována již u vysokého normálního tlaku s přihlédnutím k existujícím rizikovým faktorům, potenciálním známkám orgánového poškození či doprovodným onemocněním. Cílové hodnoty krevního tlaku jsou < 130/80 mm Hg (resp. < 125/75 mm Hg v případě existence významné proteinurie). Tato skutečnost dále podtrhuje nutnost kombinční léčby hypertenze v drtivé většině případů.

Základem léčby jsou látky interferující se systémem renin-angiotenzin (inhibitory ACE – viz. tabulka 17 a blokátory AT1 – viz tabulka 19).³⁶ Již byl také prokázán pokles krevního tlaku po podání glitazonů (působí komplexně na snížení inzulínové rezistence). Rosiglitazon snižuje krevní tlak nejen u osob s diabetem ale i u hypertoniků s normální tolerancí glukózy.

Tabulka 19 – Přehled blokátorů AT1 (sartany)

Generický název	HVLP
<i>Losartan</i>	Lozap, Lorista, Giovax
<i>Telmisartan</i>	Micardis
<i>Valsartan</i>	Diovan

³⁶ www.medical-tribune.cz/...

Léčba hypertenze u diabetiků je nesmírně důležitá, protože diabetici 1. typu s mikroalbuminurií a všichni diabetici 2. typu se automaticky považují za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($\geq 5\%$).

Zásady léčby hypertenze u diabetiků lze shrnout do několika bodů :

- U všech pacientů s diabetem 2. typu je nutno doporučit režimová opatření (zejména snížení tělesné hmotnosti a omezení příjmu soli)
- Cílovými hodnotami, jichž je třeba dosáhnout, ať už režimovými opatřeními nebo farmakologickou léčbou, jsou hodnoty nižší než 130/80 mm Hg
- K dosažení těchto cílových hodnot je obvykle nutná kombinace antihypertenziv
- Existují důkazy pro renoprotektivní účinky léčby, jsou-li do kombinace pravidelně zařazeny inhibitory ACE u diabetiků 1. typu a blokátory AT1 receptorů u diabetiků 2. typu
- U pacientů s diabetem 2. typu s vysokým normálním tlakem, u nichž lze v některých případech dosáhnout normalizace krevního tlaku monoterapií, je třeba jako lék první volby podat blokátor renin-angiotensinového systému
- Nález mikroalbuminurie u diabetiků 1. a 2. typu je indikací k zahájení antihypertenzní léčby, především blokátorem renin-angiotensinového systému, a to bez ohledu na hodnotu krevního tlaku³⁷

3.4.1 Diabetická dyslipidémie

Diabetická dyslipidémie (často označovaná také jako dyslipidémie metabolického syndromu), která se vyskytuje u diabetu mellitu 2. typu, je obvykle řazena mezi sekundární dyslipidémie.

Představuje komplex potenciálně velmi aterogenních a navzájem se metabolicky propojených lipidových a lipoproteinových abnormalit. Ty se projevují zvýšenými koncentracemi triglyceridů a VLDL a naopak nižšími koncentracemi HDL cholesterolu. Koncentrace LDL cholesterolu bývají obvykle obdobné jako u populace nediatetické, tzn. Normální nebo je LDL cholesterol zvýšen nevýznamně. Zdá se, že základní příčinou

³⁷ Jiří Widimský, 2004

poruchy je nadprodukce velkých VLDL, následovaná sekvencí dějů generujících aterogenní zbytky (remnants) – malé denzní částice LDL cholesterolu.

Diabetická dyslipidémie je jedním z hlavních velmi rizikových faktorů, které se podílejí na patogenezi kardiovaskulárních komplikací u diabetiků.³⁷

Tabulka 20 – Cílové hodnoty lipidů u diabetiků

■ celkový cholesterol < 4,5 mmol/l
■ LDL cholesterol < 1,8 mmol/l
■ HDL cholesterol > 1,0 u mužů, > 1,2 u žen
■ triglyceridy < 1,7 mmol/l

U diabetické dyslipidémie se používají dvě nejrozšířenější skupiny léčiv – **fibráty** a inhibitory hydroxyl-metyl-glutaryl koenzym A reduktázy (**statiny**). Hlavní slovo v primární i sekundární prevenci makrovaskulárních komplikací mají statiny. Užívání statinů redukuje riziko kardiovaskulárních komplikací o 30-40%, a to bez ohledu na vstupní hodnotu LDL cholesterolu. Účinnost fibrátů byla prokázána u diabetiků s nízkou hodnotou HDL cholesterolu a normální hodnotou LDL cholesterolu ve studii VAHIT – došlo k redukci kardiovaskulárních příhod o třetinu.¹⁵

3.4.2 Diabetes a obezita

Obezita je charakterizována jako psychosomatické onemocnění. Obezita přináší řadu komplikací a výrazně zkracuje život. Obezita je definována nadměrným uložením tuku v organismu. Podíl tuku v organismu je normálně u žen do 25 až 30%, u mužů do 20 až 25%.

Obezitu lze hodnotit podle BMI (body mass index), což je hmotnost v kg/(výška v m)². Riziko metabolických komplikací je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné.

Tabulka 21 – Klasifikace tělesné hmotnosti podle BMI

³⁸ Medicína po promoci, 7/2005

¹⁵ Medicína po promoci, 2/2007

Klasifikace	BMI
Podvýživa	do 18,5
Normální hmotnost	18,5-25
Nadváha	25-30
Obezita 1. stupně (mírná)	30-35
Obezita 2. stupně (střední)	35-40
Obezita 3. stupně (morbidní)	nad 40

Tabulka 22 – Metabolické riziko podle obvodu pasu

Pohlaví	Metabolické riziko	
	mírné	výrazné
ženy	nad 80 cm	nad 88 cm
muži	nad 94 cm	nad 102 cm

Metabolicky riziková centrální obezita se vyskytuje společně s hypertenzí, hyperlipoproteinémiemi, koagulačními odchylkami a diabetem 2. typu jako součást metabolického syndromu.

Diabetes mellitus 2. typu je výrazně geneticky determinované onemocnění související s obezitou a vlohly pro toto onemocnění má více než pětina populace. Tento typ diabetu tedy může dříve či později vzniknout u toho jedince, který k němu má genetickou vlohu. Vzestup hmotnosti ale významně posouvá vznik diabetu do nižšího věku. Od obezity je krůček k diabetu a zároveň obezita výrazně zvyšuje riziko komplikací u již vyjádřeného diabetu. Proto je tak důležité léčit obézní diabetiky.³⁹

Vedle nefarmakologické léčby (dieta a zvýšení fyzické aktivity) je často u diabetiků užívána terapie farmakologická – orlistat a sibutramin.

Mechanismus účinku **orlistatu** (Xenical) spočívá v inhibici pankreatické lipázy. Orlistat inhibuje lipázu a tím se sníží vstřebávání tuků přijatých potravou průměrně o 30%. Výsledkem je nejen významná redukce hmotnosti, ale u obézních diabetiků 2. typu i významné zlepšení kompenzace diabetu, snížení dávek perorálních antidiabetik i antihypertenziv, snížení koncentrace volných mastných kyselin, zlepšení inzulinové rezistence (prokazatelné i u osob bez redukce hmotnosti).

Mechanismus účinku **sibutraminu** (Meridia, Lindaxa) je zejména centrální anorektický účinek, vliv na kompenzaci je tak zprostředkován snížením hmotnosti. Sibutramin se užívá v léčbě diabetiků 2. typu s nadváhou a obezitou a přináší i další příznivé

³⁹ Štěpán Svačina, 2002

účinky (zlepšení poměru pas/boky, snížení obvodu pasu, zlepšení lipidového profilu). Při indikaci sibutraminu s cílem nejen snížit hmotnost, ale zlepšit i kompenzaci diabetu, je nutno mít na zřetelu, že pokud pacient nereaguje po dobu tří měsíců poklesem hmotnosti, nemůžeme očekávat vliv na kompenzaci.⁷

4 Praktická část – kasuistiky

4.1 Motorická neuropatie

Věk – 43

Pohlaví – žena

Diagnóza – DM 1. typu, diagnostikována ve 13 letech, v péči MUDr. Rungeho od 18 let

léčena inzulinem – NovoRapid 10-6-16 a Insulatard 14-0-0-14

v anamnéze je vředová choroba žaludku a dvanáctníku

2001 – úraz bederní páteře, od té doby se objevují bolesti zad – léčeno analgetiky

2005 – bolest v kříži, která vystřeluje do celého levého stehna, při chůzi se noha podlamuje, neschopnost chodit do schodů a se schodů

- léčena analgetiky a rehabilitací – bez efektu
- na levé dolní končetině zřetelná hypotonie, oslabení stehenních svalů
- pacientka není schopna dřepu a má nejistou chůzi
- k vyloučení patologického procesu v páteři provedeno CT vyšetření páteře v úseku L2-L5 – nebyl zjištěn žádný patologický proces
- elektromyografické vyšetření – zjištěna proximální neuropatie a výrazná symetrická distální polyneuropatie

⁷ Medicína po promoci

- analgetika i.v., vitamíny B, rehabilitace – malé zlepšení stavu
- i.v. kyselina thioktová – zmírnění bolestí a zlepšení chůze – pacientka pokračovala v užívání p.o.

4.2 Erektální dysfunkce

Věk – 63

Pohlaví – muž

Diagnóza – 12 let trvající diabetes 2. typu, náhodně zjištěn praktickým lékařem a potvrzen diabetologem

BMI 36

Zahájena dieta, která zatím postačuje na kompenzaci diabetu. Jedná se o spolupracujícího pacienta. Přesto se nepodařilo snížit BMI.

1999 – pacient se svěřil s problémy s erekcí, vyhýbá se pohlavnímu styku, má z něho strach

nasazen sildenafil 100 mg hodinu před stykem – erekce se nezlepšila – pacient odeslán na sexuologickou ambulanci – nabídnuto aplikovat injekce prostaglandinu E1 intrakavernózně – pacient aplikaci zvládá

2000 – sebevědomí pacienta se zlepšilo – opět zkoušen sildenafil 100 mg – úspěšně

2002 – postupně bylo možno snížit dávku na 50 mg (pohlavní styk 1krát týdně)

4.3 Obezita

Věk – 74

Pohlaví – muž

Diagnóza – diabetes mellitus 2. typu přetrvávající 20 let

Ke kompenzaci je dostačující Oltar 2 1-0-0 a Siofor 500 1-0-1

V anamnéze je ještě arteriální hypertenze (léčena Micardisem 40) a na úpravu lipidového spektra je podáván Sortis 20 0-0-1

Problémem je dlouhotrvající obezita BMI 38 (113 kg, 172 cm)– pacient zatím nespolupracoval, po opakovaném přesvědčování o nutnosti zhubnout projevil snahu o úpravu životosprávy a zvýšení fyzické aktivity – alespoň jedenkrát týdně delší procházka (2004)

Pacient spolupracuje (alespoň to tvrdí) – pokus o zavedení fyzické aktivity 2krát týdně
Po třech měsících pacient zhubl na 110 kg
Jako pomoc při hubnutí předepsána Meridia 15 mg + slib pacienta, že vydrží
s fyzickou aktivitou
Po třech měsících opět zhubnutí na 103 kg – předepsána Meridia 10 mg na 1 měsíc
Při další kontrole 100 kg
2006 – pacient opět sklouzl ke starému způsobu života a současná váha činí 116 kg

4.4 Projev všech komplikací diabetu

Věk – 51

Pohlaví – muž

Diagnóza – diabetes mellitus 1. typu přetrvávající 28 let (posledních pět let léčen

pomocí inzulínové pumpy

- TK 150/90 – inhibitor ACE (Prestarium)

- přítomny všechny komplikace

nefropatie (proteinurie 4,5 g/24 hod)

retinopatie (opakovaně laser terapie)

periferní neuropatie

autonomní neuropatie (GIT projevy – omeprazol, itoprid)

Kompenzace diabetu neuspokojivá, nedošlo k zlepšení ani po převedení na pumpu

HbA1c 8 – 11%

Před 18 lety úraz o sklo pod palcem pravé nohy, defekt se úplně nezhojil

Před 8 lety byla provedena translokace kožního štěpu, kvůli stále nezhojené ráně.

Stav se však nezlepšil, rána se stále nehojila

2004 – možnost použití plastové fixace, která umožňuje rozložení tlaku na celou

plosku nohy – až teď došlo k výraznému zlepšení a hojení defektu

4.5 Amputace části dolní končetiny

Věk – 68

Pohlaví – žena

Diagnóza – DM 2. typu byl diagnostikován v roce 1971

Pozdní komplikace – diabetická neproliferativní retinopatie

(po laserové fotokoagulaci)

- diabetická nefropatie ve stadiu chronické renální
insuficience (s proteinurií 2,3 g/24 hod)

- syndrom diabetické nohy

Terapie DM začínala dietou, postupně se přešlo na perorální antidiabetika

Od 2000 inzulinoterapie – po roce inzulinoterapie výborná kompenzace

HbA1c 7,1 – 6,4%

Farmakoterapie – Actrapid 16-8-8, Tritace 5 1-0-0, Betaloc 200 1-0-0

Vesel Due F 1-0-1, Furosemid Forte 1/2-1/2-0

Timoptol 0,5% 2krát denně

Syndrom diabetické nohy – 2002- defekt na noze od nesprávné obuvi –

pacientka na defekt neupozornila lékaře – defekt ve fázi nutné chirurgického ošetření

měsíc se defekt nehojí – Oxacilin 250 4x3 tbl. + dezinfekce Betadine a převazování

Po 14 dnech část defektu zhojena, ale stále zůstala nekrotická spodina – oplachování
fyziologickým roztokem a dezinfekce Betadine

Po měsíci výrazná gangréna zasahující až na přední část nohy – nutnost amputace

palce – udělaný stěr a kultivace (*Stafylococcus aureus*)– Dalacin C, poté Biseptol

2003 – zbylý defekt již plně zhojený

4.6 Manifestace diabetu u pacienta s infekcí

Věk – 31

Pohlaví – muž

Rodinná anamnéza – sestra diabetička 1. typu léčena od 12 let intenzifikovaným

Inzulínovým režimem

Diagnóza – poslán od lékaře (kam přišel s parotitidou) na vyšetření pro typické

příznaky – 3 týdny trvající polyurie a polydipsie, se zvýšenou únavností
a potivostí, postupně zhubl o 8 kg

předtím žádné problémy neměl

Laboratorní hodnoty při prvním vyšetření (2003) – glykémie 17,9 mmol/l

HbA1c 17,2%

glykosurie 120 g/den

Sérologické testy na častější infekční agens – pozitivní výsledky na virus parotitidy,

Helicobacter pylori, Chlamydie, CMV, parvoviry, adenoviry

Ostatní vyšetření včetně běžné biochemie, EKG, oční pozadí, neurologické vyšetření a orientační vyšetření štítné žlázy byly v normě.

Nasazen intenzifikovaný inzulínový režim – 4 aplikace inzulínu denně v celkové dávce 42 IU , dále Deoxymykoin, Isoprinosin a Luivac

2001 – během jednoho roku komplexní léčby se měnily hodnoty glykémie přes

10,4mmol/l – 7,1mmol/l – 5,9 mmol/l až na 5,5 mmol/l

HbA1c z 17,2%, přes 4,8%, na 6%

2006 – pacient je na dávce inzulínu s použitím analog do 23 IU/den

5 Závěr

Diabetes mellitus je v posledních letech narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak v rozvojových státech světa.

V současné době je v ČR registrováno asi 7% diabetiků z celkové populace. Počet diabetiků se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil. Rostoucí prevalence diabetu vede celosvětově k označení výskytu diabetu za epidemii. Podle Světové zdravotnické organizace je v současnosti na světě diabetem postiženo asi 200 milionů obyvatel a očekává se, e v roce 2025 to bude více než 330 milionů.

Rostoucí výskyt, zejména pozdních komplikací podmiňuje zvýšenou mortalitu diabetické populace a určuje hlavní cíle : časnou diagnostikou, účinnou léčbou a prevencí snížit výskyt chronických komplikací. Tyto komplikace výrazně zvyšují nároky na poskytovanou léčbu a její nákladnost, kdežto správnou léčbou diabetu od jeho zjištění lze naopak rizika komplikací zřetelně zmenšit.

V celé práci je zaznamenána snaha popsat jednotlivé komplikace a jejich terapii. V praxi je však nutno chápat komplikace jaksi komplexně. Komplikace se neobjevují izolovaně, ale často se vyskytnou hromadně a tím je jejich léčba často náročná a zapeklitá. Diabetolog musí spolupracovat s neurologem, očním lékařem, kardiologickou a angiochirurgickou ambulancí.

Z celé škály pacientů jsem se snažila ukázat zajímavé případy komplikací a to jak u diabetiků 1. typu tak i 2. typu. Základem u všech pacientů je snaha o co nejlepší kompenzaci diabetu, přesto se však ani dnes nevyhneme projevům komplikací, které mohou vyústit až v amputaci končetiny nebo náhlou smrt. Výjimkou nejsou ani akutní komplikace s komatózními projevy, mohou se vyskytnout i u edukovaných pacientů a jejich průběh může být fatální.

Prognóza diabetu je závažná v každém věku a neexistuje lehký průběh diabetu. Projevuje se stále větší důraz na prevenci. Primární prevence má zabránit vzniku diabetu, sekundární prevence má zabránit rozvoji komplikací jeho kompenzací a eliminací rizikových faktorů a terciální prevence má zabránit rozvoji orgánových komplikací.

Farmaceut se aktivně zapojuje do edukace diabetika při každodenním kontaktu s pacienty. Může diabetiky poučit o správné přiměřené fyzické aktivitě, dietě a především o správném užívání léčiv. Je nutné si uvědomit, že převážná část diabetiků jsou senioři, a je potřeba jim dávkování a rady vždy zopakovat, brát ohled i na psychické problémy takových pacientů. Často jsou totiž přetěžováni a je důležité, aby léčbu pochopily a uvědomily si její důležitost. V tomto vidím velký přínos farmaceutů v komplexní terapii diabetu a jeho komplikací.

Seznam tabulek

Tabulka 1 – Klasifikace diabetes mellitus ³	- 6 -
Tabulka 2 - Charakteristika stavu kompenzace diabetu ²	- 13 -
Tabulka 3 – Cíle léčby nemocného s diabetem ⁷	- 14 -
Tabulka 4 - Doporučené složení diety pro pacienty s diabetem v ČR ⁹	- 15 -
Tabulka 5 – Glykemický index (GI)	- 16 -
Tabulka 6 – Maximální doporučená spotřeba sladidla (podle WHO) ⁷	- 17 -
Tabulka 7 – Nástup a délka účinku inzulínových přípravků ¹	- 19 -
Tabulka 8 – Přehled perorálních antidiabetik	- 22 -
Tabulka 9 – Výběr optimální léčby	- 25 -
Tabulka 10 – Symptomy a fyzikální známky ketoacidózy	- 28 -
Tabulka 11 – Charakteristika akutních hyperglykemických komplikací u diabetiků 1. a 2. typu	- 30 -
Tabulka 12 – Léčiva uvolňující deriváty sulfonylurey z vazby na albumin	- 33 -
Tabulka 13 – Klinický obraz autonomní neuropatie v jednotlivých systémech	- 43 -
Tabulka 14 – Přehled farmakoterapie autonomní neuropatie	- 46 -
Tabulka 15 – Přehled beta-blokátorů vhodných při diabetu	- 48 -
Tabulka 16 – Přehled antiagregační léčby	- 49 -
Tabulka 17 – Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE)	- 49 -
Tabulka 18 – Komplexní léčba syndromu diabetické nohy	- 53 -
Tabulka 19 – Přehled blokátorů AT1 (sartany).....	- 58 -
Tabulka 20 – Cílové hodnoty lipidů u diabetiků	- 60 -

Tabulka 21 – Klasifikace tělesné hmotnosti podle BMI	- 60 -
Tabulka 22 – Metabolické riziko podle obvodu pasu	- 61 -

Seznam literatury a pramenů

1. Lincová, D., Farghali, H. : Základní a aplikovaná farmakologie, 1. vydání, Galén, Praha, 2002
2. Marek, Josef a kol. : Farmakoterapie vnitřních nemocí, 3. vydání, Grada, Praha 2005
3. www.svl.cz :Diabetes mellitus - Doporučené postupy pro praktické lékaře 2005
4. Silbernagl, S., Lang, F. : Atlas patofyziologie člověka, 1. české vydání, Grada, Praha 2001
5. Americká diabetická asociace : Kompletní průvodce každodenním životem s cukrovkou, Pragma, Praha 1998
6. www.diab.cz/modules/standardy/sledování.pdf
7. Diabetes mellitus, časopis Medicína po promoci, číslo Suppl. 2/2007
8. Průhová, Štěpánka : MODY – dědičná cukrovka mladých lidí, časopis Medical Tribune, číslo 11/2005, str. 13
9. Česká diabetologická společnost ČSL JEP : Standardy dietní léčby pacientů s diabetem, 2007
10. care.diabetesjournals.org/cgi/kontent/abstrakt/dc06-2192v1 : Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes mellitus in a western population, leden 2007
11. Reece, E. Albert, Homko, Carol J. : Textační diabetes mellitus – jak, kdy a proč vyšetřovat, časopis Gynekologie po promoci, číslo 6/2005, str. 24
12. www.ordinace.cz/clanek/pomuze-genova-terapie-diabetikum-1-typu/ : Finsterle, Vladimír – Pomůže genová terapie diabetikům 1. typu?, prosinec 2006

13. Farmakoterapeutické informace, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty, číslo 4/2007
14. www.nlk.cz/nlkcz/uvod.php?id_m=288, leden 2007
15. Kasalová, Z., Krupička, J. : Diabetes mellitus a kardiovaskulární riziko, časopis Medicína po promoci, číslo 2/2007, str. 81
16. Škrha, Jan : Hypoglykemický syndrom, 1. vydání, Grada, Praha 2001
17. Škrha, Jan : Diabetes mellitus a oxidační stres, 1. vydání, Triton, Praha 2005
18. www.who/inf/blindness/Prevention%20of%20Blidness%20from%20Diabetes%20Melitus-with-cover-small.pdf, březen 2007
19. www.edukace.cz/texty/?tid=28 : Diabetická retinopatie, únor 2007
20. www.ordinace.cz/clanek/diabeticka-retinopatie : Diabetická retinopatie, březen 2007
21. www.diabetes.cz : Valešová, Lucie – Nové postupy v chirurgické léčbě diabetické retinopatie a makulopatie, duben 2004
22. Thorp, Micah L. : SYMPOSIUM : DIABETES MELLITUS : Diabetická nefropatie : běžné otázky, časopis Medicína po promoci, číslo 9/2005, str. 5
23. Aring, Ann M., Jones, David E. : SYMPOSIUM : DIABETES MELLITUS : Diagnostika a prevence diabetické neuropatie, časopis Medicína po promoci, číslo 9/2005, str. 11
24. Vondrová, H., Szántó, J. : Cukrovka a poruchy nervového systému, 1. vydání, Grada, Praha 1999
25. www.ordinace.cz/clanek/diabeticka-neuropatie/ : Diabetická neuropatie, červen 2004
26. www.tigis.cz/dmev/dmev104/11.htm : Standardy péče o diabetickou autonomní neuropatii, březen 2007
27. www.vitalsupport.cz/scnpts/zobraz_text.php?id_odk=22 : Kyselina alfa-lipoová, duben 2007
28. Amber, Zdeněk : Neuropatie a myopatie, 1. vydání, Triton, Praha 1999
29. Trojan, Ondřej : Tadalafil v léčbě erektilní dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus, časopis Medicína po promoci, číslo 10/2005, str. 69
30. Sitagliptin a diabetes II. typu, časopis Časopis českých lékárníků, číslo 5/2007, str. 17
31. Widimský, Jiří : Dyslipidémie : léčba dyslipidemií a ICHS, 1. vydání, Trigon, Praha 1998
32. Statiny v prevenci cévních mozkových příhod?, časopis Lékařské listy, číslo 30/2004, str. 5
33. www.ksolid.cz/zdravotnictvi/klinika_kapitola/ske/ske-35/ske-35-text.htm : Chroustová, Daniela - Syndrom diabetické nohy, únor 2007

34. www.fnplzen.cz/kliniky/1ik/metabol/text.asp?m=18&src=dn_1_klasif.html :
Klasifikace diabetické nohy, duben 2007
35. www.hpb.cz/cz/cas/05-3-4/index.html : Pantoflíček, T. - Vakuum terapie, březen 2007
36. Widimský, Jiří : SYMPOSIUM II : HYPERTENZE : Léčba hypertenze u diabetes mellitus, časopis Medicína po promoci, číslo 2/2004, str. 24
37. Widimský, Jiří : Arteriální hypertenze – Současné klinické trendy, 1. vydání, Triton, Praha 2004
38. Štulc, Tomáš : Mechanismus účinku fibrátů – cílená terapie k redukci rizika u diabetu 2. typu, časopis Medicína po promoci, číslo 7/2005, str. 82
39. Svačin, Štěpán : Obezita a psychofarmaka, 1. vydání, Triton, Praha 2002
40. Pickup, J.C., Williams, G. : Textbook of diabetes, 3. vydání, Blackwell Science, Londýn 2003
41. American Diabetes Association : Standard of medical care in diabetes, časopis Diabetes care, číslo 29/2006
42. Bartoš, V., Pelikánová, T. : Praktická diabetologie, Maxdorf, Praha 2003
43. De Fronzo, R.A. : International textbook of diabetes mellitus, John Willey, Londýn 2004
44. Jirkovská, A. : Syndrom diabetické nohy, 1. vydání, Maxdorf, Praha 2006
45. American Diabetes Association : Clinical Practice Recommendations, 2007