

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd**

Trendy terapie diabetes mellitus 2. typu

(bakalářská práce)

Hradec Králové, 2008

Jana

Andrýsová

Děkuji především mému školiteli doc.RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc., mé poděkování patří také Prof.MUDr. Karlu Martiníkovi, DrSc. a doc.MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. za hodnotné rady a odbornou pomoc během vypracování této bakalářské práce.

Prohlašuji, že tato bakalářská 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.

Obsah

Seznam použitých zkratk	5
Souhrn	6
Summary	7
1 Diabetes mellitus	8
1.1 Základní fakta o diabetu	8
1.2 Klasifikace	9
1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu	10
1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu	11
1.2.3 Ostatní specifické typy diabetu	12
1.2.4 Gestační diabetes mellitus	13
1.2.5 Hraniční poruchy glukoregulace	14
1.3 Laboratorní vyšetření a diagnostika diabetu	15
1.3.1 Glykémie	15
1.3.2 Glykosurie	16
1.3.3 Glykovaný hemoglobin a glykované proteiny	16
1.3.4 C-peptid	16
2 Diabetes mellitus 2. typu	17
2.1 Patofyziologie	17
2.1.1 Fyziologie sekrece inzulínu	17
2.1.2 Patogeneze	17
2.1.2.1 Inzulínová rezistence	17
2.1.2.2 Sekrece inzulínu	18
2.1.2.3 Průběh onemocnění	18
2.2 Klinický obraz	19
2.3 Terapie	20
2.3.1 Nefarmakologická léčba	20
2.3.1.1 Diabetická dieta	21
2.3.1.2 Fyzická aktivita	23
2.3.2 Farmakologická léčba	25
2.3.2.1 Perorální antidiabetika a další antidiabetické látky	26
2.3.2.1.1 Deriváty sulfonylurey	27
2.3.2.1.2 Biguanidy	29
2.3.2.1.3 Inhibitory α -glukosidáz	31
2.3.2.1.4 Nesulfonylureová inzulínová sekretagoga	32
2.3.2.1.5 Glitazony	33
2.3.2.1.6 Glitazary	34
2.3.2.1.7 Agonisté GLP-1	35
2.3.2.1.8 Analoga amylinu	36
2.3.2.2 Antiobezitika	37
2.3.2.2.1 Sibutramin	37
2.3.2.2.2 Orlistat	37
2.3.2.2.3 Antagonisté endokanabinoidních receptorů CB1	37
2.3.2.3 Inzulín	38
2.3.2.3.1 Základní dělení inzulínů	38
2.3.2.3.2 Základní režimy pro léčbu inzulínem	38
2.3.2.3.3 Indikace	39
2.3.2.3.4 Inzulínová analoga	39

2.3.2.3.5 Inhalační léčba inzulinem	40
2.3.3 Edukace a selfmonitoring	41
2.3.3.1 Edukace.....	41
2.3.3.2 Selfmonitoring	41
Závěr	42
Seznam použité literatury	43

Seznam použitých zkratek

ADA	Americké diabetologické asociace
BMI	body mass index
CB1	endokanabinoidní receptor typu 1
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
DM	diabetes mellitus
DPP	dipeptidyl-peptidáza
GAD	gestační diabetes mellitus
GDM	glukagon-like peptid
GLP	dekarboxyláza kyseliny glutamové
GLP-1	glukagon-like peptid-1
GLUT	glukózový transportér
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
HLA	human leukocyte antigens
HPGH	hraničních poruch glukózové homeostázy
IAA	protilátky proti inzulinu a proinzulinu
ICA	protilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků
IDDM	inzulin dependentní diabetes mellitus
IFG	zvýšená glykémie na lačno (impaired fasting glukose)
IGT	porucha glukózové tolerance (impaired glucose tolerance)
ICHS	ischemická choroba srdeční
IR	inzulinová rezistence
LADA	latent autoimmune diabetes of adults
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
MODY	maturity-onset type diabetes of the young
NIDDM	non-inzulindependentní diabetes mellitus
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
PAI	inhibitor plazminového
PPAR	peroxisome proliferator activated receptors
SU	deriváty sulfonylurey
TK	krevní tlak
TZD	thiazolidindiony
VMK	volné mastné kyseliny

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění, které je charakterizováno hlavně inzulínovou rezistencí, sníženou sekrecí inzulínu a hyperglykemií.

Diabetes je často spojován s obezitou, hypertenzí a dyslipidemií. Je provázen poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.

Onemocnění se manifestuje nejčastěji v dospělosti po dosažení 40 let věku. Může roky probíhat bez povšimnutí, protože symptomy nemusí být patrné. Nicméně, nerozpoznaný diabetes 2. typu může vyústit v dlouhodobé komplikace jako jsou nefropatie, cévní onemocnění, retinopatie, neuropatie.

Cíle léčby diabetických pacientů směřují k minimalizaci rizika dlouhodobých komplikací pomocí kontroly glykémie, krevního tlaku a lipidů.

Diabetes je zpočátku léčen dietou, fyzickou aktivitou a úbytkem na váze zvláště u obézních pacientů. Pokud je to nutné, dalším obvyklým krokem je léčba perorálními antidiabetiky. Nejběžněji používané jsou deriváty sulfonylurey, biguanidy, thiazolidindiony, inhibitory α -glukosidáz, meglitinidy. Pokud dojde k selhání antidiabetik je nezbytná léčba inzulínem, obvykle spolu s perorálními antidiabetiky.

Summary

Diabetes mellitus type 2 is a metabolic disorder that is primarily characterized by insulin resistance, reduced insulin secretion and hyperglycemia.

Diabetes is often associated with obesity, hypertension and dyslipidemia. It is accompanied by disorder of sugar, fat and protein.

Disorder is most often demonstrated in adults over age 40. Diabetes may go unnoticed for years because symptoms can be very mild. However, long-term complications can result from unnoticed type 2 diabetes, including nephropathy, vascular disease, retinopathy, neuropathy.

Treatment goals for diabetic patients are related to control of blood glucose, blood pressure and lipids to minimize the risk of long-term consequences.

Diabetes is initially treated by adjustments in diet and exercise, and by weight loss, most especially in obese patients. The usual next step, if necessary, is treatment with oral antidiabetic drugs. The most commonly used are the Sulfonylurea group, Biguanides, Thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, Meglitinides. If antidiabetic drugs fail, insulin therapy may be necessary – usually in addition to oral medication therapy.

1 Diabetes mellitus

1.1 Základní fakta o diabetu

Diabetes mellitus (cukrovka neboli úplavice cukrová) je choroba, kterou lidé trpěli již ve starověku. (1)

Pojem diabetes, který má přímý vztah k polyurii, pochází od řeckého lékaře Aretaia z Kappadokie, který žil ve 2. století před naším letopočtem. Sladká chuť diabetické moči byla již známa indickým lékařům v 5.-6. století našeho letopočtu. (2)

Až objevy dvacátého století umožnily rychlý rozvoj etiopatogenetických poznatku, které byly následně využity v diagnostice i léčbě diabetu. (1)

Diabetes mellitus je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykémie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulinu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. (3)

V průběhu choroby se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které jsou pro diabetes specifické (mikrovaskulární: retinopatie, nefropatie, neuropatie) nebo nespecifické (makrovaskulární: urychlená ateroskleróza). (4)

1.2 Klasifikace

V současné době s ohledy na nové poznatky v etiopatogenezi choroby je platná klasifikace diabetu podle Americké diabetologické asociace (ADA 1997). (4)

Diabetes mellitus

- 1) Diabetes mellitus 1. typu
 - a) imunitně podmíněný
 - b) idiopatický
 - 2) Diabetes mellitus 2. typu
 - 3) Ostatní specifické typy diabetu
 - a) genetický defekt funkce B-buněk
 - b) genetické defekty účinku inzulínu
 - c) onemocnění exokrinního pankreatu
 - d) endokrinopatie
 - e) chemicky a léky indukovaný diabetes
 - f) infekce
 - g) neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu
 - h) genetické syndromy asociované s diabetem
 - 4) Gestační diabetes mellitus
- Hraniční poruchy glukoregulace (poruchy glukózové homeostázy)
- 1) Zvýšená glykémie na lačno
 - 2) Porucha glukózové tolerance

1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DM 1. typu) se vyznačuje úplným zničením B-buněk ostrůvků a velmi sníženou nebo častěji nulovou sekrecí inzulínu. Synonymem pro diabetes 1. typu je inzulindependentní diabetes mellitus, vzácně též juvenilní diabetes mellitus. (2)

Vyznačuje se celoživotní závislostí na exogenním podávání inzulínu. Podle příčiny rozlišujeme typ imunitně podmíněný a idiopatický. (3)

Imunitně podmíněný diabetes je nejčastější formou DM 1. typu v naší populaci. Ke zničení B-buněk dochází na podkladě autoimunitního procesu, který probíhá u geneticky predisponovaných osob. Těsné asociace byly prokázány k antigenům HLA-DR/DQ. Pro autoimunitní původ choroby svědčí přítomnost cirkulujících protilátek proti řadě autoantigenů, například proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (izoforma GAD65), proti inzulínu a proinzulínu (IAA), proti buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA) či proti izoformám tyrozinové fosfatázy (IA-2 a IA-2 β). Tyto protilátky nacházíme u 85 -90 % nemocných s DM 1. typu a jsou průkazné již v preklinickém stádiu choroby. Spouštěcím mechanismem, který navodí autoimunitní proces, je pravděpodobně virová infekce či styk s jiným exogenním nebo endogenním agens. Pokračující inzulitida vede postupně k úplné destrukci B-buněk a zániku sekrece inzulínu. (3)

Klinický obraz onemocnění závisí na agresivitě autoimunitního procesu. Velmi rychlý bývá zánik B-buněk v dětství a dospívání, kdy se diabetes manifestuje klasickými příznaky, často velmi akutně rozvojem ketoacidózy. Destrukce však může probíhat pomalu a teprve po čase vyústit v úplnou závislost na inzulínu. Zbytková sekrece inzulínu pak až několik let brání rozvoji ketoacidózy. Tento průběh je typický pro manifestaci DM 1. typu v dospělosti a onemocnění je někdy označováno termínem LADA (latent autoimmune diabetes of adults). Klinicky se nemocní jeví jako diabetici 2. typu a zpočátku odpovídají na léčbu dietou. Pomalu probíhající DM 1. typu tvoří asi 15 % onemocnění, která se manifestovala v dospělosti a která byla zpočátku klasifikována jako DM 2. typu. (3)

DM 1. typu je často sdružen s jinými autoimunitami, na které je třeba včas pomýšlet, jako jsou Hashimotova tyreoiditida, perniciozní anémie, celiakie a Addisonova choroba. (6)

Idiopatický DM 1. typu je onemocnění popsané v africké a asijské populaci. Jeho etiologie není známa. Klinicky jsou nemocní absolutně závislí na přívodu exogenního inzulínu, mají sklon ke ketoacidóze, nejsou však prokazatelné známky autoimunity ani vazba na HLA. (3)

Základem terapie diabetes mellitus 1. typu jsou substituční terapie inzulínem a diabetická dieta. (2)

1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) je důsledkem širokého komplexu příčin, ve kterých mají dominantní úlohu zhoršení první fáze inzulínové sekrece a rezistence na inzulín. Synonymum pro diabetes 2. typu je non-inzulín-dependentní diabetes mellitus (NIDDM). (2)

Nemocní nejsou životně závislí na podávání exogenního inzulínu, ačkoli občas vyžadují inzulín k udržení uspokojivé kompenzace cukrovky. Na rozdíl od nemocných s DM 1. typu nemají sklon ke ketoacidóze. Onemocnění se manifestuje nejčastěji v dospělosti, obvykle po dosažení 40 let věku. Začátek bývá pozvolný, bez přítomnosti klasických příznaků cukrovky a záchyt je proto často náhodný. Pro DM 2. typu je typický familiární výskyt. V 60-90 % je spojen s nadváhou. Uvedené klinické charakteristiky nemusí být vždy naplněny - kritériem pro diagnózu je pouze hyperglykémie bez životní závislosti na přívodu exogenního inzulínu. (6)

V etiopatogenezi onemocnění se uplatňuje inzulínová rezistence spolu s poruchou sekrece inzulínu, k níž dochází jiným mechanismem, než je autoimunita. Proces pravděpodobně nevede k úplné ztrátě B-buněk. Předpokladem pro klinickou manifestaci choroby je přítomnost obou odchylek. Na vzniku choroby se podílí genetická predispozice a řada exogenních faktorů, jako je obezita (nadměrný příjem kalorií, nevhodné složení potravy), stres, malá fyzická aktivita a kouření. DM 2. typu spolu s poruchou glukózové homeostázy, esenciální hypertenzí, dyslipoproteinémií (hypertriacylglycerolémie, snížení HDL cholesterolu, vzestup postprandiální lipémie a vyšší hladiny malých denzních LDL), hyperurikémií a centrální obezitou řadíme k syndromu inzulínové rezistence, který zvyšuje riziko aterosklerózy a tvoří metabolické pozadí těchto klinických jednotek. U části nemocných dochází po letech k selhání léčby perorálními antidiabetiky (sekundární selhání PAD) a ke korekci hyperglykémie je nutné zahájit léčbu inzulínem. V těchto případech užíváme termínu DM 2. typu léčený inzulínem. (3)

1.2.3 Ostatní specifické typy diabetu

Podle nové etiologické klasifikace DM je název „ostatní specifické typy diabetu“ náhradou za termín „sekundární diabetes“. (3)

Do skupiny DM podmíněných **genetickým defektem funkce B-buněk** byl zařazen typ MODY (maturity-onset type diabetes of the young). (6)

Pojem MODY byl definován jako trvalá hyperglykémie diagnostikovaná před 25. rokem věku, která může být léčena bez inzulínu déle než dva roky. Dnes pojem MODY obvykle vymezujeme jako diabetes mellitus s časným začátkem a autosomálně dominantním typem dědičnosti. MODY obecně představuje formu diabetu, který není životně závislý na inzulínu, může být léčen bez inzulínu déle než pět let od stanovení diagnózy nebo je při inzulínové léčbě zachována významná sekrece C-peptidu jako ukazatele endogenní inzulínové sekrece. (14)

Rozlišujeme šest podtypů MODY. Jednotlivé podtypy mají svoji specifickou klinickou a patofyziologickou charakteristiku a liší se svými projevy i celkovou prognózou onemocnění. Přes svoji odlišnost mají jednotlivé podtypy MODY mnoho společného, a proto je lze klinicky rozdělit do dvou skupin:

a) Diabetes transkripčních faktorů - je především reprezentován MODY 3, ale zahrnuje i další typy MODY: MODY 1, MODY 4, MODY 5 a MODY 6. Pacienti s diabetem transkripčních faktorů mají při narození normální glukózovou toleranci, ale postupně dochází k rychlé progresi ve zhoršování funkce B-buněk. To vede ke vzniku diabetes mellitus a nutnosti léčby často se zapojením inzulínu nebo PAD. Riziko diabetických komplikací je velké. (14)

b) Glukokinázový diabetes - tvořen pouze skupinou MODY 2, je naproti tomu typický mírnou hyperglykémií s minimální progresí během života. Mechanismem vzniku hyperglykémie je porušení senzoru B-buněk pro glukózu, které pak zahajují sekreci inzulínu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. (14)

Genetický defekt účinku inzulínu zahrnuje například defekt inzulínových receptorů (typ A inzulínové rezistence) a celou řadu dalších defektů, které však nejsou kvantitativně významné. (3)

Z chorob pankreatu bývá příčinou diabetu chronická pankreatitida, pankreatektomie, karcinom pankreatu, pokročilá hemochromatóza či cystická fibróza pankreatu. (3)

Mezi **endokrinopatie** vedoucí k diabetu patří Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hyperaldosteronismus a glukagonom. (3)

Nejdůležitějšími **farmaky**, která mohou zhoršovat glukózovou toleranci, jsou steroidy, některá antihypertenziva a psychofarmaka či diazoxid. (3)

1.2.4 Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (GDM) je definován jako porucha tolerance sacharidů různého stupně, která je poprvé diagnostikována v těhotenství a po porodu mizí. Vyskytuje se přibližně u 2-6 % populace gravidních, výskyt kolísá v různých geografických regionech a rovněž jsou rozdíly mezi různými etnickými skupinami i rasami. Ženy s gestačním diabetem jsou považovány za »rizikově těhotné«, i přes dobrou diabetologickou i porodnickou péči. (10)

Nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik gestačního diabetu jsou obezita, výskyt diabetu v rodině (zejména 2. typu), diabetes v předchozím těhotenství, diabetes či porucha glukózové tolerance spojená s podáváním antikoncepce, porod velkého plodu nad 4000 g, porod mrtvého plodu, glykosurie na počátku těhotenství, rizikové etnické skupiny. (10)

Ženy s rizikovými faktory by měly v těhotenství být vyšetřeny na možnou přítomnost GDM. Avšak přibližně u 30 % žen, u kterých je gestační diabetes diagnostikován, nenalezneme ani jedno z výše uvedených rizik. (10)

Typy gestačního diabetu mají pravděpodobně velkou heterogenitu fenotypickou i genotypickou. Z hlediska klinického obrazu připomíná GDM spíše diabetes 2. typu. V některých studiích však byla nalezena mezi gestačními diabetičkami vyšší incidence HLA antigenu DR3 a DR4, také u GDM s vyššími hladinami glykémie nalačno byly zachyceny vyšší hladiny protilátek proti ostrůvkům (ICA). Tyto nálezy by mohly svědčit pro předpoklad, že GDM může být první manifestací velmi pomalu probíhajícího diabetu 1. typu. Také přítomnost protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD) u některých pacientek s gestačním diabetem svědčí pro teorii první manifestace DM 1. typu v graviditě, který se může plně rozvinout řádově i roky či desetiletí po těhotenství s diabetem. (10)

Doba nejčastější diagnózy GDM spadá do konce druhého trimestru gravidity mezi 24.-28. týden těhotenství. Po diagnóze gestačního diabetu je prvním opatřením úprava stravy, doporučení diety. (10)

Dalším významným opatřením pro těhotné s GDM je tělesná aktivita, která snižuje inzulinovou rezistenci. V graviditě je však třeba doporučit pouze velmi mírné aerobní cvičení. Pokud při úpravě diety a tělesném cvičení nedochází k metabolickému zlepšení glykemií, je třeba zahájit podávání inzulínu. (10)

Pokud přetrvávají zvýšené hladiny glykemií i po porodu, je nutná reklasifikace diabetu. (5)

Diabetes a těhotenství

Speciální problematikou je těhotenství u diabetiček. Pacientky s DM 2. typu, které se léčí dietou či perorálními antidiabetiky, je vždy nutno převést na léčbu inzulínem po celou dobu těhotenství. (17)

1.2.5 Hraniční poruchy glukoregulace

Hraniční poruchy glukoregulace (poruchy glukózové homeostázy) tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem. Patří sem zvýšená glykémie na lačno (IFG - impaired fasting glucose) pro hodnoty glykémie ve venózní plazmě 6,1-6,9 mmol/l a porucha glukózové tolerance (IGT - impaired glucose tolerance), definovaná glykemií ve 120. min oGTT v rozmezí 7,8-11,1 mmol/l. Nejsou klinickými jednotkami, ale jen hraničními stavy zvyšujícími riziko vzniku kteréhokoli výše uvedeného typu diabetu a riziko kardiovaskulárních onemocnění. (6)

1.3 Laboratorní vyšetření a diagnostika diabetu

Společným nálezem všech typů diabetu je chronická hyperglykémie, a proto jsou zvýšené hladiny krevního cukru základním laboratorním vyšetřením pro stanovení diagnózy diabetu. (5)

Diagnózu diabetu nelze stanovit na základě hladin glykovaného hemoglobinu, glykosurie či glykémie naměřené pomocí glukometru. Diagnóza diabetu musí být potvrzena nejméně 2x v různých dnech. (3)

K hodnocení stavu kompenzace diabetu se využívají glykémie nalačno a postprandiálně, glykemické profily a parametry střední a dlouhodobé kompenzace (fruktosami a glykovaný hemoglobin). (20)

1.3.1 Glykémie

Diagnózu diabetu a hraničních poruch glukózové homeostázy (HPGH) stanovujeme na základě glykémie ve venózní plazmě, kterou měříme klasickou biochemickou metodou (enzymová nebo o-toluidinová metoda). (3)

Rozeznává se:

- glykémie nalačno (nejméně 8 hodin od příjmu potravy)
 - náhodná glykémie (kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy)
 - glykémie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu se 75 g glukózy
- Diabetes mellitus může být diagnostikován třemi různými způsoby:
- přítomnost klasických příznaků cukrovky + náhodná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l
 - glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l
 - glykémie ve 120. minutě oGTT $\geq 11,1$ mmol/l (17)

V případě hraničních hodnot je nutné provést orální glukózový toleranční test (oGTT). (2)

Provedení oGTT

Pacient před vyšetřením jí 3 dny stravu bohatou na sacharidy (125-150 g sacharidů na den). Před odběrem lační 10-14 hodin. Krev se odebere na lačno a poté nemocný vypije 75 g glukózy ve 300 ml vody během 5 až 10 minut. Pacient během vyšetření nesmí jíst, pít, kouřit a musí se vyvarovat velké fyzické námaze. Další vzorek krve se odebere ve 120. minutě. V odebraných vzorcích krve se stanoví hladina glukózy. (2, 8)

Normální hodnoty

Normální glykémie nalačno jsou $< 5,6$ mmol/l. Normální glukózová tolerance znamená glykémii ve 120. minutě oGTT $< 7,8$ mmol/l při normální glykémii nalačno. Náhodná glykémie vyšší než 11,0 mmol/l v kapilární krvi u symptomatického jedince vede k diagnóze diabetu, kterou je třeba potvrdit nálezem glykémie nalačno vyšší než 6,9 mmol/l. Nejsou-li přítomny příznaky, provede se vyšetření glykémie nalačno za standardních podmínek. (17)

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

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

Glykémie mezi 5,6 a 6,9 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno) vyžaduje vyšetření pomocí oGTT. (17)

Při oGTT pro diagnózu DM svědčí nález glykémie za 2 hodiny vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l. (17)

Vyšetření glykémie při diagnostice diabetu je třeba jednou opakovat a vycházet ze dvou stanovení. (17)

1.3.2 Glykosurie

Prokázaný cukr v moči bývá často prvním nálezem suspektním pro onemocnění diabetem. Ale sama pozitivní glykosurie není dostačující pro stanovení diagnózy DM. (5)

1.3.3 Glykovaný hemoglobin a glykované proteiny

Glykace je neenzymatická, chemická, ireverzibilní reakce, kdy dochází k vazbě glukózy s volnou aminovou skupinou některých bílkovin. Stupeň glykace závisí na koncentraci glukózy v prostředí. Nejprve dojde k vytvoření labilního aldiminu (tzv. Schiffova báze), který pak přechází ve stabilní ketoamin. (5)

Seznam bílkovin lidského těla, které u diabetiků s hyperglykemií podléhají glykaci, a tím i následně změně svých vlastností, tvoří dlouhou řadu. Stanovení glykované formy hemoglobinu a sérových proteinu je využíváno jako parametru kontroly dlouhodobé kompenzace všech typů diabetu. Vzhledem k délce života erytrocytu nás % HbA_{1c} informuje o úrovni kompenzace (průměrných glykemií) za posledních 8-10 týdnů. (5)

Glykovaný hemoglobin (frakce HbA_{1c}) nebo glykované proteiny jsou u DM 2. typu vhodným ukazatelem úspěšnosti zahájení léčby PAD nebo inzulinem, korekce předepsané diety i spolupráce nemocného a jeho dodržování celého diabetického režimu. (5, 20)

1.3.4 C-peptid

K diferenciální diagnostice mezi 1. a 2. typem diabetu lze využít stanovení C-peptidu jako ukazatele endogenní sekrece inzulinu, pokud vzniknou nejasnosti v klinickém obrazu. Doporučuje se vyšetření za bazálních podmínek nalačno a po stimulaci obvykle standardní snídaní. U diabetiků 1. typu bývá již jeho bazální hodnota snížena někdy až k nule. U diabetiků 2. typu bývá jeho hodnota normální, ale při přítomné inzulinové rezistenci i zvýšená. S progresí diabetu 2. typu však hodnota C-peptidu klesá. (17)

2 Diabetes mellitus 2. typu

2.1 Patofyziologie

2.1.1 Fyziologie sekrece inzulinu

Ve zdravém organismu je inzulin uvolňován spolu s C-peptidem a malým množstvím proinzulinu do portálního řečiště v intervalech 5-15 minut (pulzní sekrece). Celková denní produkce inzulinu činí 20-40 j. Z toho asi 50 % tvoří bazální sekrece (průměrně 0,5-1 j/hodinu). Potřeba inzulinu je trvalá, tj. i v noci, kdy nemocný s diabetem nepřijímá potravu a kdy bazální sekrece inzulinu zajišťuje blokádu nadměrné jaterní produkce glukózy a normální hodnoty lačné glykémie. Bazální sekrece kolísá v souvislosti s rytmem kontraregulačních hormonů. Obvykle stoupá v časných ranních (od třetí až čtvrté hodiny) a pozdních odpoledních hodinách. Zbylých 50 % celkové denní potřeby inzulinu je uvolňováno při příjmu potravy (stimulovaná, prandiální sekrece) a hraje stěžejní roli v regulaci postprandiální glykémie. (4)

Obvykle rozlišujeme dvě fáze stimulované sekrece:

- časnou fázi, jež vrcholí za 3-5 minut, trvá asi 10 minut po i.v. podání glukózy a je důsledkem vyplavení inzulinu nastřádaného v granulích B-buněk,
- pozdní fázi, která odpovídá pozvolnému vzestupu sekrece nově syntetizovaného inzulinu a trvá po celou dobu přetrvávající hyperglykémie. (4)

Při p.o. příjmu potravy rozumíme časnou fázi sekrece interval prvních třiceti minut po jídle. (4)

2.1.2 Patogeneze

Přítomnost inzulinové rezistence je považována za jednu ze dvou základních etiopatogenetických poruch, které jsou podmínkou manifestace diabetu 2. typu. Druhou podmínkou je přítomnost defektu B-buněk, jehož následkem je snížená (snižující se) sekrece inzulinu. B-buňka není schopna secernovat dostatek inzulinu, který organismus potřebuje jako kompenzatorní reakci na sníženou citlivost periferních tkání k inzulinu. Oba přítomné defekty mají jednak bázi genetickou (vrozené poruchy), jednak bázi získanou (působením vnějšího prostředí). Vnější vyvolávající příčiny IR byly identifikovány především jako fyzická inaktivita, přejídání se a abdominální obezita. (7)

Chronicky zvýšené hladiny krevního cukru (glukotoxicita) a volných mastných kyselin (lipotoxicita) jsou vnější podmínky, které prohlubují jak IR v periferních tkáních, tak inzulinovou deficienci v B-buňkách. (7)

2.1.2.1 Inzulinová rezistence

Inzulinovou rezistencí (IR) rozumíme poruchu účinku inzulinu v cílové tkáni. Jde o stav, kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulinu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Klinicky ji chápeme jako IR v metabolismu glukózy, s defektní signalizací postihující větev PI 3-kinázy. Další účinky inzulinu, které jsou závislé na signalizaci vedoucí přes Ras komplex a MAP kinázu, nemusí být postiženy. Vlivem kompenzatorní hyperinzulinémie mohou být dokonce zvýšeny. (4)

Klasifikace IR - Porucha vedoucí k IR může být lokalizována kdekoli v kaskádě dějů, které zajišťují normální účinek inzulínu. Podkladem může být změna struktury a funkce inzulínového receptoru či defekt postreceptorových pochodů v cílových tkáních. (4)

Podle lokalizace defektu tak rozdělujeme IR na poruchy receptorové a poruchy postreceptorové, které jsou kvantitativně nesrovnatelně významnější. Prereceptorové poruchy nejsou IR v pravém slova smyslu, protože nepostihují cílovou tkáň, a termínem označujeme stav, kdy je snížený účinek inzulínu způsoben například přítomností abnormálního inzulínu v krvi, či protilátkami proti inzulínu nebo inzulínovému receptoru. (4)

2.1.2.2 Sekrece inzulínu

Porucha sekrece inzulínu u diabetu 2. typu je patrná v bazální i stimulované sekreci inzulínu, ačkoli zpočátku je překryta absolutní hyperinzulinémií, která je důsledkem IR. (4)

Bazální sekrece se s prohlubováním glukoregulační poruchy snižuje, je patrný vyšší podíl proinzulínu v plazmě a porucha pulzní sekrece. Defektní je i stimulovaná sekrece inzulínu. Postižena je sekreční odpověď na glukózu, zatímco odpověď na neglukózová sekretagoga je poměrně dlouho zachována. Mízi časná fáze sekrece a je patrná porucha dynamiky pozdní fáze sekrece, tzn. k vzestupu koncentrace inzulínu dochází opožděně a hyperinzulinémie dlouho přetrvává. V průběhu diabetu se hladina stimulovaného inzulínu snižuje, podobně jako hladina inzulínu na lačno. (4)

2.1.2.3 Průběh onemocnění

Stádia rozvoje a průběhu DM 2. typu se dají rozdělit na tři části. V preklinickém období (stádium I), kdy jsou nemocní normoglykemičtí, dochází k postupnému prohlubování IR a zvyšování hyperinzulinismu. Patrné jsou další projevy syndromu IR (dyslipoproteinémie, esenciální hypertenze, centrální obezita, hyperurikémie) a rozvíjejí se makrovaskulární komplikace. Hraniční porucha glukózové homeostázy (stádium II) a manifestní diabetes (stádium III) jsou projevem postupného prohlubování sekrečního defektu. (4)

2.2 Klinický obraz

Onemocnění je jedním z projevů syndromu inzulinové rezistence (metabolického syndromu), proto v klinickém obraze může dominovat přítomnost kardiovaskulárních komplikací, centrální obezita, esenciální hypertenze či dna a artropatie. DM 2. typu se manifestuje v kterémkoli věku, nejčastěji po dosažení 40 let. Příznaky cukrovky většinou nebývají typické a záchyt bývá často náhodný. Onemocnění může probíhat až 15 let latentně a zjistí se až při rozvoji vaskulárních komplikací. V ojedinělých případech, většinou u starších nemocných, kteří podcení obvykle několik týdnů trvající přítomnost příznaků probíhající cukrovky, se může manifestovat i hyperosmolárním kómatem. (4)

V době záchytu jsou u některých nemocných přítomny specifické mikroangiopatické komplikace (nefropatie 5 %, neuropatie 15 %, retinopatie 15 %), které svědčí o tom, že onemocnění probíhalo dlouho před klinickou manifestací. (4)

V průběhu onemocnění dochází u většiny nemocných k prohlubování stupně diabetické poruchy. Nemocní zpočátku léčení dietou přecházejí na léčbu PAD a posléze je u části nemocných (sekundární selhání PAD) nutné přistoupit k léčbě inzulinem. (4)

2.3 Terapie

Léčba hyperglykémie je u nemocného s diabetem 2. typu součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity a dalších projevů metabolického syndromu. Cílem je dosáhnout cílových hodnot glykemií jakýmkoli způsobem, ideálně při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a bez hmotnostních přírůstků (případně s hmotnostním úbytkem). (26)

Léčebný plán má být stanoven tak, aby se dosáhlo optimální kompenzace diabetu s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného. (26)

Léčebný plán zahrnuje:

- individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instrukcí
- doporučení změny životního stylu (fyzická aktivita, zákaz kouření)
- stanovení individuálních cílů
- edukace pacienta a je-li to možné i členů rodiny
- farmakologická léčba diabetu a dalších přidružených nemocí
- psychosociální péče (26)

2.3.1 Nefarmakologická léčba

Tvoří základ léčby diabetu 2. typu. Zahrnuje volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity. Energetický obsah stravy je zvolen s přihlédnutím k tělesné hmotnosti, věku a režimu diabetika. Stanoví se, zda postačuje dieta diabetická (s příslušným limitem sacharidů), či zda je vhodnější u obézních jedinců dieta redukční s ohledem na stupeň nadváhy. (26)

2.3.1.1 Diabetická dieta

Diabetická dieta patří mezi základní pilíře léčby cukrovky. Předpokladem efektivní dietní léčby je monitorování hmotnosti, glykemií a glykovaného hemoglobinu, krevních tuků a krevního tlaku a funkce ledvin. (5, 28)

Hlavním cílem diety je snížení inzulínové rezistence, ovlivnění postprandiální glykémie a normalizace krevního tlaku a poruch lipidového spektra. Základem diabetické diety je kalorická restrikce, která jednoznačně zlepšuje kompenzaci diabetu. (13)

Podarí-li se dosáhnout redukce tělesné hmotnosti, většina nemocných se obejde bez léčby antidiabetiky či inzulinem. Důsledně prováděná dieta umožní také tyto prostředky časem vysadit. (18)

Dieta v léčbě diabetu má dvojí charakter: terapeutický a preventivní. Charakter terapeutický, díky kterému je udržována látková výměna aktuálně v rovnováze, především je pak díky stanovené toleranci sacharidů určen takový jejich příjem, který nevede k zvýšení hladiny glykémie. Diabetická dieta je tak principiálním opatřením při dosažení normoglykémie. Preventivní aspekt diabetické diety má zabránit (či oddálit) vzniku diabetických komplikací, které jsou spojeny jednak s vysokými hladinami glykémie (diabetická nefropatie a retinopatie), jednak s vysokými hladinami cholesterolemie a triacylglycerolemie (předčasný rozvoj aterosklerózy a jejích orgánových důsledků: infarktu myokardu, mozkových cévních příhod a ischemické choroby dolních končetin). Z tohoto hlediska musí mít diabetická dieta nejen optimální dávku a složení sacharidů, ale také optimální dávku a složení tuků. Navíc je třeba zvolit správný energetický obsah diety, která má hradit energetický výdej u neobézního diabetika, kdežto přítomnost obezity má vést k volbě diety s nižším energetickým obsahem než je výdej. K tomu slouží diety redukční s obsahem 3300 kJ (800 kcal) a 4200 kJ (1000 kcal). Pak se však nedoporučuje podávání biguanidů. Dietní léčba diabetu jasně ukazuje dva cíle: aktuální léčbu, týkající se udržení přiměřených hladin glykémie a plazmatických lipidů, a současně prevenci nejzávažnějších dlouhodobých komplikací choroby. (5)

Základem diabetické diety je jistá restrikce v přívodu jednotlivých živin, především však sacharidů, ale také tuků a bílkovin. Dobře sestavená diabetická dieta je významným léčebným opatřením u všech typů cukrovky, u druhého typu spojeného s obezitou však opatřením zcela zásadním. (5)

K selhání dietní léčby dochází nejčastěji při nedostatečné dietní edukaci a při nedostatečné individualizaci diety. Příčinou selhání dietní léčby může být i chybění jasných cílů dietní léčby a jejich průběžné kontroly selfmonitoringem i nedostatečná pravidelná fyzická aktivita. (28)

Při diabetické dietě je doporučován vyšší podíl složených sacharidů na celkovém energetickém příjmu a vyšší obsah vlákniny, snížení příjmu tuků (jmenovitě nasycených) a určité omezení bílkovin. (4)

Sacharidy jsou souhrnným označením pro jednoduché (monosacharidy a disacharidy) a složené cukry. Mezi složené sacharidy patří především škroby a vláknina. Škroby představují zásobárnu pomalu se uvolňující glukózy. Jsou obsaženy v mouce a moučných výrobcích, bramborách, rýži. Vláknina potravy zahrnuje rostlinné zbytky (polysacharidy z buněčné stěny), které se neštěpí trávicími enzymy. K rozpustným součástem vlákniny patří pektiny, guar-gumy, slizy (mucigeny) a některé hemicelulózy. Jejich nejdůležitějším zdrojem jsou luštěniny a jablečný pektin. Celulóza, lignin a některé hemicelulózy představují nerozpustné součásti vlákniny a jsou obsaženy zejména v celozrnných moučných výrobcích a obilných otrubách. (4)

Podle současných dietních doporučení se zvyšuje podíl sacharidů na 50-60 % kalorického příjmu. Vyšší by měla být spotřeba složených sacharidů a vlákniny. Základem stravy jsou proto potraviny rostlinného původu (obiloviny, luštěniny, brambory, rýže), spolu s ovocem a zeleninou. (4)

Tuky jsou nejvydatnějším zdrojem energie. Jejich příjem by měl hradit maximálně 30 % energetické potřeby. Nasycené tuky by měly být nahrazeny mono- a polynenasycenými (rostlinné oleje, ryby) a příjem cholesterolu snížen pod 300 mg na den. Snížení satureovaných tuků a cholesterolu znamená v praxi omezení spotřeby sádla, másla, tučných mas a uzenin, tučných mléčných výrobků (šlehačka, plnotučné mléko, tučné sýry, smetanové jogurty) a vajec a jejich nahrazení rostlinnými oleji a ztuženými rostlinnými tuky, nízkotučnými mléčnými výrobky (jogurty, polotučné mléko, nízkotučné sýry), libovým masem, drůbeží a rybami. Uvedenými opatřeními dosáhneme i doporučovaného zvýšení podílu nenasycených tuků v dietě. (4)

Bílkoviny. Zdrojem bílkovin je maso, mléko a mléčné výrobky, vejce, luštěniny. Příjem bílkovin by podle současných doporučení měl být asi 1 g bílkovin/kg hmotnosti pro dospělé diabetiky s výjimkou osob v negativní dusíkové bilanci a těhotných žen, kdy je nutné příjem zvýšit, nebo u osob s diabetickou nefropatií, kde příjem bílkovin omezujeme. Poměr živočišných a rostlinných bílkovin by měl být asi 1:1. (4)

Alkohol se nemocným s diabetem nezakazuje. Přípustné množství je asi 60 g jednou až dvakrát za týden (60 g alkoholu odpovídá 0,15 l 40% destilátu, 0,4 l vína nebo 1,2-1,5 l piva). Alkohol na lačno může při současné léčbě inzulínem nebo PAD vyvolat hypoglykémii. (4)

Dia-výrobky. Speciální diabetické potraviny nejsou v dietě diabetiků nutné a nemohou být konzumovány v neomezeném množství. Výživové potřeby nemocných mohou být plně uspokojeny běžně dostupnými výrobky, které odpovídají zásadám racionální výživy. (4)

2.3.1.2 Fyzická aktivita

U diabetiků je přiměřená fyzická aktivita spolu s dietním opatřením základním kamenem v léčbě cukrovky. Pohyb zlepšuje citlivost svalové tkáně na inzulín a tím zlepšuje glukózový metabolismus a koriguje sníženou glukózovou toleranci. Pravidelný pohyb přispívá dále ke snížení nadbytečné hmotnosti a redukci tukové tkáně. Také mírná hypertenze je cvičením pozitivně ovlivněna (snížením hladin stresových hormonů, zvýšením hladiny endorfinu a testosteronu). Řada autorů popisuje pokles hladin triacylglycerolu, cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu jako následek pravidelného pohybu, tedy zlepšení těch rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, která zhoršují prognózu 2. typu diabetu. (5)

Po krátkodobém cvičení (45-50 minut) dojde ke snížení glykémie o 2,5-3 mmol/l. Dlouhodobé cvičení (1/2 roku) vede k výraznému snížení HbA_{1c} a hladin inzulínu. Některé studie ale poukazují na skutečnost, že po přerušení cvičebních režimů dochází opět ke zvýšení hladin inzulínu a zhoršení glukózové tolerance. Nicméně pravidelný pohyb zůstává nedílnou součástí nefarmakologické léčby diabetu a je důležité tuto léčbu nepodceňovat. Důsledná a opakovaná edukace nemocného a jeho motivace ke změně svých pohybových návyků často vede ke zlepšení glukózové tolerance a oddálení léčby PAD. (5)

Léčba pohybem u diabetiků 2. typu ale naráží na řadu úskalí, pokud je diabetikovi doporučován pohyb jako léčba. Pouze malá část těchto nemocných je v mladším nebo středním věku, bez dalších zdravotních potíží, kde pravidelné cvičení nepřináší žádná nebezpečí. Většinou jde o nemocné starší věkové kategorie, kteří bývají obézní, trpí kloubními degeneracemi a mají i manifestní kardiovaskulární onemocnění. Starší nemocní s dlouhodobou fyzickou neaktivitou jsou náchylnější k různým úrazům. Z diabetických komplikací je nutné myslet na nebezpečí poranění nohou při diabetické periferní neuropatii, která by mohla přispět k rozvoji diabetické nohy. (5)

Diabetici 2. typu jsou často nemocní s komplexním syndromem hypertenze, inzulínové rezistence a zvýšením rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (hyperlipidémie). Ve většině případů jde o obézní jedince s dlouhodobou sníženou fyzickou aktivitou. A právě u těchto nemocných s metabolickým syndromem, kde hlavním léčebným cílem je zlepšení citlivosti na inzulín, je cvičení (svalová práce) důležitou součástí léčebného opatření, které přispívá i k redukci hmotnosti a následně k zlepšení metabolického stavu. (5)

Kontraindikace léčby pohybem:

- proliferativní retinopatie
- selhávání ledvin
- nestabilní ICHS, závažná ischemická choroba dolních končetin
- ketonurie (= špatný metabolický stav)
- ostatní choroby, které jsou kontraindikací pohybu
- současná léčba sulfonylureovými PAD nebo inzulínem zvyšuje riziko hypoglykémie (5, 12)

Prospěšnost fyzické zátěže u diabetu 2. typu

- jako doplněk k dietě pro počáteční redukci hmotnosti,
- pomůcka v udržování poklesu hmotnosti,
- ztráta a redistribuce abdominálního tuku,
- zlepšení obecného pocitu pohody,

- snížení glykémie při zátěži a po ní,
- snížení dávky (potřeby PAD, resp. inzulínu),
- zvýšení inzulínové senzitivity,
- dlouhodobé snížení HbA_{1c},
- snížení systolického a diastolického TK,
- snížení bazální a kvalitativní změny cirkulujících lipidů,
- nižší triacylglyceroly, nižší LDL-cholesterol, vyšší HDL-cholesterol,
- pozitivní účinek na hustotu LDL,
- zlepšení fibrinolýzy, snížení plazmatického fibrinogenu,
- ostatní účinky:
 - kardiovaskulární kondice
 - zlepšení síly
 - zlepšuje pocit fyzické i psychické pohody
 - lepší kvalita života (12)

2.3.2 Farmakologická léčba

Zpočátku lze použít jen nefarmakologickou léčbu, pokud porucha glykoregulace při stanovení diagnózy je mírnějšího stupně (glykémie nalačno do 7,0 mmol/l, postprandiální glykémie do 9 mmol/l a HbA_{1c} nižší než 5,3 %). Nevede-li však k dosažení požadovaných cílových hodnot v průběhu 3 měsíců, je třeba zahájit léčbu farmakologickou perorálním antidiabetikem (PAD) v monoterapii. Ta se zahajuje ihned při stanovení diagnózy, když porucha glykoregulace překračuje uvedená kritéria. Lékem první volby je metformin, kdežto jiná antidiabetika buď při jeho nesnášenlivosti nebo po zvážení indikace příslušné skupiny, nevyžaduje-li závažnost poruchy glykoregulace nebo klinický stav pacienta použít zpočátku inzulín. Pokud monoterapie nevede k dosažení požadované kompenzace (hodnoty HbA_{1c} pod 5,3 %), je třeba zvolit jednu z variant kombinací terapie perorálními antidiabetiky nebo i inzulínem. Je vhodné kombinovat nefarmakologickou léčbu již od stanovení diagnózy diabetu s podáním metforminu. Léčba je vedena tak, aby se výsledky co nejvíce přiblížily cílovým hodnotám, tj. glykémie nalačno nižší než 6,0 mmol/l, glykémie po jídle pod 7,5 mmol/l a HbA_{1c} pod 4,5 %, a to vždy s nejmenší dávkou farmaka a při respektování všech kontraindikací léčby. Při léčbě se klade důraz na postprandiální glykémie, které významně ovlivňují dlouhodobou kompenzaci diabetu. Zvýšené postprandiální glykémie jsou rizikem rozvoje aterosklerotických komplikací. (26)

Léčba inzulínem se doporučuje obvykle až tehdy, pokud se neuspěje s dvojkombinací PAD. Inzulín se přidává k monoterapii či ke kombinaci PAD. (26)

2.3.2.1 Perorální antidiabetika a další antidiabetické látky

Perorální antidiabetika (PAD) jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem, jejichž podávání zahajujeme zpravidla u nemocných s diabetem 2. typu, u nichž nejsme schopni dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu dietou a režimovými opatřeními. (3)

Ve farmakologické léčbě se uplatňují následující přístupy:

- ovlivnění sekrece inzulínu (deriváty sulfonylurey, nesulfonylureová sekretagoga)
- snížení inzulínové rezistence (biguanidy, thiazolidindiony)
- snížení postprandiální potřeby inzulínu zpomalením vstřebávání glukózy ze střeva (inhibitory střevních α -glukosidáz),
- zásah do intermediárního metabolismu a ovlivnění dalších projevů inzulínové rezistence. (3, 4)

Tabulka č. 1: Perorální antidiabetika a další antidiabetické látky

Skupina		Účinná látka
Deriváty sulfonylurey		glibenklamid
		gliklazid
		glipizid
		gliquidon
		glimepirid
Buguanidy		metformin
Glitazony		rosiglitazon
		pioglitazon
Nesulfonylureová inzulínová sekretagoga		repaglinid
		nateglinid
Inhibitory α -glukosidáz		akarbóza
Glitazary		muraglitazar
		tesaglitazar
Agonisté GLP-1	Inhibitory GLP-1	sitagliptin
		vildagliptin
	Analoga GLP-1	exenatid
		liraglutid
Analoga amylínu		pramlintid
Antiobezitika		orlistat
		sibutramin
Antagonisté endokanabinoidních receptorů CB1		rimonabant

2.3.2.1.1 Deriváty sulfonylurey

PAD sulfonylureové řady dělíme na preparáty 1. generace (tolbutamid a chlorpropamid) a 2. generace. V současné době jsou užívány prakticky výhradně preparáty 2. generace (glibenklamid, glipizid, gliklazid, gliquidon, glimepirid). (7)

Mechanismus účinku

Deriváty sulfonylurey zvyšují vnímavost B-buněk vůči glukóze a neglukózovým sekretagogům. Stimulují sekreci inzulínu a jeho uvolnění z granúl B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, aniž by zvyšovaly jeho syntézu. Předpokladem účinku SU je proto zachovaná sekreční schopnost B-buněk pankreatu. Inzulinotropní efekt sulfonylurey je zprostředkován uzavřením ATP-dependentních kanálů pro draslík a následnou depolarizací membrány, která vede k otevření kalciových kanálů a vzestupu intracelulárního vápníku. Poklesem glykémie dochází sekundárně k příznivému ovlivnění účinku inzulínu v cílových tkáních (v játrech a svalech). (3)

Indikace

Indikací léčby deriváty SU je selhání diety u nemocných s diabetem 2. typu s vlastní sekrecí inzulínu. (3)

Kontraindikace

Léčba perorálními antidiabetiky sulfonylureového typu je kontraindikována u diabetu 1. typu a při deficitu inzulínu (např. u sekundárního pankreatického diabetu), dále v těhotenství, při těžkých infekcích a úrazech, při poškození ledvin a jater, při nedostatečném příjmu potravy a při alergii na sulfonamidy. Sulfonylureová antidiabetika jsou neúčinná u diabetiků 2. typu s výraznou hyperglykémií, která je provázena ketonurií. (15)

Nežádoucí účinky

Z nežádoucích účinků jsou nejzávažnější hypoglykémie (někdy protražované a těžko zvladatelné), zejména při dietě s příliš nízkým obsahem glycidů nebo nepravidelném příjmu potravy, při neúměrné tělesné námaze nebo při nevhodně určené dávce SU. Zvláště nebezpečné jsou u starších nemocných, kde často imitují cévní mozkovou příhodu, mohou uniknout pozornosti a jsou prognosticky závažnější než hypoglykémie vyvolané inzulínem. Nejvyšší riziko těžkých hypoglykemií provází léčbu glibenklamidem. Dále se mohou objevit kožní alergické reakce, gastrointestinální obtíže, nauzea, zvracení, bolesti hlavy. V porovnání s biguanidy dochází při léčbě SU k vzestupu tělesné hmotnosti. Podávání všech SU může být spojeno se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou. (3)

Selhání léčby sulfonylureových PAD

Primární selhání - Pokud nedojde u nemocného ke zlepšení kompenzace diabetu (snížení hladin glykémie) v prvních 2-3 týdnech užívání SU, jde o primární selhání léčby a setkáváme se s ní u 10-20 % diabetiků 2. typu. Ale jen malá část (přibližně jedna pětina) těchto nemocných jsou skuteční »nonresponders«, tj. diabetici, kteří primárně na léčbu SU neodpovídají. Za většinu případů primárního selhání je zodpovědný buď pacient sám (nedodržování diety a diabetického režimu), nebo lékař, který nesprávně indikuje léčbu SU. (5)

Sekundární selhání - Dlouhodobým užíváním SU se jejich účinek u řady nemocných může snížit, nebo dokonce zcela vymizet. Toto sekundární selhání léčby SU nacházíme u 20-30 % diabetiků 2. typu již po 6 měsících léčby a u 10-50 % za 5-10 let léčby. Pravé selhání je vysvětlováno ztrátou citlivosti B-buněk na stimulaci 1. fáze sekrece inzulinu sulfonylureovými deriváty. (5)

Podobně jako u primárního selhání postihuje toto pravé sekundární selhání sotva polovinu nemocných, u kterých byla původně léčba SU dostatečně účinná. U druhé poloviny diabetiků je sekundární selhání nepravé a je způsobeno spíše selháním spolupráce nemocného (nedodržováním diety a fyzické aktivity) nebo přítomností jiného závažného interkurentního onemocnění či zahájením léčby některého z diabetogenních léků. (5)

2.3.2.1.2 Biguanidy

V současnosti je z celosvětového hlediska metformin nejčastěji předepisovaným PAD v monoterapii i v kombináční léčbě a prakticky jediným biguanidem doporučovaným k používání. Léčba nemocných s DM 2. typu metforminem je spojena s několika příznivými vlivy včetně snížení hmotnosti, zlepšení lipidového profilu a zlepšení porušených endotelových funkcí. To znamená, že metformin je důležitým terapeutickým přípravkem pro užívání u inzulinorezistentních stavů i před vývojem hyperglykémie. (16)

Metformin

Metformin se na rozdíl od PAD sulfonylureového typu neváže na bílkoviny krevní plazmy a není metabolizován v játrech. Jeho absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 40-60%. Absorpce z gastrointestinálního traktu je dokončena za šest hodin po požití a metformin je rychle z organismu eliminován ledvinami. Současně podaná potrava mírně snižuje a prodlužuje vstřebávání metforminu (cca o 20 %). (16)

Hyperglykémii snižuje metformin zlepšením citlivosti na působení inzulínu v periferních tkáních (svalová a tuková tkáň), snížením produkce glukózy v játrech (především glukoneogenezí) a omezením absorpce glukózy v trávicím traktu. Ve střevě je zvýšená utilizace glukózy primárně neoxidativním metabolismem, což vede ke zvýšení produkce laktátu, který je pak v játrech používán jako glukoneogenetický substrát. (16)

Metformin nemá žádný efekt při absenci inzulínu v organismu, protože primárně ovlivňuje působení přítomného inzulínu na postreceptorové úrovni. Na rozdíl od SU derivátů nestimuluje metformin sekreci inzulínu, nevyvolává hyperinzulinémii a v monoterapii jeho podávání nevede k hypoglykemiím. (16)

Mechanismus účinku

Metformin aktivuje enzym adenosinmonofosfát (AMP) - proteinovou kinázu, který je klíčovým buněčným regulátorem glukózového a lipidového metabolismu a je odpovědný za citlivost buněk k působení inzulínu tím, že ovlivňuje inzulínovou signální cestu. (16)

Z dalších prokázaných a v posledních letech ověřených mechanismů pozitivního účinku metforminu jsou stimulace intracelulární aktivity tyroxin-kinázy přítomné v β -podjednotce lidského inzulínového receptoru, stimulace transportu glukózy v lidských fibroblastech, zvýšení fosforylace tyrozín β v β -podjednotce inzulínových receptorů hepatocytu (o 78 %), zvýšení tyrozínové fosforylace v inzulínovém receptorovém substrátu 2 (IRS-2) o 60 %, urychlení translokace glukózového transportéru (GLUT)-1 k povrchu membrány a tím umožnění zvýšeného využití 2-deoxyglukózy. (16)

Indikace

Indikací je selhání diety u nemocných s DM 2. typu, především však u obézních diabetiků. (3)

Kontraindikace

Absolutní kontraindikací podání metforminu je renální insuficience, respirační insuficience, poruchy jaterních funkcí a požívání alkoholu. Metformin je vhodné vysadit před operací, pokles tlaku během jakéhokoli druhu anestézie s následnou hypoperfúzí tkání včetně ledvin může vést k akumulaci laktátu s následnou acidózou. V současné době je evidentní, že prospěch pro nemocné s DM 2. typu, který poskytuje léčba metforminem, je

významně vyšší než riziko laktátové acidózy. Metformin je kontraindikován v těhotenství a při laktaci. (15, 16)

Nežádoucí účinky

Gastrointestinální dyskomfort, malabsorpce - Podávání metforminu bývá u 10-20 % nemocných provázeno vedlejšími gastrointestinálními účinky. Tyto projevy bývají ve většině případů mírné (nechutenství, nadýmání, řídká stolice) a přechodné (mizí za 7-10 dnů). Významnou prevencí těchto obtíží je minimální iničiální denní dávka. Při dlouhodobém podávání metforminu se může vyskytnout malabsorpce vitamínu B12. (15, 16)

Laktátová acidóza (LA) a laktacidotické kóma (LAK) - Laktátová acidóza může být přítomna v akutních situacích, jako jsou akutní infarkt myokardu, akutní selhání srdce, akutní selhání ledvin nebo sepse (to znamená všechny situace, které vedou k významné hypotenzi a hypoxii). Mechanismus, jakým může metformin přispívat k rozvoji laktátové acidózy a LAK spočívá v tom, že inhibuje v mitochondriích Krebsův cyklus nebo oxidativní fosforylaci. (16)

Kombinace s ostatními antidiabetiky

Podávání metforminu diabetikům 2. typu můžeme kombinovat se všemi ostatními perorálními antidiabetiky. (15)

2.3.2.1.3 Inhibitory α -glukosidáz

Akarbóza je jediný dostupný inhibitor α -glukosidáz. Do této skupiny ale patří také miglitol a polygalaktomanan guar. α -glukosidázy jsou enzymy přítomné v kartáčovém lemu buněk tenkého střeva, které dokončují trávení polysacharidů, hydrolyzují disacharidy a oligosacharidy (uvolňují glukózu), což má za následek postprandiální vzestup glykémie. (5, 32)

Akarbóza

Molekula akarbózy je velmi blízká normální molekule oligosacharidu, obsahuje však dusík. Díky tomu se dovede navázat na krátkou dobu na α -glukosidázy (zejména amylázu, sacharázu, méně maltázu), ale protože odolává jejímu enzymovému účinku, není hydrolyzována. Po dobu navázání na enzym je jeho vlastní aktivita blokována. Vazba akarbózy je plně reverzibilní. Výsledkem je zpomalení digesce sacharidů, prodloužení doby absorpce. Akarbóza se vylučuje zejména stolicí. (15)

Akarbóza se ukázala jako efektivní prostředek ke snížení výskytu diabetu 2. typu a k přechodu z pásma porušené glukózové tolerance do normy. (13)

Mechanismus účinku

Akarbóza je pseudotetrasacharid, který se v tenkém střevě váže na α -glukosidázy a brání tak jejich enzymové aktivitě při štěpení disacharidů a dextrinů. Vazba je reverzibilní a trvá několik minut, přičemž reabsorpce glukózy a fruktózy není ovlivněna. (5)

Akarbóza snižuje postprandiální glykémii a následně i postprandiální hyperinzulinémii a triacylglycerolémii. (5)

Indikace

Akarbóza je lékem volby u obézních diabetiků s převážně postprandiálními hyperglykémii neovlivnitelnými dietou. (9)

Kontraindikace

Zásadními kontraindikacemi jsou gastrointestinální choroby se sklonem k průjmům a gastroparéza při autonomní diabetické neuropatii. (9)

Nežádoucí účinky

Nejčastější je flatulence, dyspepsie, průjem, někdy až tenesmy. Problém spočívá ve správné indikaci akarbózy. Pokud je akarbóza podávána v přiměřené dávce u osob, které striktně dodržují diabetickou přísnou dietu s omezením sacharidů, pak jsou potíže minimální. Pokud je podána osobám s neuspokojivou kompenzací, jejímž důvodem je však nadměrný příjem energie v podobě polysacharidů, pak jsou nežádoucí účinky velmi časté. (15)

Kombinace s ostatními antidiabetiky

Akarbózu lze kombinovat prakticky se všemi antidiabetiky i inzulinem, výjimkou jsou biguanidy - zvyšuje se závažnost a prevalence nežádoucích účinků. Při podávání v monoterapii nehrozí hypoglykémie, v kombinaci například se sulfonylureou či inzulinem se může hypoglykémie rozvinout. (15)

2.3.2.1.4 Nesulfonylureová inzulinová sekretagoga

Glinidy (rychlá inzulinová sekretagoga, meglitinidy) jsou určeny k bezpečnému ovlivnění postprandiální hyperglykémie. Zástupci skupiny jsou repaglinid a nateglinid, který je látkou připravenou na bázi fenylalaninu. (4, 7, 15)

Mechanismus účinku

Glinidy se po požití rychle vstřebávají ze zažívacího ústrojí. Vážou se na specifické receptory B-buněk, důsledkem je uzavření kaliových kanálů senzitivních na ATP. Poté dojde k depolarizaci buněčné membrány, důsledkem je influx vápníkových iontů, který vede k uvolnění inzulinu. (7)

Glinidy mají velmi krátký poločas účinku (u zdravých i u diabetiků je průměrný poločas účinku okolo 30 minut), stejně jako doba vazby na receptor je velmi krátká, což pozitivně ovlivňuje refrakterní fázi B-buněk. Metabolismus probíhá zejména v hepatocytech na neaktivní metabolity, většina je vylučována stolicí, minimum močí v podobě neaktivních metabolitů. (15)

Okamžitý efekt glinidů na sekreci inzulinu do jisté míry nahrazuje chybějící první fázi inzulinové sekrece, což se významně promítne do zlepšené kontroly zejména postprandiální glykémie. (15)

Indikace

Hlavní indikací je diabetes 2. typu nedostatečně kontrolovaný dietou a režimem, zvláště u osob s relativně i absolutně vysokou postprandiální glykemií v monoterapii, a dále kombinovaná léčba s inzulinem, metforminem či glitazony při selhání monoterapie. Relativní indikací mohou být stavy, kdy využijeme ostatních vlastností glinidů - tj. snížené nebezpečí hypoglykémie a bezpečnost u nemocných s renální insuficiencí. (7)

Kontraindikace

Obecně jsou glinidy velmi bezpečné léky, jsou dobře snášeny, mají minimum kontraindikací. Glinidy jsou kontraindikovány v době kojení. (7)

Nežádoucí účinky

Incidence nežádoucích účinků byla v klinických studiích minimální, ani po několika letech zkušeností z běžné klinické praxe se nezměnilo nic na tom, že glinidy lze považovat za velmi bezpečné léky. (7)

Nejzávažnější nežádoucí účinek je hypoglykémie, avšak s poměrně nízkou incidencí. Je třeba snížit velikost dávky u pacientů s poškozením jaterních funkcí, přestože glinidy nejsou hepatotoxické. (7)

Kombinace s ostatními perorálními antidiabetiky

Výhodná a účinná je kombinace s metforminem, resp. glitazony. Racionální je kombinace s inzulinem podávaným na noc (střednědobý či dlouhodobý preparát). (15)

2.3.2.1.5 Glitazony

Glitazony (thiazolidindiony) jsou skupina antidiabetik pojmenovaná podle hlavního způsobu svého hypoglykemizujícího účinku »inzulinové senzitizerý « neboli látky, které zvyšují citlivost periferních tkání k působení inzulínu. (15)

Glitazony snižují glykémii, HbA_{1c}, ovlivňují lipidy, zlepšují inzulínovou rezistenci, snižují mikroalbuminurii, snižují CRP, PAI-1, kladně ovlivňují hyperkoagulační stav, snižují krevní tlak, snižují objem centrálního tuku (kladně ovlivňují centrální obezitu), snižují plazmatickou koncentraci volných mastných kyselin. Glitazony mají pozitivně inotropní efekt, zlepšují periferní cévní rezistenci, snižují rozsah infarktového ložiska, potencují koronární vazodilataci. (7)

Mechanismus účinku

Thiazolidindiony (TZD) působí na nukleární úrovni jako selektivní agonisté nukleárních receptorů (PPAR - γ – peroxisome proliferator activated receptors γ). Navázáním na tyto receptory TZD stimulují tvorbu na inzulínu závislých proteinů a zvyšují působení inzulínu v játrech, svalové tkáni a tukové tkáni. (15)

Indikace

Glitazony jsou indikovány jednak v kombinaci se sulfonylureou, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, jednak v kombinaci s metforminem, kde monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace a současně je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. (26)

Kontraindikace

Kontraindikací léčby glitazony je srdeční selhání, edémové stavy, těhotenství. (26)

2.3.2.1.6 Glitazary

V léčbě diabetiků se ve velké míře využívají agonisté jaderných receptorů PPAR- α (fibráty) a PPAR- γ (glitazony). Fibráty účinně ovlivňují hypertriglyceridémii a nízký HDL-cholesterol, tedy hlavní složky diabetické dyslipidemie. Glitazony snižují inzulinovou rezistenci a ovlivňují tak základní patogenetický mechanismus rozvoje diabetu 2. typu. Látky, které současně působí na oba typy PPAR receptorů jsou duální agonisté PPAR- α a γ (glitazary). (33)

Glitazary mají současně vlastnosti fibrátů i glitazonů a příznivě tak ovlivňují obě hlavní metabolické odchylky spojené s diabetes mellitus; jsou proto často považovány za velmi nadějnou skupinu léků. (33)

Hlavními zástupci skupiny glitazarů jsou muraglitazar a tesaglitazar. Výsledky menších studií s muraglitazarem ukazují, že tento lék může výrazně zvyšovat kardiovaskulární riziko. Mechanismus těchto možných nežádoucích účinků muraglitazaru je zcela nejasný. Je však možné, že je důsledkem současné stimulace receptorů PPAR- α a PPAR- γ . Léčba muraglitazarem je spojena se značným snížením triacylglycerolů, zvýšením HDL cholesterolu a mírným poklesem LDL cholesterolu. (29, 33)

2.3.2.1.7 Agonisté GLP-1

Současně užívaná léčba diabetu 2. typu často čelí nedostatečné kontrole postprandiální hyperglykémie. Tento problém by mohli do značné míry ovlivnit agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1). GLP-1 patří mezi tzv. inkretiny, látky produkované v tenkém střevě, jež jsou zodpovědné za inkretinový efekt, tj. vyšší inzulinovou odpověď po orální aplikaci glukózy ve srovnání s podáním parenterálním. Snižují hladinu glykémie, potlačují sekreci glukagonu a stimulují sekreci inzulinu. Nevýhodou GLP-1 je jeho krátký poločas (2 minuty), způsobený velmi rychlou degradací enzymem DPP-IV (dipeptidyl-peptidázou IV) a tím nutnost kontinuálního parenterálního podávání, proto se objevily dvě strategie prodloužení účinku. (21)

První způsob jsou inhibitory enzymu DPP-IV neboli gliptiny (sitagliptin a vildagliptin). Sitagliptin je indikován pro léčbu diabetiků 2. typu, kteří nedosahují dostatečné kontroly glykémie při režimových opatřeních a léčbou metforminem či thiazolidindiony. Zlepšuje kompenzaci diabetu (signifikantní pokles lačné glykémie a HbA_{1c}) s minimálním rizikem hypoglykemií a nárůstu hmotnosti jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem. Obdobné účinky vykazuje i vildagliptin. Inhibitory DPP-IV jsou velmi dobře tolerovány. Jsou kontraindikovány při renální insuficienci, v graviditě a při kojení. (21)

Druhou cestou prodloužení účinku analog GLP-1 je taková modifikace molekuly, aby nebyla rozpoznávána DPP-IV. Do této skupiny patří tzv. inkretinové emetikum exenatid. Stimuluje sekreci inzulinu, inhibuje sekreci glukagonu, snižuje postprandiální glykémii a tělesnou hmotnost. Používá se v kombinační léčbě s metforminem anebo deriváty sulfonylurey. Nevýhodou je nutnost subkutánního podávání. Nežádoucí účinky v případě kombinace s deriváty sulfonylurey zahrnují zažívací obtíže a hypoglykémii. Dalším z GLP-1 analog je liraglutid, acylovaný analog humánního GLP-1 s prodlouženým účinkem. Obdobně jako exenatid zlepšuje glykemickou kontrolu a snižuje hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu. (21)

2.3.2.1.8 Analoga amylinu

Amylín je neurohormon kosecernován s inzulinem z B-buněk v odpovědi na prandiální podnět. Snižuje glykémii, a to zejména postprandiální, několika mechanismy. Snižuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu, a tím i příjem potravy. (7, 34)

Pramlintid je syntetický analog amylinu. Zlepšuje po přidání k inzulinové léčbě glykemickou kontrolu a snižuje hmotnost u obézních diabetiků 2. typu. Pramlintid je k užívání u pacientů s diabetem 1. či 2. typu jako přídatná léčba k prandiální inzulinoterapii. Je poměrně dobře tolerován. K závažným nežádoucím účinkům patří hypoglykémie. (7, 21)

2.3.2.2 Antiobezitika

Jde o skupinu, která není typickým antidiabetikem, ale díky mechanismům, které vedou k redukci tělesné hmotnosti, významně zlepšuje senzitivitu tkání na inzulin a snižuje inzulinorezistenci. To má za následek nejen kompenzaci glykémie, ale i dalších metabolických poruch. (30)

2.3.2.2.1 Sibutramin

Mechanismus účinku spočívá v inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Přírodním posílením funkce obou neurotransmiterů způsobuje sibutramin pokles příjmu potravy zvýšením pocitu nasycení a změnou spektra přijímaných živin. Kontraindikací je těžší ischemická choroba srdeční a nekontrolovaná hypertenze, věk nad 65 let. Vedlejší nežádoucí účinky jsou mírné a přechodné. Jde zejména o sucho v ústech, nespavost, zácpu a nevelké zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. (31)

2.3.2.2.2 Orlistat

Orlistat inhibuje lipázu, a tím se sníží vstřebávání tuků přijatých potravou o průměrných 30 %. Výsledkem je nejen významná redukce hmotnosti, ale u obézních diabetiků 2. typu i významné zlepšení kompenzace včetně snížení plazmatické koncentrace volných mastných kyselin, snížení dávek perorálních antidiabetik i antihypertenziv. Volné mastné kyseliny hrají v patogenezi diabetu 2. typu významnou roli. Jsou pravidelně zvýšeny, ovlivňují negativně B-buňky, spolupodílejí se na rozvoji inzulinové rezistence. S tím pak koreluje i zjištění, že po léčbě orlistatem dochází ke zlepšení inzulinové rezistence. Orlistat snižuje lačnou i postprandiální glykémii, zlepšuje kompenzaci diabetu o průměrných 0,5-1 % glykohemoglobinu. Na zlepšení kompenzace se zčásti podílí úbytek hmotnosti, ale orlistat může zlepšit inzulinovou senzitivitu i beze změny tělesné hmotnosti. (7)

2.3.2.2.3 Antagonisté endokanabinoidních receptorů CB1

Další lékovou skupinou, která vede ke snížení hmotnosti, zlepšuje lipidogram a kompenzaci diabetu, jsou antagonisté endokanabinoidních receptorů CB1. Zástupcem této skupiny je rimonabant. Byl prokázán na dávce závislý pokles hmotnosti a snížení kardiometabolického rizika (snížení obvodu pasu, hladiny glykémie a triacylglycerolů a zvýšení HDL cholesterolu). Rimonabant vede nejen ke snížení hmotnosti, ale i ke zlepšení kompenzace diabetu (snížení HbA_{1c}) u diabetiků 2. typu. Je zde ale zvýšené riziko psychiatrických a neurologických nežádoucích účinků (převážně u predisponovaných osob) a relativně malý pokles hmotnosti (10 % hmotnosti) u 1/4 osob a 5 % u 1/2 osob) v porovnání s oběma na trhu dostupnými antiobezitiky s výrazně lepším bezpečnostním profilem. (21)

2.3.2.3 Inzulin

Málokterá léčba má v diabetologii tak kontroverzní postavení jako léčba inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu. Jsou důvody proč léčit ale i proč neléčit inzulinem. K hlavním záporům patří fakt, že inzulin je aterogenní. Také je nelogické, abychom u primárně hyperinzulinemických pacientů léčili hyperglykémii právě exogenním inzulinem. Mezi klady patří hlavně normoglykemizující účinek inzulinu a schopnost úpravy odchylek i v metabolismu lipidů. (7)

2.3.2.3.1 Základní dělení inzulinů

V současné době jsou u nás dostupné monokomponentní zvířecí inzuliny, získané z vepřových či hovězích pankreatů (MC), inzuliny lidské (HM) a analoga inzulinu. U většiny nemocných není klinicky významné, zda jsou léčeni monokomponentním či lidským inzulinem. (6)

Podle délky působení dělíme inzuliny na krátce působící (obvykle s nástupem účinku při subkutánním podání do 30 minut, délkou účinku okolo 6 hodin) a inzuliny s prodlouženou dobou účinku - depotní. Tyto mají podle složení účinek prodloužen na 10-36 hodin. (7)

2.3.2.3.2 Základní režimy pro léčbu inzulinem

Noční inzulin

Jedna dávka depotního inzulinu na noc, v kombinaci s perorálními antidiabetiky přes den - u nemocných s výrazně vyšší glykemií nalačno a relativně malým postprandiálním vzestupem glykémie během dne. (7)

Noční inzulin nesníží exkurzi postprandiální glykémie, ale její absolutní hodnotu tím, že posune celý glykemický profil do nižších hodnot. (7)

Dvě dávky inzulinu denně

Dvě dávky inzulinu denně, obvykle kombinace rychle působícího a depotního - standardní způsob terapie. Tento režim je obvyklou běžnou alternativou léčby perorálními antidiabetiky. (7)

Komplementární léčba inzulinem

Protože bazální sekrece inzulinu je často u diabetes mellitus 2. typu zvýšena a těžce porušena je zejména 1. fáze postprandiální inzulinové sekrece, je za optimální patofyziologicky odůvodněný přístup považována intenzivní komplementární (někdy také označovaná jako suplementární) léčba malými preprandiálními dávkami krátkodobého inzulinu. (2, 24)

U diabetu 2. typu jde o doplnění postprandiální časné fáze, resp. o doplnění bazální sekrece ve 2. polovině noci (komplementace inzulinu). Přitom je třeba aplikovat jen tolik inzulinu, kolik je právě zapotřebí, resp. kolik právě chybí. (24)

Dávkování inzulinu do určité míry závisí na aktuální kvalitě látkové výměny a na tělesné hmotnosti. V každém případě se snažíme začínat co nejmenšími dávkami (1-4 j. krátkodobého inzulinu). Při vynechání jídla anebo při malém obsahu sacharidů v jídle lze

příslušnou komplementární dávku inzulínu vynechat. Kvalitu látkové výměny při komplementární léčbě je třeba kontrolovat selfmonitoringem. (24)

Tento přístup k léčbě byl zkoušen s klasickým rychle působícím humánním inzulínem, nicméně maximálního efektu bylo dosaženo s využitím analog inzulínu. Nejlépe se osvědčuje insulinové analogum lispro. (7)

Intenzifikovaná léčba inzulínem

Intenzifikovaná terapie inzulínem znamená podávání inzulínu způsobem, který napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu, to znamená, že hradí jeho bazální a prandiální potřebu. Prandiální sekreci inzulínu simulujeme injekcemi krátce působícího inzulínu před jídlem. Bazální sekreci můžeme hradit různými kombinacemi inzulínu. (6)

Předpokladem úspěšné intenzifikované léčby inzulínem je samostatná kontrola glykemií nemocným a průběžné úpravy dávek inzulínu. (7)

U diabetu 2. typu dříve používána pouze ve zvláštních případech, nyní se její indikace rozšiřují pro možnost dosažení těsné kompenzace při minimalizaci celkové dávky. (7)

2.3.2.3.3 Indikace

Inzulínová terapie je u diabetiků 2. typu indikována až po vyčerpání možností perorálních antidiabetik; nabízí se jednak možnost kombinace, a pokud chceme volit inzulínovou terapii a její režim, musíme u nemocného znát nejen lačné, ale i postprandiální glykémie. (19)

Indikací k terapii inzulínem je tedy zejména selhání léčby perorálními antidiabetiky a dietou. U velké části nemocných jde však o selhání jejich spolupráce při dietní léčbě diabetu. Inzulín je dále indikován při kontraindikaci perorálních antidiabetik, a dále u nemocných se závažnými komplikacemi, zejména s neuropatií a diabetickou nohou. U pokročilejších případů diabetické nefropatie je kontraindikována většina derivátů sulfonylurey pro kumulaci a možnost hypoglykémie a dále metforminu pro kumulaci a možnost kombinace různých typů metabolické acidózy. U pokročilejší diabetické neuropatie se empiricky považují perorální antidiabetika za nevhodná, a proto se kompenzuje metabolismus inzulínem. (2)

Pak jsou zde indikace krátkodobé, jako je akutní stres, ať už vyvolaný interkurentním onemocněním nebo perioperačně ap. Další krátkodobou indikací je samozřejmě těhotenství (19)

2.3.2.3.4 Inzulínová analoga

Inzulínová analoga vznikají modifikací molekuly inzulínu a přirozeně se v přírodě nevyskytují. (23)

V posledním desetiletí se použití inzulínových analog rozšířilo. Krátkodobá analoga umožňují uvolnění režimu a lepší korekci postprandiální hyperglykémie. Profil jejich účinku se totiž více blíží fyziologickému způsobu sekrece inzulínu. (23)

Po určité úpravě molekuly lidského inzulínu se mění farmakodynamika jeho účinku, která se více přibližuje fyziologickým poměrům. Podle charakteru změny, provedené v molekule lidského inzulínu, vzniká analog s krátkodobým či dlouhodobým účinkem. Krátkodobá analoga zůstávají po podkožním podání ve formě monomeru a vstřebávají se okamžitě. Účinek u krátkodobých inzulínových analog nastupuje prakticky

ihned po podkožním podání, hypoglykemizující účinek je výraznější a kratší (dvě až tři hodiny). Dlouhodobá inzulínová analoga mají plochý farmakodynamický profil účinku, působí tedy stejně celých 24 hodin. (23)

Příkladem krátce působících inzulínů je inzulín lispro, inzulín aspart či glulisin. Naopak prodloužený účinek má inzulín glargin nebo detemir. (14)

2.3.2.3.5 Inhalační léčba inzulínem

Aplikace inzulínu je v běžné klinické praxi možná injekčně. Ale v roce 2006 byl ke klinickému použití zaregistrován inhalační inzulín. (22)

Inhalační inzulín se dostává při hlubokém nádechu do bohatě prokrvených plicních alveolů. Ve srovnání se subkutánně aplikovanými ultrakrátce působícími inzulínovými analogy má rychlejší absorpci do krevního oběhu a rychlejší nástup účinku. Lépe napodobuje fyziologickou prandiální sekreci inzulínu. Biologická dostupnost inhalačního inzulínu je 10-40 % a k dosažení srovnatelného účinku je třeba 7-8x vyšší dávka než u subkutánního, krátce působícího inzulínu. (14)

Velmi pokročilý je však také výzkum bukalního či nasálního podávání inzulínu v roztoku, kde je biologická dostupnost až 70 %. Určitý rozvoj zaznamenaly i technologie podávání inzulínu perorálně ve formě tablet či transdermálně. (22)

2.3.3 Edukace a selfmonitoring

2.3.3.1 Edukace

Definice edukace

Pod pojmem edukace rozumíme proces vzdělávání či výchovy, předávání informací, výuku nových návyků, stereotypů, dovedností. Cílem je dosáhnout takové úrovně vzdělání a takové pozitivní modifikace chování nemocného, která dovolí přenést na pacienta spoluúčast na léčbě jeho nemoci. (11)

Kvalitně prováděná edukace má naprosto nezastupitelné místo v léčbě diabetu. Je prokázáno, že u diabetiků vede k dlouhodobému zlepšení metabolické kompenzace nemoci, poklesu hmotnosti, snížení krevního tlaku, snížení incidence akutních komplikací i prevalence chronických komplikací. Vedle těchto konkrétních výsledků vede edukace ke zlepšení kvality života. (11)

Terapeutická edukace

Edukace je řazena k základním léčebným opatřením již dlouhou dobu, teprve v poslední době se dostala na správné místo jednoho z naprostých základů celé léčby. Jinými slovy, léčbu diabetu si nelze bez kvalitní edukace představit, naopak kvalitní edukace zásadním způsobem ovlivňuje výsledky ostatních léčebných postupů. (11)

Úspěch léčby diabetu spočívá často mnohem více než na rozhodnutích lékaře na ochotě nemocného jeho doporučení respektovat. Právě toto centrální postavení pacienta v léčbě diabetu ukazuje na nezbytnost zajistit jeho edukaci jako nedílnou součást léčby. Je jasné, že bez poučeného a spolupracujícího diabetika je sebelepší léčebný plán rychle odsouzen k neúspěchu. (25)

Fáze edukace

Edukační proces je možné rozdělit na fáze. Po zjištění diabetu nebo pokud diabetik nebyl dosud poučen, provádíme počáteční (základní) edukaci, po několika týdnech či měsících poté je nezbytné, aby diabetik prošel komplexní (specializovanou) edukací a celoživotně se potřebné znalosti a dovednosti obnovují při reedukaci (cílené). (27)

Témata edukace

Edukace musí být přísně individuální, musí zohledňovat osobnost nemocného, typ a závažnost diabetu. Přesto musí existovat obecná doporučení, která definují vhodný obsah či náplň edukace. (11)

2.3.3.2 Selfmonitoring

Selfmonitoring (samostatná kontrola diabetu) představuje v užším smyslu kontrolu glykemií nebo glykosurií pacientem, v širším slova smyslu také vlastní kontrolu nebo pravidelné sledování dalších parametrů, které mají vztah ke kompenzaci diabetu (pocity hypoglykémie nebo hyperglykémie, sledování hodnot glykovaného hemoglobinu či jiných ukazatelů dlouhodobé kompenzace, hmotnosti, denních dávek inzulínu, krevního tlaku, krevních tuků, mikroalbuminurie. Většinu z těchto parametrů může pacient samostatně sledovat doma, některé parametry, které se měří v laboratoři, by měl i znát. (3)

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu představuje v poslední době stále větší problém, což je způsobeno trvalým celosvětovým nárůstem počtu pacientů. To sebou přináší potřebu dlouhodobé a náročné terapie.

Cílem léčby diabetu je dosažení uspokojivé metabolické kompenzace a prevence rozvoje komplikací.

Možnosti léčby se v posledních letech dramatickým způsobem rozšířily o nové preparáty využívající fyziologických principů glykoregulace. Současná nabídka perorálních antidiabetik je široká a umožňuje četné kombinace léčby a tím dosažení vysoké individualizace terapie.

Skutečný úspěch léčby nespočívá jen v rukou lékařů, v jejich nařízeních a v léčebných prostředcích. Hlavní roli zde hraje edukovaný pacient, který chce a snaží se dodržovat diabetický režim.

Diabetik ví, že jeho choroba ho bude provázet po celý život, ale při přijmutí všech terapeutických opatření to může být život dlouhý a plnohodnotný.

Seznam použité literatury

1. Bureš J., Horáček J., *Základy vnitřního lékařství*. Galén, Praha, 2003, s. 691-733
2. Anděl M. et al., *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Galén, Praha, 2001, s. 3-74
3. Bartoš V., Pelikánová T. et al., *Praktická diabetologie*. 2. vydání, Maxdorf, Praha, 2000, s. 46-188
4. Pelikánová T., *Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu*. TRITON, Praha, 2003, s.15-51
5. Perušičová J. et al., *Diabetes mellitus 2. typu*. Galén, 1996, Praha, s. 10-77
6. Pelikánová T., Bartoš V., *Diabetes mellitus – minimum pro praxi*. TRITON, Praha, 1999, s. 11-86
7. Kvapil M., Perušičová J., *Postprandiální glykémie*. TRITON, Praha, 2006, s. 13-206
8. Racek J. et al., *Klinická biochemie*. Galén, Praha, 1999, s. 153-161
9. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 1*, Galén, Praha, 1998, s. 15-61
10. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 2*, Galén, Praha, 1998, s. 11-40
11. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 3*, Galén, Praha, 1999, s. 37-58
12. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 4*, Galén, Praha, 2000, s. 29-58
13. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 8*, Galén, Praha, 2003, s. 137-165
14. Perušičová J. et al., *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 11*, Galén, Praha, 2007, s. 29-244
15. Perušičová et al., *Perorální antidiabetika*. Galén, Praha, 2003, s. 37-134
16. Perušičová et al., *Diabetologie 2006*. TRITON, Praha, 2006, s. 11-78

17. Karen I. et al., *Diabetes mellitus: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné lékaře*. Společnost všeobecného lékařství, Praha, 2005, s. 1-7
18. Chlup R., *Úvod do diagnostiky a léčby diabetu*. Univerzita Palackého, Olomouc, 2000
19. Perušičová J., *Aktuality v diabetologii 2002*. Galén, Praha, 2002, s. 101-109
20. Zima T., *Laboratorní diagnostika*. Galén, Praha, 2002, s. 117-124
21. Brunerová L., *Novinky v léčbě diabetu*. New EU Magazine of Medicine, 2008/1, s. 18-21
22. Svačina Š., *Inhalační léčba inzulinem*. Farmakoterapie, 2005/1, s. 19-20
23. Šmahelová A., *Inzulinoterapie u pacientů s diabetem 2. typu*. Farmakoterapie, 2007/1, s. 34-38
24. Chlup R., *Patofyziologický přístup k léčbě diabetu 2. typu*. Interní medicína pro praxi, 1999/4, s. 27-35
25. Škarpová O., *Překážky intenzivní léčby diabetu v praxi*. Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie, 1998/12, s. 19-20
26. http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2_2007.pdf (květen 2008)
27. <http://www.diab.cz/modules/Standardy/edukace.pdf> (květen 2008)
28. <http://www.diab.cz/modules/Standardy/dieta2007.pdf> (květen 2008)
29. Kirwin J., Van Amburgh J., *Muraglitazar: A dual peroxisome proliferator-activated receptor agonist*. Formulary, 2005/9, s. 285-293
30. Solař S., *Léčba perorálními antidiabetiky*. Lékařské listy, 2006/7, s. 10-12
31. Svačina Š., *Farmakoterapie obezity u diabetiků*. Remedia 2004/4, s. 314-316
32. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/172/2/213>
33. http://www.athero.cz/user_data/zpravodajstvi/obrazky/File/spindl-2006-sbornik-abstrakt.pdf (květen 2008)
34. Ryan G., Jobe L., Martin R., *Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Clinical therapeutics, 2005/27, s. 1500-1512