

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Diplomová práce

LÉČBA DIABETES MELLITUS

Hradec Králové, 2008

Šárka Hrouzková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

.....

Děkuji Doc. MUDr. Ivanu Tilšerovi, CSc. za odborné vedení a metodickou pomoc při sestavování diplomové práce.

Obsah

Obsah	2
Seznam použitých zkratek	5
1. Úvod	7
1.1. Cíl práce.....	8
2. Teoretická část	9
2.1. Anatomie pankreatu.....	9
2.2. Inzulín.....	10
2.2.1. Charakteristika.....	10
2.2.2. Syntéza a sekrece inzulínu.....	10
2.2.3. Účinky inzulínu.....	13
2.2.4. Farmakokinetika inzulínu.....	14
2.3. Klasifikace DM.....	15
2.4. DM1T.....	17
2.4.1. Etiopatogeneze.....	17
2.4.2. Doporučení k léčbě DM1T.....	20
2.4.2.1. DM1T v dětství.....	20
2.4.2.2. DM1T v dospělosti.....	21
2.5. DM2T.....	22
2.5.1. Etiopatogeneze.....	22
2.6. Komplikace DM.....	25
2.6.1. Hypoglykémie.....	25
2.6.1.1. Hypoglykémie-příčiny, rozdělení.....	25
2.6.1.2. FNH, glykemick práh.....	27
2.6.1.3. Hypoglykémie-typy.....	28
2.6.1.4. Tabulky-přehled.....	30
2.6.2. Diabetická ketoacidóza (DKA).....	31
2.6.3. Hyperglykemický hyperosmolární syndrom (HSS).....	32
2.6.3.1. Srovnání DKA-HSS.....	33
2.6.4. Laktátová acidóza.....	34
2.6.5. Diabetická retinopatie (DR).....	35
2.6.6. Diabetická nefropatie.....	37
2.6.7. Diabetická neuropatie.....	39

2.6.8. Diabetická noha.....	41
2.6.9. Urychlená ateroskleróza.....	44
2.6.10. Metabolický syndrom.....	45
2.7. Srovnání DM1T a DM2T.....	47
2.8. Diagnostika.....	48
2.9. Cíl léčby.....	49
2.10. Selfmonitoring.....	51
2.10.1. Kontrola glykémie.....	51
2.10.2. Kontrola moči na cukr.....	52
2.10.3. Kontrola ketolátek v krvi.....	53
2.10.4. Kontrola ketolátek v moči.....	54
2.10.5. Další možnosti selfmonitoringu.....	54
2.11. Nefarmakologická léčba.....	55
2.11.1. Dietní léčba.....	55
2.11.1.1. Výměnná jednotka, glykemický index.....	58
2.11.1.2. Alternativní sladidla.....	59
2.11.1.3. Alkohol.....	59
2.11.1.4. Obecná doporučení.....	60
2.11.1.5. Přehled nutričních potřeb diabetiků.....	60
2.11.2. Fyzická aktivita.....	61
2.11.2.1. Fyzická aktivita u DM1T.....	62
2.11.2.2. Fyzická aktivita u DM2T.....	63
2.11.2.3. Fyzická aktivita a zdravotní rizika.....	64
2.12. Farmakoterapie.....	65
2.12.1. Inzulín a jeho analoga.....	65
2.12.1.1. Aplikace, aplikační pomůcky.....	66
2.12.1.2. Krátce působící inzulíny.....	68
2.12.1.3. Ultrakrátce působící analoga inzulínu.....	68
2.12.1.4. Středně dlouze působící inzulíny.....	69
2.12.1.5. Dlouze působící analoga inzulínu.....	70
2.12.1.6. Inhalační inzulín.....	71
2.12.1.7. Vlastní léčba.....	72
2.12.2. Perorální antidiabetika.....	73
2.12.2.1. DSU.....	74

2.12.2.2. Glinidy.....	78
2.12.2.3. Biguanidy.....	79
2.12.2.4. Thiazolidindiony.....	82
2.12.2.5. Kombinovaná terapie.....	83
2.12.2.6. Inhibitory α -glukosidáz.....	84
2.12.2.7. Inkretinová mimetika a analoga.....	85
2.12.2.8. Amylinový přístup.....	88
2.12.2.9. Antiobezika.....	88
2.12.3. Kolik léků má užívat diabetik?.....	90
3. Závěr.....	92
4. Abstrakt.....	93
Literatura.....	96

Seznam použitých zkratek

ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACTH	adrenokortikotropin
AK	aminokyseliny
AT₁ blokátory	kompetitivní inhibitory angiotenzinu II
BKK	blokátory kalciových kanálů
BMI	body mass index
CDDI	úvodní celková dávka inzulínu
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CMP	cévní mozková příhoda
DAG	diacylglycerol
DKA	diabetická ketoacidóza
DM	diabetes mellitus
DM1T	diabetes mellitus 1. typu
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DMP	diabetická makulopatie
DPP-4	dipeptidylpeptidáza 4
DR	diabetická retinopatie
DSU	deriváty sulfonylurey
ER	endoplazmatické reikulum
FNH	fenomén neuvědomění si hypoglykémie
GA	Golgiho aparát
GAD	glutamát oxidáza
GDM	gestační diabetes mellitus
GF	glomerulární filtrace
GHRH	somatotropin releasing hormon
GIP	glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GIT	gastrointestinální trakt
glc	glukóza
GLP	glucagon-like-peptide 1
GLUT 2	membránový transporter nezávislý na inzulínu
GLUT 4	membránový transporter nezávislý na inzulínu
GRP	gastrin releasing peptide

HDL	high density lipoprotein
HHS	hyperglykemický osmolární syndrom
HLA	human leukocyte antigens
HPGH	hraniční poruchy glukózové homeostázy
ID	inzulinová deficiencie
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IFG	impaired fasting glucose (zvýšená glykemie nalačno)
IM	infarkt myokardu
IR	inzulínová rezistence
IRS	inzuline receptor substrate protein
KI	kontraindikace
KV	kardiovaskulární
LADA	Latent autoimmunity Diabetes in Adults
LDL	low density lipoproteid
LI	lékové interakce
MDI	Multiple Dose Insulin Therapy
MK	mastné kyseliny
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MS	metabolický syndrom
MÚ	mechanismus účinku
NPDR	neproliferativní diabetická retinopatie
NÚ	nežádoucí účinky
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
PDR	proliferativní diabetická retinopatie
PGT	porušená glukózová tolerance
PPAR-γ	peroxisome proliferator-activated receptor typ γ
STH	somatotropin
SU	sulfonylurea
TCA	tricyklická antidepresiva
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TRH	thyreotropin-releasing hormone, tyreoliberin
VIP	vazoaktivní intestinální peptid

1. Úvod

Celý svět v současné době prožívá pandemii diabetu, který se stává závažným zdravotně-sociálním problémem všech vyspělých společností. Je nepochybně nejvýznamnější chorobou látkové přeměny a jednou z nejzávažnějších nemocí vůbec a svými projevy a komplikacemi zasahuje téměř do všech odvětví medicíny. Diabetes je nejčastější příčinou získané slepoty, amputací dolních končetin a jednou z nejčastějších příčin ICHS. Náklady na léčbu i na sociální zabezpečení diabetiků jsou výraznější než u jiných osob. Diabetes zkracuje předpokládanou délku života (v závislosti na typu diabetu) o 30-50%.

K 31.12. 2006 bylo v ČR hlášeno 748 050 diabetiků, což představuje přibližně 7 % osob z celé populace. Další část pacientů s DM zůstává ještě nediagnostikována (patrně více než 2 % obyvatel), ale již je ohrožena komplikacemi. Počet diabetiků se stále zvyšuje, takže za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil.

1.1. Cíl

Následující text má sloužit jako stručný přehled nejzákladnějších a nejpodstatnějších informací o syndromu DM, přiblížit jeho léčbu, uvést její etiologická a patofyziologická specifika, naznačit klinický obraz a diagnózu a v neposlední řadě poukázat na výhody, resp. nevýhody farmakologických i nefarmakologických přístupů.

2. Teoretická část

2.1. Anatomie pankreatu

- orgán tvořen hlavou (*caput pancreatis*), tělem (*corpus pancreatis*), ohonem (*cauda pancreatis*)
- endokrinní i exokrinní fce (Vaterova papila – amyláza, lipáza, trypsin)

Pankreas zdravého člověka obsahuje asi jeden milion ostrůvků, každý z nich pak asi 3000 endokrinních buněk. Většina ostrůvků se nachází na přechodu hlavy a těla pankreatu.

Ostrůvky tvoří:

- A-buňky produkující *glukagon*
- B-buňky produkující *inzulin*
- D-buňky produkující *somatostatin* (tlumivý účinek na uvolňování inzulínu, ale i jiných hormonů)
- PP- buňky produkují *pankreatický polypeptid* (neovlivňuje sekreci inzulínu, ale podílí se na exogenní sekreci pankreatu)

Buňky jsou navzájem propojeny spojeními (gap junctions), kterými mohou mezi buňkami procházet především molekuly somatostatínu a glukagonu. Tak mohou A-buňky ovlivňovat sekreci B-buněk, tedy inzulínu, a D-buňky ovlivňovat sekreci jak buněk A tak buněk B. Jde o typický mechanismus parakrinní sekrece. Inzulín těmito spojeními pro svou větší molekulu procházet nemůže.

2.2. Inzulín

2.2.1. Charakteristika

Nízkomolekulární protein, první bílkovina, u níž byla v roce 1955 stanovena sekvence AK. Molekula se skládá ze dvou peptidových řetězců A a B. Řetězec A zakončený –COOH (A-acid) tvoří 21 AK. Řetězec B zakončený –NH₂ (B-basic) tvoří 30 AK. Řetězce jsou navzájem spojeny dvěma disulfidickými můstky.

Inzulín je produkován především v B-buňkách Langerhamsových ostrůvků pankreatu. Kromě toho je inzulín rovněž detekován v nervových buňkách mozku.

2.2.2. Syntéza a sekrece inzulínu

SYNTÉZA INZULÍNU:

V hrubém ER β -buněk pankreatu vzniká prekurzor **preproinzulin** (107 AK), který je transportován do GA, kde je přeměňován na **proinzulin** (84 AK). Proinzulin je jednořetězcový protein složený z inzulínových řetězců A a B a spojujícího segmentu, tzv. **C-peptidu** (connecting peptid). Tvoří ho 31 AK a je metabolicky inertní. V granulích je hydrolyticky štěpen na inzulín a C-peptid, přičemž se řetězce A a B propojí disulfidickými můstky.

Obě substance jsou v ekvimolárním množství uvolňovány do portální cirkulace. C-peptid je na rozdíl od inzulínu minimálně extrahován játry a dostává se do systémového oběhu. Proto se využívá jeho koncentrace jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu.

Zvýšení plazmatické glukózy stimuluje biosyntézu proinzulinu, ale ne neenzymatickou konverzi na inzulín (Farghali, Lincová, 2005).

B-buňky Langerhansových ostrůvků secernují současně s inzulínem i **amylin**, který svým způsobem působí antagonisticky vůči inzulínu a tlumí jeho sekreci, ale především se podílí na syndromu inzulínové rezistence. Je hlavní součástí amyloidů vyskytujících se v ostrůvcích u diabetiků a z toho důvodu se studuje zejména v souvislosti s DM2T (Rybka, 2006).

MECHANISMUS ÚČINKU:

Inzulin dosahuje svého účinku prostřednictvím receptorů na membránách buněk svalů a tukové tkáně. Inzulinové receptory jsou velké transmembránové glykoproteinové komplexy (200 kDa) složené ze dvou heterodimerů spojených disulfidickými můstky, z nichž každý sestává s α - a β -podjednotky. α -podjednotka je extracelulární a je vazebným místem pro inzulin. β -podjednotka je transmembránový protein vykazující intracelulární tyrozinkinázovou aktivitu. Navázání inzulinu na α -podjednotku vyvolá v receptoru konfirmační změnu vedoucí k aktivaci tyrozinkinázové β -podjednotky. β -podjednotka se autofosforyluje a aktivovaná tyrozinkináza spouští kaskádu fosforylací dalších buněčných proteinů (IRS, insulin receptor substrate proteins), které fungují jako druhý posel translokace glukózových transportérů z nitra k povrchu buňky. Následuje rychlý transport glukózy do buňky facilitovanou difúzí (GLUT 4).

Vazba inzulinu na jednu α -podjednotku sníží afinitu další molekuly inzulinu k protilehlé α -podjednotce. Při koncentracích inzulinu vyvolávajících maximální účinek je obsazeno asi 10 % inzulinových receptorů. Po navázání inzulinu a aktivaci tyrozinkinázové podjednotky receptory agregují a vytváří klastry, které po ukončení fce internalizují a inzulin je degradován v lysosomech. Receptory regenerují a po návratu do membrány mohou být znovu aktivovány.

Glukózové transportéry zajišťující transport glukózy do buněk v ostatních tkáních, jsou jako neurony, erytrocyty, ledviny nebo střevní sliznice **nejso**u na inzulinu závislé (Farghali, Lincová, 2005).

SEKRECE INZULÍNU:

Denní sekrece inzulinu u zdravého člověka je 20-40 j za 24 hodin, polovina z této sekrece je B-buňkami uvolňována kontinuálně, pravidelně a ve stejné výši s výjimkou časných ranních hodin, kdy je kontinuální uvolňování nižší. Tato sekrece je označována jako **bazální sekrece**. Po sekrečním stimulu, především nutričním, je uvolňováno 10-20 j inzulinu. Tuto sekreci označujeme jako **stimulovanou sekreci** inzulinu.

Průběh stimulované sekrece v čase:

- První fáze (rychlá) časná – vrchol mezi 2.-5. min., trvá 10 min.
zprostředkovaná hormonálně (GIP, GLP-1, cholecystokinin) vyplavení inzulinu uloženého v sekrečních granulích
- Druhá fáze (prolongovaná) pozdní – trvání 2. max. 3 hod., zprostředkovaná potravinovým

podnětem po dobu jeho působení, po jídle se normalizuje, nově syntetizovaný inzulin (▪ Třetí fáze – snížení sekrece inzulinu, toxický efekt glc při hyperglykemii přetrvávající 4-5 hod)

U DM II. typu chybí první fáze, u DMI. typu chybí obě fáze.

Průběh stimulované sekrece podle regulačního mechanismu:

- CEFALICKÉ (stimulace laterálního jádra hypotalamu - zvyšuje sekreci, stimulace ventromediálního jádra - inhibuje sekreci)
- GASROINTESTINÁLNÍ zprostředkovaná hormony enteroinzulární osy (GIP, GLP-1, cholecystokinin) + vagová stimulace v průběhu jídla
- SUBSTRÁTOVÉ – glc a některé AK (arginin, leucin) (Olšovský, 2007)

Po jídle stoupá glykémie → glc prostupuje do β - buněk (membránový transportér nezávislý na inzulinu GLUT-2) → v buňce metabolizace glukokinázou (enzym působící jako glukózový senzor pro spuštění inzulinové sekrece). Rozklad glc v buňce vyvolá zvýšení koncentrace ATP → uzavření ATP-senzitivních draslíkových kanálů → depolarizace, otevření napěťově řízených Ca^{++} kanálů → ionty Ca^{++} do buňky a spouští degranulaci B-buňek a uvolnění inzulinu do extracelulárního prostoru.

Uvolnění inzulinu spolu s Ca^{2+} dále indukují:

DAG, neesterifikovaná kys. arachidonová a její lipooxygenázové produkty, dále AK (arginin, leucin, lyzin), glukagon, MK, PAD typu sulfonylmočoviny, parasympatická stimulace, některé gastrointestinální hormony uvolňované při požití potravy (gastrin, sekretin, cholecystokinin, GLP).

Synergistický účinek těchto látek je příčinou toho, že perorálně podaná glc uvolňuje inzulin z B-buňek silněji než po intravenózní aplikaci (Farghali, Lincová, 2005).

Faktory snižující uvolnění inzulinu: somatostatin, galanin, amylin, stimulace sympatiku.

Hormonální účinky na sekreci inzulínu:

STIMULAČNÍ	INHIBIČNÍ
STH glukagon GLP-1 GIP sekretin cholecystokinin gastrin VIP GRP(gastrin releasing peptide) TRH, GHRH, ACTH	steroidy kůry nadledvin somatostatin galanin neuropeptid Y adrenalin noradrenalin calcitonin-gene related P (CGRP) prostaglandin E <i>enkefaliny</i> <i>substance P</i>

(Olšovský, 2007)

Nervové vlivy na sekreci inzulínu:

STIMULAČNÍ	INHIBIČNÍ
parasympatikus (blokovatelný atropinem) beta-adrenergní	alfa-adrenergní

(Olšovský, 2007)

2.2.3. Účinky inzulínu

- hlavní hormon regulující metabolismus v játrech, svalech, tukové tkáni
- stimuluje anabolismus
- inhibuje katabolismus
- usnadňuje vychytávání a skladování glc, AK a lipidů z potravy
- akutní účinek → hypoglykémie

	Játra	Kosterní sval	Tuková tkáň
Sacharidy	↑glykogeneze ↑glykolýza ↓glykogenolýza ↓glukoneogeneze	↑uptake glc ↑glykolýza ↑glykogeneze	↑uptake glc ↑syntéza glycerolu
Lipidy	↑lipogeneze ↓lipolýza		↑syntéza TAG, MK ↓lipolýza
Proteiny	↓štěpení	↑uptake AK ↑proteosyntéza	

2.2.4. Farmakokinetika inzulínu

Rychlost vstřebávání závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech, dávce použitého přípravku, na místě vpichu a jeho prokrvení.

Inzulín se v cévním řečišti prakticky neváže na bílkoviny, proto během několika minut opouští cirkulaci. Může se však vázat na protilátky, pokud jsou v plazmě přítomny. Je rychle distribuován do tkání, především do jater, ledvin a svalstva. Distribuční objem se zhruba rovná objemu extracelulární tekutiny. Poločas eliminace je 7-10 min. Játra a ledviny obsahují enzym inzulínázu (glutathion-inzulín-transhydrogenázu), který inzulín rychle degraduje hydrolýzou disulfidického spojení mezi řetězci molekuly A a B. Další štěpení se děje proteolyticky.

Endogenní inzulín: degradace 60 % játra, 35-40 % ledviny, 10 % tuková tkáň

Exogenní inzulín: degradace 60 % ledviny, játra 30-40 %,

Endogenní inzulín je z pankreatu vyplaven do portální krve a degraduje se ze 60 % v játrech. Do systémové cirkulace se tak dostává jen menší část. Tím se vytváří značný koncentrační gradient mezi játry a periferií, což vysvětluje silnější účinek endogenního inzulínu na jaterní funkce. Výraznějšího ovlivnění jaterní glukoneogeneze není možno dosáhnout injekčním podáním inzulínu, protože se nevytváří uvedený koncentrační gradient. Koncentrace potřebné k vyvolání dostatečně silného účinku v játrech by mohly vyvolat nebezpečnou periferní hyperinzulinémií. Pouze malá část inzulínu (pod 10 %) se vyloučí v nezměněné formě močí

(Farghali, Lincová, 2005).

2.3. Klasifikace DM

- je zaveden termín diabetes mellitus 1 a 2 (**DM1T, DM2T**) místo dříve používaných pojmů inzulindependentní diabetes mellitus (IDDM) a noninzulindependentní diabetes mellitus (NIDDM)
- nerozlišuje se již DM typu 2 s obezitou a bez obezity
- latentní autoimunitní diabetes dospělých LADA (Latent Autoimmunity Diabetes in Adults) je logicky řazen k DM1T
- typy diabetu MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – noninzulindependentní DM mladých lidí (časný začátek před 25. rokem) a autozomální typ dědičnosti je v této klasifikaci řazen ke specifickým typům diabetu s prokázaným genetickým defektem B-buňky
- zavádí se nový pojem hraniční poruchy glukózové homeostázy (HPGH) pro stavy představující zvýšené riziko pro vznik DM a kardiovaskulárních (KV) onemocnění:
 - a) zvýšená glykemie nalačno (IFG) (impaired Fasting Glukose)
 - b) porucha glc tolerance tak, jak ji můžeme rozpoznat při hodnocení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT)

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
I. diabetes mellitus typ 1 A. imunitně podmíněný B. idiopatický	DM1T (dříve IDDM)
II. diabetes mellitus typ 2	DM2T (dříve NIDDM)
III. ostatní specifické typy diabetu	
IV. gestační diabetes mellitus	GDM
Hraniční poruchy glukózové homeostázy	HPGH
I. zvýšená glykemie nalačno	IFG (Impaired Fasting Glucose)
II. porušená glukózová tolerance	PGT

Mezi ostatní specifické typy diabetu patří:	
a) genetický defekt fce B-buněk	e) chemicky a léky indukovaný diabetes
b) genetické defekty účinku inzulinu	f) infekce
c) onemocnění exokrinního pankreatu	g) neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu
d) endokrinopatie	h) genetické syndromy asociované s diabetem

Mezi klinické příznaky diabetu patří:

- hyperglykemie
- polyurie (časté a vydatné močení, diuréza větší než 2500 ml/24hod.)
- polydipsie (nadměrná žízeň) způsobená osmotickou diurézou
- nykturie (časté močení v noci)
- hubnutí při normální chuti k jídlu
- slabost a vleklá únava
- bolesti nebo křeče ve svalech
- svědění kůže, perigenitální opruzení, kožní hnisavé infekce
- poruchy vidění-zrakové ostrosti
- recidivující mykózy
- paradentóza provázená kazivostí a vypadáváním zubů
- při již existujících komplikacích mikro- a makroangiopatických projevy těchto cévních komplikací + stenokardie, noční bolesti dolních končetin, poruchy vyprazdňování žaludku, poruchy potence (Rybka, 2007a).

2.4. Diabetes mellitus 1. typu

DM1T = diabetes mellitus 1. typu

(juvenilní diabetes, diabetes dětí a mladistvých, diabetes náchylný ke ketoacidóze, labilní diabetes, astenický diabetes)

DM1T je charakterizován absolutním nedostatkem inzulínu.

Může vznikat v každém věku, v mladším věku probíhá intenzivněji.

2.4.1. Etiopatogeneze

Diabetes mellitus I. typu vzniká na podkladě autoimunitně podmíněné destruktivní inzulitidy.

Při plně vyvinuté inzulitidě postupně klesá sekrece inzulínu paralelně s tím, jak ubývá B-buněk (B-buňky se v postnatálním období již nedělí a nejsou schopny regenerace).

Dosáhne-li stupeň destrukce zhruba 80 % všech B-buněk, může dojít k manifestaci diabetu.

Dříve se soudilo, že se tato forma diabetu vyskytuje pouze u dětí a mladých dospělých. Dnes

ale víme, že může vzniknout i později v dospělosti nebo až ve stáří. Vzhledem k pomalé

progresi a nenápadným projevům používáme název LADA diabetes (Latent Autoimmune

Diabetes of Adults). Důležitým rozdílem mezi typickou autoimunitní inzulitidou v dětství a

v dospělosti je rychlost jejího průběhu. Při diabetu v dětství je možné typické příznaky

vysledovat během několika týdnů. U kojenců a batolat jsou kinické projevy minimální a

k metabolickému rozvratu dochází velmi rychle – během dnů. Příznaky diabetu I. typu u

menších dětí jsou mnohem pestřejší než všeobecně známé příznaky. Navíc je tu neprospívání,

únava, pomočování, bolesti břicha, zvracení apod. Naopak autoimunitní zánět v dospělosti

probíhá plíživě a často je pacient mylně diagnostikován jako DM2T a není tedy

odpovídajícím způsobem léčen.

V České Republice byl v roce 1989 založen Český registr dětského diabetu (Koloušková, Štechová, 2006).

Dle Americké diabetologické asociace došlo k rozdělení DM1T na dva typy:

▪**Typ 1A** - je imunitně zprostředkovaná forma a je nejlépe charakterizován přítomností protilátek proti ostrůvkům a zánětem ostrůvků pankreatu s destrukcí ostrůvkových B- buněk. Vždy progreduje k těžkému inzulínovému deficitu.

▪**Typ 1B** – je určen pro formy diabetu s těžkým inzulinovým deficitem bez známek autoimunity.

DM1T B byl popsán v africké a asijské populaci, jeho etiologie není známá.

Studie prokazují, že 5-30 % pacientů, zpočátku evidovaných s diabetes mellitus 2. typu, má diabetes 1A. Takoví pacienti jsou charakterizováni přítomností protilátek GAD. Pokud jsou protilátky přítomny, stav rychle během 3 roků progreduje k potřebě inzulinoterapie. Terapie PAD u těchto pacientů zvyšuje riziko ketoacidózy. Je vhodné je léčit nízkými dávkami dlouhodobého inzulinu, což může přispět k delšímu zachování inzulinové sekrece.

Příčina imunitně zprostředkované destrukce B-buněk pankreatu může být dána společným vlivem několika faktorů: vliv faktorů vnějšího prostředí, nevhodná vrozená kombinace genů, nevyvážená odpověď cytokinů a nízká obranyschopnost betabuněk proti destrukci.

1A diabetes je také spojen s mnoha jinými imunologicky podmíněnými chorobami. Mezi nejdůležitější patří: Addisonova choroba, celiakie, autoimunitní tyreoiditida, perniciózní anémie.

Typ 1A se vyvine přibližně u 5 % žen s gestačním diabetem. Tyto pacientky mají přítomné autoprottilátky a musí se pečlivě sledovat, včas je třeba zahájit inzulinoterapii.

Familiární výskyt

Většina subjektů s diabetem 1A nemá prvostupňové příbuzné s onemocněním (85-90 %). Jestliže má jedinec prvostupňové příbuzné s diabetem typu 1A, riziko diabetu je mnohem větší než v běžné populaci.

Riziko vývoje diabetu u příbuzných pacienta:

Příbuzný	% DM
jednovaječné dvojče	50 %
dvojvaječné dvojče	6 %
sourozenec	3,2 %
potomek otce diabetika	4,6 %
potomek diabetické matky	3 %

Genotyp

Existují rizikové genotypy pro typ 1A.

Ve studiích se uvádí až 15 lokusů, které jsou spojeny s rizikem diabetu typu 1A.

Geneticky jsou predisponováni zejména nositelé HLA antigenu DR3 A DR4.

Viry

Virové infekce mohou indukovat autoimunitní stav nebo urychlí diabetes u subjektů s autoimunitou.

Dietní faktory

V literatuře se uvádí vliv kravského mléka u dětí na výskyt DM1A a preventivní efekt kojení.

Imunopatologické faktory

V krvi diabetiků byly zjištěny cirkulující autoprotilátky, které rozeznávají antigeny B-buněk pankreatu. Mezi nejdůležitější patří:

1. Ostrůvkové cytoplazmatické protilátky ICA se vyskytují u 60-90% nově diagnostikovaných diabetiků, hlavně dětí.
2. Protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové GAD se zjišťují v časných fázích diabetu, prevalence v době manifestace onemocnění je 65-80 % a pozitivita přetrvává až 4-5 roků. Vyskytují se spíše u dospělých nebo dospívajících diabetiků.
3. Protilátky proti inzulínu IAA se nacházejí u nově diagnostikovaných diabetiků v 30-40 % a také u jejich příbuzných. Výskyt závisí na věku, jsou častější u nejmladších diabetiků.
4. Protilátky proti tyrozinofosfatáze byly zjištěny u 46 % diabetiků 1. typu, ne u zdravých jedinců ani u ostatních autoimunitních chorob (Rybka, 2006).

Znaky LADA:

Ukazatel	Charakteristika
věk	obvykle nad 35 roků
klinická manifestace	jako u neobézních s DM2T
počáteční kompenzace	dietou a PAD
vývoj inzulínové dependence	nízký sérový C-peptid (pod 0,2 nmol/l)

(Rybka, 2007a)

Klinická manifestace DM1T:

Hyperglykémie, žízeň, polyurie, polydipsie s nimi spojená vystupňovaná únava, dále nechutenství, hmotnostní úbytek, stoupá hladina ketolátek v krvi, ketonurie, riziko ketoacidotického kómatu.

2.4.2. Doporučení k léčbě DM1T

Dospělí pacienti s DM1T patří do péče diabetologa, mladší pacienti do 18 let patří do péče dětského endokrinologa – diabetologa.

U diabetika 1. typu je bezpodmínečně nutné zahájit inzulinoterapii ihned při zjištění diagnózy. Technicky je aplikace inzulínu zajištěna formou opakovaných injekcí (MDI – Multiple Dose Insulin Therapy) obvykle pomocí inzulínového pera nebo inzulínové pumpy. Podmínkou úspěšné MDI je selfmonitoring glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu (Rybka, 2007a).

Léčebný plán zahrnuje:

- individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instrukcí
- doporučení změny životního stylu (fyzická aktivita, stop kouření)
- edukace pacienta a členů rodiny
- farmakologická léčba diabetu a dalších přidružených onemocnění (Standardy péče o DM1T).

2.4.2.1. DM1T v dětství

Inzulinoterapie, dietní a režimová opatření (dostatečná pohybová aktivita).

Děti jsou dnes léčeny intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Cílem léčby u malých kojenců a batolat je zamezení výrazných hypoglykemií. Pokud bude mít malé dítě před jídlem glykemie mezi 6-10 mmol/l, bude to jistě dostatečné. Pečlivě sledujeme i dlouhodobé parametry kompenzace. I děti podstupují pravidelná vyšetření, která mají za cíl odhalit časné známky vzniku mikroangiopatií. Z tohoto důvodu se provádí při zachytu diabetu a pak u dětí starších dvanácti let po roce pravidelně oční vyšetření kvůli odhalení retinopatie a vyšetření ze sběru moči na mikroalbuminurii kvůli zjištění incipientní diabetické nefropatie. Nezapomíná se ani na screening ostatních autoimunitních chorob (štítná žláza, celiakie), protože zhruba 12 % dětí s DM1T má zároveň tyreopatii a 5 % celiakii.

Je důležité měřit tzv. malý glykemický profil (glykemie před hlavními jídly, před druhou večeří nebo 2 hodiny po ní) každý den a velký glykemický profil (glykemie před hlavními jídly, mezi hlavními jídly, tj. před svačinami, před druhou večeří nebo 2 hodiny po ní a 1x v noci- většinou ve 3 hodiny ráno) jednou za 7-10 dní. Každý den ráno a také při hyperglykemii je nutné vyšetřit moč na glukosurii a ketonurii.

Děti léčené pro DM1T by měly mít stejnou pohybovou aktivitu jako jejich vrstevníci. Pouze nejsou vhodné sporty adrenalinové nebo vytrvalostní.

V České republice je velmi dobře zorganizován Program predikace diabetu 1. typu. Do tohoto

programu může být přijato dítě nebo dospívající mladší 18 let, jehož prvostupňový příbuzný je léčen pro DM1T.

Predikace diabetu se t.č. opírá o HLA typizaci, a tudíž o stanovení (ne)přítomnosti prodiabetogenních alel kódujících HLA molekuly II. třídy. Geny pro tyto molekuly patří mezi nejdůležitější z tzv. diabetogenních genů. Vyšetření je doplněno stanovením autoprotilátek, a to konkrétně autoprotilátek proti gamaglutamyltransferáze (GAD65) a tyrosinfosfatáze (IA2). Genetické riziko je rozděleno celkem do 5 stupňů a ti, kteří mají nejnižší genetické riziko, nemusejí podstupovat opakované vyšetření protilátek, protože vznik „HLA asociovaného“ diabetu je u nich velmi nepravděpodobný. Ostatní docházejí po roce (pokud mají zvýšené genetické riziko) nebo po dvou letech na kontrolní vyšetření autoprotilátek. Záleží také na věku, mladší jedinci jsou sledováni častěji, protože destruktivní inzulininitida probíhá rychleji.

Projekt TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) zkoumá vliv složení stravy v kojeneckém období na pozdější manifestaci diabetu.

Novorozenci, jejichž prvostupňový příbuzný má DM1T, jsou geneticky vyšetřeni (vyšetření je provedeno z pupečnickové krve). Pokud má dítě zvýšené genetické riziko vzniku diabetu a matka nemůže plně kojit, dostává dítě speciální nutriční přípravek (Koloušková, Štechová, 2006).

2.4.2.2. DM1T v dospělosti

Správná léčba dospělého diabetika 1. typu má vést k dosažení optimální kompenzace diabetu s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě a má zajistit nemocnému dobrou kvalitu života a zejména zabránit vzniku a rozvoji dlouhodobých cévních komplikací (Rybka, 2007a).

2.5. Diabetes mellitus 2.typu

DM2T = diabetes mellitus 2. typu

DM2T je nejčastější metabolickou poruchou vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému použití glc.

DM2T tvoří asi 85-90 % všech nemocných s diabetem. K manifestaci dochází ve vyšším věku, po 40 až 50 letech, s výjimkou MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) diabetu s manifestací okolo 20. roku (Rybka, 2007a).

2.5.1. Etiopatogeneze

Základní diagnostickou poruchou je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu v metabolismu glc. Jde o kombinaci obou poruch:

a) **porušené sekrece inzulínu**

b) **působení inzulínu v cílových tkáních**

příčemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný.

INZULINOVÁ REZISTENCE (IR) je stav, kdy orgány a tkáně (zejména tuková tkáň, játra, kosterní a srdeční sval) nejsou schopny přiměřeně reagovat na inzulín. Podkladem je změna struktury a fce inzulínového receptoru nebo defekt postreceptorových pochodů. Při DM2T jde o kombinovanou buněčnou poruchu jak receptorovou, tak postreceptorovou.

Tuto rezistenci se organismus snaží kompenzovat zvýšenou sekrecí inzulínu v B-buňkách. Vzniká tak kompenzatorní hyperinzulinémie.

Při IR u DM2T se porucha projevuje v metabolismu glc:

- nacházíme nedostatečně inzulímem blokovanou produkci glc v játrech (tj. zvýšení jaterní glukoneogeneze)
- při nedostatku inzulínu dochází v játrech i ke zvýšení volných mastných kyselin (VMK)
- dochází k nedostatečnému odsunu glc do tkání, zvláště do svalů (norm. 70-90% plazmatické glc jde do svalové tkáně), a tím i ke snížení tvorby glykogenu (zásobní sacharid) ve svalech.

Z těchto důvodů je IR chápána jako porucha účinku inzulínu v metabolismu glc. Příčinou IR mohou být i genetické dispozice – pak mluvíme o **primární inzulínové rezistenci**.

Příčinou IR mohou být také hormonální změny (např. zvýšení kontraregulačních hormonů),

metabolické příčiny (např. zvýšení VMK, acidóza, zvýšená osmolalita nebo také samotná hyperglykémie z různých příčin), protilátky proti inzulinu nebo protizánětlivé cytokiny. V těchto případech mluvíme o **sekundární IR**, která však i normálně provází a za různých okolností komplikuje metabolickou situaci při DM2T.

IR se neprojevuje jen v metabolismu glc, ale postihuje i ostatní metabolické dráhy, a porucha se projevuje i dalšími klinickými projevy. DM2T je z tohoto pohledu přiřazen k syndromu IR, nebo také k metabolickému syndromu.

Na vznik a vývoj IR nepříznivě působí a dále ji prohlubují:

- dekompenzace cukrovky
- přejídání a obezita
- inaktivita a kouření
- některé léky (Rybka, 2007a).

INZULINOVÁ DEFICIENCE (ID) je stav, kdy organismus má méně dostupného inzulinu v krvi, než je jeho potřeba k fyziologickým metabolickým pochodům. U DM2T je ID výrazem nepoměru mezi potřebou zvyšovat inzulinovou sekreci k překonání IR a porušenou schopností B-buněk zajistit dostatečnou hyperinzulinemii (Perušičová, 2006b).

Porucha sekrece inzulinu u DM2T:

Postupně mizí časná fáze sekrece a je patrná porucha pozdní fáze sekrece, tzn. že k vzestupu koncentrace inzulinu dochází opožděně a hyperinzulinemie dlouho přetrvává.

Bazální sekrece může být zpočátku u DM2T zvýšená, nacházíme hyperinzulinemii nalačno, s prohlubováním poruchy se hladina inzulinu snižuje.

Nacházíme také vyšší podíl proinzulinu v plazmě a ztrátu pulzativní fáze inzulinu.

Příčiny poruchy a úbytku sekrece inzulinu u DM2T nejsou sice známy, ale předpokládají se vlivy genetické a sekundární poškození fce B-buněk.

Fce B-buněk může být snížena:

- hyperglykemií
- chronickým zvýšením koncentrací VMK
- ukládáním tuku v pankreatu
- ukládáním amylinu

Na vzniku choroby se podílejí vlivy genetické i exogenní faktory.

Mezi nejdůležitější exogenní (civilizační) faktory počítáme:

- nadměrný příjem kalorií
- nevhodné složení stravy
- nedostatečnou fyzickou aktivitu
- narůstající procento obezity
- kouření a jiné civilizační návyky (Rybka, 2007a).

Klinická manifestace DM2T:

Onemocnění se většinou rozvíjí pozvolna. Projevuje se únavou, menší tělesnou a duševní výkonností, někdy polyurií, polydipsií. Většinou se DM2T diagnostikuje až při objevení se komplikací, zejména diabetické neuropatie, retinopatie, při kožních a slizničních zánětech (pyodermie, kožní mykózy, balanitidy, vulvovaginitidy).

2.6. Komplikace DM

A. AKUTNÍ KOMPLIKACE

- HYPOGLYKEMIE
- DIABETICKÁ KETOACIDÓZA
- HYPERGLYKEMICKÝ OSMOLÁRNÍ SYNDROM
- LAKTÁTOVÁ ACIDÓZA

B. CHRONICKÉ KOMPLIKACE

Specifické mikrovaskulární komplikace (mikroangiopatie)

- DIABETICKÁ RETINOPATIE
- DIABETICKÁ NEFROPATIE
- DIABETICKÁ NEUROPATIE
- DIABETICKÁ NOHA

Nespecifické makrovaskulární komplikace

- URYCHLENÍ ATEROSKLERÓZY
- METABOLICKÝ SYNDROM

2.6.1. Hypoglykemie

Hypoglykemie je patologický stav snížené koncentrace glc, provázený klinickými, humorálními a dalšími biochemickými projevy, vedoucími k závažným poruchám činnosti mozku, který je na přívodu cukru krví závislý. Mozek spotřebuje denně asi 100g glc a její nedostatek nelze nahradit z jiného zdroje.

Z biochemického hlediska je hypoglykemie koncentrace glc v krvi nižší než dolní hranice referenčního rozpětí, tj. **3,8 mmol/l** v kapilární krvi (Rybka, 2006).

2.6.1.1. Hypoglykemie – příčiny, rozdělení

Příčiny hypoglykémie:

- nadměrná dávka inzulínu
- nadměrná dávka PAD, hlavně sulfonylmočovinné řady
- neadekvátní nebo opožděný příjem potravy, zvracení nebo průjem
- náhlá prolongovaná zátěž
- alkohol, který zabraňuje doplňování glc do krve ze zásob glykogenu v játrech
- užití některých drog
- užívání dalších léků snižujících hladinu glykemie

Z klinického hlediska rozdělujeme hypoglykémii na:

- **lehkou** – charakterizovaná biochemickým nálezem
- **střední** – s klinickými příznaky
- **těžkou** – pacient sám nezvládne situaci

[NEUROGLYKOPENIE – stav těžkého nedostatku cukru pro činnost mozku s následnou symptomatologií (křeče, porucha vědomí, koma)

NEUROGLYKOPENICKÉ SYNDROMY – 2,8 mmol/l nemusí pacient zaznamenat]

Rozdělení hypoglykemie, klinické příznaky a léčba:

Mírná hypoglykemie 3-4 mmol/l

Příznaky:

hlad, únava, slabost, porucha soustředění, nervozita, pocení, bledost

Léčba:

- 10-20g sacharidů: 1 rohlík, 1 banán, 1 krajíc chleba min. 60g, 2 jablka
- 10-20g sacharidů zvyšuje glykémii o 2-2,5 mmol/l za 30 min
- 20g sacharidů zvyšuje glykémii o 3-3,5 mmol/l za 45 min!!!

POZOR!!!

- v době působení rychlého inzulínu – může se prohlubovat a trvá kratší dobu
- v době působení dlouhodobějšího inzulínu – může být mírnější, ale trvá delší dobu a může se opakovat v době spánku
- v době působení DSU – příznaky méně výrazné, které se mohou zvětšovat a několikrát opakovat

Střední hypoglykemie 2-3 mmol/l

Příznaky:

podrážděnost až agresivita, porucha jemné motoriky, třes rukou, zhoršená artikulace, bolesti hlavy, neostré vidění, zrychlený puls, bušení srdce

Léčba:

při léčbě inzulínem:

- 10-20g sacharidů ve formě cukru nebo sirupu (glukózový gel Velbion, 2 lžice glukopuru, 4 kostky cukru, 2 dcl coly, 2 dcl džusu)

po 10- 15 minutách

a. přetrvávají-li příznaky – 2 lžice glukopuru, 4 kostky cukru, atd.

b. pokud se cítí lépe – rohlík, krajíc cheba. banán, dvě jablka

▪ při léčbě PAD:

- při protražované hypoglykémii – infuze 10% glc a pečlivé monitorování glykemie nejméně 3 dny
- glykemie by neměly poklesnout pod 6 mmol/l

Těžká hypoglykemie pod 2mmol/l

Příznaky:

spavost či agresivita, nepřiměřený pláč či smích, zmatenost a porucha koordinace připomínající opilost, křeče ztráta vědomí

Léčba:

▪ při léčbě inzulinem:

1. při vědomí a schopnosti polykání: 5 vrchovatých lžic glukopuru, 10 kostek cukru, 5 dcl cola, 5 dcl džusu
2. při poruše vědomí:
 - a. aplikace glukagonu i.m. – labilní diabetici 1. typu mají u sebe (do 10 min. se musí diabetik probrat), není účinný v případě konzumace alkoholu
 - b. sladké tekutiny konečníkem
 - c. aplikace 40% glc i.v. 50 ml i více nebo infuze 10-20% glc (bez inzulinu)
 - dále pak 5 dcl coly, 5 dcl džusu, 5 lžic glukopuru
 - dále pak 1 rohlík, 1 krajíc chleba

▪ při léčbě PAD:

- aplikace 40% G i.v. min. 50 ml
- protražované hypoglykemie zajistit hospitalizaci
- upravit dávku léku
- 3 dny monitorovat glykemie

2.6.1.2. FNH, glykemický práh

FNH – FENOMÉN NEUVĚDOMĚNÍ SI HYPOGLYKEMIE

- FNH – útlum až selhání kontraregulační odpovědi glukagonu a později i sekrece adrenalinu, které fungují jako spontánní snaha organismu o úpravu hypoglykémie

▪ **PORUŠENÁ HORMONÁLNÍ KONTRAREGULACE:**

- a. Brzy po nástupu onemocnění nastává porucha sekrece glukagonu (získaný defekt)

b. Po 5 letech trvání diabetu se vyvíjí sekreční deficit adrenalinu

GLYKEMICKÝ PRÁH

- **Chronicky špatně kompenzovaný diabetik** – menší pokes glykemie
 - objeví se příznaky při vyšších hodnotách než je normální rozpětí
 - **!nízký glykemický práh!**
- **Výborně kompenzovaný diabetik** – často toleruje i výrazné hypoglykémie (bez příznaků)
 - **!vysoký glykemický práh!**

GLYKEMICKÝ PRÁH SE MĚNÍ PODLE AKTUÁLNÍ KOMPENZACE!!! (Divišová, 2007)

2.6.1.3. Hypoglykémie-typy

A) Hypoglykémie při léčbě inzulinem

Podaná dávka nemusí odpovídat aktuální potřebě diabetika, inzulin se vstřebává z podkoží přímo do velkého oběhu, a to bez ohledu na potřeby organismu.

- a. Nepřiměřená dávka – úvodní dávka většinou 0,4 IU/kg, později se upravuje
- b. Snížený příjem jídla
- c. Větší fyzická zátěž
- d. Alkohol
- e. Špatný režim – nedodržení intervalu aplikace
- f. Záměna inzulinu

PŘI LÉČBĚ INZULINEM MŮŽE DOJÍT K HYPOGLYKEMII V KTEROUKOLIV DENNÍ DOBU, ČASTO V DOBĚ MAXIMÁLNÍHO ÚČINKU INZULINU.

B) Hypoglykemie při poruchách výživy a při redukčních dietách

1. Mentální anorexie

- těžké hypoglykemie končící kómatem a často smrtí
- dochází ke snížení obsahu glykogenu v játrech a ke snížení glukoneogeneze z důvodů snížené nabídky aminokyselin

2. Starší diabetici

3. Při přísné redukční dietě

- diabetik léčený inzulinem nebo většími dávkami PAD musí mít dietní režim upraven lékařem či diabetologickou sestrou

C) Hypoglykemie při pobytu v extrémě teplém prostředí

např. v sauně, na slunci

Nutné předem změřit glykémii a aktuálně upravit dávku inzulínu nebo PAD.

D) Hypoglykemie při konzumaci alkoholu

Při konzumaci alkoholu dojde k zablokování snížení produkce glc z jater z důvodů snížení glukoneogeneze. Proces je výraznější nalačno (zásobní zdroje glc jsou sníženy).

Po vyčerpávající fyzické práci má organismus nedostatek glykogenu a dojde k zablokování glukoneogeneze. Dochází ke snížení účinku glukagonu. Zastření příznaků hypoglykemie (hypoglykémii možno zaměnit s opilostí).

Opatření:

- Nepít alkohol!!!
- Vždy vyšetření glykemie před ulehnutím
- Nezapomenout na druhou večeři
- Snížit noční inzulín
- Časté monitorace glykemie
- Vždy vyšetření glykemie u zdravých osob s poruchou vědomí či abnormálním chováním
- glykemie vyšší než 2,5 mmol/l infuze glc (Divišová, 2007).

2.6.1.4. Tabulky-přehled

SROVNÁNÍ HYPOGLYKEMICKÝCH PŘÍZNAKŮ U MLADŠÍCH A STARŠÍCH DIABETIKŮ:

Mladší diabetici	časné symptomy	Starší diabetici
náhlé závratě		náhlé závratě
náhlé chvění		náhlá slabost
vydatné pocení		změny v chování
náhlé nejasné vidění		tachykardie, palpitace
pálení (brnění) rtů a jazyka nebo prstů		pády
bolesti hlavy v přední části		špatná koncentrace
hlad		
	pozdější symptomy	
změny v chování		změny v chování
špatná koncentrace		špatná koncentrace
snížený stav vědomí		snížený stav vědomí
	velmi pozdní symptomy	
záchvaty		bezvědomí, kóma
bezvědomí, kóma		infarkt myokardu, CMP
		epilepsie

(Divišová, 2007)

POKUD DOJDE U DIABETIKA AŽ K BEZVĚDOMÍ, PŘÍZNAKY **HYPOGLYKÉMIE** SE VÝRAZNĚ LIŠÍ OD **HYPERGLYKÉMIE**:

	Hypoglykemie	Hyperglykemie
vznik, začátek	náhlý	pozdvolný
počáteční příznaky	nervozita, třes, neklid, hlad, pocení	nauzea, zvracení, dehydratace
podávání inzulínu	předchází	někdy chybí
žízeň	žádná	delší dobu
ztráta vědomí	náhlá	pozdvolná
kůže	zpcená	suchá
turgor kožní	dobrý	snížen
bulby oční	přiměřené	měkké
dýchání	mělké	hluboké
dech	bez acetonu	cítit aceton
glykemie	snížená	vysoká
cukr v moči	+/-	silně pozitivní
aceton v moči	+/-	pozitivní

(Divišová, 2007)

2.6.2. Diabetická ketoacidóza (DKA)

Diabetické ketoacidóze předchází relativní nebo absolutní deficit inzulínu a v důsledku této výrazné metabolické poruchy dochází k hyperglykémii. DKA je život ohrožující akutní komplikace diabetu, a pokud je spojena s poruchou vědomí, užívá se českého názvu hyperglykemické ketoacidotické koma.

Klinické příznaky: ztráta hmotnosti, polyurie, polydipsie, hyperventilace, dehydratace, v dechu může být přítomen ovocný pach v důsledku nadprodukce ketolátek, zvracení, abdominální bolest, snížená mortalita GITu, šokový stav, nejružnější stupně poruchy vědomí až kóma.

Tělo si zvolí jako náhradní zdroj energie spalování tuků (nacházíme zvýšenou koncentraci sérových volných mastných kyselin – VMK), při kterém vznikají **ketolátky** (v krvi nacházíme zvýšené hodnoty **3-hydroxybutyrátu** a **acetoacetátu** (aceton je vydechován a způsobuje typický pach dechu), a protože dochází ke zvýšené lipolýze, je zvýšena i ketogeneze – zvyšuje se množství ketolátek v krvi, které vede k poklesu pH krve, a rozvíjí se metabolická acidóza označovaná jako ketoacidóza.

Mezitím se v krvi hromadí glc, stoupá glykémie a neléčená hyperglykémie způsobuje dehydrataci a osmotickou diurézu (dochází k vzestupu osmolality), tj. následkem hyperglykémie dochází ke kompenzačnímu vylučování glc močí. Glc je však velká molekula, která s sebou strhává velké množství vody a elektrolytů (draslíku, sodíku, fosfátů, magnezia) a dochází k velké nerovnováze tekutin a elektrolytů. V mechanismu vzniku DKA hraje důležitou roli i zvýšená hladina kontraregulačních hormonů.

V pokročilých případech DKA dochází důsledkem tohoto metabolického rozvratu k poruše vědomí, hypovolemickému šoku a život ohrožujícím poruchám rytmu.

Pro DKA je typická:

- hyperglykémie ▪ ketonemie ▪ acidóza

Terapie:

DKA je urgentní stav, který vyžaduje léčbu na jednotce intenzivní péče. Vedle základní péče o vitální funkce a přidružená, resp. vyvolávající onemocnění terapie spočívá v:

- úpravě cirkulujícího objemu
- úpravě a kontrole glykémie

- přiměřené léčbě změn elektrolytové rovnováhy
- úpravě ketoacidózy (Rybka, 2006).

Letalita na DKA se pohybuje kolem 5 %, stoupá s věkem a přítomností současných životunebezpečných onemocnění. DKA se vyskytuje v USA mezi 4,6-8 epizodami na tisíc pacientů za rok, asi u 20 % mladých diabetiků se DKA z psychosociálních důvodů opakuje (Rybka, 2007a).

2.6.3. Hyperglykemický osmolární syndrom (HHS)

Hyperglykemický osmolární syndrom (hyperglykemický hyperosmolární neketogenní syndrom (HHS) je charakterizován výraznou **hyperosmolaritou** (>320 mOsm/l), **hyperglykemií** (>33 mmol/l) a **dehydratací**. Často vzniká současně renální insuficience, nacházíme nejrůznější poruchy vědomí až po kóma. Třebaže příčina syndromu není známa, souvisí jeho vývoj s nedostatkem inzulínu a některými dalšími faktory, zvyšujícími hladinu glukózy v krvi. Většina těchto faktorů spadá do těchto čtyř obecných kategorií:

- **léky**, např. glukokortikoidy, beta-adrenergní blokátory a diuretika
- některé **terapeutické postupy** včetně dialýzy, hyperosmolární alimentace a chirurgických výkonů
- **chronické nemoci**, např. onemocnění ledvin, srdeční choroby a ztráta pocitu žízně
- **akutní nemoci**, např. infekce, popáleniny, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda

Navzdory extrémě vysokým hladinám glc v krvi se nevyvíjí ketoacidóza, nebo jen velmi mírná, což je nejspíše způsobeno tím, že u DM2T je zachována určitá minimální sekrece inzulínu – patrně dostatečná k tomu, aby se zabránilo odbourávání tuků (zdroj ketoacidózy). Množství uvolňovaného inzulínu ovšem není dostatečné na to, aby zabránilo kontraregulačním hormonům, např. glukagonu a růstovému hormonu, vyplavit velké množství glc jako odpověď na stres.

Klinický obraz: extrémní dehydratace, nechutenství, letargie, zmatenost, ze začátku slabost, polyurie, polydipsie. Žízeň může u starších osob i chybět. Hypovolemie provázená poklesem TK a tachykardií může vyústit až do šoku. Glykemie stoupá i nad 50 mmol/l, není ketoacidóza.

Terapie:

- úprava hypovolemie i.v. podáním tekutin (Rybka, 2006).

2.6.3.1. Srovnání DKA-HSS

Hranice mezi DKA a HHS je neostrá, u první dominuje acidóza, u druhé výrazná hyperglykémie. Pokud existuje ketóza, je u HHS mírného stupně, protože pacienti s DM2T mají dostatečně vysokou koncentraci inzulínu v portální žíle (Rybka, 2007a).

	DKA	HHS
charakteristické znaky		
stáří pacienta	zpravidla < 40 let	zpravidla > 60 let
trvání symptomů	zpravidla < 2 dny	zpravidla > 5 dnů
glykemie	zpravidla < 33 mmol/l	zpravidla > 44 mmol/l
koncentrace sodíku	pravděpodobně normální nebo nízká	pravděpodobně normální nebo vysoká
koncentrace draslíku	vysoká, normální nebo nízká	vysoká, normální nebo nízká
koncentrace hydrogenuhličitanu	nízká	normální
ketolátky	přítomny	zpravidla nepřítomny
pH	nízké < 7,3	normální
sérová osmolalita	zpravidla < 350 mOsm/kg	zpravidla > 350 mOsm/kg
mozkový edém	často subklinický	vzácný
posouzení dechu	ovoce, aceton	normální
vitální znaky	TK snížený, tep zvýšený	TK snížený, tep zvýšený, afebrilní
gastrointestinální	silná abdominální bolest, nauzea, zvracení	mírná abdominální bolest, nauzea, zvracení
mentální stav	letargie	letargie
prognóza	< 5% mortalita	15% mortalita

(Rybka, 2006)

2.6.4. Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je metabolická acidóza, která je výsledkem kumulace laktátu v organismu na podkladě různorodých patologických stavů. Pro laktátovou acidózu je typické zvýšení koncentrace laktátu v krvi nad **5 mmol/l**, u závažnějších případů nad 7 mmol/l (normální hodnoty jsou do 2 mmol/l). Arteriální pH je nižší než (resp. se rovná) 7,35. Laktátová acidóza se může vyvinout jak u diabetiků, tak u nediabetiků, v klinickém obrazu obvykle dominuje základní onemocnění spolu s projevy metabolické acidózy.

Typy laktátové acidózy:

- **Typ A**, který provází tkáňovou hypoxii (v důsledku tkáňové hypoperfúze se sníženým obsahem arteriálního kyslíku)
- **Typ B**, který vzniká v důsledku poruchy energetického metabolismu (nezávisle na hypoxii)

Typ B1 (patologické poruchy – onemocnění)

Typ B2 (léky, toxiny)

Typ B3 (vrozené metabolické defekty)

Klinické příznaky: dušnost, bolest břicha, poruchy vědomí.

Terapie: Zaměřena na vyvolávající příčiny, základní onemocnění, zabezpečení oxygenace.

Příčiny laktátové acidózy

Typ A (anaerobní)	B2 (léky, toxiny)
<ul style="list-style-type: none">▪ šok (septický, kardiogenní, hypovolemický)▪ těžká hypoxie nebo anémie▪ stav po kardiopulmonálním bypassu▪ otrava kyslíčnickem uhelnatým	<ul style="list-style-type: none">▪ biguanidy▪ etanol/methanol▪ etylen/propylenglykol▪ acetaminofen▪ salicyláty▪ nitroprusid
Typ B (metabolická porucha nezávislá na hypoxii) B1	B3 (vrozené vady metabolismu)
<ul style="list-style-type: none">▪ diabetes mellitus▪ jaterní onemocnění▪ malignita▪ sepse▪ AIDS	<ul style="list-style-type: none">▪ glukóza-6-fosfatáza▪ pyruvát karboxyláza▪ fruktóza-1,6-difosfatáza▪ pyruvát dehydrogenáza▪ oxidativní fosforylace

(Rybka, 2007a)

2.6.5. Diabetická retinopatie (DR)

Diabetická retinopatie je onemocnění, které primárně postihuje cévy sítnice u pacientů s diabetem. Diabetická retinopatie je v současnosti nejčastější příčinou slepoty v západních zemích u osob ve věku 20-74 let. Riziko oslepnutí u diabetika je 10-20x vyšší než u nediabetika.

V Evropě byla přijata Saintvincentská deklarace, jejímž cílem je snížení výskytu očních komplikací diabetu.

Diabetik má být vyšetřen oftalmologem ihned po záchytu a následně 1x za rok. Při DR se provádějí kontroly u diabetiků 3-6 měsíčních intervalech podle stupně DR.

Epidemiologie:

Prevalence diabetické retinopatie je významně podmíněna trváním choroby. Postihuje 80-100 % nemocných s DM1T a více než 60 % nemocných s DM2T s trváním delším než 20 let. Z toho asi v polovině případů jde o proliferativní formu DR (PDR). U DM1T se DR objeví po dvou letech po záchytu jen u 2-7 % nemocných, po 10 letech u 50 % nemocných, po 20 letech u 75 % nemocných i více. U 25 % nemocných z toho se vyskytuje forma proliferativní, která je z prognostického hlediska nejzávažnější.

Prevalence slepoty vzniklé u nemocných s diabetem v ČR na podkladě DR se pohybuje kolem 0,3-0,4 %.

Patogeneze:

Při DM dochází v určitém stupni vývoje angiopatie k poškození anatomické stavby a funkce sítnicových kapilár. Jak v patogenezi, tak v dynamice progresu DR se uplatňují faktory genetické a metabolické. Zásadní roli hraje protrahovaná **hyperglykemie**, na přímý toxický účinek glukózy a protrahovanou hyperglykemií navazují další patologické metabolické cesty, které zapříčiňují poškození a destrukci pericytů, ztlustění bazální membrány, endotelu kapilár, změny osmotického gradientu, změny renálního pigmentového epitelu a vedou k relativnímu nárůstu perfúzního tlaku, k výraznější exudaci, zeslabení stěn kapilár a ke vzniku mikroaneuryzmat. Dochází k poškození integrity vnitřní hemoretinální bariéry a na sítnici se objevují bílkovinné a lipidové exudáty. Dochází k uzávěru kapilár a vznikají okrsky sítnice bez perfuze. Oblasti kapilární neperfuze se u DM1T lokalizují predominantně ve střední periférii sítnice, u DM2T v oblasti zadního pólu oka. Hypoxie je stimulem k novotvorbě cév v sítnici. Je změněna i rychlost krevního toku v retinálních artériích. Na dynamice vývoje popsaných změn se uplatňuje i hypertenze a dyslipidemie. Důsledky hemodynamických,

reologických a strukturálních změn vedou ke třem základním sítnicovým abnormalitám:

- **kapilární okluzi**
- **cévní dilataci s exudací a formací novotvořených cév**
- **vlastní proliferaci** – což je nejzávažnější abnormalitou DR

K přechodnému zhoršení DR může dojít u obou typů diabetu pokud nastane rychlé zlepšení kompenzace cukrovky (Rybka, 2007a).

Příčiny: hyperglykémie, hypertenze, porucha metabolismu lipidů, kouření, genetická dispozice, délka trvání diabetu

Klasifikace:

1) Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)

mikroaneuryzmata, hemoragie, flebopatie, intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA), vatovitá ložiska.

2) Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)

Přítomnost novotvořených cév, často s fibrózní tkání, často i s krvácením do sklivce či odchlípením sítnice.

3) Diabetická makulopatie (DMP)

edém sítnice, ukládání bílkovin a lipidů ve formě tzv. tvrdých exsudátů. Komplikuje oba typy retinopatie (Rybka, 2006).

Léčba: Prevence a léčba diabetické retinopatie je založena na normalizaci glykémie, TK a terapii dyslipidemie. Optimální metabolická kontrola DM jednoznačně snižuje riziko vzniku a progresu DR.

Farmakologická léčba:

Farmakologická léčba klinicky rozvinuté DR není známa. Dosud neexistují dlouhodobé klinicky kontrolované studie, které by dokazovaly jednoznačně účinnost jakýchkoli farmak. Proto podávání látek, jako jsou vazodilatancia, antiagregancia, vitaminy a další farmaka, z hlediska prevence či léčby DR není opodstatněné. Ve stadiu výzkumu jsou studie zkoumající pozitivní efekt intravitreálního použití kortikoidů, octretid, ruboxistaurin aj. Slibné se zdá i použití fibrátů (studie FIELD) a zřejmě se prokáže i pozitivní efekt ACEI. Avšak antiagregační a antikoagulační léčba při DR je možná, pokud jsou tyto léky indikované z jiných důvodů. DR nepředstavuje KI, pokud je kyselina acetylosalicylová podávána v dávce 650 mg/den jako sekundární prevence ICHS (v této dávce nezvyšuje krvácení do sklivce při

DR). Antikoagulační léčbu, event. fibrinolytickou léčbu při IM možno použít u DR ve vitálních případech, v nevitálních indikacích postupujeme velmi opatrně, zejména u vysoce rizikových forem PDR. Po čerstvém krvácení do oka podáváme antikoagulační léčbu jen z vitální indikace.

Nefarmakologická léčba –fotokoagulace:

Laserová koagulace sítnice. Jde o jedinou účinnou symptomatickou léčbu DR. Je to terapie preventivní, která již ztracenou zrakovou ostrost nemůže vrátit.

pokročilá NPDR – nejvýhodnější stádium pro zahájení laserové léčby

PDR – vždy indikací k laserové terapii

Další oční komplikace při DM:

katarakta, glaukom, poruchy refrakce, poruchy motility

V těhotenství je riziko akcelerace očního nálezu. Oční kontroly jsou nutné před početím a v každém trimestru. Těhotenství není KI laserové terapie (Rybka, 2007a).

2.6.6. Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je chronické progredující onemocnění ledvin, charakterizované proteinurií, hypertenzí a postupným poklesem ledvinných funkcí. Diabetická nefropatie je výsledkem diabetické mikroangiopatie s výskytem v oblasti ledvin. Postihuje 20-40 % diabetiků a v západních zemích patří k nejčastějším příčinám selhání ledvin (Rybka, 2006).

Mikroalbuminurie = vylučování 20-200 µg albuminu/min. za podmínek nočního sběru moči a 30-300 mg albuminu za 24 hod. za podmínek 24 hodinového sběru moči.

Jde o značně variabilní fenomén, který je závislý na aktivitě, přidružených chorobách a je nutno proto dodržet standardizovaný postup.

Epidemiologie: Mikroalbuminurie a manifestní nefropatie se vyskytují u obou typů diabetu asi ve 30-35 %. Klinicky manifestní nefropatie se projeví cca u 30 % DM1T po 15-20 letech trvání diabetu. U pacientů s DM2T je kumulativní incidence podobná jako u DM1T, tzn. že po 25 letech trvání choroby vznikne asi u 25 % pacientů (Rybka, 2007a).

Rizikové faktory: vysoký TK, kouření, hyperglykemie, mužské pohlaví.

U DM2T je průběh nefropatie více ovlivněn aterosklerózou a věkem, proteinurie je často přítomná již při zjištění diabetu. U DM1T je nález vázán na délku trvání diabetu (Rybka, 2006).

Klasifikace diabetické nefropatie:

I. stadium latentní, časná fáze: zvýšení GF o 10-40 % ve srovnání zdravých osob stejné věkové kategorie, sonograficky prokazatelné zvětšení ledvin, objevuje se přechodná mikroalbuminurie 20-70 µg/min., resp. 30-100 mg/den. Po 5-8 letech u některých nemocných klesá GF k normálním hodnotám. Objevuje se nevelké ztlustění bazální membrány. Toto stadium je potenciálně reverzibilní.

II. stadium incipientní: trvalá mikroalbuminurie v rozmezí 20-200 µg/min., což odpovídá hodnotě vyloučeného albuminu 30-300 mg /den. Glomerulární filtrace klesá. Často se objevuje hypertenze (především diastolická). Progreduje ztlustění bazální membrány glomerulů. Stadium trvá v průměru kolem 10 roků.

III. stadium manifestní nefropatie: rozvoj proteinurie větší než 0,5 g/den vedoucí až k rozvoji nefrotického syndromu. Míra kompenzace diabetu v této fázi již zřejmě není pro rychlost poklesu GF rozhodující. Výsledky řady studií na druhé straně prokazují, že důsledná léčba hypertenze a nízkoproteinová dieta mohou i zde významně zmírnit progresi renální insuficience. Průměrná doba poklesu GF od prvního průkazu proteinurie (nad 0,5 g/den) do terminálního stádia trvá v průměru 3-7 let. Je charakteristické zvýšení systémového krevního tlaku. Dochází ke konečné sklerotizaci většiny glomerulů.

IV. stadium chronické renální insuficience: rychle progreduje do selhání ledvin, řada aterosklerotických komplikací dolních končetin, koronárních tepen. Postižení koronárních tepen je nejčastější příčinou úmrtí a vede ke gangrénám a amputacím, ke vzniku sepse. Protože ledvina je orgán, kde je vylučován inzulín, hrozí riziko těžké hypoglykemie.

V. stadium chronického selhání ledvin: zde je již nezbytné zajistit náhradu funkce ledvin hemodialýzou, peritoneální dialýzou, transplantací (Rybka, 2007a).

Vylučování albuminu močí:

	Ranní vzorek moči	Noční sběr moči	Sběr moči/24 hod
Normoalbuminurie	< 2,5 mg/mmol kreatininu (event. < 20 mg/l)	< 20 µg/min.	(< 30 mg/24 hod.)
Mikroalbuminurie	2,5-25 mg/mmol kreatininu	20-200 µg/min.	(30-300 mg/24 hod.)
Manifestní proteinurie	> 25 mg/mmol kreatininu	> 200 µg/min.	(> 300mg/24 hod.)

(Standardy péče při diabetické nefropatii)

Dietní doporučení pro diabetiky s neuropatií (podle M. Anděla):

sacharidy	50-60 % z celkové energie
vláknina	20-35 g/den nebo 20 g /4200 kJ
sacharóza	do 10 % energie, do 30 g/den
tuky	30 % z celkové energie
▫ nasycené mastné kyseliny	pod 10 % z celkové energie
▫ polenové mastné kyseliny	pod 10 % z celkové energie
▫ cis-monoenové mastné kyseliny	10-15 % z celkové energie
▫ cholesterol	pod 300 mg/den
bílkoviny	0,2-0,8 g/kg/den – 10 % z celkové energie
sodík	pod 3000 mg/den (pod 7,5 g soli/den)
alkohol	nejlépe žádný, jinak ne více než 60 g 1-2x týdně
vitaminy, minerály, tekutiny	dostatečný příjem srovnatelný s nediabetiky

(Rybka, 2006)

2.6.7. Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je nezánettivé postižení periferních nervů u diabetika, kde současně nebyla nalezena žádná jiná příčina tohoto postižení.

Postižení nervové soustavy začíná nejperiferněji, tedy na akrálních částech zejména dolních končetin. Periferní nerv se skládá z různě silných vláken, která plní různé funkce. **Motorická vlákna** jsou nejsilnější a plní pohybovou funkci. **Senzitivní vlákna** – slabší vlákna reagující na dotyk, ještě tenčí pro bolestivé a termické citění a potom silná vlákna pro hlubokou citlivost, ta slouží jako polohocit, pohybovit a také ke vnímání vibrací. Právě tato vlákna bývají postižena v počátečních stádiích diabetické neuropatie.

Vegetativní (autonomní) vlákna – inervují jednotlivé vnitřní orgány, ale také cévy včetně vasa

nervorum, tedy cév zásobujících jednotlivé periferní nervy.

Porucha může postihovat somatický periferní nervový systém a/nebo autonomní (vegetativní) nervový systém.

Rozdělení diabetických neuropatií je různá, nejčastější je dělení na formu *symetrickou*, *fokální* a *smíšenou* (Olšovský, 2006).

Epidemiologie:

Je přítomna v 5-10 % již při diagnóze diabetu, asi po deseti letech se vyskytuje již u 40-90 % diabetiků. Akutní neuropatie bývají ještě reverzibilní, chronické mívají obvykle progresivní průběh.

Etiopatogeneze:

Není zcela přesně známa, za nejzávažnější faktor se považuje dlouhodobá hyperglykemie, spolupodílí se další metabolické poruchy s vlivy genetickými i exogenními a angiopatie – ischemie.

Klinický obraz:

Pálivé, řezavé, palčivé bolesti nohou distálních partií bérců, ztráta citlivosti nohou, svalová slabost, zhoršená kloubní pohyblivost, svalové křeče, pocit tuposti, pocity píchání špendlíků a jehel, pocity horka nebo chladu, bodavě palčivé bolesti, hluboká tupá bolest, pálivá bolest, pocity podráždění při kontaktu s ložním prádlem.

Terapie diabetické neuropatie:

Základem léčby je kompenzace diabetu a normalizace glykemie. Dobrá kompenzace docílená u nemocných s diabetem intenzifikovanými inzulinovými režimy redukuje rozvoj diabetické neuropatie v průběhu 5 let o cca 60 %.

Kromě navození normoglykemie byla v praxi nebo experimentálně odzkoušena celá řada léků. Avšak ani ty léky, které ovlivňují některý z faktorů patogeneze diabetické neuropatie, nejsou zatím jednoznačně přijaty:

- inhibitory enzymu aldózoreduktázy (ARI)
- aminoquanidin – kompetitivní inhibice vzniku neenzymatických glykačních produktů
- nervové růstové faktory – prozatímni klinické studie
- kys. gamalinolenová – součást olejů z pupalky, její přeměnou dochází ke vzniku prostagalinů a mastných kyselin s dlouhým řetězcem

- gangliosidy – urychlují neinervační pochod
- kys. alfa-lipoová – účinkuje jako koenzym v multikomplexu enzymů mitochondrií, jde o oxidační látku
- benfothiamin
- vazoaktivní látky –naftidrofuryl, cinarizin

K léčbě bolesti se užívají:

- analgetika – antipyretika (NSA, opioidní analgetika)
- TCA (amitriptylin)
- antikonvulziva (karbamazepim, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, toiramat)
- antiarytmika třídy 1b (mexiletin)
- myorelaxancia (baclofen)
- lokální terapie

Nefarmakologická léčba – fyzioterapie-rehabilitace (Rybka, 2007a).

2.6.8. Diabetická noha (DN)

Syndrom diabetické nohy = ulcerace nebo destrukce tkání na nohou u diabetiků spojená s infekcí, neuropatií a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin.

Diabetická ulcerace - rána penetrující celou vrstvu kůže (*povrchová* nepřesahuje do podkožní tkáně, *hluboká* penetruje do podkožní tkáně a zasahuje často facie, svaly, šlachy)

Gangréna – nekróza kůže a přilehlých struktur (svalů, šlach, kloubů, kostí)

Nekróza – devitalizovaná tkáň, vlhká nebo suchá, bez ohledu na druh postižené tkáně

Epidemiologie:

Syndrom diabetické nohy je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu a je hlavní příčinou amputací. Počet amputací u diabetiků je 15x vyšší než u pacientů bez diabetu a 40-70% všech amputací dolních končetin je prováděno u diabetiků. Syndrom DN tak výrazně ovlivňuje jak morbiditu, tak mortalitu nemocných diabetem. V zemích EU se počet pacientů se syndromem DN odhaduje na 5-10% (Rybka, 2007a).

Hlavní faktory vedoucí ke vzniku DN:

- postižení nervů dolních končetin = diabetická neuropatie (senzomotorická a viscerální)
- postižení cév dolních končetin = ischemie končetiny (angiopatie)
- snížení kloubní pohyblivosti (cheiroartropatie)
- působení tlaku na plosku nohy
- na vzniku a obtížném hojení ulcerací se často podílí infekce se vznikem mikrotrombů, vedoucí k ischemii postižené tkáně

V 80% je příčinou diabetické ulcerace zevní trauma, dále ragády, píšňové infekce (Piřhová, 2006).

Klasifikace dle Wagnera a Meggita založená na posouzení hloubky a rozsahu ulcerace a přítomnosti infekce:

stupeň 0 – noha s vysokým rizikem ulcerací

stupeň 1 – odpovídá povrchovým ulceracím v kůži nepřesahujícím subkutánní tukovou vrstvu

stupeň 2 – hlubší ulcerace přesahující subkutánní tukovou vrstvu a penetrující na šlachy, kloubní pouzdra nebo ke kosti, ale bez známek hluboké infekce.

stupeň 3 – spojen s hlubokou infekcí – abscesem, osteomyelitidou, inf. artritidou, tendinitidou a rozsáhlejší flegmónou. St. 3 je stádium ohrožující končetinu a téměř vždy vyžadující hospitalizaci a chirurgickou intervenci.

stupeň 4 – lokalizovaná gangréna, nejčastěji na prstech, přední části nohy či na patě.

stupeň 5 – extenzivní gangréna nebo nekróza vyžadující vyšší amputaci (Rybka, 2007a).

Vyšetřovací metody:

1) anamnéza: obtíže při chůzi , klaudikace, klidové bolesti, pocity tepla či chladu, pocení nohou

2) inspekce nohou

3) orientační cévní vyšetření

4) vyšetření na přítomnost neuropatie

5) kontrola obuvi, v níž pacient přišel

Vyšetření 1-5 provádíme u všech diabetiků jako screeningová, optimálně 1x ročně. Je-li zjištěn patologický nález, je vhodné diabetika odeslat do specializované poradny pro diabetickou nohu, kde bude dále podrobněji vyšetřen a léčen.

6) ultrazvukové vyšetření dopplerovským principem

7) duplexní sonografie tepenného řečiště

8) fotopletysmografie (měří se prstové tlaky)

- 9) arteriografie tepen
- 10) měření transkutánní tenze kyslíku
- 11) elektromyografické vyšetření
- 12) kultivace sekretů
- 13) rtg snímek
- 14) scintigrafie
- 15) magnetická rezonance

Léčba neuropatické ulcerace:

vždy převedení na intenzifikovanou inzulínovou terapii, odstranění tlaku na ulceraci, atb. nejčastěji oxacilin, klindamycin, amoxicilin samotný nebo s kys. klavulanovou, makrolidy, flurochinolony, cefalosporiny 1. a 2. generace, lokální léčba – čištění 1-3x týdně, vlhké krytí – alginátové, pěnové polyuretanové hmoty, hydrogelové a hydrokoloidní krytí

Léčba ischemické ulcerace:

nutné zlepšit krevní zásobení, cévní intervence nebo rekonstrukce, mikrocirkulaci lze příznivě ovlivnit podáním infúzí s prostaglandiny, snaha o co nejlepší kompenzaci, zákaz kouření, léčba hypertenze a dyslipidemie (Piřhová, 2006).

Cíl léčby	Způsob léčby
Odlehčení ulcerací	<ul style="list-style-type: none"> ▫ pojízdná křesla ▫ berle ▫ speciální kontaktní sádra nebo sádrová bota ▫ terapeutická obuv ▫ ortézy ▫ speciální vložky ▫ klid na lůžku
Zlepšení prokrvení	<ol style="list-style-type: none"> 1. vynechání kouření 2. revaskularizace <ul style="list-style-type: none"> ▫ perkutánní transluminální angioplastika ▫ cévní chirurgie
Léčba infekce	<ul style="list-style-type: none"> ▫ atb léčba ▫ lokální léčba (debridement, drenáže, incise, amputace)
Zlepšení metabolického stavu	<ul style="list-style-type: none"> ▫ kompenzace diabetu ▫ uspokojivé nutriční parametry ▫ léčba dyslipoproteinémie
Prevence reulcerací	<ul style="list-style-type: none"> ▫ vhodná obuv ▫ edukace pacientů ▫ dispenzarizace pacientů podle stupně rizika ▫ edukace zdravotníků ▫ korekční chirurgie

(Jirkovská, 2004)

2.6.9. Urychlená ateroskleróza

U DM2T se chronické makrovaskulární komplikace vyskytují daleko častěji než komplikace mikrovaskulární. K urychlení aterosklerózy vede jak vlastní DM s glykací a glykoxidací lipoproteidů, tak častá hypertenze a dyslipidémie.

Důsledky jsou závažné IM, CMP, ICHDK.

V rámci prevence těchto komplikací je nutno intenzivně ovlivnit rizikové faktory aterosklerózy (kouření, hyperlipidémie, hypertenze) a dobře kompenzovat DM.

2.6.10. Metabolický syndrom (MS)

(Mnohočetný metabolický syndrom, Syndrom inzulinové rezistence, Syndrom X, Smrtící kvarteto, Reavenův syndrom, Plurimetabolický syndrom, Syndrom Nového světa, Familiární dyslipidemická hypertenze)

MS je název pro soubor rizikových faktorů vedoucích k ateroskleróze.

MS představuje významný rizikový faktor vzniku DM2T a kardiovaskulárních onemocnění. Na počátku vývoje MS jsou B-buňky schopny kompenzovat IR zvýšenou sekrecí inzulínu a nacházíme ještě normální hladiny glykémie. Jako důsledek inzulinorezistence již však prokazujeme poruchy metabolismu tuků: **hypertriacylglyridemii, pokles koncentrace HDL-cholesterolu a zvýšený objem viscerálního tuku**. V další fázi MS se rozvíjí relativní inzulinová rezistence, dochází k poruše tolerance glc a při orálním glc tolerančním testu (oGTT) prokazujeme tzv. **porušenou glukózovou toleranci (PGT)** a později **manifestní DM2T**. Význam MS se dostal do popředí, když se zjistilo, že je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů zvýšené incidence a mortality na KV choroby, zvláště ICHS (Rybka, 2007a).

Prevalence: U naší populace ve věku 24-65 let činí 32 % u mužů a 24 % u žen.

Klinická kritéria MS: (pro jeho diagnózu je třeba splnění alespoň 3 kritérií)

Rizikový faktor	Charakteristika
Obvod pasu	muži > 102 cm ženy > 88 cm
Sérové triacylglyceroly	≥ 1,7 mmol/l
Sérový HDL-cholesterol	muži < 1 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l
Krevní tlak	≥ 130/85 mm Hg
Glykémie nalačno	≥ 5,6 mmol/l

Většina expertů považuje za patofyziologický podklad MS inzulinovou rezistenci. IR je podle této hypotézy příčinou vyšší centrální a poté i periferní sympatické nervové aktivity. Někteří experti považují za primární poruchu zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, která způsobuje ve svalech i jiných tkáních inzulinovou rezistenci a podílí se na vysokém kardiovaskulárním riziku nemocných s MS. Výskyt MS v populaci je relativně vysoký a stále stoupá, jedná se zhruba o 25-30 % bílé populace, která je při nevhodné životosprávě tímto syndromem postižena, tj. při přejídání, nedostatečné pohybové aktivitě, eventuálně při kouření (kouření zhoršuje inzulinovou rezistenci a zvyšuje riziko vzniku diabetu!). Existují však i populace, u nichž je výskyt MS mnohem vyšší, např. různé asijské populace (u

palestinské populace je výskyt MS až v 70 %). Nejdůležitějšími faktory, které podporují rozvoj MS, jsou narůstající věk a hmotnost. Osoby s MS mají 2-3x vyšší úmrtnost na KV onemocnění.

Stále existuje mnoho nejasností v diagnostice MS i v jeho léčbě, a proto se odborníci z různých lékařských oborů z celého světa usnesli a založili *Metabolit Syndrome Institute*, jehož činnost byla zahájena v červnu 2003. Tato 15členná organizace si ve své činnosti vytyčila tři hlavní cíle:

1. zvětšit znalosti o MS
2. rozšiřovat tyto znalosti ve zdravotnické a státní sféře i do široké veřejnosti
3. podporovat a stimulovat výzkum v oblasti MS (Rosolová, 2006).

Léčba MS:

Zatím neexistuje specifický lék, který by dokázal ovlivnit podstatu MS a následně všechny rizikové faktory.

2.7. Srovnání DM1T a DM2T

DM	DM1T	DM2T
Věk vzniku	v každém věku, v mladším věku probíhá dramatičtěji	většinou nad 35 let
Výživa na začátku DM	často podvýživa	většinou obezita
Prevalence	10 %	90 %
Defekt	zničené B-bňky, minimální nebo žádná sekrece inzulínu a C-peptidu	inzulínová rezistence, relativní nedostatek inzulínu
Podklad	autoimunitní zánět Langerhansových ostrůvků	genetická predispozice, často součást metabolického syndromu
Riziko ketoacidózy	ano	ne
Komplikace	častěji mikrovaskulární (neuropatie, retinopatie, nefropatie)	častěji makrovaskulární (předčasná ateroskleróza)

2.8. Diagnostika DM

Diagnostika založena na průkazu hyperglykémie ve venózní plazmě za stanovených podmínek.

Tři způsoby diagnostiky:

- 1) příznaky diabetu + náhodná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l
- 2) glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l
- 3) glykémie ve 120. minutě oGTT (perorálního glukózového tolerančního testu) $\geq 11,1$ mmol/l. (nemocný na lačno vypije 300 ml vody se 75 g glukózy)

(K diferenciální diagnostice mezi DM1T a DM2T lze užít stanovení koncentrace C peptidu, jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu. U DM1T je hodnota snížena nebo nulová.

2.9. Cíl léčby

Cíle léčby DM jsou mnohem širší nežli pouze snižování glykemie. Důsledná prevence všech komplikací DM je postavena také na léčbě hypertenze a dyslipidemie, u pacientů s DM2T také na intervenci obezity. Cílové hodnoty pro terapii se blíží hodnotám zdravého člověka. Dosažení normoglykemie významně snižuje rizika vzniku, popřípadě progresu mikrovaskulárních a podle posledních výzkumů i makrovaskulárních komplikací diabetu.

Kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků I. a II. typu:

	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
Glykemie nalačno (mmol/l)	4,0-6,0	6,0-7,0	>7,0
Glykemie po jídle (mmol/l)	5,0-7,5	7,5-9,0	>9,0
HbA _{1c} (%) dle IFCC	<4,5	4,5-6,0	>6,0
Celkový cholesterol (mmol/l)	<4,5	4,5-5,0	>5,0
HDL cholesterol (mmol/l)	>1,1	1,1-0,9	<0,9
LDL cholesterol (mmol/l)	<2,5	2,6-3,0	>3,0
Triacylglyceroly (mmol/l)	<1,7	1,7-2,0	>2,0
BMI – muži (kg/m ²)	21-25	25-27	>27
BMI – ženy (kg/m ²)	20-24	24-26	>26
Krevní tlak (mmHg)	130/80	-	>130/80

BMI= hmotnost v kg/(výška v m)², BMI= 25-30 → nadváha, BMI > 30 → obezita (zdravotní rizika ostře stoupají od hodnoty 27) (Kvapil, 2007)

Gravidní diabetička

Optimální kompenzace	Nalačno a před hlavními jídly	do 5,5
	1 hod po hlavním jídle	do 7,9

Gestační diabetes

Optimální kompenzace	nalačno	do 5,5
	1 hod po hlavním jídle	do 7,2

(Divišová, 2007)

Kritéria kompenzace diabetu v dětském věku. Pro parametry lipidového metabolismu, TK a BMI platí hodnoty jako pro zdravé děti:

Věková skupina 0-6 let.

	Výborná	KOMPENZACE Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie na lačno (mmol/l)	5,0-8,8	<12,0	>12,0
Glykémie 1h po jídle (mmol/l)	6,2-11,5	<14,0	>14,0
HbA _{1c} (%)	<9,0	<10,0	>10,0

Věková skupina: 6-10/12 let (děvčata/chlapci)

	Výborná	KOMPENZACE Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,6-7,9	<10,8	>10,8
Glykémie 1h po jídle (mmol/l)	5,0-9,6	<12,0	>12,0
HbA _{1c} (%)	<8,5	<9,5	>9,5

Věková skupina: 10/12 let – ukončení puberty (děvčata/chlapci)

	Výborná	KOMPENZACE Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,4-7,9	<8,6	>8,6
Glykémie 1h po jídle (mmol/l)	5,0-9,2	<9,8	>9,8
HbA _{1c} (%)	<8,0	<9,0	>9,0

(Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu)

2.10. Selfmonitoring

Selfmonitoring je proces měření a monitorování vlastní glykemie nebo ketolátek v krvi, odpadu cukru a ketolátek v moči pacientem.

Selfmonitoring umožňuje pacientovi, aby se samostatně rozhodoval a orientoval ve svém onemocnění a aby mohl dosáhnout léčebných cílů. Rodičům diabetických dětí pomáhá získat jistotu při péči o diabetes dítěte.

Selfmonitoring se provádí buď jen *testačními proužky*, nebo pomocí *měřicího přístroje* – glukometru. Komerčně dostupných je kolem 21 typů glukometrů.

Liší se několika údaji: množstvím krve, která je potřebná pro každý test, rychlostí testování, rozměrem, možností uchovávat výsledky v paměti, cenou přístroje, cenou testačních proužků

(Rybka, 2007a).

2.10.1. Kontrola glykemie

- podává aktuální informaci a umožňuje aktuální úpravu inzulínu

Frekvence měření závisí na:

- Typu diabetu
- Léčbě diabetu
- Aktuální kompenzaci diabetu
- Akt. zdravotním stavu
- Zvyklostech diabetologa

Glykemie v plné krvi nebo plazmě: hladiny glykemií v plazmě jsou obvykle o 10-15 % vyšší než glykemie v plné krvi. Je to důležité, protože osobní glukometry měří glykemii v plné krvi a laboratorní měření probíhá v plazmě. Glukometry, které jsou nyní dostupné na trhu, dávají výsledky již v „ekvivalentní plazmě“. Tyto glukometry s „plazma ekvivalentem“ mají zabudovaný algoritmus, který měření v plné krvi převádí tak, jakoby výsledek byl ze vzorku plazmy.

Postprandiální glykémie je glykemie změřená v době 60-120 minut po jídle. U zdravého jedince dosahuje glykemie po jídle maximální hodnoty v době okolo jedné hodiny po jídle, u pacienta s DM II. typu je to naopak v době blízké se 120. minutě po jídle.

Faktory, které ovlivňují měření glykemie:

Přesnost měření závisí částečně na kvalitě glukometru a testacích proužků a částečně i na natrénování měření. Existují však i další faktory, které mohou způsobovat nepřesnosti ve výsledcích.

1. **Hematokrit** - pacienti s vyšším hematokritem budou mít nižší glykémii než pacienti s normálním hematokritem. Anémie rovněž hodnotu hematokritu ovlivňuje.
2. **Některé látky** – existuje řada látek, které interferují s testovacím procesem. Např. kys. močová (přirozená látka těla, která bývá u diabetiků zvýšená), glutathion (antioxidační látka) a kys. askorbová. V návodu na glukometru bývá uvedeno, které látky by mohly ovlivnit přesnost měření.
3. **Nadmořská výška, teplota a vlhkost**
4. **Doplňkové proužky** – do glukometru je třeba dávat originální proužek (Rybka, 2007a).

2.10.2. Kontrola moči na cukr

používají se testacní proužky, které se vkládají do moči, hodnocení vizuální dle škály na krabičce

Falešně negativní výsledek je pokud je v moči:

- velké množství ketolátek
- vitamínu C
- velké množství salicylátů

Výsledek je ovlivněn:

- příjmem tekutin a frekvencí močení
- variabilní renální práh (kolem 10 mmol/l)

[Renální práh je hodnota glykemie, při které propouští ledvina cukr z krve do moče (glykemie 8-10 mmol/l)]

(při zhoršené fci ledvin kontrolu neprovádět)

- nemůže určit hypoglykémii
- je obtížné upravit dávky inzulínu

Současná úhrada testovacích proužků pojišťovny: (do glukometrů a proužků ke stanovení ketolátek)

- DM komp. dietou – 50 ks/rok
- DM komp. PAD – 100 ks/rok
- DM komp. inzulinem
 - bez navýšení úhrady konvenční režim – 1x denně apl. inzulín – 400 ks/rok
 - na žádost o navýšení úhrady intenzifikovaný inzuliový režim 3x denně a více apl. inzulín 1000 ks/rok
- Inzulínová pumpa – 600 ks schválení revizním lékařem
- těhotné + děti – 1800 ks/rok (po schválení revizním lékařem) (Divišová, 2007).

2.10.3. Kontrola ketolátek v krvi

- vznikají při nedostatku inzulínu jako náhradní zdroj energie při sníženém vstupu glc do buněk
- štěpením tuků v játrech
- ketony se nejprve objeví v krvi, následně v moči
- hromadění ketolátek v krvi může vést k diabetické ketoacidóze
- stanovení je možné např. glukometrem Optimum Xceed
- vhodné kontrolovat při glykémii nad 15 mmol/l

Hladina ketolátek	Doporučení
< 0,6 mmol/l	pokračovat v běžném monitorování glykemií
0,6 – 1,5 mmol/l	riziko progresu nálezů- kontaktovat diabetologa
>1,5 mmol/l	vysoké riziko vývoje ketoacidózy – neodkladně vyhledat lékaře

(Divišová, 2007)

V České republice jsou testovací proužky k měření ketolátek nyní hrazeny ze zdravotního pojištění jen za určitých podmínek:

- testovací proužky ke stanovení ketolátek mají 75 % úhradu
- proskripce jen v diabetologických centrech
- 4 balení za rok
- diabetikům do 18 let věku, gravidním diabetičkám a diabetikům 1. typu na inzulínové pumpě (Rybka, 2007a).

2.10.4. Kontrola ketolátek v moči

- testovací proužky se vkládají do moči
- odečtení výsledku dle vizuální stupnice na krabičce
- důležité u DM1T a GDM
- u dospělých při glykémii nad 16 mmol/l
- u dětí při glykémii nad 15 mmol/l
- jsou-li příznaky acidózy (pocit na zvracení, zvracení, bolesti břicha)
- jsou-li příznaky hyperglykémie (močení, hubnutí, únava)
- při závažných onemocněních
- po velké fyzické námaze
- v těhotenství

Úskalí vyšetřování ketonurie:

- 1) Ketony se objeví v moči později než v krvi
- 2) U 30 % gravidních žen v ranní moči
- 3) Falešně pozitivní ketony – Captopril
- 4) Falešně negativní – nízké Ph moči, zvýšená konzumace kyseliny ascorbové

Moč se v měchýři hromadí postupně a výsledek tedy může mít určité časové zpoždění.

2.10.5. Další možnosti selfmonitoringu

- Měření TK
- Sledování hmotnosti
- Vyšetření moče na mikroalbuminurii
- Vyšetření na proteinurii (Divišová, 2007).

2.11. Nefarmakologická léčba

Prostředky léčby diabetu:
1. edukace diabetiků
2. dieta
3. léčba inzulínem
4. léčba PAD
5. odpovídající pravidelná fyzická aktivita
6. jiná léčebná a ošetrovatelská opatření (léčba hypertenzní choroby, léčba poruchy metabolismu lipidů, léčba obezity, opatření zamezující kouření a péče o dobrý duševní stav diabetiků)

2.11.1. Dietní léčba

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

Hodnota glykemie v krvi diabetika je bezpochyby závislá na jídle, druhu i frekvenci stravy. Ideálně by měl být přívod jídla ovlivněn věkem, typem diabetu, pohlavím, současnou hmotností i fyzickou aktivitou pacienta (Rybka, 2007a).

Diabetik má mít dietu:

- 1) s nízkým obsahem tuků
- 2) s nízkým obsahem cukrů
- 3) s nízkým obsahem soli

A) Bílkoviny

17 kJ/1 g, obsaženy hlavně v mase, přívod se omezuje především při poruchách fce ledvin
doporučení: 1,0-1,5 g bílkovin/kg, t.j. 10-20% celkové energie.

B) Sacharidy

17 kJ/1 g,

glc se vstřebává velmi rychle, fruktóza pomaleji, přechází nejprve do jater, kde se metabolizuje na glc, polysacharidy se rozkládají v těle pomaleji.

Spotřeba sacharidů především ve formě *složených* sacharidů a vlákniny, má tvořit 45-60% celkového energetického příjmu. Pro pacienty léčené inzulínem mají být dávky sacharidů rozděleny asi do 6 porcí, naopak u diabetiků 2. typu doporučujeme dávku rozdělit do 4 porcí

s vynecháním druhé večeře.

Sacharóza max. do denní dávky 30 g /den, přihlédneme však k jejímu vlivu na glykemii, lipemii a hmotnost pacienta.

C) Tuky

38 kJ/1 g

- rostlinné a živočišné
- glykemii neovlivňují
- zdroj esenc. MK
- nahradit živočišné tuky (↑ aterosklerózu – cholesterol) rostlinými
- rostl. tuky – cis–monoenové MK (oliv. olej), polyenové MK (omega-6 sojový a slun. olej), omega-3 (v rybím tuku).

Tuky snižujeme na méně než 35 % energetického příjmu, při nadváze na méně než 30 % z denního energetického příjmu. Důležitější než objem celkového tuku je složení mastných kyselin (MK). Výhodné jsou i kyseliny rybího tuku (kys. eikosapentaenová) nejsou antiaterogenní, ale jsou antitrombogenní.

Kys. linolová zvyšuje agregaci trombocytů, to může mít u některých KV příhod nepříznivý efekt. Polyenová MK by měly představovat rovněž asi 1/3 celkového denního přívodu lipidů.

Pokud má diabetik vyšší hladinu LDL-cholesterolu, nemá spotřeba cholesterolu v dietě překračovat 300 mg.

D) Vlákna

- 20 – 35 g na den
- neštěpí se ve střevě
- neovlivňuje glykemii
- min. energ. obsah
- v ovoci, zelenině, luštěninách, celozrnném pečivu
- nerozpustná – zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu
- rozpustná – (hemicelulóza, pektin, lignin, gely) zvyšuje viskozitu potravy, snižuje celkový i LDL-cholesterol, neovlivňuje hladinu HDL-cholesterolu, snižuje hladinu triglyceridů, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje podíl vstřebaných živin v tenkém střevě

E) Inulin:

- ve vodě rozpustná vláknina – fruktózový škrob
- nepodléhá štěpení v žaludku ani v tenkém střevě
- činností bakterií střevní mikroflóry je téměř stoprocentně fermentovaný v tlustém střevě
- inulin a inulosacharidy podporují osazení střevní mikroflóry ušlechtilými bakteriemi mléčného kvašení, které metabolickou činností snižují pH ve střevě, hladinu krevních lipidů (cholesterolu a TAG), zlepšují vstřebávání a využití některých minerálů, zejména vápníku, hořčíku a železa
- stimuluje funkci imunitního systému
- tlumí a výhodně reguluje hladinu glykemie po příjmu sacharidů

F) Sodík:

- pod 6 g soli/den
- hypertenze a neuropatie pod 5 g soli/den

G) Vitamíny, minerály a stopové prvky:

- diabetici mají větší sklon k oxidačnímu stresu (při oxidačním stresu vznikají kyslíkové radikály, které poškozují tkáň nebo vyvolávají ischemii, u diabetiků se oxidační stres podílí na rozvoji diabetických komplikací a akcelerované aterosklerózy), proto jsou pro ně vhodné potraviny bohaté na antioxidanty: tokoferol, karoteny, vit. C a flavonoidy.
- pokud je strava dostatečně pestrá a dietní příjem adekvátní, není nutná zvláštní suplementace vitamíny (Rybka, 2006).

Doporučený denní příjem vitamínů, minerálů a stopových prvků (Standardy péče o nemocné s diabetes mellitus, ČDS):

vitaminy rozpustné v tucích	vitaminy rozpustné ve vodě
A 4 000-5 000 IU D 5-10 µg E 8-10 mg K 60-80 µg thiamin 1,0-1,5 mg B6 1,5-2 mg biotin 0,1-0,2 mg kys. pantotenová 4-7 mg	kys. askorbová 60 mg kys. listová 180-200 µg niacin 15-19 mg riboflavin 1,2-1,7 mg
minerály	stopové prvky
kalcium 1 000 mg jód 150 µg železo 10-15 mg magnézium 280-350 mg zinek 12-15 mg	měď 2-3 mg mangan 2,5-5 mg fluor 1,5-4 mg chrom 0,05-0,2 mg selen 55-70 µg

(Rybka, Diabetologie pro sestry, 2006)

2.11.1.1. Výměnná jednotka, glykemický index

Výměnná jednotka:

je takové množství různého druhu jídla, které přibližně stejně ovlivní hladinu glykémie.

V ČR je za 1 výměnou jednotku považováno 12 g sacharidů (V zahraničí někdy 10 g sacharidů). Těchto 12 g je obsaženo v různých váhových množstvích jednotlivých potravin a je tak umožněna výměna jedné potravin za jiné. U dětí se počítá na den 10 výměných jednotek a 1 j na každý rok věku. Závisí na fyzické zátěži a energetickém výdeji. 10 % z celkového počtu výměných jednotek je za den možné sníst ve formě sladkého.

Glykemický index:

Různé druhy potravin ovlivňují glykémii odlišnými cestami. Je to dáno složením potravin, obsahem a druhem sacharidů, ale i technologickým zpracováním. Potravinu mohou být děleny podle toho, jakou mají schopnost zvyšovat glykémii. Pro srovnání se zkoušenou potravinou bylo použito 50 g bílého pečiva – chlebová jednotka (Broteinheit – BE). V USA, Kanadě a Austrálii se používá pro srovnání 50 g čisté glc, t. j. glukózové jednotky. Číselné rozdíly jsou označovány jako **glykemický index**. Čím větší číslo, tím rychleji poroste glykémie (Rybka, 2006).

2.11.1.2. Alternativní sladidla

dva typy:

- **chemicky připravovaná umělá sladidla**
- **náhradní cukry** (fruktóza, sorbit)

ad. ▪ **chemicky připravovaná umělá sladidla**

Umělá sladidla nejsou zdrojem energie a neovlivňují glykémii.

Intenzita sladké chuti (sladivost) se porovnává s řepným cukrem – sacharózou.

Chuť by měla být co nejvíce příbuzná cukru, bez vedlejších příchutí. Protože tento požadavek je těžké splnit, vytvářejí se speciální směsi umělých sladidel, které navíc snášejí i tepelné zpracování bez podstatné ztráty vlastností. Všechny výrobky, které je obsahují musí pak být označeny jako „light“ a na obalu mít vyznačeno složení.

Konzumace aspartamu u dospělých i dětí, včetně pacientů s diabetem, není škodlivá. Nesmí ho užívat fenylylketonurici. Sacharin není vhodný jen pro děti do 3 let, pro těhotné a kojící matky.

ad. ▪ **náhradní cukry** (fruktóza, sorbit)

Mají stejný obsah energie v jednom gramu jako má glc (17 kJ/kg t.j. 4,2 kcal). Jsou dražší než sacharóza. Nehodí se pro diety, u kterých je požadavek na snížení příjmu energie, např. pro obézní diabetiky 2. typu.

Potraviny obsahující kalorická sladidla by se neměly stát běžnou součástí jídelníčku diabetiků, vyjimečně je lze povolit jako jeho započitatelnou součást, a to pouze u nerizikových skupin diabetiků (neobézní s normální hladinou lipidů v séru)! (Solař, 2006)

2.11.1.3. Alkohol

Doporučená spotřeba alkoholu pro diabetiky se příliš neliší od doporučení pro ostatní populaci. Přípustné množství je asi 60 g 1-2x za týden (60 g alkoholu odpovídá 0,15 l 40% destilátu, 0,4 l vína nebo 1,2 – 1,5 l piva).

Alkohol nalačno může při současné léčbě antidiabetiky vyvolat hypoglykémii a zastřít její příznaky. Abstinence je nutná u těhotných, u diabetiků s dyslipidemií, neuropatií, neuropatií a hypertenzí. Alkohol je zdrojem energie (100 ml destilátu obsahuje 288 kcal, 0,5 l piva 144 – 220 kcal, 0,2 l přírodního vína asi 100 kcal) (Rybka, 2007a).

2.11.1.4. Obecná doporučení

- jíst pravidelně
- doporučené potraviny např: potraviny s obsahem polysacharidů, vlákniny, luštěniny, umělá sladidla
- dodržovat pitný režim, denně 2-3 l tekutin

Farmakoterapii zvažujeme až u obézních pacientů a BMI nad 27 kg/m² a především u těch , u kterých zjišťujeme další rizikové faktory aterosklerózy. V současnosti nabývají na významu bariatrické chirurgické metody redukující objem žaludku nebo balonkové metody – endoskopické metody, které ovlivňují kapacitu žaludku. Tuto terapii indikujeme u vhodných pacientů s BMI nad 35 kg/m².

Diety s velmi nízkým energetickým obsahem (800 kcal) se doporučují krátkodobě po dobu 4 týdnů. Komerčně vyráběné preparáty, kterými se nahrazuje běžná strava.

U extrémě obézních pacientů nebo tam, kde obezita přináší zdravotní problémy (Rybka, 2007a).

2.11.1.5. Přehled nutričních potřeb diabetiků

Energie	příjem kopíruje individuální potřebu s cílem dosažení normoglykemie a udržení normální tělesné hmotnosti
Sacharidy	50-60 % celkové energie
Vláknina (polysacharidy)	25-30 g/den
Sacharóza	maximálně do 10 % celkové energie
Tuky - nasycené mastné kyseliny - polenové mastné kyseliny - cis-monoenové mastné kyseliny - cholesterol	30 % celkové denní energie méně než 10 % celkové energie méně než 10 % celkové energie méně než 10 % celkové energie méně než 300 mg/den
Bílkoviny	0,8 až 1,1 g/kg/den
Sodík	méně než 3 g Na/den, tj. pod 7,5 g kuch. soli
Alkohol	ne více než 60 g maximálně 1-2x týdně
Vitaminy, minerály	odpovídající příjmům osob bez diabetu
Tekutiny	minimálně 2000 ml/den, není-li důvod k omezení

(Solař, 2006)

2.11.2. Fyzická aktivita

Fyziologicky dochází při fyzické zátěži k vzestupu energetické potřeby ve svalu, kterou zajišťuje glc z glukoneogeneze ve svalech, později v játrech. Tento zdroj je omezený a proto při delším trvání jsou zdrojem pro glukoneogenezi alanin, laktát, pyruvát, glycerol a volné MK uvolněné z tukové tkáně. I tyto zdroje nejsou nevyčerpatelné, a proto i u nediabetika hrozí vznik hypoglykémie, nedoplňuje-li při zátěži zdroj energie. Silným regulátorem mobilizace vlastních energetických zdrojů je pokles plazmatické hladiny inzulínu a vzestup kontraregulačních hormonů (glukagon, katecholaminy).

Fyzická aktivita jako součást léčby diabetu:

Je třeba hodnotit velmi individuálně.

Fyzická zátěž může plnit různé úkoly léčebné a preventivní, ale může být v případě špatné indikace a úpravy hypoglykemizující léčby a příjmu energetických substrátů v dietě příčinou komplikací (Solař, 2006).

Fyzická aktivita:

- zvyšuje účinek endogenního i exogenního inzulínu, a to snížením inzulínové rezistence
- prevence dalších onemocnění
- snižuje rozvoj aterosklerózy – riziko postižení KVS u diabetika
- zlepšuje psychickou pohodu a sociální kontakt
- inzulínová rezistence klesá úměrně s úbytkem viscerálního tuku

Rizika při akutní zátěži:

- **hyperglykémie** – hrozí při nedostatečné hladině inzulínu. Dochází ke zvýšené produkci glc v játrech a na druhé straně neschopnosti využít glc svalovou buňkou. Současně stoupají ketolátky při zvýšené koncentraci mastných kyselin.
- **hypoglykémie** – hrozí při příliš vysoké hladině inzulínu. Pohybová aktivita zvyšuje účinnost inzulínu a zvýšený přestup glc do buněk. Tento stav může nastat i po skončení cvičení, kdy vliv pohybové aktivity na účinnost inzulínu přetrvává a je vyšší potřeba glc k obnovení zásobního glykogenu ve svalech (Rybka, 2006).

2.11.2.1. Fyzická aktivita u DM1T

U pacienta s **DM1T** je metabolická reakce na akutní zátěž ovlivněna nemožností měnit hladinu inzulínu v krvi podle jeho okamžité potřeby. Ta je závislá na rychlosti clearance krevní glukózy do oběhu z jater i z trávicího traktu. Je tedy zvýšené riziko **hypoglykémie**, jelikož nemohou úměrně klesající glykémii snížit hladinu inzulínu v krvi.

U DM1T krátkodobé změny glykémie při zátěži souvisejí většinou z hladinami inzulínu v krvi, tudíž i s typem použitého inzulínu a intervalem mezi injekcí a zátěží (Kvapil, Pelišková, Szabó, 2007).

Při zátěži mohou nastat tyto 3 situace:

- a) **Normoglykémie** při přiměřené inzulínemii, což vyžaduje adekvátní korekci dávky inzulínu a příjmu energetických zdrojů před cvičením či v jeho průběhu a správné načasování fyzické zátěže.
- b) **Hypoglykémie** při vyšší utilizaci glc během či po cvičení vlivem podání vyšší dávky inzulínu s neadekvátní úhradou energetických substrátů. Důvodem tohoto stavu nebývá jen vyšší dávka inzulínu, ale i její potlačený efekt kontraregulačních hormonů na mobilizaci vlastních zdrojů energie.
- c) **Hyperglykémie** s vysokým rizikem rozvoje ketoacidózy vlivem nedostatečné utilizace glc při jejím neadekvátně vysokém příjmu před cvičením či nedostačující dávce inzulínu (Solař, 2006).

Doporučení pro fyzickou aktivitu u DM1T:

- monitorovat glykémii, při glykémii nižší než 5,5 mmol/l a vyšší než 14 mmol/l nesportovat!!!
- začínáme cvičit 1-2 hod po jídle, doporučujeme konzumovat 20 – 40 g sacharidů před a každou hodinu během zátěže
- vyhýbat se těžké zátěži během vrcholu účinku injikovaného inzulínu, používat nezatěžovaná místa a podle potřeby snížit dávku inzulínu o 30-50%
- po prolongované zátěži monitorovat glykémii, pro prevenci hypoglykémie požit další sacharidy (Rybka, 2006).

2.11.2.2. Fyzická aktivita u DM2T

U diabetiků II. typu má fyzická zátěž většinou velmi pozitivní efekt v podobě snížení inzulinorezistence a hyperinzulinemie. To se projevuje zlepšením utilizace glukózy s normalizací sérové hladiny a dále redukcí nadváhy (Solař, 2006).

U pacientů s **DM II. typu** je nejvýznamnějším problémem inzulinová rezistence. Diabetici II. typu reagují na klesající glykémii sníženým vyplavováním inzulinu (hypoglykémie je u nich vzácná). Diabetik II. typu s vysokou inzulinorezistencí a dosud nezhoršenou schopností pankreatu produkovat endogenní inzulin zvyšuje podstatně více proti zdravému jedinci v časně postprandiální fázi glykémii. Vzestup vzniká zejména patologicky vysokou a rychlou glykogenolýzou v játrech a urychleným transportem ze střeva. Málo se na něm podílí snížená clearance glc do svalů a tukové tkáně. Inzulinorezistence vede k nutnosti podstatně zvýšit v této fázi hladinu inzulinu proti zdravému a hyperinzulinemie je také udržována podstatně déle. Pokud v této fázi začíná pacient cvičit, má blokovanou lipolýzu inhibicí hormon senzitivní lipázy tukové tkáně. Diabetik (i norm. člověk) si delší kontinuální zátěží střední intenzity až o polovinu zvyšuje citlivost inzulinových receptorů. Je žádoucí, aby zátěž byla spíše kontinuální a přiměřeně intenzivní. Nadměrná intenzita zvyšuje neúměrně tvorbu laktátu. Při špatné kompenzaci DM II. typu se v době zátěžové reakce vyplaví kontraregulační pozdní stresové hormony podstatně rychleji i při nízké zátěži, která tak může přivodit další zhoršení metabolického rozvratu a vzestup glykémie (Kvapil, Pelíšková, Szabó 2007).

Doporučení pro fyzickou aktivitu DM2T:

- začít pozvolna a postupně zvyšovat zátěž
- cvičit nejméně 4 dny v týdnu nebo každý den
- cvičení by nemělo vést k pocitu nedostatku dechu
- intenzita cvičení by měla být limitována systolickým krevním tlakem (TK pod 180 mm Hg)

(Rybka, 2006).

Pozitivní účinky zátěže u DM2T:

- během zátěže a po ní glykemie klesá
- klesá bazální a postprandiální koncentrace inzulínu
- zvýšená inzulínová senzitivita
- hladina glykovaného hemoglobinu klesá
- zlepšení mírné až střední hypertenze
- nižší koncentrace triglyceridů
- mírné zvýšení hladiny HDL – cholesterolu
- zvýšený energetický výdej přispívá k redukci hmotnosti a zachovává svalovou hmotnost těla
- zlepšená kardiovaskulární zdatnost
- větší síla a pružnost
- vyšší pocit pohody a zlepšená kvalita života (Rybka, 2006).

2.11.2.3. Fyzická aktivita a zdravotní rizika

Rizika pravidelného cvičení diabetiků mohou být **kardiovaskulární** (IM, AP, arytmie, kardiální oběhová dysfúze, abnormální reakce tlaku na zátěž, abnormální zrychlení či zpomalení TF v zátěži), **metabolická** (hypoglykémie, hyperglykémie) **muskuloskeletární** (degenerativní kloubní onemocnění, ortopedické vady a zranění).

Důležitá volba vhodné obuvi a oblečení přiměřené teplotě, nejlépe ve vrstvách.

Cvičení nelze doporučit méně než hodinu po jídle, při akutní nemoci, metabolické dekompenzaci, nekorigovaném krevním tlaku a v extrémních klimatických podmínkách.

Nutná je dobrá hydratace. Pacienti léčení inzulínem či PAD ze skupiny inzulínových sekretagog (sulfonylurea, glinidy) by kvůli riziku hypoglykémie neměli trénovat o samotě.

KI pohybové aktivity: proliferativní retinopatie, akutní koronární syndrom, akutní srdeční selhání, akutní CMP včetně TIA, periferní neuropatie pokročilého stadia s anestezií nohou, neschopnost pacienta včas rozpoznat hypoglykémii

Pokud je pacient kontrolován a veden zkušeným fyzioterapeutem je možno absolutní kontraindikace poněkud relativizovat (Kvapil, Pelíšková, Szabó 2007).

2.12. Farmakoterapie

2.12.1. Inzulín a jeho analoga

Indikace léčby inzulinem:

a) DM1T

b) DM2T

- selhání léčby PAD
- alergie na PAD
- akutní stres (operace, úraz, infekce)
- těhotenství
- bolestivá forma diabetické polyneuropatie
- syndrom diabetické nohy

Inzulín je bílkovinná molekula, je proto v trávicím ústrojí rozkládán a musí být aplikován parenterálně. Základním aplikačním způsobem je podkožní injekce, v akutních situacích jej lze podat nitrožilně nebo nitrosvalově.

Inzulín se dává v jednotkách, dříve definovaných na základě hypoglykemizujícího účinku u králíků. V současnosti jsou jednotky uváděny i v mg, 1 mg obsahuje 28 jednotek (j.) inzulínu. Koncentrace inzulínu v přípravcích v ČR je 100 IU/ml.

K léčbě DM se dnes užívají lidské (humánní) inzulíny a inzulínová analoga.

Dle rychlosti a nástupu účinku, vrcholu působení a trvání účinku po s.c. podání dělíme inzulíny na ultrakrátce působící, krátce působící a inzulíny s prodlouženou dobou účinku.

Nástup a délka účinku inzulínových přípravků (orientační hodnoty po s.c. podání):

Typ	Nástup účinku	Maximální účinek	Trvání účinku
Ultrakrátce působící analoga inzulínu	do 10-15 min.	za 30-45 min.	2-5 hod.
Krátce působící humánní inzulíny	do 30 min.	za 1-3 hod.	4-6 hod.
Středně dlouze působící NPH inzulín	do 1-2 hod.	za 4-12 hod.	12-24 hod.
Dlouze působící analoga inzulínu	do 2-3 hod	za 5-18 hod.	24-36 hod.

Definice inzulínové terapie:

Typ inzulínu	Definice inzulínové terapie
náhrada (substituce) bazálního inzulínu (základní, v pozadí)	inzulín používaný pro supresi produkce hepatické glc, kdy není potrava právě absorbována (mezi jídly a přes noc)
náhrada prandiálního inzulínu (bolusový, při jídle)	inzulín používaný pro utilizaci glc ve svalech po konzumaci jídla
korekční inzulín (suplementární)	inzulín používaný pro terapii hyperglykémie před jídlem nebo mezi jídly
adjustační inzulín	změna ve výchozí dávce bazálního nebo prandiálního inzulínu
nefyziologická náhrada inzulínu	program náhrady inzulínu zpravidla sestávající jen z bazálního inzulínu, kde se podávání inzulínu nesnaží napodobovat normální sekreci inzulínu (např. NPH před spaním, NPH 2x denně, glargin před spaním)
fyziologická náhrada inzulínu	program náhrady inzulínu sestávající jak z bazálního, tak prandiálního inzulínu, kde se podávání inzulínu snaží napodobit normální sekreci inzulínu (NPH ráno a před spaním s krátkodobým podáváním před jídlem nebo glargin před spaním s lispro před jídlem)

(Šmahelová, 2007)

2.12.1.1. Aplikace, aplikační pomůcky

Způsob aplikace inzulínu:

- subkutánně
- intravenózně, intramuskulárně (v akutních případech)
- inhalačně

Pomůcky pro aplikaci inzulínu:

- inzulínová stříkačka
- inzulínové pero
- inzulínová pumpa (CSII)
- inhalační přístroj

Místa aplikace inzulínu:

- rychlost vstřebávání je ovlivněna prokrvením částí těla určených k vpichu

Krátkodobě působící: břicho nebo paže, z těchto míst je nejrychleji vstřebáván

Střednědobě působící: stehno nebo hýždě, z této oblasti je vstřebáván pomalu a rovnoměrně

Kombinované: břicho, paže, stehna, hýždě

Jehla musí zůstat pod kůží po dobu 6 až 10 vteřin po vpíchnutí inzulínu. Tak se zabrání úniku z místa vpichu.

Obecně se jehly rozdělují podle průměru a dále podle délky. Pro lepší orientaci jsou jednotlivé průměry barevně odlišeny.

Uskladnění inzulínu:

Nepoužitou náplň nebo lahvičku s inzulínem skladujeme, buď v chladničce (2-8°C), nebo ji trvale přechováváme při pokojové teplotě do 25°C. Skladování při pokojové teplotě přitom nesmí být delší než 6 týdnů. Po prvním použití aplikátoru můžete inzulín v náplni používat po dobu 4 týdnů. Aplikátor s náplní uchovávejte při pokojové teplotě. Neskladovat v mrazničce. Inzulín, který zmrzl nelze již nikdy použít. Nevystavovat slunečnímu záření.

INZULINOVÁ PERA

Inzulínové pero je pomůcka pro subkutánní aplikaci inzulínu. Do inzulínových per se vkládají cartridge, což jsou skleněné nádobky s inzulínem o objemu 3 ml. Inzulín má většinou koncentraci 100 IU/ml.

Již 20 let na našem trhu. Asi 70% diabetiků léčených v ČR inzulínem má inzulínové pero. Při používání inzulínových per se doporučuje střídat místa vpichu (břicho, paže, stehna, hýždě). Při vícenásobné aplikaci inzulínu do jednoho místa dochází k vytvoření boulicek na kůži, ze kterých se inzulín velmi špatně vstřebává.

INZULINOVÁ PUMPA

CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)

Elektronicky řízený přístroj, který je spolehlivým hnacím motorkem a kontinuálně podává inzulín do podkoží. Přírozenému vyplavování inzulínu zatím nejbližší způsob podání.

Dovoluje pacientovi uvolnit denní režim. Nyní je v ČR více než 3000 pacientů majících inzulínovou pumpu (Šmahelová, 2007).

První pumpy vznikaly v 70. letech 20. stol., byly značně objemné a manuálně ovládané. Nyní je hmotnost inz. pumpy okolo 120g včetně baterií a zásobníku s inzulinem. Velikost odpovídá mobilnímu telefonu a lze ji nosit např. na opasku, na spodním prádle, apod. S podkožím pacienta je spojena pomocí infuzního setu, který je tvořen luer-lock koncovkou připojující k pumpě hadičku a hlavici setu s tenkou teflonovou nebo kovovou kanylou. Pokrývá bazální sekreci – naprogramované bazální dávky kontinuálně dodávané do podkoží.

Terapii inzulinovou pumpou navrhuje ošetřující diabetolog, indikují a zavádějí diabetologická centra, kam je pacient odeslán, schvaluje revizní lékař (Rejfková, 2007).

2.12.1.2. Krátce působící inzulíny

Krátce působící inzulíny jsou neutrální vodné roztoky inzulinů (rozpuštěný inzulin) určené i.v., s.c., i.m., a intraperitoneální aplikaci. Mají tendenci spontánně vytvářet hexamery, což poněkud prodlužuje vstřebání z místa podání. Účinek nastupuje za 15-30 minut po s.c. podání, vrcholí za 1-3 hodiny a trvá obvykle 4-6 hodin. Délka účinku je přímo úměrná velikosti dávky. Při s.c. aplikaci se podávají 15-30 minut před jídlem (Pelikánová, 2007).

2.12.1.3. Ultrkrátce působící analoga inzulinu

Analoga inzulinu jsou biosynteticky připravené molekuly inzulinu, které se liší od humánního inzulinu na určitých pozicích aminokyselin, mají specifické vlastnosti, pokud se týká dosažení stále přísnějších léčebných cílů, a jsou i bezpečnější při podávání. Mají nižší riziko hypoglykemií a hmotnostních přírůstků, nízkou intraindividuální variabilitu ve vstřebávání, nízkou mitogenní aktivitu a malé riziko kancerogeneze.

Inzulinová analoga jsou používána ve stejných dávkovacích režimech jako HM inzuliny. Vzhledem k tomu, že jsou analoga cenově méně výhodná, jsou v naší zemi indikována omezeně, a to u nemocných, u kterých nelze pomocí HM inzulinů dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu nebo nelze zabránit nepředvídatelným hypoglykemiím.

V České republice jsou běžně dostupná tři ultrkrátce působící analoga inzulinu – lispro, aspart, glulisin. Tato analoga jsou v roztoku převážně ve formě monomerů, proto se po s.c. podání rychleji vstřebávají.

Inzulínový preparát	Začátek účinku	Vrchol účinku	Efektivní trvání účinku	Výrobce
lispro/Humalog	10-15 min.	30-60 min.	3-4 hod.	Eli Lilly
aspart/Novorapid	10-15 min.	40-50 min.	3-5 hod.	Novo Nordisk
glulisin/Apidra	10-15 min.	55 min.	3-5 hod.	Sanofi-Aventis

Nejlépe z dostupných inzulínů napodobují prandiální sekreci, vzhledem ke krátkému účinku snižují riziko hypoglykemií za 3-4 hodiny po jídle, nenutí pacienty ke zbytečnému příjmu dalších malých jídel. Je možné je aplikovat těsně před jídlem, optimální je ovšem 10-15 minut před jídlem. Zatím však většina metaanalýz, které se týkají ultrakrátce působících inzulínových analog, nepotvrzuje významný efekt na dlouhodobou kompenzaci cukrovky (Perušičová, 2007 a).

inzulínový analog **lispro** (Humalog)- modifikace aminokyselin v oblasti B-inzulínového řetězce na pozicích B26-B30, významně redukuje tendenci inzulínu k samoasociaci. Klinická inzulínový analog **aspart** (NovoRapid) – substituce prolinu espartem na pozici 28 B řetězce. inzulínový analog **glulisin** (Apidra) – (LysB3, GluB29 HM inzulín)

2.12.1.4. Středně dlouze působící inzuliny

Suspenze inzulínu v amorfní formě. Tvoří zkalené roztoky určené pouze pro s.c., event. i.m. aplikaci, nesmí se podat intravenózně. Náhrada bazálního inzulínu. Prodloužení účinku je dosaženo zpomalením absorpce z podkoží v důsledku jeho snížené rozpustnosti při fyziologickém pH.

- **Isophan inzulín (protamin-zink-inzulín, NPH inzulín)** je sterilní neutrální suspenze humánního inzulínu připravená jako komplex inzulínu s protamin sulfátem nebo jinou vhodnou solí protaminu za přítomnosti zinečnatých iontů. Protamin je směs peptidů bohatých na arginin, izolovaná ze spermii říčního pstruha. K vytvoření isophanového komplexu, tj. takového, kde žádná ze složek nemá volná vazebná místa, je zapotřebí dodržet poměr hmotnostních jednotek protaminu a inzulínu 1:10, tj. asi 6 molekul inzulínu na jednu molekulu protaminu. Protamin je po s.c. injekci pozvolna ve tkáni rozkládán proteolytickými enzymy, přičemž se inzulín postupně uvolňuje. Účinek trvá 7-24 h.
- **Zink-inzulín suspenze** je sterilní neutrální suspenze vepřového, hovězího nebo humánního inzulínu obsahující kombinaci 30 % amorfního inzulínu a 70 % tzv. krystalického inzulínu, tj. suspenze inzulínu krystalizovaného v přítomnosti zinečnatých, tvoří romboedrické krystaly o velikosti 10-40 μm. Účinek trvá 7-24 h. Tyto směsi se přestaly do ČR dovážet.

▪ **Stabilizované směsi inzulínů** (premixované inzulíny) jsou směsi protamin-zink-izulinu a rychle působícího inzulínu s bifázickým účinkem. Nástup účinku je rychlý (do 30 min), a přetrvává dle poměru složek-obvykle 12-24 h. Jejich užití zjednodušuje léčbu a zlepšuje compliance nemocného (Farghali, Lincová, 2005).

2.12.1.5. Dlouze působící analoga inzulínu

V současné době se v praxi používají **glargin** a **detemir**, zejména k náhradě bazálního inzulínu.

glargin (Lantus) (21A-Gly-30Ba- L-Arg-30Bb-Arg-human insulin)

Vychází z molekuly HM inzulínu, kdy přidáním dvou pozitivně nabitých molekul argininu v B-řetězci a výměnou kys. aspartové na pozici 21 A-řetězce za neutrálně nabitý glycin je získán analog, který má bezvrcholový profil svého účinku. Je označován jako „peakless inzulín“ s nástupem účinku za 2-4 hod a trváním nejméně 24 hod. V lahvičce při pH=4 je zcela ropuštný, v subkutánní tkáni precipituje.

detemir (Levemir)

Prodloužení účinku je dosaženo odstraněním threoninu (B30) a navázáním kyseliny myristové (14 C MK) na lysin (B29), která zajišťuje tvorbu hexamerů a dihexamerů s protrahovaným uvolňováním dimérů a monomérů v cirkulující krvi. Protrahovaný účinek je dále způsoben vazbou na albumin v krvi. Doba účinku je přibližně 20 hodin.

Podávání není provázeno zvyšováním BMI.

Dlouze působící inz. analoga jsou výhodná pro nemocné s DM 1. a 2.typu především proto, že dokáží zajistit vyrovnaný profil bazálního inzulínu, významně sníží riziko hypoglykemií v noci a lze je aplikovat 1x denně (detemir někdy 2x denně).

Významným snížením výskytu hypoglykemií (především nočních hypoglykemií) překonávají dlouzepůsobící inzulínová analoga jednu z nejvýznamnějších limitací pro dosažení ideální kompenzace a tím je strach a úzkost z možných nočních nebo nepředvídatelných hypoglykemických příhod (Perušičová, 2006).

2.12.1.6. Inhalační inzulin

V ČR je aplikace inzulínu zatím běžně možná pouze injekčně. V USA a několika zemích Evropy byla v roce 2007 uvedena do praxe inhalační forma inzulínu. V ČR vzhledem k vysoké ceně pravděpodobně nebude v nejbližší době uveden na trh.

Z psychologického hlediska dávají pacienti inhalační léčbě přednost. Nelze u kuřáků.

Uspokojivé je vstřebání inzulínu i v případě, že pacient onemocní akutní respirační infekcí. Je použitelný jako bolusová dávka několikrát denně, avšak bazální inzulin na noc musí být podáván injekčně.

Inzulin je zpracován do podoby suchého prášku určeného k inhalaci po 1 mg (=3IU) a 3 mg (=8IU).

Klinické testování proběhlo úspěšně jak u DM1T, tak u DM2T. Byla prokázána vysoká účinnost i u nejstarších pacientů, u nichž jsou časté problémy s injekční aplikací (Rejfková, 2007).

Exubera je rychle účinkující suchý prášek lidského inzulínu, který je inhalován do plic před jídlem, aby byla zajištěna přiměřená hladina krevního cukru po jídle. Pacienti v klinických studiích, kteří užívali inhalační lidský inzulin, hlásili celkově větší spokojenost s léčbou a lepší přijetí léčby inzulinem než pacienti léčení injekčním inzulinem.

Inhalace probíhá pomocí jednoduchého kapesního přístroje, který nevyžaduje baterie nebo přívod elektrického proudu.

Přístroj je velikosti pouzdra na brýle a skládá se z jednotky uvolňující inzulín a průhledné vysouvací komory, která dovoluje vytvoření viditelného mraku inzulínu. V průběhu inhalace pomalým hlubokým vdechem vidí pacient mizející mrak z komory, což přináší ujištění, že pacient užil svoji správnou dávku.

Přípravek byl vyznamenán Ročenkou endokrinologie 2005 (Yearbook 2005), cenou „Nejlepší z novinek“ a časopisem Prevention zařazen mezi 8 největších změn v medicíně (Eight Medical Breakthrough).

Nežádoucí účinky hlášené během klinického vývojového programu byly obecně mírné až střední závažnosti a míra přerušování léčby byla velmi nízká.

Exubera je KI u pacientů, kteří:

Kouří, nebo kteří kouřili v předchozích šesti měsících. U pacientů s nedostatečně kontrolovaným, nestabilním nebo závažným astmatem, závažnou CHOPN, hypoglykemií nebo přecitlivělostí k inzulínu či pomocným látkám obsaženým v přípravku. Během přidruženého respiračního onemocnění může být zapotřebí pečlivá kontrola krevního cukru a

odpovídající úprava dávky. Exubera nemá být užívána u těhotných žen, jelikož neexistují žádné klinické zkušenosti s užitím přípravku během těhotenství. Není indikován pro pacienty mladší 18 let věku.

Častým NÚ byla hypoglykémie, která se objevovala ve srovnatelné míře u pacientů léčených inhalačním lidským inzulinem nebo subkutánním lidským inzulinem, a kašel, který se objevoval během sekund až minut po inhalaci, byl převážně mírného stupně závažnosti a zřídka byl produktivní.

Další pozorované NÚ: dušnost, produktivní kašel, podráždění hrdla, sucho v ústech.

Méně časté NÚ: faryngitida, krvácení z nosu, bronchospasmus, sípání, dystonie, bolest v jícnu a hrtanu, onemocnění mandlí, sucho v ústech, bolest na hrudi.

Pokročilý je také výzkum bukalního či nasálního podávání inzulinu v roztoku, p.o. tablety se zatím ve studiích neosvědčují (LÉKAŘSKÉ LISTY, 2006).

2.12.1.7. Vlastní léčba inzulinem

Typy inzulinových režimů:

- Konvenční – 1-2 inj. inzulinu/24 hod.
- Intenzifikovaný – 3 inj. a více/24 hod., napodobují fyziologickou sekreci inzulinu

Snaha, aby celková denní dávka inzulinu byla co nejnižší, nejlépe do 40 IU/den.

Úvodní celkovou dávku inzulinu (CDDI) na začátku onemocnění obvykle volíme asi 0,4 U/kg tělesné hmotnosti. Takto stanovenou CDDI potom rozdělíme mezi bazální a prandiální dávky v poměru, abychom co nejdříve imitovali charakter fyziologické sekrece inzulinu (Rybka, 2007a).

NÚ podávání inzulinu:

Hypoglykémie, lipodystrofie, alergické reakce.

2.12.2. Perorální antidiabetika (PAD)

PAD jsou u DM II. typu součástí kombinované léčby spolu s antihypertenzivy, hypolipidemiky a antiagregační terapií.

Preferujeme léčbu s neutrálním či pozitivním efektem na homeostázu glukózy a sérových lipidů.

Dělení PAD:

- **inzulinová sekretagoga** (DSU, glinidy, nově užívaná inkretinová mimetika a analoga)
- **látky snižující inzulínovou rezistenci** (biguanidy, glitazony) Vhodné u pacientů s převahou inzulínorezistence, kterou lze rozpoznat laboratorně podle nalačno i postprandiálně zvýšeného C-peptidu. Podle posledních studií omezují KV komplikace.
- **inhibitory α glukosidáz**
- **antiobezika** (nejsou klasická PAD)

Dávkování PAD: Základním principem správného dávkování jakéhokoliv PAD je docílit co možná nejmenších hladin léku v krvi, které jsou na jedné straně spojeny s minimálním rizikem vedlejších NÚ a na druhé straně zajišťují optimální terapeutický efekt.

DM se jako chronické onemocnění v čase vyvíjí a přítomná inzulínová rezistence vede postupně k poklesu či až úplnému vyčerpání sekrece inzulínu. V takovém případě je nutná změna strategie léčby a zahájení aplikace inzulínu (Solař, 2006 A).

V rámci léčby DM 2. typu je tedy na místě snaha ovlivnit obě základní poruchy – inzulínorezistenci i poruchu inzulínové sekrece.

PAD mohou upravovat sekreci inzulínu (tj. množství uvolňovaného inzulínu i dynamiku sekrece), ale také ovlivňovat inzulínovou rezistenci – tj. snižovat hyperglykémii snížením jaterní produkce glc a zvýšením utilizace glc v periferních tkáních.

Doposud však žádný lék nedokáže diabetes vyléčit, neumí současně zcela normalizovat inzulínovou rezistenci ani inzulínovou sekreci, dokáže maximálně jen zpomalit přirozený vývoj nemoci (Piřhová, 2006).

Farmakologická léčba DM2T:

Podle standardů České diabetologické společnosti lze zpočátku terapie použít jen nefarmakologickou léčbu, pokud je porucha glykoregulace při stanovení diagnózy mírnějšího stupně (glykémie nalačno do 8,0 mmol/l, posprandiální glykémie do 10 mmol/l, HbA_{1c} nižší než 5,3 %). Nevede-li to však k dosažení požadovaných cílových hodnot v průběhu 3 měsíců,

je třeba zahájit farmakologickou léčbu PAD v monoterapii. Ta se zahajuje ihned při stanovení diagnózy, když porucha glykoregulace překračuje uvedená kritéria. Lékem první volby je metformin, nevyžaduje-li závažnost poruchy glykoregulace nebo klinický stav pacienta použití zpočátku inzulínu. Pokud monoterapie metforminem nevede k dosažení požadované kompenzace, je třeba zvolit jednu z variant kombinační terapie PAD nebo i inzulínem. Podle konsenzu Americké diabetologické asociace (ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) z roku 2006 je vhodné kombinovat nefarmakologickou léčbu již od stanovení diagnózy diabetu s podáním metforminu (Rybka, 2007a).

2.12.2.1. Deriváty sulfonylurey (DSU)

Skupinu objevili náhodně v roce 1942 Janbon et al., kteří v experimentech na zvířatech zjistili hypoglykemizující účinky některých antibakteriálních sulfonamidů. Záhy byl připraven **karbutamid** jako první klinicky používaný přípravek k léčbě diabetu, brzy však byl vyřazen z terapie pro toxické účinky na kostní dřeň. **Tolbutamid** jako první široce používané PAD byl uveden do praxe počátkem 50. let a dal základ první generaci derivátů sulfonylmočoviny, která byla později rozšířena o **chlorpropamid**, **tolazamid**, **acetoexamid**. Současná terapie PAD se provádí téměř výhradně přípravky 2. generace, mezi něž patří zejména **glibenklamid**, **glipizid**, **gliklazid**, **glikvidon**, **glibornurid**. Přípravek **glimepirid** bývá řazen již ke třetí generaci neboť se poněkud liší od předchozích látek mechanismem účinku.

MÚ: Podmínkou efektu je zachovalá sekrece inzulínu. Urychlují vyplavování performovaného inzulínu ze sekrečních granulí B-buněk.

Blokádou draslíkového kanálu v membráně B-buněk dochází k depolarizaci membrány se vstupem kalcia do buněk. To má za následek přiblížení sekrečních granulí k povrchu B-buněk a uvolnění performovaného inzulínu do oběhu.

Glimepirid se váže na odlišný protein receptoru pro sulfonylmočovinu v draslíkovém kanálu B-buněk, ale výsledný účinek je stejný jako u jiných látek této skupiny.

Působí tedy obdobně jako fyziologická sekretagoga inzulínu (glc, leucin) (Farghali, Lincová, 2005).

Základní MÚ je tedy u všech DSU téměř (glimepirid) stejný. Jednotlivé deriváty této skupiny mají však rozdílnou délku účinku, sílu hypoglykemizujícího účinku a rychlost jeho nástupu, dále pak poločas vylučování a nebezpečí hypoglykemií. Rozdílná je také afinita a tím vazba léku na SU receptory mimo B-buňky pankreatických ostrůvků – v myokardu a stěně cévní. Silná afinita může zhoršovat riziko KV (kardiovaskulárních) komplikací.

U SU-PAD můžeme očekávat pokles glykemie nalačno průměrně o 2-3 mmol/l, pokles postprandiální glykemie o 3-5 mmol/l a pokles HbA_{1c} o 1-2 % (Perušičová, 2006b).

Farmakokinetické vlastnosti: dobře se vstřebávají z GIT, ale potrava a hyperglykémie může jejich vstřebání zpomalit, mají vysoký stupeň vazby na plazmatické albuminy a mohou kompetovat o vazebná místa na bílkovinách s dalšími léčivy, mají poměrně malý distribuční objem, metabolizují se jaterními oxidázami na neaktivní (tolbutamid, glipizid) nebo aktivní metabolity (tolazamid, acetoexamid, glibenklamid) a vylučují se močí nebo žlučí a stolicí. Biologický poločas 2. generace bývá 3-10 ho, ale jejich účinek přetrvává 12-24 hod (Farghali, Lincová, 2005).

Indikace: DM2T s převažující poruchou sekrece inzulínu, tj. spíše štíhlejší jedinci s normální hladinou C-peptidu nalačno a nedostatečnou stimulací sekrece po jídle. Většinou v kombinaci kombinovány s metforminem nebo inhibitory α -glukosidázy, v monoterapii vyjímečně.

NÚ: hypoglykémie, vzestup hmotnosti, možnost vazby na receptory v myokardu či cévní stěně s případným kardiodepresivním účinkem, nevolnost, bolest hlavy, fotosenzitivita, retence vody (Pitřhová, 2006).

Interakce: léky zvyšující účinnost DSU (vytěsňují SU z vazby na albumin, inhibují jejich metabolismus, snižují jejich vylučování ledvinami). např.: sulfonamidy, kys. salicylová, NSA, fibráty, antikoagulační, alopurinol. Naopak zvýšení dávky DSU může být vítané při současném podávání léků, které zvyšují glykémii („diabetogenní“ léky): kortikoidy, estrogeny, thiazidová diuretika, verapamil, barbituráty. U současně užívaných 2. generace SU-PAD jsou interakce s výše uvedenými léky minimální. Při podávání DSU vzniká riziko prodlouženého účinku barbiturátů, hypnotik a sedativ (Perušičová, 2006b).

Selhání léčby:

- primární 15-25 % diabetiků po zahájení léčby (je-li inzulín ze sekrečních granúl B-buněk vyčerpán, lze je očekávat při glykémii nalačno > 15 mmol/l).
- sekundární 5-15 % diabetiků (prohlubující se inzulínová deficeience)
(S odstupem času může u nemocných docházet k sekundárnímu selhání DSU, kdy dochází u nemocného s diabetem opět i při dodržování dietních a režimových opatření k opakovanému, resp. trvalému zvýšení glykemie nalačno nad 8,7 mmol/l. Je to indikace

ke změně terapie (Rybka, 2007a).

Mezi nejčastější příčiny selhání patří:

- nespolupráce nemocného při dodržování nefarmakologické léčby
- dlouhodobě glykemie nad 15 mmol/l
- nepoznaný DM1T v dospělosti
- prohlubování ID u DM2T jako přirozený vývoj nemoci
- příliš vysoké dávky SU-PAD, které vedou k redukci počtu (down regulace) a aktivity SU receptorů na B-buňkách pankreatických ostrůvků (úspěšnost léčby lze opět docílit po dočasném přerušení podávání léků) (Perušičová, 2006b).

KI: alergie na sulfonylureové preparáty, těhotenství, DM1T, ketoacidóza, ledvinové nebo jaterní selhání, akutní situace (např. IM, sepse, operace atd.).

Nevhodné pro léčbu diabetu LADA, neboť mohou zkrátit období zbytkové sekrece inzulinu.

U DSU neplatí teoretický předpoklad, že paralelně se zvýšením dávky léků vzrůstá i hypoglykemizující účinek, protože dlouhodobě vysoká dávka DSU může být příčinou poklesu počtu specifických SU-receptorů buněk (down-regulace) a paradoxně malého léčebného efektu. Snížení glykémie DSU nepřímo snižují inzulinovou rezistenci (Pitřhová, 2006).

Dávkování DSU:

1x až 2x denně, u retardovaných preparátů 1x denně, nejlépe 20-30 min před jídlem.

S ohledem na věk pacienta jsou tedy DSU doporučovány pouze spolupracujícím pacientům do 70 let, u nichž můžeme zaručit denní přísun dostatečného množství stravy.

Při všech těžších stavech např. infekci, déle trvajícím průjmu, cévní mozkové příhodě apod. se doporučuje podávání PAD přerušit a zvolit přechodnou korekci inzulinem (Pelikánová, 2008).

Zástupci:

▪ **glibenclamid** (Maninil, Glucobene)

- nejdelší biol. poločas eliminace, největší riziko hypoglykemie

- vylučován ledvinami, částečně žlučí

dávkování: léčbu zahajujeme 2-5 mg nemikronizované formy a 1,75 mg mikronizované formy, průměrná udržovací dávka je 5 mg 1x denně, maximální účinná dávka 10 mg (2x 5 mg denně). mikronizovaná forma doporučena v denní dávce 3,5 až 7 mg.

▪ **glipizid** (Minidiab)

– středně dlouze působící jako gliklazid, má rychlejší nástup účinku, vrchol hypoglykemizujícího účinku za 2-3 hodiny po podání→využíván u diabetiků s významným zvýšením glykemií po jídle, vylučován močí, nevhodný u nemocných s poruchou fce ledvin
dávkovní: zahajovací dávka 2,5 mg 1x denně, udržovací dávka 5-10 mg 1x nebo 2x denně
(Perušičová,2006b).

▪ **gliklazid** (Diaprel, Diaprel MR)

- menší hypoglykemizující efekt – menší riziko hypoglykemie, antigregační vlastnosti
- středně dlouze působící, vylučován převážně žlučí, menší část ledvinami, lze je tedy s opatrností podávat u nemocných s mírnou poruchou ledvinných fcí
dávkování: zahajovací dávka 80 mg, účinná udržovací dávka 80-160 mg (vyjímečně 240 mg), podává se 1x nebo 2x denně mikronizovaná forma v podobě Diaprelu MR 30 až 60 mg denně v jedné dávce. Vyšší než doporučené dávky nejsou spojeny s odpovídajícím klinickým efektem. Preparát je nemocnými dobře tolerován a bezpečný je i pro diabetiky 2. typu vyšší věkové kategorie (Perušičová, 2006a).

▪ **gliquidon** (Glurenorm)

– většinou vylučován žlučí→používán i u diabetiků s mírnou renální insuficiencí
- silná vazba na bílkoviny→dlouhý poločas vylučování, je kompletně metabolizován s jedním slabě aktivním metabolitem, vylučován žlučí, jen 5 % ledvinami→ vhodný u nemocných s porušenou fcí ledvin, lze i u pacientů v chronickém hemodialyzačním programu
dávkování: zahajovací dávka 30 mg 1x denně, udržovací dávka 60 mg 1-2x denně, maximální denní dávka 90 mg.

▪ **glimepirid** (Amaryl, Oltar)

- nejnovější derivát mezi DSU, hypoglykemizující účinek srovnatelný s glibenklamidem, diskutována je možná schopnost snižovat inzulinovou rezistenci ovlivněním aktivity glukózových přenašečů, velmi dobrá snášenlivost téměř s absencí nespecifických vedlejších příznaků, žádný nebo minimální přírůstek hmotnosti ve srovnání s ostatními DSU (pravděpodobně související s pouze malým zvýšením inzulinemie po jídle), antiagregační účinky, vylučován převážně žlučí→ vhodný u nemocných s porušenou fcí ledvin,
dávkování: průměrně používané dávky mají rozmezí mezi 1-6 mg, se zahajovací dávkou 2 mg a udržovací dávkou 3-4 mg, nejlépe podávat v jedné denní dávce (Perušičová, 2006b).

K volbě der. sulfonylurev lze uvést podle standardů ČDS následující:

K dosažení lepší kompenzace diabetu v kombinaci s metforminem se u neobézních jedinců doporučují krátce působící preparáty (glipizid, gliklazid), u obézních spíše glimepirid v nejnižší dávce a při nepostačující kompenzaci po několika týdnech je možno zvýšit na průměrnou dávku (obvykle na dvoj- až trojnásobek denně). Není-li stav uspokojivý, je možno zvolit déle působící glibenclamid. Při chronické monoterapii se nedoporučuje překračovat střední dávky perorálního antidiabetika (glibenclamid 10 mg, glipizid 10 mg, gliklazid 160 mg a pro MR formu 60 mg, glimepirid 2 mg). Gliklazid a glimepirid se používají zejména u DM2T s rizikem či známkami kardiovaskulárního postižení. Gliquidon se podává u DM2T s mírným stupněm chronické renální insuficience (konc. kreatininu v séru obvykle do 150 $\mu\text{mol/l}$). **Při glykemiích nad 15 mmol/l nelze očekávat významnější efekt této skupiny léků, a další zvyšování dávek není tudíž vhodné** (Rybka, 2007a).

Nevýhody léčby DSU:

- zvyšování hmotnosti
- riziko hypoglykemií i hypoglykemických příhod s bezvědomím
- neúčinnost při glykémii nad 15 mmol/l
- četnost sekundárního selhání
- interakce s jinými léky (Perušičová, 2006b).

2.12.2.2. Glinidy

(tzv. rychlá sekretagoga, glinidy, „prandiální regulátory“)

Podmínkou úspěšnosti léčby je snížená, ale zachovalá sekrece inzulínu.

Ovlivňují zejména prandiální hyperglykémii.

Vzhledem k vysoké ceně se zatím užívají omezeně.

MŮ: váží se na ATP – dependentní kaliové kanály v membráně B-buněk pankreatu (na odlišná místa než DSU), účinek vede rovněž k depolarizaci membrány, vtoku kalcia do buňky a následnému uvolnění inzulínu z B-buňky do krevního oběhu, mají velmi krátký poločas účinku (kolem 30 minut), stejně tak je i velmi krátká doba vazby na receptor, takže částečně stimulují časnou fázi odpovědi inzulínu na sekreční podnět.

Můžeme očekávat pokles HbA_{1c} o 1-1,6 % (Piřhová, 2006).

Indikace: u pacientů s pomalou sekrecí inzulínu, u nichž je bazální glykemie nalačno do 7,0 mmol/l a u kterých stoupá glykemie postprandiálně nad 9,0 mmol/l (Rybka, 2007a).

Farmakokinetické vlastnosti: dobře se vstřebávají z GIT, nástup účinku během 15-20 min, v organismu se rychle metabolizují na neúčinné metabolity (eliminační poločas kratší než 1 h), vylučují se převážně žlučí, vhodný u nemocných s porušenou funkcí ledvin. Riziko hypoglykemie je předvídatelné a vázané na období po jídle. Předností je flexibilita denního režimu a menší riziko nárůstu hmotnosti. Primárně nebude léčba úspěšná u pacientů s malou sekreční rezervou B-buněk pankreatu.

KI: alergie na preparáty, DM1T, těhotenství, kojení, závažné postižení jaterních funkcí, akutní situace

Zástupci:

repaglinid (Novonorm)

dávkování: 0,5-2 mg před hlavními jídly, větš. 3x denně, dávky nad 6 mg denně jsou vyjimečné

nateglinid (Starlix)

dávkování: 30-60 mg před hlavními jídly, větš. 3x denně

2.12.2.3. Biguanidy

Počátky léčby biguanidy sahají až do roku 1957, kdy byl v Evropě uveden **metformin** a **phenformin**. Phenformin byl v roce 1976 stažen z trhu pro vysokou incidenci laktátové acidózy. Jediným zástupcem skupiny biguanidů je tedy metformin, který je dnes vnímán jako ideální lék pro obézní pacienty s DM2T (Pitřhová, 2006).

MÚ: zvýšení citlivosti periferních tkání – zejména jater a kosterního svalstva - k inzulínu, proto ke svému účinku potřebují zachovalou alespoň částečnou sekreci inzulínu v B-buňkách pankreatu. Neovlivňují vlastní pankreatickou sekreci inzulínu ani funkci B-buněk.

Za klíčový účinek biguanidů se pokládá zvýšení vazby inzulínu na periferní tkáňový receptor. Jejich účinek na glukózovou homeostázu je však komplexnější. Snižují vstřebávání glc přes stěnu tenkého střeva urychlením přeměny glc na laktátové produkty, zlepšují využití glc v kosterním svalstvu, snižují glukoneogenezi v játrech. Stimulují anaerobní glykolýzu v periferních tkáních za zvýšené tvorby laktátu a urychlují odplavování glc z krevního oběhu.

Biguanidy příznivě zasahují i do metabolismu lipidů. Snižují koncentrace LDL a VLDL, neesterifikovaných mastných kyselin a triglyceridů, čímž mohou být užitečné u pacientů s hyperlipoproteinemií. Zvyšují fibrinolytickou aktivitu tím, že inhibují PAI-1 (inhibitor plazminogenového aktivátoru). Tím dochází ke zlepšení rheologických vlastností krve. Snižuje především lačnou glykemii v průměru o 2,5-3,5 mmol/l, lze očekávat pokles HbA_{1c} průměrně o 1-2%. Nedochozí k nárůstu tělesné hmotnosti (Farghali, Lincová 2005).

K primárnímu selhání léčby dochází maximálně u 10% diabetků a k sekundárnímu selhání u 5-10% nemocných za rok.

Farmakokinetické vlastnosti:

biologická dostupnost je 50-60%, neváže se na plazmatické bílkoviny a nepodléhá biotransformaci v játrech, nízké riziko lékových interakcí, vylučuje se převážně ledvinami. Nevývolávají hypoglykemii (euglykemizující).

Interakce: podávání není omezováno rizikem interakce s jinými podávanými léky, pouze cimetidin snižuje vylučování metforminu ledvinami a vláknina podávaná ve vysokých dávkách zpomaluje absorpci metforminu v tenkém střevě.

Cefalexin a cimetidin snižují renální clearance metforminu. Enalapril a rtg kontrastní látky zvyšují riziko vzniku laktátové acidózy při léčbě metforminem. Metformin zesiluje antikoagulační účinek warfarinu (Perušičová, 2006c).

Indikace: DM2T s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinemií, je lékem první volby u obézních diabetiků, terapii mohou být kombinovány s DSU a s inzulínem. Je možná jeho indikace pro prevenci DM2T u velmi rizikových osob

NÚ: dyspeptické potíže – nadýmání, průjem, jejichž výskyt lze eliminovat postupným zvyšováním dávky, nejzávažnější NÚ je riziko vzniku laktátové acidózy, tomuto riziku je možné předcházet důsledným dodržováním kontraindikací, vyskytuje se ale zřídka

KI: stavy s tkáňovou hypoxií, která vede ke zvýšené produkci laktátu tj. např. srdeční a respirační nedostatečnost, porucha funkce jater a ledvin, alkoholismus, akutní situace, gravidita, laktace (Piřhová, 2006).

Zástupci:

metformin (Glucophage, Metformin, Siofor)

Dosahuje max. plazmatické koncentrace asi za 3 h po p.o. podání, eliminační poločas je 4,5 h, účinek se udrží 8-12 h. Metformin se akumuluje ve tkáních trávicího ústrojí a ve slinných žlázách, s čímž zřejmě souvisí NÚ ze strany trávicího ústrojí. Vazba na plazmatické albuminy je nízká. Biguanidy nejsou v organismu metabolizovány, vylučují se ledvinami v aktivní nezměněné formě (Farghali, Lincová 2005).

dávkování: zahajovací dávka 500 mg 1-2x denně, chronická udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2000 mg denně, maximální doporučená denní dávka je 3000 mg denně, zvýšené dávkování vychází z poznatků, že s rostoucí dávkou roste účinnost medikamentu. Účinnost metforminu není závislá na věku, pohlaví, rase, hmotnosti, inzulinemii ani na délce trvání diabetu.

Pokud se při monoterapii nedosáhne uspokojivé kompenzace, je vhodné kombinovat základní PAD s různým MÚ, a to opět v co nejnížší dávce.

Podle nových doporučení by měla být léčba PAD u DM2T vždy zahájena metforminem s výjimkou přítomné KI (GF<60 ml/min./1,73 m). Abychom se vyhnuli příznakům GIT dyskomfortu, má být dávka metforminu zvyšována postupně.

Doporučení:

- opatrnost u starších osob zvl. nad 80 let (fce ledvin s věkem klesá), měli by být léčeni jen nejnížší možnou dávkou
- fci ledvin nutno periodicky monitorovat, riziko laktátové acidózy také stoupá u pacientů, kteří nejsou schopni dodávat dostatek kyslíku do periferních tkání (KI: městnané srdeční selhání)
- opatrnost u pacientů s onemocněním plic, poškozením jater, akutním nebo chronickým požíváním alkoholu (Rybka, 2007a).

Terapie biguanidy by měla být přerušena 2 dny před plánováním operačním výkonem a 1 den před plánovaným RTG vyšetřením s aplikací jodových kontrastních preparátů. V obou případech by měl být pacient poučen o nutnosti dostatečné hydratace před výkonem, jako prevenci renální insuficience (Pelikánová, 2008).

2.12.2.4. Thiazolidindiony

(glitazony, „inzulinové senzitivizéry“)

Nová velice nadějná skupina léčiv. První používaný zástupce této skupiny **troglitazon** byl vyřazen pro výskyt jaterních selhání.

MÚ: účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glc. Váží se především v adipocytech na jaderné receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor typ γ), kde stimulací transkripčních faktorů (tj. ovlivněním postreceptorové cesty) zvyšují citlivost periferních tkání, především buněk svalů a tukové tkáně k inzulinu, inhibují lipolýzu, v hepatocytech redukuje glukoneogenezi.

Ke zlepšení dochází již během dvou týdnů plný účinek nastává po 6-8 týdnech léčby.

Farmakokinetika: rychle se vstřebávají z trávicího ústrojí, biologická dostupnost se významně zvyšuje příjmem potravy. Téměř kompletně se vážou na plazmatické bílkoviny. Jsou metabolizovány v játrech a v podobě neaktivních konjugovaných metabolitů vylučovány močí.

Indikace: DM2T s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinemií, v kombinální léčbě s metforminem nebo inz. sekretagogy, v monoterapii u diabetiků, kteří nesnáší léčbu metforminem.

LI: poměrně malé riziko LI, byla popsána pouze interakce s cholestyraminem a částečně s perorálními kontraceptivy. Lze kombinovat se DSU nebo metforminem.

Klinicky: snižují glykemii a hladinu HbA_{1c}, snižují inzulinemii, zlepšují lipidové spektrum a parametry koagulace, zvýšením citlivosti k inzulinu snižují hodnoty systolického a diastolického tlaku, mají pozitivně inotropní účinek, zlepšují periferní cévní rezistenci, potencují koronární vazodilataci. Podání glitazonů je následováno významným poklesem plazmatických koncentrací volných mastných kyselin (jako důsledek zlepšení inzulinové senzitiviy, neboť právě neschopnost inzulinu tlumit lipolýzu v tukové tkáni zvyšuje hladinu vol. MK), což vede ke snížení jejich lipotoxického působení na B-buňky, a tedy ke zlepšení inzulinové sekrece.

NÚ: riziko retence tekutin se vznikem otoků a hemodiluce s poklesem hematokritu a možné hepatotoxické účinky, zvýšení hmotnosti (Pitřhová, 2006).

KI: stavy se sklonem k retenci tekutin, které může léčba glitazony podpořit, tj. např. chronické srdeční selhání, závažná porucha fce jater

Zástupci:

Rosiglitazon (Avandia)

dávkování: doporučené zahajovací i udržovací dávky jsou 4-8 mg, 1-2x denně

Pioglitazon (Actos)

dávkování: doporučené zahajovací i udržovací dávky jsou 15-30 mg, 1-2x denně

V posledních letech se řeší možné kardiotoxické účinky nejen rosiglitazonu, ale i pioglitazonu. Jsou prováděny různé studie, u rosiglitazonu se neprokázalo zvýšení počtu úmrtí celkově ani z kardiovaskulárních příčin, bylo však zaznamenáno více srdečních selhání a trend k vyššímu výskytu infarktů, který však je statisticky nevýznamný (Medical Tribune, 2007).

2.12.2.5. Kombinovaná terapie

Možností je kombinovat PAD, která mají různé mechanismy účinku, přejít na inzulin, nebo zvolit kombinaci inzulinu a PAD.

Obecně lze konstatovat, že druhou látku přidáváme v době, kdy už bylo dosaženo maximálního dávkování jedné látky a nedochází k žádoucí kompenzaci. Bývá to u pacientů s DM2T s glykemií nalačno a postprandiální glykemií v průměru 11,1-15 mmol/l.

Doporučené kombinace PAD:

	SU	MET	TZD	AK	glinidy
SU	-	ano	ano	lze	ne
MET	ano	-	ano	lze	ano
TZD	ano	ano	-	lze	ano
AK	lze	lze	lze	-	ano
glinidy	ne	ano	lze	ano	-

(Pelikánová, 2008)

Fixní kombinace PAD:

Fixní kombinace obsahující v jedné tabletě dvě vhodně se doplňující léčiva.

Preparáty s fixní kombinací PAD jsou výhodné zejména z pohledu pohodlnosti léčby a

jednoduchému podávání.

Preparáty užívají nejčastěji používané kombinace léčiv:

glibenklamid + metformin (Glibomet, Glucovance),

rosiglitazon + metformin (Avandamet),

rosiglitazon + glimepirid (Avaglim) (Perušičová, 2006c).

Kombinace PAD a inzulínu u DM2T:

Kombinace inzulínu večer a metforminu, thiazolidindionů nebo DSU ráno je alternativou přímého nasazení inzulínu samotného i prostředkem suplementace účinnosti inzulínu. Obecně se podává SU, thiazolidindiony nebo metformin s prvním jídlem dne a před spaním je to intermediární nebo dlouhodobý inzulín. Doporučuje se, aby pacient nejdříve dosáhl celkové denní dávky inzulínu 0,7 j/kg, poté přidáváme inzulínový senzitizer.

Terapii inzulínem zahajujeme u DM2T při závažné inzulínové deficienci, která je definována hyperglykemií v plazmě nalačno > 13,9 mmol/l, v případě přetrvávajícího náhodného výskytu hyperglykémie > 16,7 mmol/l, resp. HbA_{1c} > 10% (8,7% IFCC) nebo za přítomnosti ketonurie, pokud jsou přítomny symptomy diabetu s polyurií, polydipsií, ketonurií a snížením tělesné hmotnosti. Pokud se podaří zvládnout symptomy diabetu a dojde k rychlému návratu hladin glc k cílovým hodnotám, je možno přidat k terapii inzulínem opět PAD a je rovněž možné podávání inzulínu ukončit, je-li to preferováno (Rybka, 2007a).

2.12.2.6. Inhibitory α -glukosidázy

Zpomalují a omezují vstřebávání sacharidů v tenkém střevě. Jsou jen minimálně používanou skupinou PAD. V monoterapii nevyvolá hypoglykémii.

MÚ: kompetitivní inhibice aktivity enzymů α -glukosidáz (α -glukoamyláza, isomaltáza, sacharáza) v kartáčovém lemu epitelu tenkého střeva, a tím brzdí štěpení oligo- a disacharidů na monosacharidy. Důsledkem je zpomalení a snížení absorpce cukrů ze střeva se snížením postprandiálního vzestupu koncentrace glukózy v krvi. Vstřebávání monosacharidů ze střeva není narušeno. Akarbóza působí lokálně v lumen střeva, nevstřebává se a vylučuje se stolicí v nezměněné formě.

Klinicky: snížením rychlosti vstřebávání sacharidů ze střeva je ovlivněna především postprandiální glykemie, lze očekávat snížení postprandiální glykemie zhruba o 2-3 mmol/l u hodnot HbA_{1c} lze očekávat snížení kolem 0,5-1,5%.

Indikace: pacienti s normální glykemií nalačno a postprandiální hyperglykemií, pacienti s DM2T s mírnou nebo střední hyperglykemií (10 mmol/l) nekompenzovanou dietou a zátěží

NÚ: nevstřebává se ze zažívacího traktu, nemá systémové NÚ, lokální NÚ jsou střevní obtíže – nadýmání, flatulence, průjmy, které souvisí s kvasnými změnami nevstřebaných sacharidů v tlustém střevě, zejména při nedodržení diety. Obtíže vymizí při dodržování diety, přípravek je možné tedy použít i jako „výchovný“.

KI: onemocnění zažívacího traktu

akarbosa (Glucobay)

oligosacharid rostlinného původu, obsahující v molekule pseudomaltózu jako nezbytnou součást nutnou pro inhibici α -glukosidázy

dávkování: 50-100 mg 3x denně preprandiálně

Pokud je jídlo vynecháno nebo neobsahuje glycidy, dávka akarbózy se nepodá. Hypoglykémii nelze upravit kostkou cukru, štěpení je zablokováno, nutno podat glukózu (Pitřhová, 2006).

2.12.2.7. Inkretinová mimetika a analoga

Nejnovější skupina v léčbě DM.

Průlomový objev, který vedl k vývoji exenatidu, učinil před 15 lety mladý endokrinolog John Eng, výzkumný asistent pracující v laboratoři Bronx Veterans Affairs Medical Center v New Yorku. Při vývoji laboratorního testu sloužícího ke screeningu nových peptidů přišel na to, že peptidový hormon v slinách severoamerického ještěra korovce jedovatého, dnes známý jako synteticky vyráběný exenatid, výrazně snižuje glykémii.

John Eng vynaložil dva roky úsilí a 8000 dolarů, než získal na svůj objev patent, jenž v roce 1996 prodal americké společnosti Amylin Pharmaceuticals. Ta zdárně pokračovala v klinických studiích nadějného léku a v roce 2002 začala na jeho finálním vývoji spolupracovat s firmou Eli Lilly. K terapii diabetu byl exenatid nejprve schválen regulačním úřadem (FDA) v USA. Po dvou letech klinického využívání byl tento přípravek schválen v listopadu roku 2006 i v Evropské unii a nyní se vedou řízení o jeho kategorizaci se zdravotními pojišťovny v České republice. „Předpokládáme, že by exenatid mohl být uveden na trh v první polovině roku 2008,“ řekl na tiskové konferenci MUDr. Vladimír Habětínek, lékařský ředitel firmy Eli Lilly (Medical Tribune, 2007a).

V roce 1969 bylo pozorováno, že glc podaná perorálně stimuluje vzestup inzulínové sekrece výrazněji než i.v. infuze dosahující stejného průběhu plazmatických koncentrací glc. Tento jev byl nazván inkretinový efekt. Tím bylo potvrzeno, že kromě glc existují regulační látky (inkretiny), které po příjmu potravy aktivují sekreci inzulínu (Kučera, 2007).

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami jako odpověď na nutriční podnět. Přibližně 60 % sekrece inzulínu postprandiálně je způsobeno inkretiny.

Jsou popsány základní dva inkretiny:

- Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1)

odpovídá za většinu inkretinového efektu

- Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)

(původně nazývaný gastrický inhibiční peptid, později přejmenován na inzulínotropní polypeptid závislý na glukóze)

Obě látky patří do rodiny tzv. glukagonových peptidů a dohromady zodpovídají za téměř 100% inkretinového efektu (Kvapil, 2007).

Regulační účinky GLP-1 a GIP na glc jsou zprostředkovány vazbou a aktivací příslušných receptorů (GLP-1R a GIP-R) přítomných v několika tkáních, včetně alfa a beta buněk v ostrůvcích slinivky břišní.

Nalačno jsou hladiny GLP-1 a GIP v plazmě nízké, nicméně po požití jídla se sekrece GLP-1 a GIP rapidně zvedne.

U nemocných s DM2T je inkretinový efekt snížen.

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 AK nebo 31 AK ▪ Secernován L-buňkami střeva (ileum, colon) ▪ Stimuluje glukózo-dependentní sekreci inzulínu ▪ Potlačuje jaterní výdej glc inhibicí sekrece glukagonu (v závislosti na glykémii) ▪ Ovlivňuje proliferaci B-buněk ve zvířecích modelech a na izolovaných lidských buněčných liniích ▪ v CNS vyvolává pocit sytosti ▪ v GIT zpomaluje vyprazdňování žaludku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 42 AK ▪ Secernován K-buňkami v proximálním střevě (duodenum) ▪ Stimuluje glukózo-dependentní sekreci inzulínu ▪ Ovlivňuje proliferaci B-buněk

(Kvapil, 2007)

Po uvolnění jsou GLP-1 a GIP rychle metabolizovány enzymem **DPP-4** (dipeptidylpeptidáza 4), který se nachází na membránách intestinálního a renálního karcinómového lemu, na povrchu kapilár a v rozpustné formě v oběhu. Poločas v plazmě je velmi krátký (2-7 min.). Po rychlém rozkladu jsou metabolity GLP-1 a GIP odstraněny přes ledviny. Bylo prokázáno, že inhibice DPP-4 zamezuje rychlému rozkladu GLP-1 a GIP na jejich zkrácené formy, čímž prodlužuje životnost GLP-1 a GIP a jejich pozitivních účinků při regulaci glc.

Pro zvýšení účinku inkretinů byly vyvinuty dvě hlavní strategie:

- **inzulinová mimetika** (analogy GLP-1, agomisté receptorů GLP-1)
- **zvyšovače inkretinu** (inhibitory DPP-4) gliptiny

Inkretinová mimetika (exenatid, liraglutid)	Zvyšovače inkretinů (sitagliptin, vildagliptin)
injekční podání	orální podání
agonista receptorů GLP-1	inhibitory DPP-4
Syntetické analogy GLP-1, které napodobují některé účinky hormonů inkretinů	zvyšují cirkulační hodnoty endogenních intaktních GLP-1 a GIP
peptidy	látky s nízkou mol. hmotností

Farmakologické vlastnosti sitagliptinu:

Vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor DPP-4, rychlá absorpce z GIT ($T_{max}=1-2$ hod), biologická dostupnost = 80-85%, $T_{1/2}=14$ hodin → dávkování 1x denně, není metabolizován pomocí cytochromu P 450, nemá lékové interakce s : metforminem, DSU, glitazony, statiny, dioxinem, warfarinem, nepůsobí zvýšení hmotnosti (Kvapil, 2007).

Indikace: pacienti s DM2T s cílem zlepšit kontrolu glykémie v kombinaci s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu, nezajistí dostatečnou kontrolu glykémie, pacienti s DM2T, pro které je užití agonisty PPAR γ (tj. thiazolidindionu) vhodné, je sitagliptin indikován v kombinaci a agonistou PPAR γ v případech, kdy úprava stravy a cvičení v kombinaci s agonistou PPAR γ nezajistí dostatečnou kontrolu glykémie.

dávkování: 100 mg 1x denně, je nutno zachovat dávkování metforminu nebo agonisty PPAR γ a sitagliptin podávat souběžně

KI: děti mladší 18 let vzhledem k nedostatku údajů týkajících se její bezpečnosti a účinnosti. těhotenství, kojení

2.12.2.8. Amylinový přístup

Amylin je ostrůvkový amyloidový polypeptid tvořený 37 AK, který v organismu působí vazbou na své receptory. Je syntetizován a secernován spolu s inzulinem v pankreatických ostrůvkových buňkách. Amylin je důležitý komplementární faktor k inzulinu.

Pramlintid – je syntetický analog amylinu. Je schválen FDA k aplikaci s bolusovým inzulinem k jídlu a k dispozici je na trhu v USA. Jeho účinnost byla ověřena v několika studiích v délce od 4 do 52 týdnů.

- snižuje postprandiální hladiny glukagonu
- moduluje žaludeční fce (vyprazdňování)
- zvyšuje pocit nasycení (snižuje příjem potravy)
- snižuje BMI
- zlepšuje glc metabolismus
- snižuje hladiny postprandiálních glykemií
- snižuje výskyt hypoglykemií u nemocných léčených inzulinem

Pod názvem Symlin je používán v klinické praxi v USA ve formě subkutánních injekcí.

Popisovány mírné NÚ nejčastěji zažívací potíže (Rybka, 2007a).

2.12.2.9. Antiobezika

Používají se u obézních diabetiků s BMI nad 35 kg/m² se současnou arteriální hypertenzí nebo hyperlipoproteinemií. Při vysokém kardiovaskulárním riziku se však doporučuje použít antiobezika i u BMI 30 kg/m². Po třech měsících léčby je zhodnocena účinnost, jejímž kritériem je pokles alespoň o 0,5% HbA_{1c}. Není-li léčba účinná se zřetelem k hmotnosti pacienta či kompenzaci diabetu, léčba s použitím antiobezika se přerušuje.

Antiobezika lze podat i jako lék první volby u nově odhalených obézních diabetiků, nebo později v kombinaci s PAD i inzulinem.

sibutramin (Meridia, Lindaxa)

účinkuje na centrum sytosti v CNS, kde inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Léčba je indikována nejdéle na dobu 12 měsíců. Podává se 1x denně ráno.

KI: ICHS a TK >145/90

orlistat (Xenical)

zlepšuje kompenzaci diabetu nezávisle na poklesu hmotnosti, zlepšuje profil plazmatických lipidů a způsobuje mírné snížení krevního tlaku

ovlivňuje efekt lipázy ve střevě a resorpci lipidů (přibližně o 30%). Léčba je indikována také na 12 měsíců. podává se 3x denně během jídla (Rybka, 2007a).

rimonabant (Acomplia)

Lidské tělo tvoří tzv. endokanabinoidy, které se vážou na endokanabinoidní receptory a vyvolávají podobné účinky jako kanabinoidy. Endokanabinoidy jsou lipidové hormony blízké arachidonové kyselině, z nichž nejznámější jsou anandamid (arachidonoyletanolamid) a noladin (2-arachydonoylglycerol).

Kanabinoidní receptory patří do skupiny G-proteinových receptorů a doposud jsou známy dva podtypy – CB1 a CB2. CB1 receptory jsou lokalizovány zejména v CNS, tukové tkáni, GITu, v játrech, ve svalech, CB2 na imunokompetentních buňkách. Nadměrná stimulace endokanabinoidního systému je spojena s vyšším příjmem potravy a ukládáním tuku, důsledkem je mimo jiné i porucha glukózového a lipidového metabolismu. Rimonabant je inhibitor CB1 receptorů. Jde o velmi nadějně léčivo s možností použití jako hypolipidemikum, antiobezikum, pomáhá v odvykání kouření, zlepšuje kompenzaci diabetu. Selektivní blokátor CB1 receptorů, představuje nový přístup k ovlivnění KV rizikových faktorů spojených s metabolickým syndromem a jeho manifestacemi včetně DM2T. Kladně ovlivňuje jednak klasické kardiometabolické rizikové faktory, jakými jsou abdominální obezita, aterogenní dyslipidemie, inzulinová rezistence, nikotinismus a glukózová tolerance. Lze očekávat snížení HbA_{1c} o 0,6%, zvýšení HDL cholesterolu až o 27% a snížení TAG o 10%.

KI: závažná psychická onemocnění

2.12.3. Kolik léků má užívat diabetik?

Je bohužel běžné, že pacienti s diabetem 2. typu a často i starší diabetici 1. typu užívají až 20 tablet denně.

- a. antidiabetika
- b. antihypertenziva
- c. hypolipidemika
- d. antiagregancia
- e. antiobezika, antidepresiva, atd.

V dnešní době obrovského pokroku ve farmakoterapii je nezbytné výběr léků pečlivě zvažovat. Na jedné straně totiž hrozí polypragmázie se známými důsledky, včetně špatné compliance diabetika (vysoký počet tablet či vysoká finanční spoluúčast), na druhé straně je třeba vycházet z doložených údajů moderní medicíny a poskytnout pacientovi léčbu v souladu se současnými znalostmi. V současné době je možné tyto problémy řešit i využitím fixní kombinace jednotlivých účinných léků v jedné tabletě. Rovněž je možno využít komplexního efektu některých léků na více složek metabolického syndromu.

Antiagregační léčba

Pacienti s DM2T s rizikem KV příhod. Podává se obvykle acetylosalicylová kyselina v dávkách od 30 do 250 mg denně.

Léčba hypertenze

Monoterapie je úspěšná pouze u 14 % léčených diabetiků, u 40 % diabetiků je nezbytné využít dvojkombinaci léků a skoro 50 % diabetiků vyžaduje léčbu třemi a více druhy antihypertenziv.

Při výběru antihypertenziva je nutné vzít v úvahu jeho příznivý efekt v prevenci, případně léčbě cévních komplikací diabetu a také jeho metabolické účinky. Optimální léky pro léčbu diabetiků jsou ACEI a AT1 blokátory. Výhodné jsou fixní kombinace s kalciovými blokátory i diuretiky, které snižují počet podávaných tablet. U moxonidinu je výhodný určitý efekt na snížení hmotnosti.

V oblasti hypertenze jsou fixními kombinacemi například sartany s diuretikem, ACEI s diuretikem, BKK s ACEI, kombinace diuretik. Často má celkově příznivý metabolický efekt kombinace metabolicky neutrálního a metabolicky pozitivního léku

(např. ACEI s BKK).

Antihypertenziva mohou mít i metabolické efekty na glykémii: Ve studii TRAVEND nedošlo při léčbě kombinací verapamilu s trandolaprilem oproti kombinaci enalaprilu s hydrochlorothiazidem ke zhoršení glykovaného hemoglobinu.

Léčba dyslipidémie a metabolického syndromu

Nedávno provedená studie Field ukázala u diabetiků dokonce preventivní význam podání fibrátů u diabetické retinopatie. Studie se statiny jsou však v poslední době průkaznější, přestože cholesterol není u pacientů s diabetem zvýšen, je vystupňována jeho syntéza a tento fenomén je statiny snadno ovlivnitelný. Např. studie CARDS ukázala zcela zásadní efekt léčby statiny na mortalitu diabetiků. Cílové hodnoty pro léčbu dyslipidémie u diabetu jsou dnes přísnější a je třeba se statinem často kombinovat fibrát či ezetimib. Zde lze s výhodou užít fixní kombinace.

Antidiabetika

Jak vyplývá z nového algoritmu léčby PAD, nasazujeme běžně až trojkombinace antidiabetik. Lze znovu využít fixní kombinace. Inzulinové senzitivizéry obvykle mají navíc pozitivní efekt na krevní tlak. Dyslipidémii zlepšuje vildagliptin ze skupiny DPP-4 a pioglitazon. Dyslipidémii obvykle zhoršuje rosiglitazon.

Antiobezika

Zlepšují kompenzaci diabetu, snižují krevní tlak a zlepšují dyslipidémii.

Diabetikovi tedy reálně „hrozí“ podávání 3-4 antihypertenziv, 3 antidiabetik, 2-3 hypolipidemik, 1 antiobesika a 1 antiagregancia. Častá je potřeba podání antidepresiv či některého moderního farmaka na diabetickou neuropatii. Přestože předpokládáme, že bude léčen moderními 24 hodinovými variantami farmak, může to být až 14 tablet denně (Svačina, 2007).

3. Závěr

DM1T je onemocnění, jehož projevy jsou důsledkem absolutního nedostatku inzulínu. Cílem léčby je zajistit nemocnému dobrou kvalitu života a zejména zabránit vzniku a rozvoji dlouhodobých cévních komplikací. Metodou volby je podávání inzulínu v intenzifikovaném inzulínovém režimu. V léčbě používáme humánní inzulíny či inzulínová analogá. technicky je aplikace inzulínu zajištěna formou opakovaných injekcí, obvykle pomocí inzulínového pera nebo inzulínové pumpy. podmínkou úspěšné intenzifikované léčby inzulínem je samostatná kontrola glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu nemocným tak, aby byly sladěny s jeho aktuální glykemií, příjmem potravy a fyzickou aktivitou. Nedílnou součástí léčby je snaha o normalizaci dalších rizik, zejména léčba krevního tlaku a dyslipidémie, a pravidelný screening dlouhodobých cévních komplikací.

DM2T je onemocnění, jehož projevy jsou důsledkem relativního nedostatku inzulínu. Cílem léčby DM2T je dosažení uspokojivé metabolické kompenzace a prevence rozvoje orgánových komplikací. Prvním krokem zůstávají režimová opatření a edukace, ihned poté je doporučen metformin. Při jeho nedostatečném účinku se nabízejí tři alternativy: sulfonylurea (levná, účinná, lety prověřená, nebezpečí hypoglykémie), inzulín v jedné dávce na noc (spolehlivý, dobře tolerovaný, s největším terapeutickým potenciálem, při použití dlouhodobě účinných analog velmi bezpečný, skrze svůj intenzivní účinek zvyšuje hmotnost) a glitazony (účinné, nákladnější a s nebezpečím kardiálního selhání, retence tekutin, popřípadě vzestupem hmotnosti). Současná nabídka PAD je široká a umožňuje četné kombinace léčiv a tím dosažení vysoké míry individualizace terapie našich pacientů. Novodobým a nadějným trendem v léčbě DM2T jsou analogá GLP-1 a inhibitory DPP-4, které v kombinaci s PAD slibují ještě lepší terapeutické výsledky.

4. Abstrakt

DM je metabolická porucha charakterizovaná hyperglykemií při absolutním nedostatku endogenního inzulínu (**DM1T**), nebo při jeho relativním nedostatku (**DM2T**).

DM1T je projevem destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu většinou na autoimunitním podkladě. Chybění inzulínu vede k poruše využití glukózy a zvýšenému katabolismu tuků a bílkovin. Důsledkem je hyperglykémie, glykosurie, polyurie, žízeň případně až ketoacidotické kóma.

DM2T jehož prevalence trvale narůstá, představuje významný lékařský, sociální a ekonomický problém. DM2T vzniká v důsledku inzulínové rezistence a později i vlivem nedostatečné sekrece inzulínu po jídle. K inzulínové rezistenci dochází nejčastěji v souvislosti s obezitou. V průběhu onemocnění se postupně prohlubuje defekt v sekreci inzulínu a dochází k rozvoji mikro- a makrovaskulárních komplikací, které jsou nejčastější příčinou úmrtí těchto nemocných.

Léčba diabetu je činností velmi složitou, komplexní, která musí být postavena na souběžné intenzivní terapii a prevenci. Na spolupráci s pacientem, na edukaci, na individuálním nastavení léčby a terapeutických cílů. Patříme jen k málo stáům, kde existuje samostatný obor diabetologie.

Cílem léčby je zajistit nemocnému dobrou kvalitu života a zejména zabránit vzniku a rozvoji dlouhodobých komplikací.

Léčba DM1T: Po stanovení diagnózy se ihned zahajuje substituční léčba inzulínem.

V poslední době se rozšiřuje se užití inzulínových analog. Podmínkou úspěšné intenzifikované léčby inzulínem je samostatná kontrola glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu nemocným tak, aby byly sladěny s jeho aktuální glykemií, příjmem potravy a fyzickou aktivitou. Nedílnou součástí léčby je snaha o normalizaci dalších rizik, zejména léčba krevního tlaku a dyslipidemie, a pravidelný screening dlouhodobých cévních komplikací.

Léčba DM2T: Dietní a pohybová léčba, perorální antidiabetika (PAD).

PAD lze dělit na: biguanidy, glitazony, deriváty sulfonylurey, glinidy, inkretinová analoga a mimetika (nová skupiny léčiv s komplexnějším účinkem), inhibitory α -glukosidáz.

Žádné z dosud běžně užívaných PAD ani léčba inzulínem účinně nebrání progresi selhání B-buněk a prohlubování glukoregulační poruchy v průběhu nemoci, stejně tak nemá specifické vlastnosti, které by bránily rozvoji cévních komplikací. Vývoj nových, účinných a bezpečných farmak je proto nanejvýš žádoucí.

DM is metabolic disorder characterized with hyperglycaemia at absolute shortage of endogenous insulin (**DM1T**), or at its relative shortage (**DM2T**).

DM1T is a symptom of B-cell destruction in islets of pancreas Langerhans that occurs mostly on autoimmune basis. Lack of insulin results in disorder of glucose use and in increased catabolism of fat and proteins. The result of this disorder is hyperglycaemia, glycosuria, polyuria, thirst, eventually ketoacidotic coma.

DM2T which prevalence is continuously increasing represents significant medical, social and economic problem. DM2T develops due to insulin resistance and later due to insufficient insulin secretion after each meal. Insulin resistance mostly develops in connection with obesity. In the course of disorder the defect of insulin secretion gradually worsens and micro and macro vascular complications develops that are the most frequent cause of death of patient suffering from the disorder.

Diabetes treatment is of complicated and complex nature that has to be based on simultaneous intensive therapy, prevention, collaboration with patient, education, individual adjustment of treatment and therapeutic goals. The Czech Republic belongs to a few countries where diabetology as an independent branch of medicine exists.

The goal of treatment is to ensure good quality of life to a patient and to prevent development of long-term complications.

DM1T treatment: After diagnosis is assessed substitution treatment with insulin is immediately commenced. Use of insulin analogs has been spreading recently. Individual check of glycaemia and continuous adjustment of insulin doses according to actual glycaemia, food intake and physical activity is condition of successful intensified treatment with insulin. Inevitable part of the treatment is the effort to normalize other risks, namely treatment of increased blood pressure, dyslipidemia and regular screening of long-term blood vessels complications.

DM2T treatment: Diet and movement treatment, peroral anti-diabetic drugs (PAD). PAD can be divided to: biguanides, glitazones, sulfonylurea derivates, glinids, incretin analogs and mimetics (brand new group of medicines with complex effect), α -glucosidase inhibitors.

None of PAD having been commonly used up to now nor insulin treatment do not efficiently prevent progression of B-cells failure and worsening of glucoregulating disorder during the course of disease and also do not have any specific properties preventing development of blood vessel complications. Development of new, efficient and save drugs is of top

importance.

Literatura

Bartoš V., Bouček P., Táborský P., Teplan V.: Standardy České diabetologické společnosti. Standardy péče při diabetické nefropatii. 2007. Doporučení české diabetologické společnosti a České nefrologické společnosti.

Češka R.: Metabolický syndrom, dyslipidemie a kardiovaskulární onemocnění. Zdravotnické noviny 2006, 18 (Lékařské listy 18, 20.10.2006), s. 5-8

Divišová M., Rejfková E.: Správnou edukací k dobré kompenzaci. Edukační seminář pro diabetologické sestry 2007, 5. 10. 2007, prezentace, HUM-2007-68/CZ

Doležal T.: Léčba hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu. 2007. Konsensus EASD, Farmakoterapie. Farmakoterapeutické postupy. s. 83-86

Edelsberger T.: Slovníček pro diabetiky. 2007, Eli Lilly ČR, s.r.o., HUM-2007-93/CZ

Honka M., Kvapil M., Olšovský J., Pelikánová T., Rušavý Z.: Presympóziium, Inkretiny-nejnovější přístup v perorální léčbě diabetu 2. typu. 2007, 43. diabetologické dny Luhačovice, 18. dubna 2007, Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl. Affiliate of Merck & Co., Inc., NJ, USA

Hollay E., Perušičová J.: Perorální antidiabetika. Zdravotnické noviny 2007, 1 (Lékařské listy 1, 15.1.2007), s. 17-18

Inzucchi SE., McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. 2008, Circulation. 2008 Jan 29;117(4):574-84. Review. PMID: 18227398 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Jirkovská A. et al: Jak (si) léčit a kontrolovat diabetes – Manuál pro edukaci diabetiků. 2003 Měníme diabetes, Diabetes a Vy stručný průvodce, Novo Nordisk, s.r.o.

Karasik A., Aschner P., Katzeff H., Davies MJ., Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. 2008, Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):489-96. Review. PMID: 18182122 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Klener Pavel et al.: Vnitřní lékařství. 2001, 2. doplněné vydání, Galén 2001, s.725-743

Kvapil M.: Význam selfmonitoringu pro léčbu diabetu 2. typu. Zdravotnické noviny 2006, 7 (Lékařské listy 7,7.4. 2006), s. 3-4

Kvapil M.: Diabetologie, diabetologové a diabetici – stále ještě na prahu nového milénia?. Zdravotnické noviny 2007, 4 (Lékařské listy 4, 26.2. 2007), s. 3-4

Kvapil M.: Perorální antidiabetika v prevenci a léčbě diabetes mellitus. Medicína po promoci, 2007,2, 8, s. 15-22

Kvapil M.: Doporučení k terapii inzulínovými analogy. 2008, 1, čas. Diabetologie

- Kučera Z.: Inkretinový systém. 2007, 9. Časopis českých lékárníků, 2007,9, s. 18
- Lebl J., Průhová Š., Šumník Z. a kol.: Abeceda diabetu, 2008, 3. přepracované vydání, MAXDORF s.r.o.
- Farghali H., Lincová D. et al.: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén 2002,2005, ISBN 80-7262-168-8 (Galén), ISBN 80-246-0538-4 (Karolinum), s. 348-361
- Olšovský J.: Terapie diabetické neuropatie. Interní medicína pro praxi. 2006, 11, s.476-477
- Pelikánová M.: Léčba perorálními antidiabetiky. Practicus. 2006, 3, s.93-96
- Pelikánová T.: Léčba pacientů s diabetem 1. typu. Medicína po promoci. 2007, 2, (8), s. 5-14 (a)
- Pelikánová T.: Inzulín v léčbě diabetu 2. typu. Mimořádní příloha Postgraduální medicíny. 2007, s. 13-20. (b)
- Perušičová J.: Analoga inzulínu. Interní medicína pro praxi. 2006, 4, s.185-189 (a)
- Perušičová J.: Desatera léčby perorálními antidiabetiky. 2006, 2. rozšířené a přepracované vydání, Triton 2006. (b)
- Perušičová J. et al: Diabetes mellitus 1. typu. 2007, GEUM 2007, ISBN 978-80-86256-49-8. (a)
- Perušičová J.: Nové léky pro diabetiky 2. typu do klinické praxe?. Zdravotnické noviny 2007, 4 (Lékařské listy 4, 26. 2. 2007), s. 18-20. (b)
- Piňhová P.: Léčba perorálními antidiabetiky, Interní medicína pro praxi. 2006, 4, s. 190-196
- Rosolová H.: Metabolický syndrom-horké téma. Zdravotnické noviny 2006, 18 (Lékařské listy 18, 20. 10. 2006), s. 3-4
- Rybka J., Adamíková A., Langová D. et al: Diabetologie pro sestry. 2006, Grada Publishing a.s.
- Rybka J.: Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy. 2007, Grada Publishing a.s.
- Rybka J., Souček M., Svačina Š., Šmahelová A.: Abstrakta. Léčba diabetika v praxi III., 2007, Od hypertenze, dyslipidemie a hyperglykemie ke snížení výskytu komplikací, JS Partner s.r.o., 978-80-87036-11-2.
- Solař S.: Systém léčby diabetu mellitu. Zdravotnické listy 2006, 7 (Lékařské listy 7, 7. 4. 2006), s. 6-9 (a).

Solař S.: Léčba perorálními antidiabetiky. Zdravotnické noviny 2006, 7 (Lékařské listy 7, 7. 4. 2006), s. 10-12

Svačina Š.: Obézní diabetik. Zdravotnické noviny 2006, 7 (Lékařské listy 7, 7. 4. 2006), s. 27-29

Szabó M., Pelíšková P., Kvapil M., Radovanský J., et al: Význam pohybové aktivity v léčbě diabetu mellitu. Zdravotnické noviny 2007, 4 (Lékařské listy 4, 26. 2. 2007), s. 24-25

Štechová K., Koloušková S.: Diabetes mellitus v dětství. Zdravotnické noviny 2006, 7 (Lékařské listy 7, 7. 4. 2006), s. 14-16

Žďárská D., Kvapil M.: Diabetická retinopatie-problém stále aktuální. Zdravotnické noviny 2006, 7 (Lékařské listy 7, 7.4. 2006), s. 17-18

Další zdroje:

První inhalační inzulin je na světě. Zdravotnické noviny 2006, 4 (Lékařské listy 4, 24.2. 2006), s. 32

Medical Tribune 2007, 3, č. 17, Spory kolem rosiglitazonu, s. A6.

Medical Tribune 2007, 3, č. 19, Inkretiny, s.A11. (a)

Pharmindex Breviř 2007, Diabetologie/Obezitologie, Medical Tribune.

Pomocník diabetologa 2006, Informační katalog, ISBN 80-86256-47-2, GEUM 2006

Křehká rovnováha, Poznáváme inkretiny, regulaci glukózy a patofyziologii diabetu typu 2. 2007, Copyright Merck & CO.,INC., Whitehouse Station, NJ., U.S.A., 2007

Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu. 2007. Výbor České diabetologické společnosti ČLS JEP