

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

**Diabetes mellitus 1. typu:**  
**patogeneze a pokroky v terapii**  
(diplomová práce)

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

30. dubna 2010

Bc. Jana Andrysová

Děkuji především mému školiteli doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, dále pak mé poděkování patří doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. a paní Lee Voráčkové za hodnotné rady a odbornou pomoc během vypracování této diplomové práce.

# Obsah

Seznam použitých zkratk	6
Abstrakt	7
Summary	8
Cíl práce	9
1. Teoretická část	10
1.1. Diabetes mellitus - základní fakta	10
1.2. Klasifikace diabetes mellitus	11
1.2.1. Diabetes mellitus 1. typu	12
1.2.2. Diabetes mellitus 2. typu	12
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	16
1.3.1.1. Glykémie nalačno, postprandiální a pozátěžová glykémie	16
1.3.1.2. Provedení oGTT	16
1.3.1.3. Glykemický profil	16
1.3.2. Glykosurie	17
1.3.3. Ketolátky v moči	17
1.3.4. Glykovaný hemoglobin a glykované proteiny	17
1.3.5. C-peptid	18
1.3.6. Stanovení autoprotilátek	18
1.3.7. Mikroalbuminurie	19
1.4. Klinický obraz diabetes mellitus 1. typu	20
1.5. Fyziologie diabetes mellitus 1. typu	21
1.5.1. Inzulín a jeho sekrece	22
1.5.2. Účinek inzulínu	22
1.6. Patogeneze diabetes mellitus 1. typu	24
1.6.1. Genetická predispozice	24
1.6.2. Precipitující faktory	24
1.6.3. Autoimunitní reakce	25
1.6.4. Poškození	25
1.6.5. Reparace	25
1.6.6. Průběh onemocnění	26
1.7. Terapie diabetes mellitus 1. typu	28
1.7.1. Diabetická dieta	29
1.7.2. Fyzická aktivita	31
1.7.3. Edukace a selfmonitoring	32
1.7.3.1. Kontinuální monitorování glykemií	33
1.7.4. Inzulín	34
1.7.4.1. Inzulínové přípravky a jejich dělení	34
1.7.4.2. Humánní inzulíny	36
1.7.4.3. Inzulínová analoga	36
1.7.4.4. Nežádoucí účinky a komplikace inzulínové léčby	39
1.7.4.5. Taktika podávání inzulínu	39
1.7.4.6. Nové formy inzulínoterapie	42
1.7.4.7. Amylínový analog pramlintid	43
1.7.5. Inzulínová pumpa (CSII)	44

1.7.5.1.	Efekt léčby CSII .....	44
1.7.5.2.	Postup při výběru pacienta.....	45
1.7.5.3.	Indikace terapie CSII .....	45
1.7.5.4.	Zavedení terapie CSII .....	47
1.7.5.5.	Možnost odpojení pumpy .....	49
1.7.5.6.	Úskalí terapie CSII .....	49
1.7.5.7.	Technické zajištění CSII.....	50
1.7.5.8.	Možnost peritoneální aplikace inzulínu pomocí CSII .....	51
1.7.5.9.	Inzulínová pumpa a budoucnost .....	51
1.7.6.	Transplantace .....	52
1.7.6.1.	Transplantace pankreatu .....	52
1.7.6.2.	Transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků.....	53
1.7.6.3.	Perspektivy použití kmenových buněk .....	54
1.7.6.4.	Endogenní regenerace B-buněk.....	54
1.8.	Prevence diabetes mellitus 1. typu a jeho komplikací .....	55
2.	Praktická část.....	56
2.1.	Metodika .....	56
2.2.	Výsledky .....	56
2.2.1.	Inzulínová pumpa - CSII .....	56
2.2.2.	Intenzifikovaný inzulínový režim - IIT .....	63
	Diskuse .....	69
	Závěr.....	71
	Seznam použité literatury .....	72

## Seznam použitých zkratek

BMI	body mass index
CD	Cluster of Differentiation (rozlišovací shluk)
CGMS	kontinuální monitorování glykemií (continuous glucose monitoring system)
CNS	centrální nervová soustava
CSII	kontinuální (continuous) subkutánní infuze inzulínu
DCCT	klinická studie - Diabetes Control and Complications Trial
DM	diabetes mellitus
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPT-1	klinická studie - Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes
ENDIT	klinická studie - European nicotinamide Diabetes intervention Trial
GAD	glutamátdekarboxyláza
GADA	protilátky proti GAD
GDM	gestační diabetes mellitus
GLUT	glukózový transportér
HbA <sub>1c</sub>	glykovaný hemoglobin
HLA	human leukocyte antigens
HM	lidský inzulín
HPGH	hraničních poruch glukózové homeostázy
IA-2	protilátky proti tyrozin fosfatáze
IAA	protilátky proti inzulínu a proinzulínu
IC	Islet Cell
ICA	protilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků
ICSA	protilátky proti povrchu Langerhansových ostrůvků
IDDM	inzulín dependentní diabetes mellitus
IFG	hraniční glykémie na lačno
IFN	interferon
IGT	porucha glukózové tolerance
IIT	intenzifikovaný inzulínový režim
IL	interleukin
LADA	latent autoimmune diabetes of adults
MC	inzulín monokomponentní
MODY	maturity-onset type diabetes of the young
NIDDM	non-inzulín dependentní diabetes mellitus
NK	Natural Killers buňky
NPH	protaminový inzulín - Neutral Protamin Hagedorn
NPL	protaminový inzulín
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
TNF	tumor nekrotizující faktor
ZnT8	zinkový transportér B-buněk
ZnTA	protilátky proti zinkovému transportéru

## Abstrakt

Diabetes mellitus 1. typu je autoimunitní onemocnění vznikající na podkladě destrukce inzulín produkujících B-buněk pankreatu a vedoucí k absolutnímu nedostatku inzulínu. Jde o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí interakce genetické výbavy jedince a vlivů prostředí. Je to celoživotní onemocnění, které je obvykle diagnostikováno v dětství, ale může se vyskytnout v jakémkoliv věku.

Diabetes je charakterizován hlavně hyperglykemií. Mezi další klasické příznaky patří polyurie, polydipsie a hubnutí. Může vyústit v dlouhodobé komplikace jako jsou nefropatie, retinopatie, neuropatie a cévní onemocnění.

Cíle léčby diabetických pacientů směřují k minimalizaci rizika dlouhodobých komplikací pomocí kontroly glykémie, krevního tlaku a lipidů. Diabetes mellitus 1. typu je léčen substitucí inzulínu – obvykle injekční formou nebo inzulínovou pumpou. Nedílnou součástí léčby je zapojení pacienta do léčebného procesu, jeho edukace, častý selfmonitoring, dieta a fyzická aktivita.

Práce pojednává o současném pohledu na léčbu diabetu a na léčbu kontinuální infuzí inzulínu (inzulínovou pumpou) a porovnává léčbu pomocí inzulínové pumpy s intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Výsledkem této práce je, že léčba inzulínovou pumpou vede ke zlepšení kompenzace diabetu a zlepšení kvality života diabetiků.

## Summary

Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease resulting from the destruction of insulin-producing beta cells in the pancreas leading to insulin deficiency. It is a multifactorial disease, in its genesis are participating interactions of genetic background and environmental factors. Type 1 diabetes is a life-long autoimmune disease that usually occurs in childhood but can be diagnosed at any age.

Diabetes mellitus type 1 is primarily characterized by hyperglycemia. The other classical symptoms include: polyuria, polydipsia and weight loss. Long-term complications can result from type 1 diabetes, including nephropathy, retinopathy, neuropathy and vascular disease.

Treatment goals for diabetic patients are related to control of blood glucose, blood pressure and lipids to minimize the risk of long-term consequences. Type 1 diabetes is treated with insulin replacement therapy - usually by insulin injection or insulin pump. An integral part of therapy is the patient's involvement in the therapeutic process, education, frequent glucose monitoring, adjustments in diet and exercise.

The review discusses the up-to-date view of treatment and continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy. The review compares effects of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injection.

Results of this study confirm the fact that continuous subcutaneous insulin infusion leads to improved diabetes compensation and an improvement of the quality of life of diabetics.

## **Cíl práce**

Cílem této diplomové práce je vytvořit stručný přehled současných možností terapie a pokroků v terapii diabetes mellitus 1. typu. Dále pak na souboru diabetiků s diabetes mellitus 1. typu porovnat terapii intenzifikovaným inzulínovým režimem s terapií inzulínovou pumpou, která představuje moderní léčebnou metodu v léčbě diabetes mellitus 1. typu.

# 1. Teoretická část

## 1.1. Diabetes mellitus - základní fakta

Diabetes mellitus (cukrovka neboli úplavice cukrová) tvoří skupinu onemocnění různé etiologie, jejichž společným jmenovatelem je hyperglykémie a v jejím důsledku glykosurie. (1)

Diabetes vzniká v souvislosti s poruchou sekrece nebo účinku inzulínu a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. V průběhu choroby se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které jsou pro diabetes specifické (mikrovaskulární: retinopatie, nefropatie, neuropatie) nebo nespecifické (makrovaskulární: urychlená ateroskleróza). (2)

I když diabetes bývá dnes řazen k tzv. civilizačním chorobám, patří ve skutečnosti mezi nejstarší nemoci, které lidstvo zná. O diabetu se mluvilo již ve starém Egyptě, Indii, arabských zemích i v Číně. První písemný záznam o této chorobě je v 3500 let starém egyptském papyru. Výraz »diabetes« poprvé použil Aretaeus z Kappadocie už ve 2. století n. l. a v 5. století n. l. popsal indický lékař Susruta sladkou moč u nemocných. (3, 4)

Až 20. století znamená převratnou změnu v medicínském poznání diabetu objevením inzulínu, což sebou přináší technický rozvoj inzulínové léčby, čištění inzulínu, biosyntetickou výrobu lidských inzulínů, depotizaci preparátů, kontinuální dávkování inzulínu, výrobu inzulínových analogů. Zdokonalují se monitorovací systémy kompenzace onemocnění. Významnou roli v komplexní péči získává vzdělávání pacientů a jejich aktivní zapojování do léčby. (5)

Diabetes mellitus je v posledních letech narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak i rozvojových státech světa. Rostoucí výskyt, zejména pozdních komplikací diabetu podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace a určuje také hlavní cíle: časnou diagnostikou, účinnou léčbou a prevencí snížit výskyt chronických komplikací. (6)

## 1.2. Klasifikace diabetes mellitus

Názory na rozdělení diabetes mellitus (DM) a jeho klasifikaci se vyvíjely s přibýváním poznatků o etiologii a patogenezi onemocnění. Současná klasifikace diabetu (tab. 1) rozlišuje a pojmenovává jednotlivé typy diabetu na základě současných etiologických znalostí o jeho vývoji a manifestaci. Vedle jednoznačně určené kategorie diabetes mellitus se rozeznávají ještě další poruchy glukózové homeostázy, kam patří hraniční glykémie nalačno a porušená glukózová tolerance. (7)

**Tabulka 1:** Klasifikace diabetes mellitus a poruch glukózové homeostázy (8)

<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Obvyklá zkratka</b>
1) Diabetes mellitus 1. typu a) imunitně podmíněný b) idiopatický	DM1 (dříve IDDM)
2) Diabetes mellitus 2. typu a) převážně inzulinorezistentní b) převážně inzulinodeficitní	DM2 (dříve NIDDM)
3) Ostatní specifické typy diabetu a) genetický defekt funkce B-buněk b) genetické defekty účinku inzulinu 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	GDM
<b>Hraniční poruchy glukoregulace (poruchy glukózové homeostázy)</b>	<b>HPGH</b>
1) Hraniční glykémie nalačno	IFG (Impaired Fasting Glukose)
2) Porušená glukózová tolerance	IGT (Impaired Glucose Tolerance)

### **1.2.1. Diabetes mellitus 1. typu**

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění, které se vyznačuje různě rychle probíhajícím zánikem B-buněk pankreatu vedoucím k absolutnímu nedostatku inzulínu. Pro poruchu je typická hyperglykémie a sklon ke ketoacidóze v důsledku uvedeného nedostatku inzulínu. Na vzniku onemocnění se podílejí genetické faktory a dále se uplatňují i zevní vlivy (např. virové infekce). U části pacientů jsou v krvi přítomny protilátky (anti-GAD, anti-IA-2, ICA), u zbývající populace diabetiků 1. typu však prokazatelné nejsou (tzv. idiopatický diabetes 1. typu). (9)

Diabetes mellitus 1. typu se manifestuje kdykoli v průběhu života jedince a není tudíž onemocněním mladistvých, i když začátek onemocnění je častější u mladších jedinců. Ve většině případů se manifestuje diabetes 1. typu typickými symptomy a nález acidózy je indikací k nasazení inzulínu. K diabetu tohoto typu se řadí i diabetes označovaný jako LADA (latent autoimmune diabetes in the adults), u něhož pozvolný a mírný průběh autoimunitně podmíněné destrukce B-buněk vede zpočátku k podezření na diabetes 2. typu. Po různě dlouhém trvání onemocnění klasifikovaného proto jako 2. typ diabetu je však nezbytné zahájit léčbu inzulínem. Tento typ diabetu je charakterizovaný přítomností protilátek (anti-GAD, tj. proti glutamátdekarboxyláze) potvrzujících autoimunitní charakter onemocnění. Postihuje část diabetiků původně klasifikovaných jako 2. typ, u nichž došlo k selhání léčby perorálními antidiabetiky. (9)

### **1.2.2. Diabetes mellitus 2. typu**

Diabetes mellitus 2. typu (NIDDM) je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícím se hyperglykemií. Porucha má progredující charakter. Diabetes mellitus 2. typu vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku diabetu 2. typu je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Hyperglykémie je jedním z projevů metabolického syndromu. Nemocní s diabetem 2. typu proto mají současně další abnormality (dyslipidémie, hypertenze, centrální obezita, endoteliální dysfunkce, vyšší pohotovost k tvorbě trombů), které zvyšují jejich kardiovaskulární riziko. (10)

### **1.2.3. Ostatní specifické typy diabetu**

Skupina diabetu dříve nazývaná sekundární diabetes mellitus se v nové klasifikaci označuje jako ostatní specifické typy DM (tab. 2). (7)

Do skupiny DM podmíněných genetickým defektem funkce B-buněk byl zařazen typ MODY (maturity-onset type diabetes of the young). (2)

Jedná se o velmi heterogenní skupinu s odlišnou genetickou podstatou, odlišnými klinickými projevy a různými nároky na terapii. 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. Rozlišujeme sedm podtypů MODY. Jednotlivé podtypy mají svoji specifickou klinickou a patofyziologickou charakteristiku a liší se svými projevy i celkovou prognózou onemocnění. (11, 12)

Genetický defekt účinku inzulínu zahrnuje například defekt inzulínových receptorů (typ A inzulínové rezistence) a celou řadu dalších defektů, které však nejsou kvantitativně významné. (13)

Nejdůležitějšími farmaky, která mohou zhoršovat glukózovou toleranci, jsou steroidy, některá antihypertenziva a psychofarmaka či diazoxid. (13)

**Tabulka 2:** Ostatní specifické typy diabetes mellitus (7)

Choroby zevně sekretorické části slinivky břišní	chronická pankreatitida, pankreatektomie, trauma, cystická fibróza, hemochromatóza
Endokrinopatie	akromegalie, Cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom, hyperthyroidismus, hyperaldosteronismus, somatostatinom
Léky / chemikálie vyvolávající DM	glukokortikoidy, kyselina nikotinová, diazoxid, $\beta$ -adrenergní agonisté, hormony štítné žlázy
Monogenně podmíněné formy DM	MODY 1-6
Genetické defekty působení inzulínu	typ A inzulínové rezistence, leprechaunismus, lipotatrofický diabetes
Infekce	vrozené zarděnky, cytomegalovirus
Ostatní genetické syndromy spojené s DM	Downův syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, porfyrie, myotonická dystrofie, další
Neobvyklé formy imunitně podmíněného diabetu	stiff-man syndrom, protilátky proti inzulínovému receptoru

#### 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. Ženy s gestačním diabetem jsou považovány za »rizikově těhotné«, i přes dobrou diabetologickou i porodnickou péči. (14)

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. (14)

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. (14)

Některé poruchy považované za GDM jsou ve skutečnosti DM2, který je poprvé diagnostikován v graviditě. Další možností je přítomnost dosud kompenzované metabolické poruchy, která je demaskována v diabetogenním prostředí těhotenství. V tomto případě se může jednat o první manifestaci DM1 či DM2. Častěji jde o DM2,

kde je příčinou snížená rezerva B-buněk neodpovídající zvýšené inzulínové rezistenci v graviditě. Je nutno počítat také s možnou diagnózou typického DM1 s přítomnou autoimunitní destrukcí B-buněk. (15)

I v případě, že diabetickou poruchu po porodu již nenalezneme, jsou tyto pacientky v dalších letech života více ohroženy vznikem diabetu, opět nejčastěji DM2, ale asi v 10 % případů dojde po několika letech k rozvoji typického DM1. (15)

#### **Diabetes a těhotenství**

Speciální problematikou je těhotenství u diabetiček. Velmi důležité je plánování gravidity a intenzivní prekoncepční péče, která by měla zahrnovat snahu o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu. Pacientky s DM2, které se léčí dietou či perorálními antidiabetiky, je vždy nutno převést na léčbu inzulínem po celou dobu těhotenství. (6, 16)

### **1.2.5. Hraniční poruchy glukoregulace**

Hraniční poruchy glukoregulace (poruchy glukózové homeostázy) tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem. Patří sem hraniční glykémie nalačno (IFG - impaired fasting glucose) pro hodnoty glykémie ve venózní plazmě 5,6-6,9 mmol/l a porucha glukózové tolerance (IGT - impaired glucose tolerance), definovaná glykemií ve 120. minutě 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. (2, 7)

Asi třetina pacientů s porušenou glukózovou tolerancí se v průběhu několika let stane diabetiky, zejména 2. typu, třetina pacientu svoji toleranci sacharidů normalizuje a u třetiny porucha přetrvává. (1)

### 1.3. Laboratorní vyšetření a diagnostika diabetu

Diagnóza diabetu spočívá na důkazu chronické hyperglykémie. Pro DM1 je typický rychle se rozvíjející klinický obraz, který je způsoben absolutní inzulinopenií. Kromě polyurie, polydipsie a poklesu hmotnosti se během několika dnů (resp. týdnů) rozvíjí dehydratace, ketóza až ketoacidóza. Klinické příznaky znamenají však jen podezření na diabetes a nelze z nich stanovit diagnózu diabetu. (8)

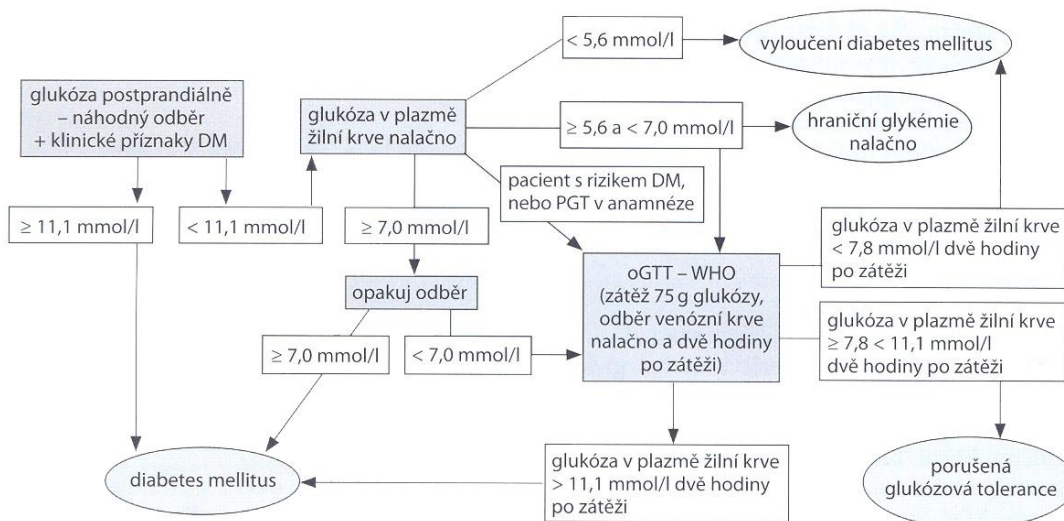
Diabetes 1. typu je velmi pravděpodobný, jestliže kromě závažných klinických symptomů popsaných výše není prokazatelný C-peptid v plazmě, popř. prokážeme autoprotilátky proti glutamátdekarboxyláze, proti Langerhansovým ostrůvkům (ICA) a je přítomna stálá ketonurie nebo ketóza. U velkého počtu osob mohou klasické příznaky nebo známky diabetu chybět, popř. jsou nemocní asymptomatictí. (3)

Diagnóza diabetu musí být potvrzena nejméně 2x v různých dnech. Diagnózu diabetu nelze stanovit na základě hladin glykovaného hemoglobinu, glykosurie či glykémie naměřené pomocí glukometru. V naprosté většině případů však pro diagnózu diabetes mellitus 1. typu stačí hyperglykémie, glykosurie, ketonurie, sklon ke ketoacidóze a věk při začátku onemocnění. (1, 17)

Kritéria pro diagnózu diabetes mellitus (obr. 1):

- 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 (13)

Obrázek 1: Algoritmus pro laboratorní screening DM (7)



K hodnocení stavu kompenzace diabetu se využívají glykémie nalačno a postprandiálně, glykemické profily a parametry střední a dlouhodobé kompenzace (glykované proteiny a glykovaný hemoglobin). (18)

### 1.3.1. Glykémie

Diagnózu diabetu stanovujeme na základě glykémie ve venózní plazmě, kterou měříme klasickou biochemickou metodou (enzymová nebo o-toluidinová metoda). U zdravé populace glykémie prakticky nevybočuje z rozmezí mezi 3,5-6,5 mmol/l. (7, 13)

Pro správné hodnocení glykémie je zapotřebí si uvědomit, že referenční hodnoty se liší podle typu zpracovaného biologického materiálu:

- v celé krvi je glykémie nižší než v plazmě (séru)
- ve venózní krvi je glykémie nižší než v krvi kapilární

Neprovádí-li se stanovení bezprostředně po odběru, je zapotřebí krev konzervovat přidávkem Na<sub>2</sub>EDTA a fluoridu sodného, který blokuje glykolýzu; hladina glukózy se nemění nejméně 24 hodin. (19)

#### 1.3.1.1. Glykémie nalačno, postprandiální a pozátěžová glykémie

Glykémie nalačno nad 7,0 mmol/l je jednoznačným a rozhodujícím kritériem pro diagnózu DM. (7)

Před laboratorním vyšetřením glykémie nalačno je nutné dodržovat standardní podmínky pro jeho validitu: 10hodinové lačnění, fyzický klid a absenci užívání některých léků ovlivňujících glukózový metabolismus. DM se diagnostikuje, pokud je při dodržení těchto fyziologických podmínek glykémie nalačno zvýšená nad udanou horní hranicí normy. (7)

Kromě termínu postprandiální glykémie, který označuje koncentraci glukózy v krvi po běžném jídle, se odlišuje ještě termín pozátěžová glykémie, který znamená koncentraci glukózy v krvi po podání (zátěži) 75 g glukózy při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT). (7)

Pozátěžová glykémie se tak stala jedinou rozhodující veličinou pro diagnózu DM u nemocných s normální nebo hraniční glykemií nalačno a určujícím kritériem pro diagnózu porušené glukózové tolerance a gestačního DM. (7)

Orální glukózový toleranční test se považuje za »zlatý standard« pro stanovení diagnózy DM s důrazem na situace, kdy podezření není provázeno vysokou glykemií nalačno a nemocný je asymptomatický. (7)

#### 1.3.1.2. Provedení oGTT

Pacient před vyšetřením jí 3 dny stravu bohatou na sacharidy (125-150 gramů sacharidů na den). Před odběrem lační 10-16 hodin. Krev se odebere nalačno a poté nemocný vypije 75 g glukózy ve 250-300 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. (1, 19)

#### 1.3.1.3. Glykemický profil

Vzhledem k dynamickým změnám glykémie v průběhu dne je vhodné znát její hodnoty i v jinou denní či noční dobu. To je důležité zejména u diabetika 1. typu léčeného intenzivně inzulínem, neboť podle zjištěných glykemií mohou být vhodně voleny a upravovány jednotlivé dávky inzulínu. Rozlišuje se malý glykemický profil (zpravidla před hlavními jídly a ve 24 hodin) a velký glykemický profil (aspoň 7

stanovení glykémie, tj. před hlavními jídly a postprandiálně a v noci nejlépe kolem druhé hodiny po půlnoci). (18)

### 1.3.2. Glykosurie

Normálně není cukr v moči přítomen. Hranice tolerované glykosurie je velice variabilní. Obvykle tolerujeme odpady cukru do 10 % příjmu sacharidů (asi do 20 g/24 hodin). Vyšetření je sice bezbolestné, neinvazivní a levné, ale má četné nevýhody, které snižují jeho význam:

- Nekoreluje významně s výší glykemií ve sběrném období, proto je nelze použít k úpravám dávek inzulínu.
- Nepodává informaci o aktuálním stavu glykémie.
- Neodhalí přítomnost hypoglykemií.
- Hodnota glykosurie závisí na ledvinném prahu pro glukózu, který se u jednotlivých pacientů značně liší, a proto je obtížné stanovit jednoznačně, jaká je hranice tolerovatelné glykosurie. (13)

Dříve prováděná kvantitativní glykosurie, včetně hodnocení odpadu cukru v jednotlivých porcích moče, byla nahrazena glykemickými profily. (18)

### 1.3.3. Ketolátky v moči

Pod pojmem ketolátky rozumíme aceton, acetoacetát a kyselinu 3-hydroxymáselnou. Vznikají v organismu při vystupňované katabolické reakci. Tvoří se při nedostatku inzulínu z mastných kyselin a představují náhradní energetický zdroj pro mozek. (13)

Ketolátky v krvi a následně v moči vznikají vlivem aktivace lipolýzy i u metabolicky zdravých lidí při hladovění a u diabetiků z důvodu nedostatku inzulínu. Ketonurie se současnou hyperglykemií svědčí o nedostatku inzulínu, ketonurie provázející hypoglykemií je projevem nedostatku sacharidů ve stravě. V obou případech využil organismus jako náhradní zdroj energie tuky, resp. mastné kyseliny.

Nález ketolátek v moči je vždy důvodem k přísnějšímu sledování glykémie. Pokud nemocný sám monitoruje glykémie a glykovaný hemoglobin je pravidelně zjišťován, je rutinní vyšetření ketolátek v moči při běžné ambulantní kontrole zbytečné. (5, 13)

### 1.3.4. 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); tato reakce je reverzibilní a po odeznění přechodné hyperglykémie se glukóza z vazby zase uvolňuje. Trvá-li však hyperglykémie delší dobu, dochází k intramolekulárnímu přesmyku a vzniká stabilní ketoamin (tzv. Amadoriho produkt). (19,20)

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 proteinů je využíváno jako parametru kontroly dlouhodobé kompenzace všech typů diabetu. Vzhledem k délce života

erytrocytu nás % HbA<sub>1c</sub> informuje o úrovni kompenzace (průměrných glykemií) za posledních 8-10 týdnů. (20)

Jeho množství je udáváno v procentech z celkového množství hemoglobinu. Fyziologická hodnota a hodnota dobře kompenzovaného diabetu HbA<sub>1c</sub> je 2,8-4,5%. (5)

Poměrně závažným závěrem nových diagnostických kritérií je opětné nedoporučení glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) jako diagnostického kritéria diabetu. (7)

Stanovení glykovaného hemoglobinu má některé výhody:

- zvýšená hodnota HbA<sub>1c</sub> indikuje chronický stav hyperglykémie, zatímco zjištění hyperglykémie nalačno nebo po zátěži může být jen přechodnou situací;
- pro nemocného je toto jednorázové vyšetření jednodušší a přijatelnější, protože před stanovením HbA<sub>1c</sub> nemocný nemusí lačnit a odběr krve je možný kdykoli během dne;
- existuje hraniční hodnota HbA<sub>1c</sub> jako rizika vzniku diabetické retinopatie (obdobně jako u glykémie nalačno a po glukóze). (7)

Na druhé straně jsou nevýhody:

- metody na stanovení HbA<sub>1c</sub> nejsou jednotné;
- metodika není dosud standardizována;
- není běžně dostupná ve všech zemích a regionech.

Hodnota HbA<sub>1c</sub> může být ovlivněna některými situacemi nesouvisejícími s DM (hemoglobinopatie, těhotenství, urémie, hemolytické anémie ap.). (7)

### 1.3.5. C-peptid

Inzulín je syntetizován v B-buňkách pankreatu ve formě tzv. proinzulínu, tj. prekurzoru inzulínu, který se skládá z jednoho polypeptidového řetězce, vytvářejícího »oko« díky dvěma disulfidovým můstkům spojujícím oba jeho konce. Před sekrecí je proinzulín proteolyticky štěpen na dvou místech, uvolní se tak vlastní inzulín a část, která původně spojovala oba polypeptidické řetězce inzulínu, tzn. C-peptid (connecting peptide). Inzulín je z 50-60 % zachycen játry, C-peptid není játry vychytáván. (19)

Stanovení C-peptidu lze využít k diferenciální diagnostice mezi 1. a 2. typem diabetu jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu (v injekčně podaném inzulínu C-peptid obsažen není), 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 inzulínové rezistenci i zvýšená. (6, 19)

C-peptid je dobrý výzkumný prostředek, který umožňuje studovat příčiny i dynamiku destruktivních procesů v pankreatických ostrůvcích a hledat správné terapeutické intervence. Hladiny C-peptidu nalačno jsou u zdravých osob 0,16-1,1 nmol/l. (21)

### 1.3.6. Stanovení autoprotilátek

Diabetes 1. typu je podmíněn autoimunitním procesem vedoucím k zániku B-buněk. Děj je charakterizován přítomností protilátek, které lze detekovat v časných stádiích, a to i před stanovením diagnózy diabetu. Jejich kvantitativní vyhodnocení umožňuje vedle typických diabetiků 1. typu odhalit diabetes LADA a zařadit jej do

skupiny autoimunitně podmíněných chorob. Negativní výsledek níže uvedených testů však nevylučuje přítomnost diabetu 1. typu. (18)

Stanovují se protilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), tyrozinofosfatáze (anti-IA-2) a proti ostrůvkovým buňkám (ICA). V současné době se považuje kombinace vyšetření anti-GAD a anti-IA-2 za optimální, vyšetření ICA se opouští a protilátky proti povrchu ostrůvků, ICSA, se již prakticky nestanovují. V průběhu diabetu titer protilátek klesá, proto u řady diabetiků 1. typu nemusí být protilátky po mnohaletém průběhu onemocnění prokazatelné. (1)

#### **Protilátky proti Langerhansovým ostrůvkům (ICA)**

Tyto protilátky se objevují v krvi diabetiků 1. typu měsíce až roky před manifestním onemocněním a jsou výrazem autoimunitního procesu. Diabetes se klinicky manifestuje, až když je zničeno 80 až 90 % B-buněk Langerhansových ostrůvků. I když včas prokážeme vysoký titer protilátek, a tedy můžeme očekávat vznik diabetu, nedovedeme zatím nástup onemocnění spolehlivě oddálit. (19)

#### **Protilátky proti glutamátdekarboxyláze**

Možnosti přesnější diagnostiky insulitidy pomocí protilátek proti glutamátdekarboxyláze umožňují přesnější detekci diabetes mellitus 1. typu a jeho odlišení od 2. typu. O glutamátdekarboxyláze se současně má zato, že představuje významný autoantigen, který se podílí na patogenezi insulitidy. (1)

Protilátky proti izoformě tohoto enzymu GAD 65 se zdají být nejvýznamnější u evropské populace. Jsou však pozitivní i ve 3-9 % zdravé populace. (19)

#### **Protilátky proti inzulínu (IAA)**

Mohou být výrazem autoimunitního procesu. Bývaly pozitivní i u pacientů léčených zvířecím inzulínem. Jejich vysoká koncentrace vysvětlovala rezistenci pacienta vůči inzulínu zvířecího původu a byla indikací k převedení jeho terapie na lidský inzulín. (19)

### **1.3.7. Mikroalbuminurie**

Stanovení mikroalbuminurie - tedy zjištění takových ztrát albuminu močí, které nejsou měřitelné běžnými biochemickými metodami (pod 300 mg/24 hod.) - znamená významný pokrok v časně diagnóze a v sekundární prevenci nejen nefropatie, ale i dalších mikro- a makrovaskulárních komplikací. Předpokladem ovšem je spolehlivá metoda a vyloučení možných artefaktů. Albuminurie je značně variabilní fenomén, který může kolísat ze dne na den a je závislý na diuréze, tělesné aktivitě, poloze těla i dietě. Je větší ve dne než v noci, zvyšuje se při infektech, srdeční dekompenzaci, hematurii a po delším slunění. Proto mají být standardizovány podmínky sběru moči. Při 24hodinovém sběru nelze bezpečně zajistit standardní podmínky, proto se většinou doporučuje ranní sběr moči po 8hodinovém klidu. Směrodatná jsou opakovaná měření, zejména jde-li o stanovení z nahodilého vzorku moči. (13)

Mechanismus vzniku mikroalbuminurie je následující. Albumin je v malém množství filtrován i zdravým glomerulem, většina profiltrovaného množství je však selektivně resorbována buňkami proximálního tubulu. Možnost resorpce albuminu je však již za fyziologických podmínek téměř satureována. I velmi malý nárůst koncentrace albuminu v glomerulárním filtrátu vede k přetížení resorpčního děje a výraznému zvýšení vylučování albuminu močí – vzniká mikroalbuminurie. Zvýšená nabídka albuminu může být způsobena zvýšenou vaskulární permeabilitou či pouze zvýšenou glomerulární filtrací, která bývá pozorována v počátečních fázích diabetu. (19)

## **1.4. Klinický obraz diabetes mellitus 1. typu**

Klinické projevy při manifestaci závisejí na rychlosti zániku B-buněk. Klasický obraz bývá patrný při propuknutí diabetu v dětství a dospívání, kdy se diabetes manifestuje klasickými příznaky: žízní, polyurií, nechutenstvím a hubnutím, často velmi akutně s rozvojem ketoacidózy provázené bolestmi břicha, Kussmaulovým dýcháním až kómatem. Pokud autoimunitní destrukce probíhá pomalu, brání zbytková sekrece inzulinu až několik let rozvoji ketoacidózy a klasické příznaky cukrovky nemusí být vyjádřeny. Tento průběh je typický pro manifestaci DM1 v dospělosti (LADA). Nemocní mohou být bez jakýchkoli příznaků nebo mohou být příznaky nevýrazné, což však nastává na rozdíl od DM2 podstatně méně často. Protože je DM1 často sdružen s jinými autoimunitami (Hashimotova tyreoiditida, perniciozní anémie, celiakie a Addisonova choroba), mohou se přidružit i klinické příznaky uvedených onemocnění. (9, 17)

## 1.5. Fyziologie diabetes mellitus 1. typu

Hladina glykémie je u zdravého jedince udržována v relativně úzkém rozmezí 3 až 8 mmol/l řadou hormonálních, autoregulačních a neuroregulačních mechanismů, které zajišťují rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukózy z plasmy. (13)

Protože příjem glukózy potravou není kontinuální a její potřeba k udržení energetického metabolismu je trvalá, je přísun glukózy v podmínkách nalačno zajištěn její tvorbou v organismu. Tkáněmi, které jsou schopné produkovat glukózu, jsou játra a ledviny. (13)

Zdrojem glukózy v játrech je glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkatých prekurzorů, vznikajících odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalového proteinu (aminokyseliny - alanin, glutamin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol). Protože v ledvinách jsou zanedbatelné zásoby glykogenu, je zdrojem produkce glukózy pouze glukoneogeneze. Pro glukoneogenezi jsou v kůře ledviny využívány obdobné substráty jako v játrech, pouze místo alaninu je ve větší míře využíván glutamin. (13)

Při odsunu glukózy se uplatňuje:

1. Non-inzulín-dependentní transport. Glukóza vstupuje do buněk facilitovanou difuzí, která není energeticky podmíněna, závisí pouze na koncentračním spádu a je zprostředkována glukózovými transportéry GLUT1, 2, 3, 4, 5. V podmínkách nalačno se uplatňuje zejména v tkáních nezávislých na inzulínu (inzulín-insenzitivní tkáně), např. CNS, krevní elementy, varlata, pro něž je glukóza prakticky jediným energetickým substrátem (pouze při protražovaném hladovění mohou využívat ketolátky). Tento transport samozřejmě existuje i v tkáních závislých na inzulínu a hraje roli například při postprandiálním vzestupu glykémie nebo při fyzické aktivitě, která přímo aktivuje GLUT4. Dalším transportem nezávislým na inzulínu je energeticky podmíněný kotransport sodíku a glukózy v proximálních tubulech ledvin, daný aktivitou Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy. (13)

2. Inzulín-dependentní transport. Uplatňuje se zejména postprandiálně a je zprostředkován pouze glukózovými transportéry GLUT4. Děje se do inzulín-senzitivních tkání, jejichž hlavními představiteli jsou svalová a tuková tkáň, ale také játra a střevo. (13)

Po vstupu glukózy do buněk je glukóza fosforylována na glukózo-6-fosfát glukokinázou nebo hexokinázou a metabolizována:

a) oxidativně (oxidace v Krebsově cyklu),

b) neoxidativně (tvorba glykogenu, glykolýza a vznik tříuhlíkatých prekurzorů).

(13)

Řízení glykémie je těsně spjata s metabolismem tuků a bílkovin. Uplatňují se vlivy hormonální, autoregulační (hyperglykémie, hypoglykémie) a nervové (sympatikus, parasympatikus). (13)

Vlivem relativního nadbytku kontraregulačních hormonů (glukagon, adrenalin, STH, kortizol) a relativní hypoinzulínémie je stimulována produkce glukózy v játrech a ledvinách a při protražovaném hladovění i produkce ketolátek jako náhradního energetického zdroje. Zároveň je blokován inzulín-dependentní odsun glukózy. Non-inzulín-dependentní transport je zachován a relativně převažuje. Stav nalačno představuje fyziologický způsob obrany organismu proti hypoglykémii. Po příjmu potravy se vlivem hyperglykémie zvýší sekrece inzulínu, který zvýší inzulín-dependentní odsun glukózy do tkání a zablokuje produkci glukózy v játrech. Produkci

glukózy brzdí také hyperglykémie, která navíc zvýší i non-inzulín-dependentní odsun glukózy z plazmy. (17)

Nejdůležitějšími faktory, které zodpovídají za normální toleranci glukózy, jsou:

1. normální sekrece inzulínu,
2. normální účinek inzulínu v cílových tkáních,
  - v játrech (suprese produkce glukózy),
  - ve svalech (stimulace odsunu glukózy),
3. normální non-inzulín-dependentní transport glukózy. (13)

### 1.5.1. Inzulín a jeho sekrece

Inzulín je tvořen v B-buňkách v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. Endokrinní část pankreatu, která tvoří 2-3 % žlázy, obsahuje 1 až 1,5 milionu ostrůvků s několika typy buněk. 80 % představují B-buňky. (3)

Ve zdravém organismu je inzulín uvolňován spolu s C-peptidem a malým množstvím proinzulínu do portálního řečiště v intervalech 5-15 minut (pulzní sekrece). Celková denní produkce inzulínu činí 20-40 j. Z toho asi 50 % tvoří bazální sekrece (průměrně 0,5-1 j/hodinu). Potřeba inzulínu je trvalá, tj. i v noci, kdy nemocný s diabetem nepřijímá potravu a kdy bazální sekrece inzulínu 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 inzulínu je uvolňováno při příjmu potravy (stimulovaná, prandiální sekrece) a hraje stěžejní roli v regulaci postprandiální glykémie. (17)

Podle charakteru vyplavování inzulínu v čase během p.o. podání glukózy obvykle rozlišujeme dvě fáze stimulované sekrece:

- časnou fázi, což je sekrece během prvních 30 minut po podání glukózy a odpovídá vyplavení zásobního inzulínu v sekrečních granulích B-buněk,
- pozdní fázi, během které je vyplavován zejména nově syntetizovaný inzulín a její trvání se řídí trváním hyperglykémie. (13)

Do 120 minut po jídle se hladina inzulínu obvykle normalizuje. (13)

Podle převažujícího regulačního mechanismu je inzulínová sekrece rozdělována do tří etap:

1) nervová »cefalická« sekreční část, 2) gastro-enterální část (následek uvolnění působků ze žaludku a tenkého střeva při trávení potravy, 3) vlastní nutriční část (stimulace B-buněk glukózou, některými aminokyselinami nebo mastnými kyselinami). (22)

### 1.5.2. Účinek inzulínu

Normální biologický účinek inzulínu je zahájen vazbou inzulínu na specifický inzulínový receptor, který je součástí buněčné membrány. Inzulínový receptor je tetramerní glykoprotein složený ze dvou alfa a dvou beta podjednotek, kódovaný genem na 19. chromozómu. Součástí beta podjednotky je tyrozin kináza, jež se po vazbě inzulínu na receptor aktivuje a zahajuje kaskádu fosforylačně-defosforylačních reakcí intracelulárních proteinů, které vedou k aktivaci vlastních výkonných systémů realizujících účinek inzulínu. Jde o aktivaci transportérů glukózy (GLUT4) a celé řady intracelulárních enzymů. Hlavním biologickým účinkem inzulínu je stimulace

anabolických a blokáda katabolických pochodů v metabolismu cukrů, tuků a bílkovin v játrech, svalech a tukové tkáni. Patří mezi ně stimulace syntézy glykogenu, lipogeneze, proteosyntézy a na druhé straně blokáda glukoneogeneze, odbourávání glykogenu a proteinů či účinek antilipolytický. Fyziologicky velmi významná je proliferační aktivita inzulínu a ovlivnění membránového transportu iontů. Míra citlivosti k inzulínu není vyjádřena všude stejně a liší se v rámci jednotlivých tkání a metabolických drah. (17)

## 1.6. Patogeneze diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus je onemocnění, jehož morfoloickým podkladem je selektivní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků autoimunitním procesem, jehož mediátorem jsou aktivované T lymfocyty, které reagují s proteiny B-buněk (autoantigeny). Autoimunitní reakce je nastartována u geneticky predisponovaného jedince působením zevního či vnitřního precipitujícího faktoru. Insulitida má destruktivní formu charakterizovanou:

- malobuněčnou intrainzulární infiltrací ostrůvků s převahou Th1 lymfocytů, NK buněk, cytotoxických CD4+ a CD8+ lymfocytů a makrofágů,
- sekrecí IL-2, TNF- $\beta$  a IFN- $\gamma$ . (17)

Ačkoli choroba mívá často akutní začátek, předchází mu různě dlouhá prodromální subklinická fáze, kdy jsou přítomné imunologické (protilátky proti autoantigenům, poruchy buněčné imunity) a metabolické abnormality. Ke klinické manifestaci choroby dojde až po ztrátě více než 50-70 % buněk. (17)

### 1.6.1. Genetická predispozice

DM1 je polygenní onemocnění, jehož genetická predispozice je dána interakcí rizikových, protektivních a neutrálních genů z HLA (human leukocyte antigen) a non-HLA systémů. (17)

Nejsilnější asociace, zodpovědná za 40-50 % familiárního výskytu DM1, byla nalezena ke genům II. třídy HLA, které jsou označovány také jako IDDM1 gen a nalézají se na krátkém raménku 6. chromozómu. Nejvýznamnější vazbu s DM1 mají geny lokusu DQ (DQB1 a DQA1) kódující heterodimer DQ a geny DR. Rizikovými alelami jsou DR3-DQ2, DR4-DQ8, méně DR9-DQ9 a DR4-DQ4. Naopak protektivními alelami jsou DR2, DR11-DQ6, DR6-DQ6, DR2, DR8-DQ6 a DR5-DQ7. (17)

Pro genetickou predispozici svědčí:

- studie u monozygotních dvojčat, kde byl v 35-50 % prokázán současný výskyt DM1,
- studie rodin, v nichž HLA identický příbuzný nemocného s DM1 má 15-20% riziko vzniku téže choroby,
- populační studie, kde přítomnost alely DR4 nebo 3 zvyšuje riziko diabetu 3-5x a pokud jsou přítomny obě, pak dokonce 10x až 20x. (17)

Alely DR3 a DR4 nalzáme u 95 % pacientů s DM1 ve srovnání s jejich 40% výskytem u zdravých kontrol. (17)

Identifikovány byly i další geny vázané na oblasti mimo HLA, které ovlivňují susceptibilitu k DM1. Jsou označovány jako geny IDDM2-15. Například inzulinový gen (IDDM2) lokalizovaný na krátkém raménku 11. chromozómu zodpovídá za 10 % familiárních případů DM1. (17)

### 1.6.2. Precipitující faktory

Autoimunitní reakce je u geneticky predisponovaného jedince zahájena stykem se zevním či vnitřním faktorem. Roli pravděpodobně hrají virové infekce (virus parotitidy, virus rubeoly, coxackie B3, B4), toxiny, nutriční vlivy (délka kojení, kravské mléko ve

stravě, nitráty a nitrity, deficit vitamínu D), faktory perinatálního období a časného dětství (vyšší věk matky, nižší pořadí narození, porod císařským řezem, inkompatibilita krevních skupin, omezený kontakt s jinými dětmi). (17, 23)

Protektivní vliv mateřského mléka a naopak rizikovost mléka kravského je předmětem diskusí. Epidemiologické studie zabývající se asociací diabetu a kojení u lidí, poukázaly na pozitivní korelaci mezi množstvím přijatých produktů kravského mléka v dětství a incidencí diabetu. (17, 24)

### 1.6.3. Autoimunitní reakce

Vlivem podnětu dochází na povrchu B-buněk k expresi řady molekul a do extracelulárního prostoru je uvolněno množství intracelulárních peptidů, s nimiž se za běžných okolností imunitní systém neseťkává. Jako spouštěcí autoantigen byl potvrzen proinzulín, kromě něj existuje řada dalších autoantigenů, jako je molekula inzulinu, ostrůvková tkáň (IC - Islet Cell), izoformy dekarboxylázy kyseliny glutamové (GAD65 a GAD67) či tyrozin fosfatáza (IA-2), proti nimž nalézáme protilátky, které však nehrají roli startovacího autoantigeny. Autoantigeny jsou pak specificky rozeznány příslušnými HLA molekulami na makrofázích a lymfocytech, které se aktivují, diferencují a dochází k proliferaci autoagresivních klonů T lymfocytů a rozvoji buněčné i látkové autoimunitní reakce. (17)

Další, ale méně významné jsou autoantigeny jako B lymfocty, thyroglobulin, nukleární antigeny a mnoho dalších. U nemocných s nově diagnostikovaným DM1 byly v periferní krvi zaznamenány zvýšené počty CD25 pozitivních lymfocytů a zvýšené počty CD4 pozitivních T lymfocytů. (25, 26)

Mezi nově vyšetřované autoprotiilátky, které mají prognostický význam, patří například protilátky anti Zn-transporter 8 (ZnT8). (27)

ZnT8 je specifický zinkový transportér B-buněk, který se nachází na membráně sekrečních granul inzulinu. U člověka je známo devět ZnT8 genů a šest z nich má detekovatelné transkripty v pankreatických ostrůvcích. Stanovení protilátek proti ZnT8 (tzv. ZnTA) začíná rozšiřovat možnosti predikce diabetu 1. typu a kombinovaným stanovením ZnTA s GADA (protilátky proti GAD65), IA-2A (protilátky proti IA-2) a s antiinzulinovými protilátkami lze získat důkaz o autoimunitním původu celého procesu u 96 % nově manifestovaných pacientů s DM1. Přibližně 60% pacientů s nově zjištěným diabetem má pozitivní testy jen na samotné protilátky ZnT8. (28, 29)

### 1.6.4. Poškození

Vlastní destrukce B-buněk je zprostředkována cytotoxickou reakcí, která bývá provázena přítomností různých autoprotiilátek. Účastní se jí:

- cytotoxické buňky, jako jsou cytotoxické T lymfocyty (CD8+ a CD4+) a NK, K či LAK buňky aktivované autoprotiilátkou,
- volné radikály včetně oxidu dusnatého,
- řada cytokinů (IL-1, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor, IFN- $\gamma$  - interferon). (17)

### 1.6.5. Reparace

Zároveň s poškozováním probíhají pochody, jejichž cílem je bránit destrukci B-buněk. B-buňka reaguje produkcí proteinů (heat shock, stress protein), které mají

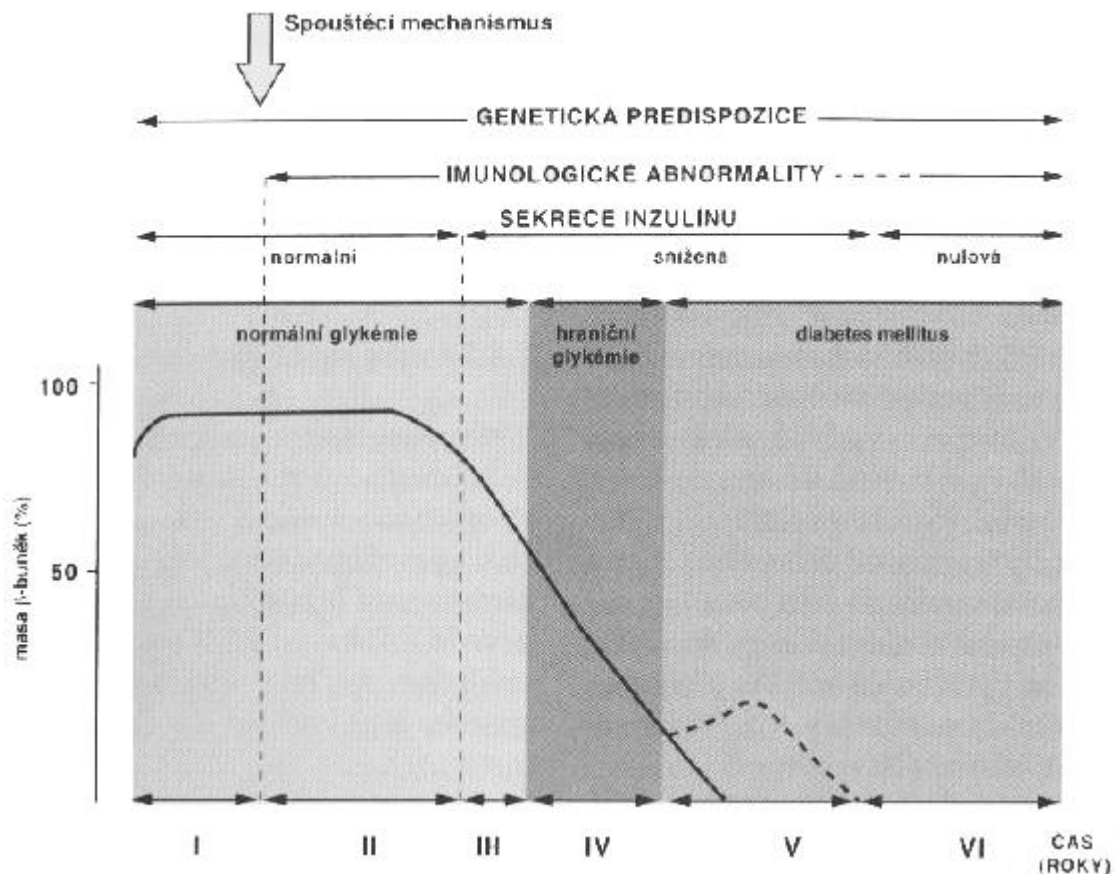
antioxidační účinky a antagonizují účinek cytokinů. Aktivovány jsou enzymy, které se účastní reparace DNA, a enzymy, které eliminují volné radikály (superoxid dismutáza). K destrukci B-buněk dochází tam, kde selžou reparační mechanismy. Zpočátku nemusí být B-buňky zcela zničeny a jejich funkce se může obnovit. Pro funkční inhibici svědčí:

- klinický obraz honey moon periody,
- in vitro disociace mezi cytotoxickým efektem a inhibicí sekrece inzulínu při různých dávkách a typech použitých cytokinů,
- nepřítomnost korelace mezi masou B-buněk a in vivo sekrecí inzulínu. (17)

### 1.6.6. Průběh onemocnění

Stádia rozvoje DM1 jsou znázorněna na obrázku 2. (17)

**Obrázek 2:** Průběh DM1 v čase (roky) (17)



Stádium I - přítomna je pouze genetická predispozice.

Stádium II - po aktivaci spouštěcím mechanismem začne probíhat autoimunitní proces. Jsou přítomny imunologické abnormality. Zpočátku je normální sekrece inzulínu.

Stádium III - postupně klesá sekrece inzulínu. Hladina glykémie je ještě normální.

Stádium IV - trvá pokles sekrece inzulínu. Hladina glykémie je v pásmu poruchy glukózové homeostázy.

Stádium V - masa B-buněk klesá pod 30-50 %, je však zachována reziduální sekrece inzulínu. Klinicky se manifestuje hyperglykémie (recentní stádium DM). Honey moon – období těsně po manifestaci cukrovky - charakterizované přechodným zlepšením sekrece inzulínu.

Stádium VI - úplný zánik B-buněk a nulová sekrece inzulínu.

V preklinickém období (stádium I-III) dochází k postupnému úbytku sekrece inzulínu. Manifestaci cukrovky předchází různě dlouhé období (dny až roky) hraniční poruchy glukózové homeostázy. Ke klinické manifestaci DM v dětství je třeba, aby bylo zničeno více než 70 % a v dospělosti více než 50 % tkáně produkující inzulín. V počátečním období manifestního diabetu (recentní DM) je přítomna reziduální sekrece inzulínu a diabetes je poměrně snadno kompenzovatelný. Sekrece inzulínu se může na čas dokonce zlepšit (honey moon perioda) a někdy je možné dočasně snížit dávku a přitom se daří udržovat HbA1c pod 7%. Během tohoto období se daří glykémie udržovat převážně ve fyziologickém rozmezí, a to i navzdory případným excesům v dietě či pohybové aktivitě. Pokračující insulitida vede postupně k úplné destrukci B-buněk a zániku sekrece inzulínu. (17, 30)

## 1.7. Terapie diabetes mellitus 1. typu

Léčebný plán má být stanoven individuálně tak, aby byla dosažena optimální kompenzace diabetu s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného. Správná léčba dospělého diabetika má vést k dosažení léčebných cílů, u dětí a mladistvých je třeba posuzovat dosahovanou kompenzaci podle věku. (9)

Léčebný plán zahrnuje:

- individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instruktáží
- doporučení změny životního stylu (fyzická aktivita, kouření)
- edukace pacienta a členů rodiny (zejména u dětských diabetiků)
- stanovení léčebných cílů a zaučení pacienta v selfmonitoringu
- farmakologická léčba diabetu a dalších přidružených nemocí
- psychosociální péči o pacienta s DM1. (9)

V zásadě lze terapii rozdělit na část farmakologickou a nefarmakologickou. (9)

Nefarmakologická léčba tvoří integrální součást léčby diabetiků. Zahrnuje jednak režimová opatření, tj. volbu vhodné fyzické aktivity, zákaz kouření, jednak dietní opatření, která jsou volena individuálně s ohledem na věk, pracovní zařazení, ale i typ použité farmakologické léčby. U správně léčených diabetiků 1. typu, kteří jsou neobézní a u nichž se provádí intenzivní léčba inzulínem, je možno používat tzv. individuální dietní režim (tzv. regulovanou dietu). U osob s nadváhou je vhodné doporučit taková opatření, aby dosahovaná energetická bilance vedla k poklesu tělesné hmotnosti. Nedílnou součástí nefarmakologických opatření je cílená edukace pacienta. (9)

Farmakologickou léčbu je u diabetika 1. typu zapotřebí zahájit ihned při zjištění diagnózy. Spočívá v aplikaci inzulínu a to nejlépe několika dávkami rychle působícího inzulínu denně. Dávky mají být voleny tak, aby vedly k postupnému poklesu glykemií, které jsou soustavně vyhodnocovány. Rozvoj hypoglykémie v této iniciální fázi není žádoucí. V závažnějších případech (vysoké glykémie, ketoacidóza) je nezbytné léčit pacienta za hospitalizace a použít řízené kontinuální aplikace inzulínu intravenózně spolu s intenzivní hydratací podle pravidel léčby diabetického komatu. Po dosažení uspokojivých výsledků v glykemických profilech se přechází na jednu z variant intenzivní inzulínové terapie, která zahrnuje aspoň jednu dávku dlouhodobě působícího inzulínu podanou zpravidla na noc v kombinaci s rychle působícím inzulínem aplikovaným preprandiálně před hlavními jídly. Intenzivní léčba inzulínem zahrnující kombinaci inzulínů s různou dobou působení je zvolena individuálně tak, aby nejlépe odpovídala charakteru diabetu a pacienta, jeho zvyklostem, pracovnímu zařazení i věku a přitom trvale vedla k co nejlepší kompenzaci onemocnění. (9)

V současné době jsou u nás dostupné humánní inzulínové přípravky, monokomponentní zvířecí inzulíny a dochází k vývoji nových inzulínových analog, která umožňují dosažení stále náročnějších cílů terapie diabetu. Inzulínová analoga mají specifické vlastnosti, pokud se týká dosažení stále přísnějších léčebných cílů, a jsou i bezpečnější při podávání. (8, 17)

### 1.7.1. Diabetická dieta

Tradičně je dieta u DM1 považována za hlavní pilíř léčby, ale v posledním desetiletí se ukazuje, že intenzifikovaná léčba inzulinem u edukovaného diabetika umožňuje značnou dietní volnost a pojem dieta se nahrazuje spíše pojmem regulovaná strava, který nevyvolává dojem omezování a zákazů. Úkolem regulované stravy je zabránit kolísání glykemií a rozvoji hypoglykémie. Současná dietoterapie DM1 je zaměřena na výuku zdravé výživy, na znalost obsahu sacharidů (výměnných jednotek) v jednotlivých potravinách, na výběr potravin s nízkým glykemickým indexem, na vhodnost konzumace vlákniny, a především na pochopení vzájemných vztahů mezi příjmem potravy, fyzickým pohybem a aplikací inzulinu. Moderní doporučení zdůrazňuje přizpůsobení inzulinu dietě, nikoliv obráceně. Další hlavní zásadou správného stravování je pravidelnost a častější a menší dávky jídla. (3, 5, 31)

U zdravých jedinců i u diabetiků klesá citlivost těla na inzulín v průběhu dne. Inzulín působí například odpoledne mnohem výrazněji než ráno. Je tedy rozdíl, zda diabetik sní tutéž potravinu ráno nebo odpoledne. Jelikož je účinnost inzulinu ráno nižší, bude při konzumaci stejné potraviny potřebovat větší množství inzulinu než odpoledne. (32)

Cílem dietní léčby je dlouhodobé zachování optimálního tělesného i duševního stavu diabetika pomocí snahy o trvalou normoglykémii (minimální kolísání glykemií v průběhu 24 hodin, hodnota glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ )  $< 5,5\%$ , celková dávka inzulinu  $< 1$  IU/kg) zachování přiměřené tělesné hmotnosti a normálních hodnot krevního tlaku, který je nižší než 130/80 mmHg. (31)

K selhání dietní léčby dochází nejčastěji při nedostatečné dietní edukaci a při nedostatečné individualizaci diety. Příčinou selhání dietní léčby může být i chybní jasných cílů dietní léčby a jejich průběžné kontroly selfmonitoringem i nedostatečná pravidelná fyzická aktivita. (33)

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 (tab. 3). (17)

**Sacharidy** hradí v diabetické dietě 55-60 % celkového energetického přísunu. Zatímco mono- a di- sacharidy se spíše vynechávají, dostatečný přívod polysacharidu je základem přívodu této skupiny živin. Při tom je nutné brát ohled i na tzv. glykemický index sacharidů potravy. (1)

Glykemický index potravy je definován jako poměr plochy pod vzestupnou částí křivky postprandiální glykémie testované potravy, která obsahuje 50 g sacharidu, a standardní potravy. Standardní potravou bylo zpočátku 50 g glukózy, později byla glukóza nahrazena bílým chlebem s obsahem 50 g sacharidů, protože chléb méně ovlivňoval motilitu žaludku. (31)

Množství sacharidů v dietě je třeba respektovat při každém jídle a odhadovat potřebnou dávku inzulinu systémem tzv. výměnných jednotek. Výměnná jednotka představuje množství potravy obsahující 10 g sacharidů, které může nemocný mezi sebou libovolně směňovat a podle potřeby také měnit množství jídla i dávky inzulinu. Obecně platí, že na jednu výměnnou jednotku navíc nebo méně musí nemocný přidat (nebo ubrat) asi jednu jednotku inzulinu. Princip výměnných jednotek je vhodný z výukového hlediska, ale vzhledem k různému obsahu vlákniny a typu cukru v potravině je jasné, že různé potraviny se stejným obsahem sacharidů vyvolávají různou glykemickou odpověď. Proto je důležité, aby nemocný upravil definitivní odhady dávek inzulinu podle glykemického profilu. (17)

**Tuky** by měly krýt energetickou potřebu maximálně z 30 %. Vyšší přívod tuku může být aterogenním činitelem. Diabetici mají větší sklon k ateroskleróze než osoby bez diabetu. Při tom by 10 % mělo být kryto nasycenými, 13 % mononenasyčenými a 7 % energie polynenasycenými mastnými kyselinami. (1)

**Bílkoviny** by neměly překročit 15 % veškeré přiváděné energetické hodnoty diabetické diety. Celková dávka bílkovin má být 0,9-1,0 g/kg tělesné hmotnosti. Vyšší přívod bílkovin totiž vede k hyperfiltraci v ledvinách. Perzistující hyperfiltrace v ledvinách představuje 1. stádium diabetické nefropatie. (1)

**Přísun tekutin** u nekomplikovaného diabetu 1. typu by měl být dostatečný, alespoň 2000 ml/den. Problémem u diabetiků bývá pití čaje a kávy. Pití kávy zvyšuje hladinu krevního cukru a to tím, že zvyšuje účinek adrenalinu a glukagonu. Nicméně kofein může vyvolat i hypoglykémii díky aktivaci sympatického nervového systému a nadledvin. Díky svým stimulačním vlastnostem podporují káva s čajem nespavost a tím zvyšování krevního tlaku. (1, 34)

**Dia-výrobky.** Speciální diabetické potraviny nejsou v dietě diabetiků nutné a nemohou být konzumovány v neomezeném množství. Energetická hodnota mnoha výrobků pro diabetiky je srovnatelná s podobnými výrobky určenými pro nediabetiky, což znamená, že tzv. »DIA« výrobky neobsahují méně energie než srovnatelné výrobky pro zdravou populaci. Navíc tyto tzv. diabetické výrobky mají často ještě vyšší obsah tuku, zvláště saturevaného, než nediabetické výrobky a pravidelně jsou i dražší. (8, 17)

**Tabulka 3:** Výživová doporučení pro diabetiky (17)

<b>Energie</b>	<b>Přiměřený příjem k dosažení nebo udržení optimální tělesné hmotnosti</b>
Sacharidy	50-60 % z celkové energie
Vláknina	40 g/den nebo 20 g/1 000 kcal (4 200 kJ)
Tuky	do 30 % z celkové energie
Nasycené mastné kyseliny	do 10 % z celkové energie
Polyenové mastné kyseliny	6-8 % z celkové energie
Monoenové mastné kyseliny	asi 10% z celkové energie
Cholesterol	< 300 mg/den
Bílkoviny	0,8-1,1 g/kg tělesné hmotnosti
Sodík	< 3 000 mg/den (<7,5 g soli/den)
Alkohol	< 60 g/týden
Vitamíny, minerály a tekutiny	dostatečný příjem srovnatelný s osobami bez diabetu

## 1.7.2. Fyzická aktivita

U diabetiků 1. typu se v minulých 20 letech prokázalo, že pravidelná tělesná aktivita nezlepšuje kompenzaci a navíc je nejčastější příčinou hypoglykemických příhod. Proto byla poněkud změněna základní léčebná triáda: inzulín + dieta + fyzická aktivita za triádu inzulín + dieta + edukace. Fyzická aktivita se ocitla na okraji diabetických edukací. V posledních letech se však ukazuje, že pravidelná tělesná aktivita u diabetiků 1. typu sice nevede ke zlepšení kompenzace diabetu, ale pravděpodobně vede k poklesu mortality. Fyzická aktivita je nedílnou součástí života všech lidí, a tedy i diabetiků 1. typu. Je proto důležité vytvořit takovou léčebnou strategii, která umožní stabilizaci diabetu i v období fyzické zátěže a po jejím ukončení. (7)

Metabolická a hormonální reakce na zátěž u pacientů s diabetes mellitus 1. typu je určována několika faktory. Patří k nim intenzita a trvání zátěže, stupeň metabolické kontroly daného pacienta, druh a dávka inzulínu použitého před zátěží, místo vpichu a doba předchozí injekce a jídla ve vztahu k zátěži. (35)

Nemocní s DM1 se musí naučit sladit fyzickou aktivitu s dávkou inzulínu a příjmem potravy a udržet uspokojivou glykémii. Fyzická zátěž může ohrozit nemocného hypoglykemií nejen během cvičení, ale ještě s odstupem až 12 hodin po zátěži. Na druhé straně může prohloubit dekompenzaci cukrovky a zhoršit hyperglykémii a ketoacidózu. (17)

### 1.7.3. Edukace a selfmonitoring

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. (36)

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. (36)

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. (36)

Úspěch léčby diabetu spočívá často mnohem více než na rozhodnutích lékaře na ochotě nemocného jeho doporučení respektovat. Právě toto 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. (37)

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 aby potřebné znalosti a dovednosti celoživotně obnovoval při reedukaci (cílené). (38)

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. (36)

Jednou z nejdůležitějších náplní edukace je **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 (pocit 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. (13)

Glykémii si pacient zjišťuje pomocí glukometru. Tento přístroj umožní kvantitativně odečíst koncentraci glukózy. Pacient si sám odebírá krevní vzorek z bříška prstu a nanese na testovací proužek, který vloží do přístroje. V posledních letech se na trhu objevilo velké množství nových a inovovaných glukometrů. Celý technický vývoj směřuje k několika cílům:

- co nejmenší přístroj
- co nejpřesnější měřicí metoda
- dostatečně velká kapacita paměti pro naměřené hodnoty
- co nejmenší potřebné množství krve
- co nejkratší doba stanovení výsledku
- možnost přenosu dat do počítače a jejich zpracování počítačovým programem

- objevují se také přístroje integrující současně i kapesní počítač pro záznamy týkající se jídla, dávkování inzulínu, frekvence hypo- či hyperglykemických příhod. (3, 7)

### **1.7.3.1. Kontinuální monitorování glykemií**

Kontinuální monitorování glykemií (CGMS – continuous glucose monitoring system) podává maximum informací o výkyvech glykémie během dne a dává pacientům i zdravotníkům možnost optimalizovat léčbu diabetu. Neovlivňuje přitom pacientův běžný život. (39)

Pomocí kontinuální monitorace lze dosáhnout zlepšení kompenzace diabetu jak u pacientů s výrazně neuspokojivou kompenzací diabetu, tak u pacientů s mírně zhoršenou kompenzací, u nichž dochází především ke snížení počtu hypoglykemií. Riziko hypoglykemií snižuje především monitorování v reálném čase, při níž pacient může reagovat na alarmy a trendy snižování glykémie i na zjištěnou hypoglykémii. (39)

Senzor se vpraví pod kůži na břiše podobně jako se zavádí inzulínová pumpa. Senzor měří hladinu glykémie v určitých časových intervalech a tyto hodnoty systém následně zaznamenává. Pacient si během doby monitorování zapisuje aplikace inzulínu, jídlo, pohyb a další činnosti. Po ukončení monitorování, které probíhá několik dnů (záleží na životnosti senzoru, obvykle v průběhu 3-7 dnů), se senzor odstraní a lékař vyhodnotí veškeré shromážděné údaje. (39, 40)

#### 1.7.4. Inzulín

Objevení inzulínu a možnosti jeho podávání diabetikům 1. typu bylo život zachraňující situací. Ale používat extrakt ze slinivky břišní a aplikovat ho několikrát denně bylo pro nemocné celoživotně neakceptovatelná léčba. Během 80. let přinesl vývoj inzulínových preparátů a způsobu jejich aplikace velké změny. V posledních 15 letech se výrobci inzulínů snažili vyvinout takové inzulíny, jejichž podávání by pomohlo zajistit kvalitní kompenzaci diabetu. (22)

Základním smyslem léčby inzulínem je substituovat chybějící funkci. U DM1 chybí jak bazální, tak stimulovaná sekrece inzulínu. Moderní terapie I. typu se snaží napodobit obě složky inzulínové sekrece. (1)

##### 1.7.4.1. Inzulínové přípravky a jejich dělení

Inzulínové přípravky určené k léčebným účelům jsou vysoce čištěné, neutrální vodné roztoky inzulínu tvořícího směs monomerů, dimerů, tetramerů a hexamerů, které vznikají nekovalentní vazbou inzulínu se zinkem. Kromě látek, které ovlivňují délku účinku inzulínu, obsahují řadu konzervačních, stabilizujících a pufrujících přísad. (13)

Jednotlivé preparáty můžeme charakterizovat podle původu, čistoty a fyzikálně chemického složení přípravku, které je hlavní determinantou délky působení přípravku, tj. jeho farmakokinetiky a farmakodynamiky (tab. 4). (13)

##### **Původ inzulínových přípravků**

V současné době jsou k dispozici inzulíny získané ze zvířecích pankreatů (MC), inzulíny lidské (humánní) a inzulínová analoga. (13)

###### a) Zvířecí inzulín

Získává se z vepřových či hovězích pankreatů. Přípravky jsou většinou vysoce čištěné - monokomponentní (MC). Inzulíny různých živočišných druhů se liší zastoupením aminokyselin v řetězci. Vepřový inzulín se od lidského liší v jedné aminokyselině a hovězí ve třech aminokyselinách. Jako směsné inzulíny označujeme inzulíny připravované z obou zvířecích druhů. (13)

###### b) Lidský inzulín (humánní)

Lidský inzulín je polypeptid s molekulovou hmotností 5807 Da, který obsahuje 57 aminokyselin. Vyrábí se semisynteticky z vepřového inzulínu záměnou alaninu za threonin v B-řetězci inzulínu nebo biosynteticky pomocí přenosu rekombinantní DNA do buňky *Escherichia coli* či *Saccharomyces cerevisiae*. Označuje se zkratkou HM. (13)

###### c) Analoga inzulínu

Jde o biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánního inzulínu liší na určitých pozicích aminokyselin a mají specifické vlastnosti. (13)

##### **Druhy inzulínu podle délky působení**

Podle rychlosti nástupu biologického účinku, vrcholu působení a trvání účinku po s. c. podání, které přímo souvisí s farmakokinetikou a farmakodynamikou přípravků, dělíme inzulíny na ultrakrátce působící, krátce působící a inzulíny s prodlouženou dobou účinku. Mezi středně dlouze působící inzulíny lze zařadit i stabilizované směsi inzulínů. (11)

**Tabulka 4: Inzulínové přípravky (11)**

	ULTRAKRÁTKÉ	KRÁTKÉ	STŘEDNĚ DLOUHÉ	DLOUHÉ
Začátek působení	za 10-15 min	za 30 min	za 1-3 h	za 2-3 h
Maximální účinek	mezi 30-45	mezi 1-3 h	mezi 4-16 h	mezi 10-18 h
Doba působení	min 2-5 h	4-6 h	12-24 h	24-36 h
	Humalog (A) NovoRapid (A) Apidra (A)	Insulin-HM R (L) Actrapid HM (L) Humulin R (L) Insuman Rapid (L) Velosulin HM (L) Insuman Infusat (L)	<b>a) protamin-zink inzulín</b> Insulin-HM NPH (L) Insulatard (L) Humulin N (L) Insuman Basal (L) <b>b) zink inzulín suspenze</b> Humulin L (L) Monotard HM (L)	Ultratard HM (L) Humulin U (L) Lantus (A) Levermir (A)
* STABILIZOVANÉ SMĚSI				
	Insulin-HM MIX 30	(L) humánní rozpustný inzulín + protamin-zink-inzulín (NPH)		
	Mixtard 10 (20, 30, 40, 50)	(L) humánní rozpustný inzulín + protamin-zink-inzulín (NPH)		
	Humulin M3	(L) humánní rozpustný inzulín + protamin-zink-inzulín (NPH)		
	Insuman Komb typ 15 (typ 25, typ 50)	(L) humánní rozpustný inzulín + protamin-zink-inzulín (NPH)		
	NovoMix 30	(A) aspart + protamin-zink-aspart (NPA)		
	Humalog Mix 25 (50)	(A) lispro + protamin-zink-lispro (NPL)		

Vysvětlivky:

A - inzulínový analog; L - lidský inzulín

\* Směsi krátce nebo ultrakrátce působícího a středně dlouho působícího inzulínu (číslo vyjadřuje procento krátkého inzulínu ve směsi).

1. Mezi ultrakrátce působící inzulíny řadíme inzulínová analoga inzulín lispro, inzulín aspart a inzulín glulisin, jejichž účinek se dostavuje do 15 minut, trvá pouze 2-5 hodin a stabilita absorpce je vyšší než u inzulínu humánního. (41)

2. Krátce (rychle) působící inzulíny jsou neutrální vodné roztoky inzulínů (krystalický inzulín, rozpustný inzulín) určené k nitrožilní, subkutánní, intramuskulární a intraperitoneální aplikaci. Jejich 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. Humánní varianty krátkodobých inzulínů mají rychlejší nástup účinku a kratší dobu jeho trvání ve srovnání se zvířecími inzulíny. Používají se k náhradě prandiální potřeby inzulínu, případně ke korekci hyperglykémie. Při podkožní aplikaci se podávají 15-30 minut před jídlem. (41)

3. Středně dlouze (rychle) působící inzulíny jsou zkalené substance, určené pouze pro subkutánní a intramuskulární podání. Nelze je aplikovat nitrožilně. Chemicky jde o protaminové inzulíny (NPH, NPL) nebo o směsi amorfnní a krystalické formy inzulínu v poměru 30:70 (zink inzulín suspenze). Jejich účinek nastupuje za 1-3 hodiny, trvá až 24 hodin a maximum účinku je mezi 4. a 12. hodinou po podkožní aplikaci. Středně dlouze působící inzulíny se používají k náhradě bazální potřeby inzulínu. (41)

Dlouze působící inzulíny jsou krystalické suspenze nebo roztoky s velmi pomalou absorpcí, určené pouze pro subkutánní a intramuskulární podání. Nelze je aplikovat

nitrožilně. Po podkožní aplikaci nastupuje účinek za 3-4 hodiny a trvá 26-28 hodin (humánní), resp. 32-36 hodin (hovězí). Vzhledem k vysoké variabilitě v absorpci se přestávají v klinické praxi používat a nahrazují je dlouze působící inzulínová analoga, jejichž absorpce je standardní a prakticky nemají vrchol působení. (41)

#### **1.7.4.2. Humánní inzulíny**

HM inzulíny postupně vytlačily z trhu MC inzulíny, protože jejich podávání nejenže není tak často provázeno místními nebo celkovými alergickými reakcemi, ale jejich vstřebávání z podkoží je rychlejší a v porovnání s MC inzulíny jsou potřebné denní dávky inzulínu (pro zajištění obdobné kompenzace diabetu) menší. Současně se diabetikům nabízejí také nové aplikační možnosti: aplikátory inzulínu (inzulínová pera), které umožnily nemocným snazší podávání inzulínu i vícekrát denně s minimální bolestivostí a maximální přesností jednotlivých inzulínových dávek. (42)

V současné době jsou na trhu k dispozici krátce působící, střednědobě působící a ultradlouze působící inzulíny. Pro některé pacienty mohou být výhodné také premixované inzulínové směsi - kombinace krátce a dlouze působících inzulínů. (42)

Krátce působící HM inzulíny aplikované do podkoží mají pomalejší nástup a delší dobu hypoglykemizujícího účinku, než je potřebné pro snížení glykémii po jídle - na úroveň, která odpovídá endogenní sekreci inzulínu po jídle u zdravých jedinců. (42)

V subkutánním depu se po aplikaci HM krátce působících inzulínů tvoří hexamery, které pro svoji velikost neprocházejí stěnou kapilár, a doba potřebná k jejich disociaci na dimery a monomery prostupující stěnou je příčinou opožděného nástupu účinku inzulínu v periferní krvi. Navíc množství inzulínu, které se dostane do jater z periferního řečiště, nestačí k potlačení jaterní produkce glukózy a je posunuto časově. (42)

Také dlouze působící HM inzulíny, které zajišťují bazální potřebu inzulínu v organismu, nejsou pro řadu nemocných s DM1 ideální inzulínovou substitucí. Depotní HM (NPH - Neutral Protamin Hagedorn) inzulín se po aplikaci dostává v dostatečném množství do krve až za několik hodin; jeho koncentrace pozvolna stoupá a dosahuje vrcholu za 8-12 hodin, aby opět pomalu klesala. Celková doba působení je pouze 18-22 hodin. HM inzulín je sice molekula identická (se stejnou sekvencí aminokyselin) s endogenním inzulínem produkovaným v B-buňkách pankreatických ostrůvků, ale podáváme jej nemocným nefyziologickou cestou. Fyziologická náhrada totiž nezáleží pouze na fyziologické molekule, ale také na fyziologické cestě, jakou se inzulín dostává do krevního oběhu a k buňkám. Endogenní inzulín jde přes portální řečiště nejprve do jater a pak do periferní krve – subkutánně podaný HM inzulín jde nejprve do periferního řečiště, ze kterého se pak krev s inzulínem dostane k jaterním buňkám. (42)

#### **1.7.4.3. Inzulínová analoga**

Dostupné humánní inzulínové přípravky nemají takovou farmakokinetiku a farmakodynamiku, aby po s. c. aplikaci dokonale napodobily fyziologickou sekreci inzulínu. Snaha o optimalizaci jejich farmakologických vlastností vedla proto v posledních letech k vývoji inzulínových analog. Jde o biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánního inzulínu liší na určitých pozicích aminokyselin. Kromě specifických vlastností z hlediska účinnosti mají obecně splňovat požadavky týkající se bezpečnosti jejich podávání (nízká intraindividuální variabilita ve vstřebávání, nízké riziko hypoglykemií a hmotnostních přírůstků, nízká mitogenní aktivita a malé riziko karcinogeneze). (11)

U některých pacientů je při převodu na léčbu inzulínovými analogy možno očekávat i snížení celkové dávky inzulínu při zachování nebo dokonce i zlepšení kompenzace diabetu. (43)

Řada studií prokázala, že prosté převedení na léčbu analogy humánních inzulínů sice nevede jednoznačně k lepším hodnotám HbA<sub>1c</sub>, ale že při stejné úrovni kompenzace výrazně snižuje riziko hypoglykémie, což má důsledky jak zdravotní, tak ekonomické. Analoga tak vytvářejí prostor pro zlepšení kompenzace diabetu, neboť u většiny pacientů je právě otevřená nebo skrytá obava z hypoglykémie nejzávažnější překážkou pro dosažení cílových hodnot glykémie a glykovaného hemoglobinu. (43)

V současné době máme k dispozici krátce a dlouze působící analoga lidského inzulínu. Krátce působící analoga jsou určena k aplikaci před jídly a dlouze působící jsou podávána jako náhrada chybějící bazální sekrece inzulínu. (42)

### **Krátce působící analoga**

Krátce působící analoga byla vyvinuta tak, aby jejich účinek po podání do podkoží před jídlem nastupoval rychleji, a tak zabránil jednak přetrvávající hyperglykémii časně po podání jídla a současně riziku hypoglykemií pozdě po jídle, kdy již organismus v postabsorpční fázi nepotřebuje zvýšené hladiny inzulínu. (42)

Na světě jsou v klinické praxi běžně dostupná dvě krátce působící inzulínová analoga - lispro (Humalog) a aspart (NovoRapid) a na trh nově přichází třetí krátce působící analog - glulisin (Apidra). (22)

Výhodou těchto krátce působících analog ve srovnání s krátce působícími regulárními HM inzulíny je:

- rychlejší absorpce ze subkutánního depa a rychlejší nástup účinku
- koncentrace analoga inzulínu v séru je bližší fyziologické sekreci endogenního inzulínu
- zlepšené postprandiální hladiny glykemií
- nižší riziko hypoglykemií především v pozdním postprandiálním stavu
- flexibilita v aplikaci (analog lze aplikovat těsně před jídlem nebo po jídle)
- větší míra volnosti ve výběru jídla
- rychlejší normalizace akutní hyperglykémie při přidatné dávce inzulínu
- často i větší spokojenost nemocných s léčbou a zlepšení kvality jejich života. (42)

Nevýhodou je:

- nutnost podávat nejméně dvakrát denně bazální HM inzulín (což může zhoršovat compliance diabetiků), nebo aplikovat jako bazální substituci dlouze působící analog (ekonomická nevýhoda)
- v některých případech je k docílení uspokojivé kompenzace DM nutné podávat krátce působící analoga vícekrát denně, než jsou běžné 3 aplikace před hlavními jídly (tj. také před dopolední a odpolední svačinou). (42)

Krátce působící analoga aplikovaná bezprostředně před jídlem zajišťují hladiny postprandiálních glykemií srovnatelné s hladinami dosaženými aplikací krátce působících HM inzulínu 20 minut před jídlem. (42)

### **Dlouze působící analoga**

Dlouze působící analoga inzulínu zajišťují fyziologičtější náhradu bazální sekrece inzulínu bez průběhu účinku HM depotních inzulínů (vzestupné rameno - vrchol - sestupné rameno). Tento bezvrcholový průběh hladin inzulínémie je provázen nižším rizikem hypoglykemií, především v nočních hodinách. (42)

Dlouze působící inzulínová analoga (někdy označovaná jako analoga s prodlouženým účinkem) byla tedy vyvinuta jako optimálnější náhrada bazální sekrece.

V současné době si můžeme vybrat ze dvou: inzulín glargin (Lantus) a detemir (Levemir). Tato analoga mají jako jedno z indikačních kritérií uvedenu nevhodnost či neakceptovatelnost (ze strany nemocného) léčby inzulínovou pumpou. (22, 42)

Glargin je prvním dlouze působícím inzulínovým analogem používaným v klinické praxi. Svými výrobci je často prezentován jako »bezvrcholový (peakless) inzulín«. (42)

Jde o účinný a bezpečný preparát, který zajišťuje diabetikům 1. typu vyrovnaný celodenní profil bazálního inzulínu, a to bez ohledu na čas jeho podání (před snídaní, před večerí nebo před spaním). (42)

Výhodou inzulínového analoga glargin ve srovnání s humánním NPH inzulínem je:

- významné snížení výskytu hypoglykemií (především nočních)
- vyrovnaný inzulínový profil (bezvrcholový)
- menší interindividuální variabilita
- podávání jednou denně
- dochází ke zlepšení kompenzace diabetu dle HbA<sub>1c</sub>. (42)

Další dlouze působící inzulínový analog je detemir. Hladiny inzulínémie po jeho podání jsou obdobně bezvrcholové jako u analoga glargin a detemir vykazuje významně nízkou variabilitu svého účinku. Proto je výrobci představován jako »inzulín s předvídatelným« účinkem. (42)

Je příkladem odlišného principu protrahovanosti účinku než je inzulínový analog glargin. Jde o modifikaci, která podporuje vazbu na sérový albumin a následně prodlužuje plazmatický poločas detemiru i jeho hypoglykemizující profil. (22)

Výhody detemiru ve srovnání s NPH inzulíny:

- menší variabilita inzulínového působení (inzulín detemir poskytuje konzistentní, předvídatelný a protrahovaný hypoglykemizující účinek s nízkým stupněm kolísání glykemií)
- menší výskyt hypoglykemií
- menší změny hmotnosti (nižší přírůstky hmotnosti jsou způsobeny nejen nižším počtem hypoglykemií, ale pravděpodobně i stimulací centra sytosti v hypotalamu, protože detemir navázaný na albumin prostupuje hematoencefalickou bariérou
- vyšší účinnost v játrech než v periferní krvi (pravděpodobná tkáňová selektivita). (42)

### **Premixovaná analoga**

Premixovaná analoga snižují náročnost na léčbu zejména pacientů vyššího věku se stabilním způsobem života. Vlastností těchto inzulínů, které mají nástup účinku za 10-20 minut po podání s maximem účinku 1-4 hodiny dle poměru rychlé působícího analoga a pomalu působícího analoga, je prokázáno snížení rizika hypoglykemie u starších pacientů. Tato léčba většinou umožňuje používat jeden druh inzulínového aplikátoru. (43)

### **Indikace k terapii inzulínovými analogy**

Lékem první volby jsou inzulínová analoga u těch recentních diabetiků 1. typu, kde je předpoklad potřeby flexibility inzulínového režimu z důvodu pracovních aktivit, sportu, koníčků atd. s výhodou edukace zaměřené přímo k této léčbě (dieta, čas aplikace inzulínu apod.). (43)

K převodu z humánních inzulínů na analoga jsou obecně indikováni ti pacienti, u kterých nelze stávající léčbou dosáhnout cílových hodnot metabolické kompenzace. (43)

Cílem převodu na inzulínová analoga je také řešení specifických problémů terapie:

- Krátkodobá inzulínová analoga je možné využívat s výhodou, tam, kde jsou problémem postprandiální hyperglykémie, nebo interprandiální hypoglykémie.
- Cílem převodu na léčbu analogy může být potřeba redukce hmotnosti (zde s výhodou zejména inzulín detemir).
- Dlouhodobá analoga je nutno upřednostňovat v případech, kdy za pomoci humánních inzulínů nelze dosáhnout uspokojivých glykemií ráno nalačno, případně při výskytu nočních hypoglykemií.
- Plné využití výhod léčby inzulínovými analogy je možné pouze v případě, že jsou k terapii DM I použita současně krátkodobě účinná i dlouhodobě účinná analoga. Z tohoto důvodu je indikací převodu z humánního inzulínu NPH na dlouhodobě účinný analog i stávající léčba krátkodobě účinným analogem.
- Typickou indikací k převodu na léčbu analogy je tzv. labilní diabetes mellitus.
- Indikací k léčbě analogy mohou být i hypoglykémie při sportu (vstřebávání glarginu není ovlivněno intenzitou fyzické aktivity). (43)

#### **1.7.4.4. Nežádoucí účinky a komplikace inzulínové léčby**

Nejčastější komplikací inzulínoterapie jsou hypoglykémie, které obvykle souvisejí s chybami v léčebném režimu. Další skupina nežádoucích účinků je spojena s tvorbou protilátek proti inzulínu či některé z jeho složek. Klinicky se mohou projevit jako lokální či celková alergická reakce, být příčinou lipodystrofie nebo odpovídat za vznik rezistence na inzulín. Vazba na protilátky může být odpovědná za atypickou farmakokinetiku inzulínu, který při nepravidelném uvolňování z vazby může vést k nepředvídatelným hypoglykemiím. Výsledkem nesprávně vedené léčby inzulínem spojené s podáváním vysokých celkových dávek inzulínu, nejčastěji v jedné nebo ve dvou dávkách denně, je navození nebo zvýraznění inzulínové rezistence a hyperinzulinismu, které jsou považovány za aterogenní faktor. (11)

#### **1.7.4.5. Taktika podávání inzulínu**

Optimální kompenzace diabetu vyžaduje speciální léčebné přístupy. Terapeutický režim je volen přísně individuálně podle stavu nemocného a závažnosti choroby, snahou je používat co nejnižší celkové denní dávky inzulínu (pokud možno do 40 IU denně). Platí, že čím kratší inzulín použijeme a čím více dávek denně nemocný aplikuje, tím těsnější kompenzace je možné dosáhnout při nižší celkové denní dávce inzulínu. Aplikace inzulínu je technicky zajištěna plastikovými injekčními stříkačkami se zatavenou jehlou, dávkovači inzulínu či inzulínovou pumpou. (11, 44)

Dávkovače inzulínu jsou již běžně používanou pomůckou pro pacienty s diabetem. Díky využití zásobníku inzulínu (cartridge) odpadá natahování inzulínu do stříkačky, nemocný nosí dávkovač u sebe připravený k okamžitému použití, snadná obsluha dovoluje větší samostatnost i méně zručným, a dokonce i slepým pacientům. Tenké jehličky zajišťují minimální bolestivost aplikace inzulínu. Inzulínové dávkovače tak nejen zlepšují kvalitu života nemocných s diabetem, ale řadě z nich umožňují aplikaci inzulínu bez pomoci druhé osoby. (45)

V zásadě lze dnes používané inzulínové režimy rozdělit na konvenční a intenzifikované. (44)

### **Konvenční režimy**

Konvenční režim lze použít pouze u pacientů s částečně zachovanou sekrecí inzulínu, tedy při DM2 nebo v počátečním stadiu DM1. V tomto režimu si nemocný aplikuje inzulín podkožně v jedné nebo ve dvou dávkách denně. (44)

### **Intenzifikované režimy**

Studie DCCT u diabetiků 1. typu prokázala, že k dosažení uspokojivé kompenzace diabetu jako prevence manifestace pozdních cévních komplikací nestačí pouhá aplikace inzulínu, ale je nutno použít současně celý soubor léčebných opatření, který nazýváme intenzifikovaná inzulínová terapie (IIT). Pacienti, kteří jsou léčeni IIT, mají tedy nižší glykémie než pacienti s konvenčním inzulínovým režimem a nedochází u nich k takovému rozvoji a progresi diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie ani k makrovaskulárním komplikacím. (42, 46)

Intenzifikovaná léčba inzulínem představuje podávání inzulínu způsobem, který napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a hradí jeho bazální a prandiální potřebu. (11)

Podmínkou úspěšné intenzifikované léčby inzulínem je samostatná kontrola glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu nemocným. Znamená to na jedné straně, že nemocný musí být dostatečně motivován, edukován a mentálně schopen spolupráce, a na straně druhé, že bude v kontaktu se zkušeným týmem zdravotníků. (11)

U nemocných s diabetem 1. typu jde o jediný způsob léčby, který umožňuje dosáhnout trvale dobré kompenzace. (11)

Výhody dobře vedené intenzifikované léčby inzulínem jsou:

- možnost dosažení lepší kompenzace relativně nízkou dávkou inzulínu,
- subjektivní pocit zdraví, bezpečí a dobrého zvládnutí choroby,
- volnější denní režim, bez nutnosti úzkostlivě dodržovat pevně stanovené časy pro jídlo a s možností měnit fyzickou aktivitu. (11)

Rizika. Průvodním jevem intenzifikované terapie bývá vyšší frekvence lehkých hypoglykemií, daná lepší kompenzací cukrovky. Výskyt těžkých hypoglykemií se naopak snižuje. Riziko závisí na míře edukace nemocného a jeho schopnosti provádět a využívat selfmonitoring. (11)

V souvislosti s anaboličným účinkem inzulínu, s poklesem ztrát cukru močí a zejména s uvolněním stravovacího režimu může intenzifikovaná léčba vést k nežádoucím přírůstkům na váze. U všech obézních nemocných je proto vždy nutné pečlivě monitorovat hmotnost a kombinovat s redukční léčbou. (11)

Prandiální sekreci inzulínu simulujeme injekcemi krátce nebo ultrakrátce působícího inzulínu před jídlem. Bazální sekreci hradíme středně dlouze nebo dlouze působícím inzulínem nebo opakovanými malými dávkami krátce působících inzulínů. (11)

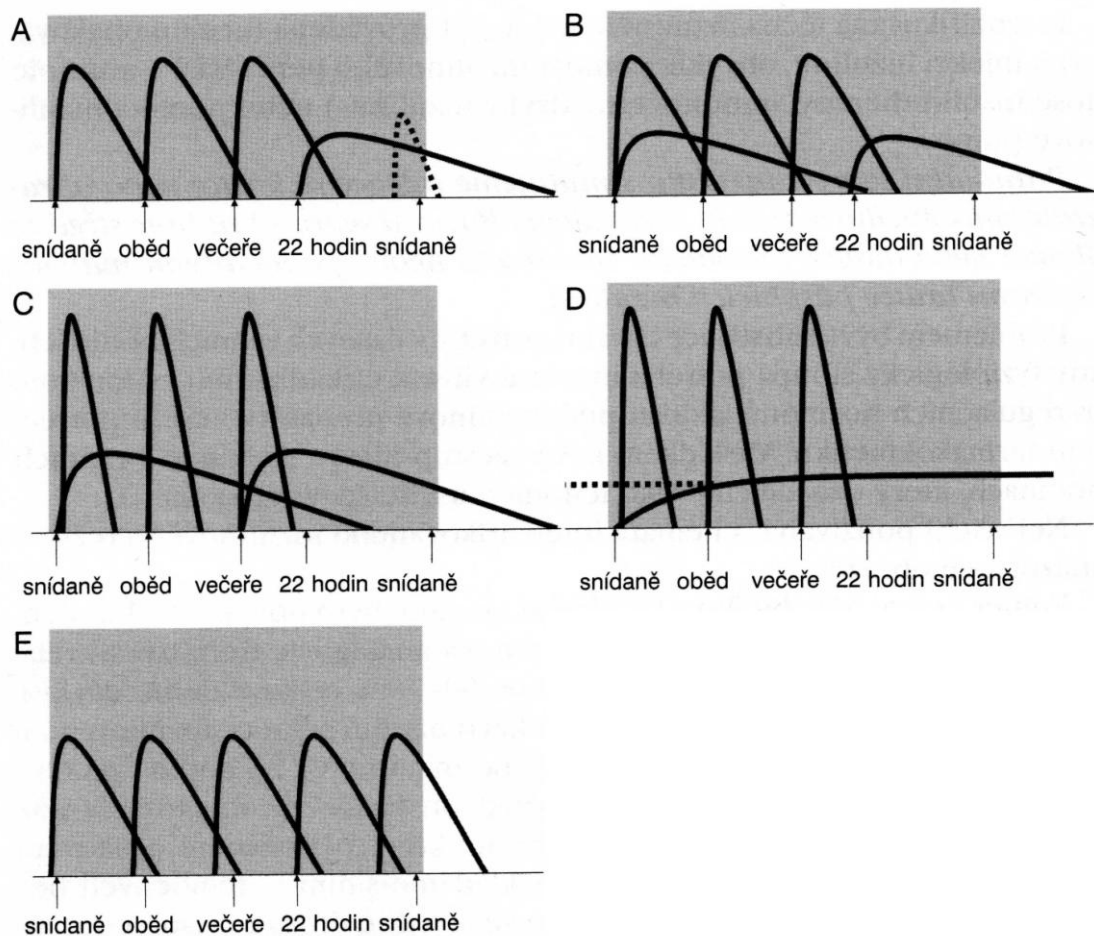
Problémem bývá substituce bazální potřeby v časných ranních hodinách, kdy fyziologicky stoupá potřeba inzulínu vlivem cirkadiálního rytmu kontraregulačních hormonů, a dostupné inzulínové preparáty nemají potřebnou farmakokinetiku. Výsledkem bývá vzestup hladin glykémie v ranních hodinách, který označujeme jako fenomén úsvitu (dawn fenomén). (11)

Nejčastěji používaná schémata intenzifikovaného inzulínového režimu znázorňuje obrázek 3.

Poměr krátce působícího a bazálního inzulínu bývá obvykle 1 : 1 za den. Použijeme-li ultrakrátce působící inzulínová analoga, je třeba zvýšit relativní množství bazálního inzulínu (asi na 60-70 % celkové denní dávky). Stejně tak v tomto případě nestačí k pokrytí bazální sekrece inzulínu pouze jedna dávka středně dlouze působícího

inzulínu ve 22 hodin (obr. 3A), ale je třeba rozdělit NPH inzulin do dvou dávek (obr. 3B). Hradíme-li bazální potřebu inzulinu detemirem, který při běžném dávkování nemusí dotahovat celých 24 hodin, nakládáme s ním u nemocných bez vlastní sekrece inzulinu obdobně jako se středně dlouze působícími inzulíny, tj. při kombinaci s ultrakrátkými analogy ho podáváme ve dvou dávkách denně. Ve srovnání s NPH je možné detemir aplikovat společně s ultrakrátkým inzulinem k večeři (obr. 3C). Další možností je použít inzulin glargin. Glargin podáváme obvykle v jedné denní dávce ráno nebo večer (obr. 3D). (11)

**Obrázek 3:** Intenzifikované inzulinové režimy (11)



A - krátce působící inzulin aplikujeme před hlavními jídly (event. i před přesnídávkou a odpolední svačinou) a středně dlouho působící inzulin ve 22 h k překlenutí bazální potřeby inzulinu v noci. Jde o velice dobře fungující útočný režim, který využíváme jak u hospitalizovaných nemocných s diabetem 1. typu k rychlé kompenzaci cukrovky, tak v dlouhodobé léčbě zejména u labilnějších pacientů. Při přetrvávající ranní hyperglykémii v souvislosti s dawn fenoménem přidáváme malou dávku krátkodobého inzulinu ve 4 hodiny ráno;

B - krátce působící inzulin nebo ultrakrátce působící inzulin podáváme před hlavními jídly (ráno, v poledne a večer) a bazální sekreci napodobujeme středně dlouho působícím NPH inzulinem aplikovaným dvakrát denně ráno před snídaní a ve 22 h před spaním. Bazální inzulin tvoří asi 50 % denní potřeby při kombinaci s krátce působícími analogy. Při použití ultrakrátce působících inzulinů tvoří bazální inzulin asi 60-70 % celkové denní dávky;

C - ultrakrátce působící inzulin (lispro, aspart, glulisin) před hlavními jídly v kombinaci s detemirem ve dvou dávkách denně. Ve srovnání s NPH je možné detemir aplikovat společně s ultrakrátkým inzulinem k večeři;

D - bazální sekreci napodobíme jednou dávkou dlouze působícího inzulinu (glargin) a prandální sekreci hradíme ultrakrátce působícími inzulíny;

E - krátkodobý inzulín podáváme ve více dávkách denně. Vzhledem k délce působení inzulínu je nutné podávat nejméně 5 a více dávek inzulínu denně. Čím větší počet dávek, tím účinnější je režim, a tím rychleji dosáhneme kompenzace a snížení dávky. Nejčastěji podáváme krátkodobý inzulín před snídaní, před obědem, před večeří (event. před přesnídávkou a svačinou), ve 22 h před spaním a ve 3-4 hodiny ráno.

#### **1.7.4.6. Nové formy inzulínoterapie**

Éru inzulínoterapie lze zatím rozdělit na počátky inzulínové léčby, éru depotizovaných a stabilizovaných inzulínů, éru čištěných inzulínů, éru humánního inzulínu a éru inzulínových analog. V současnosti stojíme nepochybně na prahu nové éry – éry neinjekčních lékových forem inzulínů. (47)

##### **Inhalační aplikace inzulínu.**

V EU byl v roce 2006 registrován humánní inzulín ve formě prášku k inhalační aplikaci. Tato léková forma je určena pro dospělé pacienty (nesmí se používat v těhotenství, u kuřáků, u pacientů s nedostatečně kontrolovaným astmatem a u pacientů s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci). (44)

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. (11)

Indikován je k léčbě zejména diabetiků 2. typu, u kterých nebylo dosaženo dostatečné kompenzace perorálními antidiabetiky a kteří vyžadují léčbu inzulínem. Zkušenosti s jeho podáváním jsou zatím podstatně menší než u subkutánního inzulínu. (44)

##### **Orální (bukální) aplikace inzulínu.**

Velmi pokročilé je i orální (bukální) podání inzulínu v roztoku, kde je biologická dostupnost až 70 %. Toto podání je velmi perspektivní. Maximální vstřebání je zřejmě na vnitřní sliznici tváří. (47)

##### **Tabletová aplikace inzulínu.**

Podání inzulínu v tabletách má dva možné principy:

- podání skutečného inzulínu v tabletách;
- hledání vstřebatelné molekuly, která by působila analogicky inzulínu na inzulínový receptor. (47)

Primárním problémem tabletového podání inzulínu jsou absence specifického přenašeče ve střevní sliznici pro molekulu inzulínu a přítomnost trávicích enzymů. (47)

Pokles glykémie je maximálně 30 %. Efekt je velmi pozdní, s maximem za 4-6 hodin. To činí toto použití zatím málo významné pro korekci postprandiálních glykemií, ale je snad zajímavé z hlediska možné náhrady depotních inzulínů. (47)

##### **Nosní aplikace inzulínu.**

Aerosolové přípravky rychle působícího rozpustného inzulínu ve speciálním médiu s detergentem se rychle vstřebávají do cirkulace a mohly by v budoucnu nahradit nárazové dávky inzulínu v mnohočetných režimech - zatím však výsledky klinických studií nejsou plně uspokojivé. (44)

### **Jiné aplikační formy.**

V klinickém zkoušení jsou nové aplikační formy, např. inzulín inkorporovaný do mikrosfér z biodegradovatelných polymerů nebo enkapsulace inzulínu lektinem v membráně propustné pro glukózu. Jsou ověřovány také přípravky inzulínu v bukální náplasti a v implantovaných kuličkách. (44)

#### **1.7.4.7. Amylínový analog pramlintid**

V B-buňkách pankreatických ostrůvků jsou syntetizovány, uskladňovány a uvolňovány 2 hormonální působky - inzulín a amylín. Autoimunitně zprostředkovaná destrukce B-buněk u DM1 tedy nevyvolává pouze absolutní nedostatek inzulínu, ale také amylínu. (22)

Tyto dva hormony společně omezují vzestupy glykemií v postprandiálním období; amylín omezuje vstup glukózy do cirkulace a inzulín stimuluje odstraňování glukózy z cirkulace. K tomu dále přispívá sekrece glukagonu z A-buněk; ten stimuluje jaterní glukózovou produkci a za normálních okolností je jeho sekrece po jídle potlačena. U nemocných s diabetes mellitus 1. typu chybí sekrece inzulínu i amylínu a sekrece glukagonu je abnormálně zvýšená, což vede k významným exkurzím postprandiální glykémie. Inzulín podaný před jídlem sníží postprandiální glykémie, ale ani rychle působící inzulínový analog není schopen zcela nahradit velmi rychlé uvolnění endogenního inzulínu do portálního řečiště ani korigovat abnormální uvolňování glukagonu. Amylín se účastní různými mechanismy glukoregulace a má také anorektický vliv. Doplnuje účinek inzulínu v období po jídle díky potlačení sekrece glukagonu a zpomalení vyprazdňování žaludku. (42)

Protože vlastní molekula amylínu není terapeuticky použitelná (amylín tvoří nerozpustná vlákna), byl vyvinut solubilní analog amylínu pramlintid. Klinické studie při podávání pramlintidu spolu s inzulínem diabetikům 1. typu shodně prokazovaly:

- zlepšení kompenzace diabetu snížením HbA<sub>1c</sub> a především snížením postprandiálních hyperglykemií,
- zastavení přírůstku hmotnosti (event. snížení BMI),
- nižší výskyt hypoglykemií. (22)

Velkou nevýhodou užívání pramlintidu nemocnými s DM1 je jeho cesta podání - jako každý peptid je pramlintid nutné podávat injekčně do podkoží. Bohužel je pramlintid vyráběn při pH 4,0, a proto jej nelze smíchat v jedné injekci s inzulíny, které jsou připraveny s pH 7,8. Pro nemocného v režimu IIT by kombinovaná léčba inzulín+pramlintid znamenala 5-8 injekčních vpichů denně. Mezi nežádoucí efekty léčby pramlintidu patří nausea a hypoglykémie. (42, 48)

### 1.7.5. Inzulínová pumpa (CSII)

Inzulínová pumpa představuje jako kontinuální subkutánní infuze inzulínu (CSII - continuous subcutaneous insulin infusion) metodu léčby inzulínem, která nejlépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu. Pumpou je podáván inzulín pacientovi v režimu bazál-bolus cestou kanyly, která je zavedena do podkoží. (42)

Bazální sekreci nahrazuje předem naprogramované bazální dávkování, které je možné volit s velkou variabilitou podle potřeby konkrétního nemocného. Nejmodernější inzulínové pumpy mají možnost využití i více bazálů, což zjednodušuje situaci nemocných s velkými rozdíly v denním režimu (například všedního dne oproti víkendů), ale také situaci nemocných, u kterých se periodicky opakují určité odchylky v denním režimu, které je možno právě volbou přednastavených alternativních bazálů řešit. (42)

Prandiální potřebu inzulínu si potom nemocný obstarává pomocí bolusů, kterých může být rovněž libovolný počet, což zabezpečuje značnou flexibilitu v jeho stravovacím režimu. Bolusů může nemocný rovněž využívat k doúpravě kompenzace, podle aktuálních autokontrol glykemií glukometrem. Je zřejmé, že tato metoda vyžaduje selfmonitoring glykemií. Ohledně otázky, jak často by měly kontroly glykemií probíhat, se uvádí, že v době, kdy je pacient metabolicky stabilizován a výrazněji nezasahuje do svého běžného stravovacího a pohybového režimu, by se měl měřit minimálně 1-2krát denně. Většinou jsou ale doporučovány kontroly glykemií častěji (4-6krát denně) a logická je přímá úměra mezi počtem měření a dosaženou kompenzací diabetu; pochopitelně za podmínek, že změření glykémie je následováno adekvátní reakcí, tedy úpravou terapie. Potom platí, že čím častěji se dobře edukovaný nemocný kontroluje a aktuálně stav kompenzace upravuje, tím lépe je samozřejmě schopen využít možnosti, které mu tato terapie poskytuje, a dosáhnout tak lepší metabolické kompenzace. Edukace a motivace jsou nutností k dosažení zlepšení kompenzace za pomoci uvedené metody. Bez trvalé spolupráce s nemocným a reedukace se často po čase metabolická kompenzace nemocného zase zhoršuje. Největší předností uvedené metody je schopnost zabránit velkým výkyvům glykemií, kdy i po lehké a klinicky často nepoznané hypoglykémii dochází k reaktivní hyperglykémii. Právě enormní kolísání glykemií má nezhoubnější vliv na rozvoj jak mikrovaskulárních, tak i makrovaskulárních komplikací. (42)

#### 1.7.5.1. Efekt léčby CSII

Pozitiva léčby CSII se odrážejí ve dvou úrovních. Jednak v úrovni zlepšené metabolické kompenzace a jednak ve zlepšení kvality života, které se promítají do možnosti nemocných pokračovat i v náročném zaměstnání a věnovat se i sportovním a jiným zálibám, tedy zachovat si svůj životní styl. (42)

Pokud jde o zlepšenou metabolickou kompenzaci, dochází k významnému snížení HbA<sub>1c</sub> o 1-1,5 % a menšímu kolísání glykemií v průběhu dne. Přitom právě výrazné kolísání glykemií v průběhu dne má s největší pravděpodobností rovněž škodlivý vliv na rozvoj cévních komplikací diabetu. (42)

Pokud jde o komplikace diabetu, je vidět významné snížení mikroalbuminurie u pacientů s CSII oproti pacientům léčených intenzifikovanou inzulínovou terapií. (42)

### 1.7.5.2. Postup při výběru pacienta

CSII je metoda, se kterou lze významně zlepšit metabolickou kompenzaci u pacientů, kteří jsou k uvedené léčbě vhodní a indikovaní. Ne každý indikovaný pacient je však k tomuto způsobu léčby vhodný. Pečlivé posouzení vhodnosti nemocného je nezbytné. Nemocný musí akceptovat přítomnost přístroje a jeho trvalé nošení. Velmi cenné jsou pro toto posouzení zkušenosti lékaře, ale nezbytná je i znalost nemocného samotného, jeho technické zdatnosti a šikovnosti, ale i jeho zázemí. Zcela nevhodní pro terapii pumpou jsou psychicky labilní pacienti, nespolupracující, dále alkoholici a uživatelé drog, pacienti s poruchou příjmu potravy a podobně. Nevhodní jsou nemocní, kteří tuto léčbu odmítají a pacienti (většinou staršího věku), kteří se bojí moderních technologií nebo nejsou schopni s nimi zacházet. Nevhodní jsou ale i nemocní, kteří nemají reálné cíle, tedy cíle, kterých mohou uvedenou terapií dosáhnout. (49, 50)

Je třeba si uvědomit dvě zcela zásadní a nutné podmínky bezpečné léčby CSII. Těmi jsou vedle kvality vlastních pump především technický servis a nejlépe 24hodinová možnost kontaktu nemocného s lékařem (zdravotnickým zařízením) a případné lůžkové zázemí k řešení neodkladných problémů a zvláštních situací. (50)

Navzdory vysoké technické kvalitě i službám, abychom měli 100% jistotu, že je nemocný zabezpečen, vybavujeme ho náhradním inzulinovým programem - tedy konvenční intenzifikovanou inzulinovou terapií, kterou může použít jako náhradu při poruše pumpy. Nemocný ale může náhradní režim využít také v situacích, kdy je jeho použití racionálnější - například o letní dovolené spojené s častým koupáním. Nebo když je to jeho prostým přáním. Poslední možnost částečně zbavuje nemocného pocitu závislosti na přístroji, tuto skutečnost ale řada pacientů vůbec nevnímá, nebo si ji nepřipouští. (50)

### 1.7.5.3. Indikace terapie CSII

Indikace CSII můžeme rozdělit na dlouhodobé a časově omezené – krátkodobé (tab. 5). (50)

Mezi dlouhodobé indikace patří neuspokojivá kompenzace při intenzifikované konvenční terapii. Většinou se jedná o metabolicky labilní pacienty s diabetes mellitus 1. typu s výrazným dawn fenoménem, dále o nemocné s opakovanými hypoglykémiami a následně reaktivními hyperglykémiami, velmi často o nemocné s poruchou rozpoznání mírnější hypoglykémie. Sklon k hypoglykémii byl zpočátku považován za riziko a kontraindikaci CSII. Praxe ale ověřila, že právě terapie CSII s frekventním monitorováním glykemií může být v těchto případech velmi úspěšná. Význam motivace a edukace nemocných pro zlepšení kompenzace při terapii CSII je obecně akceptován. Zkušenosti ale ukazují, že pouze iniciační motivace a edukace, byť sebekvalitnější, nestačí, a chceme-li, aby nemocný z léčby profitoval dlouhodobě, musíme na něj trpělivě působit dlouhodobě, opakovaně, reedukovat s využitím všech stavů a situací, se kterými se pacient v životě setkává. Jinak lze pozorovat, že po úvodním evidentním zlepšení metabolické kompenzace, poklesu HbA<sub>1c</sub>, na kterém se jistě podílejí častější autokontroly, dochází postupně s vymizením obav z možných komplikací a s omezením selfmonitoringu ke zhoršení kompenzace a někdy postupně až k návratu do původního stavu. To potvrzuje, že terapie pumpou - CSII by neměla být v žádném případě poskytována nespolupracujícím nemocným, neměla by nahrazovat neznalosti a nedodržování základních zásad diety a podobně, protože je to neracionální a neefektivní. Flexibilita režimu, kterou tento způsob léčby poskytuje, by měla být naopak odměnou těm pacientům, kteří o dobrou kompenzaci dlouhodobě usilují. Jen

tady je prostor pro jinak přibývající indikace na přání nemocného, který může volit mezi mnohočetným podáváním inzulínu perem nebo léčbou inzulínovou pumpou. Flexibilita, kterou CSII poskytuje, je schopna udržet pracovní aptibilitu řady nemocných a vrátit ji těm, kteří jí při častých nepoznaných hypoglykemiích a dalších problémech v minulosti pozbyli. Zlepšením metabolické kompenzace lze navíc nejlépe zabránit vzniku a zpomalit progresi všech diabetických komplikací. Jejich prevence, či alespoň oddálení znamená také úsporu vysokých nákladů spojených s jejich řešením. Tyto argumenty vyváží na druhé straně evidentní ekonomickou náročnost tohoto způsobu léčby. Další dlouhodobou indikací CSII jsou známky přítomnosti orgánového poškození, které ale současně svědčí o nepřilíš uspokojivé kompenzaci diabetu při předchozím způsobu léčby. Poměrně často je léčba pumpou využívána po transplantaci ledviny v prevenci rekurence diabetické nefropatie transplantovaného štepů. (50)

Časově omezenou indikací k terapii CSII může být bolestivá forma diabetické polyneuropatie nebo hojení defektu při syndromu diabetické nohy. Dále může být terapie pumpou přechodně využita ke zvládnutí určitého kritického období u nemocného, například interkurentní choroby či perioperačního období a podobně. Časově omezenou indikací je také těhotenství. Pumpu lze ovšem efektivně využít jen u plánované gravidity, kdy je léčba zavedena v prekoncepčním období, aby se metabolická kompenzace optimalizovala ještě před otěhotněním. Jen tímto způsobem lze snížit všechna rizika pro matku a dítě - při těhotenství diabetičky je více ohrožen plod. Lze tak snížit riziko embryopatií, které vznikají ve 2. až 10. týdnu gravidity. Nejčastějšími vrozenými vadami dětí diabetiček jsou přitom tak vážné stavy, jako je syndrom kaudální regrese nebo srdeční vady. CSII optimalizací kompenzace v dalším průběhu těhotenství snižuje riziko diabetické fetopatie, úmrtí plodu při ketoacidóze matky i riziko náhlého perinatálního úmrtí. Využití CSII v graviditě patří ke sporejším indikacím. U většiny pacientek, při vysoké motivaci porodit zdravé dítě, je totiž možné dosáhnout výborné metabolické kompenzace v prekoncepčním období i běžnými intenzifikovanými inzulínovými režimy. (50)

**Tabulka 5:** Přehled indikací CSII (50)

Dlouhodobé indikace - většinou diabetes mellitus 1. typu	špatná metabolická kompenzace
	značná metabolická labilita
	dawn fenomén
	hypoglykémie
	přítomnost orgánových komplikací
	ochrana transplantovaných ledvin
	přání spolupracujícího nemocného s potřebou flexibility v denním režimu
Časově omezené indikace - diabetes mellitus 1. typu	dekompenzace při interkurentním onemocnění
	perioperační období
	bolestivá forma diabetické polyneuropatie
	hojení defektu při syndromu diabetické nohy
	prekoncepční přípravě

#### 1.7.5.4. Zavedení terapie CSII

Terapii inzulínovou pumpou zavádíme za krátkodobé hospitalizace na specializovaném pracovišti. Každé pracoviště má na základě svých zkušeností vytvořen edukační program pro tyto nemocné. Pacient se v jeho průběhu důkladně naučí pumpu technicky ovládat. Vedle nutnosti, aby byl před propuštěním z hospitalizace pacient zcela soběstačný ve všech potřebných manipulacích s pumpou, dovednostech výměny a doplnění zásobníku a baterií, zavedení kanylky a podobně, je nezbytné, aby si byl vědom veškerých rizik, která jsou s terapií CSII spojena, a aby jim dokázal účinně předcházet tak, jak je to jen možné. To znamená, že pacient musí umět efektivně monitorovat glykémie, kontrolovat místo zavedení kanylky a umět reagovat na všechna alarmová hlášení, umět upravovat léčbu dle aktuálních výsledků, dokázat řešit úpravou bolusů a v některých případech i bazální dávky změny ve své pohybové aktivitě, změny provázející stresové situace, interkurentní onemocnění a podobně. Hlavním úkolem je stanovit bazální dávku a ověřit u nemocného její efekt a současně nastavit i základní bolusový program s podáním bolusů minimálně před hlavními jídly, ale optimálně i před vedlejšími jídly. Nemocný musí být před propuštěním z nemocnice připraven také na nutnost úpravy zavedeného inzulínového režimu na podmínky domácího režimu a případně posléze na podmínky v pracovním procesu. (50)

##### Stanovení bazální rychlosti inzulínu

Prvním krokem je nalézt vhodné bazální dávkování, protože dobré stanovení bazální rychlosti inzulínu je zcela zásadní pro dobrou glykemickou kontrolu. Bazálním dávkováním tedy rozumíme základní kontinuální hladinu inzulínu po celých 24 hodin. Při jejím odhadu vycházíme z celkového denního množství inzulínu, kterým byl pacient léčen za běžné situace v poslední době. Nicméně musíme předpokládat, že při léčbě inzulínovou pumpou vzhledem ke zlepšení biologické dostupnosti inzulínu dojde ke snížení potřebné denní dávky inzulínu o 10-30 % (u pacientů s častými hypoglykémiami a nedobrou kompenzací diabetu může dojít k poklesu celkové potřebné denní dávky i o 50 %). Existují ale i případy, kdy se celková denní dávka u nemocného mírně zvyšuje. Jedná se například o stavy, kdy měl nemocný velmi nízké dávky při standardní IIT, zejména z obav anebo při přítomnosti jinak velmi častých lehčích i závažných hypoglykemických příhod. Není na závadu nastavit nižší bazální dávku a zpočátku neuspokojivou kompenzaci, vyjádřenou vyššími glykémiami, upravovat systémem bolusů. Mezi bazální dávky pak většinou rozdělujeme podle individuálních charakteristik pacienta 40-60 % nové celkové denní dávky. Orientačně, protože jde o individuální přístup, lze říct, že se ve většině případů tato potřeba blíží 1 IU/hod. (49, 50)

Smyslem dobrého nastavení bazálního dávkování je pokrýt na jídle nezávislou potřebu inzulínu a regulovat jaterní produkci glukózy a ketogenezi v období mezi jídly a nalačno. Při správně nastavené bazální rychlosti inzulínu je glykémie udržována v náležitých hodnotách, každé jídlo (dokonce i malé přesnídávky) vyžaduje podání byť i minimální bolusové dávky inzulínu a naopak vynechání jídla nevede ke vzniku hypoglykémie. (49)

Je samozřejmé, že každý pacient je individualita a je nutno k němu takto přistupovat, ale mezi léčebnými schémata lze do jisté míry nalézt základní podobnosti:

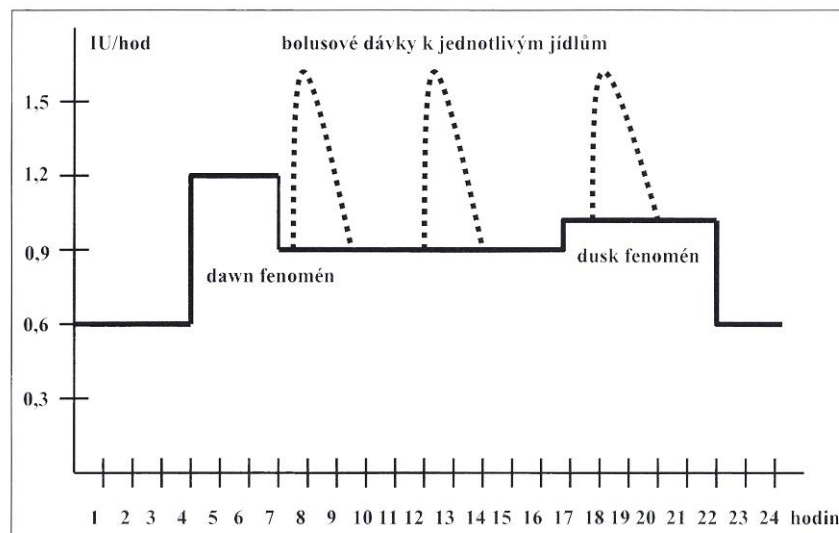
- Glykémie bývá obvykle nejnižší mezi 1.00 a 3.00 hodinou v noci, v tuto denní dobu pacient potřebuje většinou nejnižší bazální rychlost inzulínu. (49)
- Pod vlivem kontraregulačních hormonů (především růstovým hormonem a kortizolem způsobené zhoršení citlivosti tkání na inzulín) je v období mezi 4.00 a 7.00 hodinou nejnižší citlivost k inzulínu a jeho nedostatečný účinek tak vede ke zvýšení produkce glukózy z jater. Vzhledem k tomu má mnoho pacientů tendenci

budit se ráno s vysokou hladinou glykémie; tomuto jevu říkáme fenomén svítání (dawn fenomén). Jednou z výhod léčby inzulinovou pumpou je možnost naprogramování bazálních dávek inzulinu s automatickým vzestupem bazální rychlosti inzulinu mezi 4.00 a 7.00 hodinou ranní, mnohdy i na dvojnásobek rychlosti potřebné v časných nočních hodinách. (49)

- S nutností poklesu bazální rychlosti je třeba u mnohých pacientů počítat v časných odpoledních hodinách. (49)
- V podvečer dochází u mnoha pacientů ke zhoršení citlivosti k inzulinu a nutnosti zvýšit bazální rychlost inzulinu. Tento jev je nazýván fenomén stmívání (dusk fenomén). (49)

Základní nastavení, použitelné pro většinu pacientů s DM1, může napodobovat obr. 4. Většina pacientů vystačí se 3-5 bazálními rychlostmi inzulinu v průběhu dne, obvykle postrádá smysl měnit bazální rychlosti inzulinu každé 2-3 hodiny či častěji. (49)

**Obrázek 4:** Bazální rychlost inzulinu (49)



### Stanovení velikosti bolusů

Jestliže do bazálního programu dávkujeme 40-60% potřebné denní dávky inzulinu, potom zbylých 60-40% rozdělujeme do dávek bolusových. Minimem jsou přitom 3 bolusové dávky, tj. ke všem 3 hlavním jídlům denně. Za předpokladu dobře »vyladěného« bazálního dávkování musíme mít na paměti, že i minimální příjem sacharidů vyžaduje podání bolusové dávky - tedy i ke svačinám. (49)

Rozlišujeme 3 základní typy bolusu: prandiální (= k jídlu), korekční (= při hyperglykémii) a speciální (například při plnění setu nebo kanyly; většinou jsou však zadávané v přístroji odlišným způsobem a přístroj je tedy nezapočítává do celkové denní dávky spotřebovaného inzulinu). (49)

Prandiální bolusové dávky slouží ke krytí prandiální potřeby. Zvolené bolusové dávky nemocný aplikuje bezprostředně až 30 minut před jídlem, podle použitého inzulinu. V případě krátkodobých analog inzulinu (Humalog, NovoRapid) se odbavení bolusu doporučuje bezprostředně před jídlem, v případě použití humánního krátkodobého inzulinu (Velosulin) s předstihem 10 až 30 minut. Jako bolusovou dávku pacient použije většinou kolem 4-8 IU před hlavními jídly (snídaně, oběd, večeře) a 2-4 IU před vedlejšími jídly (dopolední a odpolední svačina, případně druhá večeře).

Pokud pacient tato vedlejší jídla vynechává, vynechává pochopitelně i bolusové dávky, které je mají pokrývat. Korekční bolusy, tedy bolusy sloužící k úpravě hyperglykémie, doporučujeme volit menší, nejlépe v rozmezí 1 až maximálně 4 IU, a raději je, podle efektu na glykémii, hodnoceného podle další kontroly glykémie za 2-3 hodiny, opakovat. Také úpravy bolusových dávek provádíme podle glykemických profilů. Zde nám vedle lačných hodnot, potřebných ke stanovení bazální dávky, pomohou glykémie měřené 1-2 hodiny po hlavních a případně i po vedlejších jídlech. Postprandiální glykémie za 2 hodiny po jídle by měla být nižší než 7,8 mmol/l a zároveň o 1,6-2,2 mmol/l vyšší než glykémie preprandiální, za další 2 hodiny by potom mělo být dosaženo hodnoty glykémie preprandiální. Nastavený bolusový režim si může pacient flexibilně upravovat v průběhu celého období, kdy je léčen CSII. Vyžaduje to však z jeho strany znalost systému výměnných jednotek potravin. Zcela orientačně lze použít, že přibližně 5 gramů sacharidů zvýší glykémii o 1 mmol/l a 1 IU inzulínu je zapotřebí ke zpracování 8-15 gramů sacharidů. (49, 50)

#### **1.7.5.5. Možnost odpojení pumpy**

O této možnosti je pacient informován a současně je seznámen s podmínkami, za jakých je odpojení možné provést. Krátkodobým odpojením pumpy se myslí odpojení maximálně na 2-3 hodiny. Při použití rozpojovacích kanyl k tomu není zapotřebí kanylku vytahovat a následně opakovaně zavádět. Toto krátkodobé odpojení může pacient využít například k hygieně, v létě na koupání, slunění, při sexuální aktivitě nebo při činnostech, kdy by měl obavy o poškození pumpy. Před přerušением dodávky inzulínu je zapotřebí zkontrolovat glykémii a podat bolusovou dávku k pokrytí bazální spotřeby inzulínu na předpokládanou dobu odpojení. Při opětovném zapojení CSII je znovu zapotřebí zkontrolovat glykémii a podat případně korekční bolus podle aktuálního stavu. Střednědobé přerušением kontinuální dodávky inzulínu do 6 hodin se doporučuje řešit podáním jedné dávky krátkodobého inzulínu s. c. pomocí stříkačky nebo pera v dávce adekvátní délce přerušением a spotřebě inzulínu u konkrétního nemocného. Při dlouhodobém přerušением léčby, nejčastěji v trvání dnů, týdnů až měsíců z důvodu dovolené, letního období a podobně, bývá pacient léčen náhradním režimem - konvenční intenzifikovanou inzulínovou léčbou. (42)

#### **1.7.5.6. Úskalí terapie CSII**

Kromě zařazení nevhodného nemocného k léčbě inzulínovou pumpou a jeho následného selhání, můžeme největší úskalí pro nemocného rozdělit na problémy spojené s metodou kontinuální infuze inzulínu, problémy spojené s lokální reakcí v místě kanylky, limitující dostupnost inzulínu, a problémy spojené s pumpou (tab. 6). (42)

Hlavním nebezpečím spojeným s metodou kontinuální subkutánní infuze inzulínu je nepřítomnost, respektive přítomnost jen velmi malého podkožního depa inzulínu, které při přerušением dodávky inzulínu vede velmi rychle k rozvoji hyperglykémie a ketoacidózy. (42)

Při změně typu léčby se mohou změnit klinické příznaky vnímání nastupující hypoglykémie u pacienta. Citlivým dávkováním inzulínu pumpou lze četnost a zejména tíži hypoglykemií minimalizovat. (5)

**Tabulka 6:** Nejčastější příčiny náhlé hyperglykémie s ketoacidózou při léčbě CSII (technického charakteru) (42)

• pumpa
malá bazální dávka
některý z alarmu (baterie, prázdný zásobník, porucha elektroniky, režim stop ad.)
ucpání jehly nebo kanyly i bez alarmu, pokud nevznikne dostatečný tlak
• zásobník
prázdný zásobník
prosakování inzulínu v místě napojení zásobníku na kanylu
• kanyla nebo jehla
vytažená jehla z podkoží
ucpaná jehla nebo kanyla
krev v jehle nebo kanyle
větší vzduchová bublina v kanyle
prosakování inzulínu kolem jehly
delší dobu nepřepíchnutá kanyla
• místo vpichu kanyly
zarudnutí, bolestivost, zanícení místa vpichu
jehla zavedená do lipohypertrofické oblasti
jehla zavedená do místa, kde dochází ke tření (například blízko úchytného pásu) a může dojít k jejímu posunu
• inzulín
vystavený vysokým teplotám
zkalený
dlouho prošlý po expiraci

### 1.7.5.7. Technické zajištění CSII

V současné době je k dispozici řada programovatelných inzulínových pump (tab. 7), jejichž velikost je srovnatelná s mobilním telefonem. Jsou vybaveny akustickými a vibračními alarmy, které zvyšují bezpečnost léčby. Perspektivou jsou pumpy s možností kontinuálního měření glykémie. Pokud jde o umístění pumpy, bývá nejčastěji využíván pás na břicho, případně pouzdro zavěšené na opasku. Inzulín se podává kanylou, která je zavedena obvykle do podkoží břicha. Výměna kanyly se doporučuje jednou za 2-3 dny. Nemocný musí být dostatečně zajištěn spotřebním materiálem (baterie, zásobníky inzulínu, kanyly, ...). (7)

Samozřejmým předpokladem je vybavení glukometrem a příslušnými testovacími proužky, testovacími proužky na měření ketolátek v moči, lancetami a glukagonem. (7)

**Tabulka 7:** Přehled současné nabídky inzulínových pump (42)

<b>distributor</b>	<b>typ přístroje</b>	<b>výrobce</b>
Medatron	H-TRONplus V100	Roche
Medatron	ACCU-CHEK D-TRONplus	Roche
Medatron	ACCU-CHEK Spirit	Roche
Medtronic	MiniMed 507 C	MiniMed
Medtronic	MiniMed 508	MiniMed
Medtronic	MiniMed 511	MiniMed
Medtronic	MiniMed Paradigm 512	MiniMed
Medtronic	MiniMed Paradigm 712	MiniMed
Medtronic	MiniMed Paradigm 522	MiniMed
Medtronic	MiniMed Paradigm 722	MiniMed
A.IMPORT.CZ	Animas IR 1000	Animas
A.IMPORT.CZ	Animas IR 1200	Animas
MTE	DANA Diabecare IIS	Sooil

#### **1.7.5.8. Možnost peritoneální aplikace inzulínu pomocí CSII**

Takovou možnost představuje jednak implantabilní pumpa a dále také použití diaportu. Tyto metody mohou být využity u pacientů s rezistencí na lokální aplikaci inzulínu. V České republice nejsou k dispozici, ale ani ve světě nejsou v širším měřítku využívány, zejména pro nutnost opakovaného chirurgického řešení, případně závady pumpy, či rizika peritonitidy při nesprávné obsluze diaportu. Tato rizika totiž výhoda peritoneálního podání inzulínu, tedy fyziologičtější cesty jeho aplikace, nepřeváží. (50)

#### **1.7.5.9. Inzulínová pumpa a budoucnost**

Nové možnosti inzulínových pump zahrnují stále se zmenšující velikost inzulínové pumpy, kalkulátory prandiálních a korekčních bolusů, alarmy zameškaného prandiálního bolusu, možnost integrované funkce kontinuálního monitorování koncentrace glukózy a různé typy podávání bolusů. Tyto funkce sice usnadňují život pacientům s DM1, ale stále vyžadují aktivní zainteresovanost a spolupráci pacienta. Teprve »vmezeření« počítače a vytvoření uzavřené smyčky (»closed-loop«), tj. CGMS (kontinuální monitorace koncentrace glukózy) + počítač + CSII povede ke zlepšení kompenzace DM1 a zlepšení kvality života i bez maximální spolupráce pacienta. (51)

## 1.7.6. Transplantace

Diabetes mellitus způsobený poklesem nebo zánikem inzulínové sekrece lze standardně léčit farmakologickou substitucí inzulínu. Ale většina léčebného úsilí, včetně metod podávání inzulínu, představuje v podstatě jen terapii symptomatickou a nepostihuje samotnou biologickou podstatu onemocnění. Hlavní nedostatek všech současných způsobů inzulínové substituce spočívá v tom, že dávkování inzulínu vychází pouze z odhadované aktuální potřeby, není zpětnovazebně kontrolováno a je - navíc nedokonale - kontrolováno podle jediného parametru, kterým je glykémie. Přirozené B-buňky Langerhansových ostrůvků naproti tomu reagují na metabolické změny okamžitě, odpověď je přesně regulována a je řízena více parametry. (47, 52)

Současné přístupy zaměřené na »vyléčení« diabetu, lze rozdělit do kategorií:

- 1) transplantace pankreatu;
- 2) transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků;
- 3) vývoj B-buněk z kmenových buněk;
- 4) příprava geneticky modifikovaných buněčných linií produkujících inzulín;
- 5) dosažení endogenní regenerace B-buněk;
- 6) umělý (technický) pankreas. (47)

### 1.7.6.1. Transplantace pankreatu

Asi 75 % transplantací pankreatu se provádí spolu s transplantací ledviny (oba orgány od stejného dárce) a to u diabetických pacientů se selháním ledvin. Kolem 15 % transplantací pankreatu se provádí po předchozí úspěšné transplantaci ledvin. Zbývajících 10 % případů se provádí jako transplantace samotného pankreatu u pacientů s velmi labilním a problematickým diabetem. (53)

Transplantace pankreatu prováděné bez současné transplantace ledviny měly v minulosti horší dlouhodobé výsledky než transplantace kombinovaná, a to jak z důvodů většího imunologického rizika, tak pro častější technické komplikace. Technické pokroky a použití moderních imunosupresivních schémat však přispěly k podstatnému omezení rejekčních epizod a zlepšenému přežívání štěpů. (47)

Především vzhledem k nutnosti podávat trvale imunosupresivní léčbu zůstává transplantační léčba diabetu vyhrazena zvláště pro nemocné, u nichž je indikována současná léčba transplantace ledviny nebo kteří již transplantaci ledviny podstoupili. Transplantace pankreatu v takové indikaci přispívá především ke zlepšení kvality života a teprve v druhé řadě může příznivě ovlivnit průběh chronických komplikací diabetu, které jsou ovšem zpravidla již pokročilé. Jiná situace je u osob, které z jiných důvodů imunosupresivní léčbu nepotřebují. Transplantace pankreatu (případně nověji i transplantace ostrůvků) je pro pacienta přínosná pouze tehdy, jestliže riziko dalšího dosavadního průběhu diabetu převyšuje nebezpečí, které dlouhodobá imunosuprese přináší. Například porušené vnímání hypoglykémie s opakovanými poruchami vědomí, způsobené porušenou sekrecí kontraregulačních hormonů, pacienta bezprostředně ohrožuje na životě a pro dlouhodobě špatnou kompenzaci diabetu je provázeno také rychlou progresí orgánových komplikací. Přitom problémy s obtížnou kompenzací diabetu a výskyt hypoglykemií úspěšná transplantace pankreatu okamžitě eliminuje. Ve světle studie DCCT a následných prací je také evidentní, že izolovaná transplantace pankreatu by mohla jako zatím jediná metoda navozující dlouhodobou normoglykémii zamezit vzniku orgánových komplikací a případně tam, kde již existují, zastavit jejich progresi či navodit jejich ústup. (52)

**Tabulka 8:** Porovnání orgánové transplantace pankreatu a transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků (7)

	Transplantace pankreatu	Transplantace ostrůvků
Současná krátkodobá úspěšnost	> 90%	20-80%
Současná dlouhodobá úspěšnost	> 70%	zatím nedostatek informací
Revaskularizace	dokonalá	částečná
Metabolická kontrola	normální	většinou porušená glukózová tolerance
Vliv na diabetickou mikroangiopatii	stabilizace či zlepšení	zatím neznámý
Kritéria dárce - věk	5-50 let	18-65 let
Kritéria dárce - obezita	nevhodná	vhodná
Počet ostrůvků z 1 pankreatu	postačuje	většinou nestačí
Dostupnost	v řadě transplantačních centrech	pouze na výzkumných pracovištích
Dlouhodobá konzervace	nemožná	možná
Komplikace	časté	vzácné
Náklady	obdobné	
Imunosuprese	nutná	nutná
Imunoizolace	nelze	možná
Imunoalterace	nelze	možná
	méně komplikací, bezpečnější imunosuprese	imunologická tolerance, alternativní zdroje tkáně

### 1.7.6.2. Transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků

Cílem transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků je normalizovat glycidový metabolismus již v časném stádiu diabetu a tím předejít vzniku a rozvoji pozdních orgánových komplikací. (54)

Nejpoužívanější a klinicky dosud jedinou úspěšnou technikou transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků je injekce suspenze ostrůvků do portálního řečiště. (52)

Ukazuje se, že zatím krátkodobé výsledky transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků mohou být téměř tak dobré jako při izolované transplantaci pankreatu při nesrovnatelně nižším riziku technických komplikací. Hlavní problémy, jako je nutnost trvalé imunosupresivní léčby a nedostatek tkáně k transplantaci, zůstávají zatím společné. (52)

Současná metoda transplantace ostrůvků má především dvojí význam: je ve srovnání s orgánovou transplantací jen minimálně invazivní a zároveň potvrzuje hypotézu, že i pouhou transplantací izolované endokrinní tkáně lze dosáhnout dlouhodobé normoglykémie při diabetu. Přestože zatím neodstraňuje nutnost trvale užívat imunosupresivní léčbu, jedná se o metodu vysoce atraktivní, potenciálně vhodnou pro široký okruh pacientů. (52)

Úspěšná transplantace může poskytnout tyto výhody:

- eliminuje potřebu častého měření glykémie a nutnost denní aplikace inzulínu rok po transplantaci
- poskytuje větší flexibilitu ohledně stravování
- může pomoci ochránit před vážnými dlouhodobými komplikacemi diabetu, včetně srdečních onemocnění, onemocnění ledvin a poškození očí. (55)

Transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků připadá v úvahu zatím v několika světových centrech a její klinický rozvoj je teprve v počátcích. Prokáže-li se její dlouhodobá úspěšnost, je ovšem pravděpodobné, že pro svoji relativní bezpečnost alespoň v určitých indikacích orgánovou transplantaci pankreatu nahradí. Stejně jako orgánová transplantace připravila pole pro rozvoj transplantace tkáňové, představuje i ostrůvková transplantace přípravnou fází pro použití náhradní inzulín produkující tkáně, která by měla být dostupná pro léčbu diabetu v širším měřítku za použití jen minimální imunosuprese a postupů navozujících toleranci. (52)

### **1.7.6.3. Perspektivy použití kmenových buněk**

Kmenové buňky jsou charakterizovány schopností diferenciací v jakýkoliv typ buněk, ze kterých se organismus skládá, tedy v principu i v buňky produkující inzulín. (47)

### **1.7.6.4. Endogenní regenerace B-buněk**

Na rozdíl od dřívějších názorů je nyní zjevné, že B-buňky se v průběhu života obměňují. Zdroj nově vznikajících buněk není dosud jasný, neboť může jít o diferencující se speciální buňky přítomné v pankreatických vývodech, o kmenové buňky obsažené v ostrůvcích nebo pouze o replikující se diferencované B-buňky. Podobně jako při embryonálním vývoji je diferenciací B-buněk in vivo podmíněna aktivací řady transkripčních faktorů a je pod vlivem parakrinní i endokrinní sekrece. (47)

## 1.8. Prevence diabetes mellitus 1. typu a jeho komplikací

Léčení diabetu 1. typu a jeho dlouhodobé zdravotní následky představují jeden z globálních zdravotnických problémů. Proto je věnována mimořádná pozornost postupům, které by mohly vzniku diabetu 1. typu předejít či jej oddálit. (1)

Teoreticky lze detekovat jedince ohrožené DM1 a dalšími autoimunitními onemocněními zejména vyšetřením antigenů HLA. Výskyt tohoto geneticky susceptibilního terénu je však tak častý, že vyhledávání takových jedinců nemá prakticky žádný význam. (7)

Jsou již známy některé rizikové faktory a imunitní markery, kterými dokážeme identifikovat rizikové osoby mezi prvostupňovými příbuznými diabetiků 1. typu, i když optimální model jejich vyhledávání ještě nebyl nalezen. (56)

Studie, které dosud probíhaly za účelem zjištění možnosti prevence vzniku diabetu 1. typu, však bohužel zatím nepřinesly pozitivní výsledky. (56)

Multicentrická pětiletá studie European nicotinamide Diabetes intervention Trial (ENDIT) posuzovala, jestli vysoká dávka nikotinamidu vede k prevenci nebo oddálení klinické manifestace diabetu u lidí s prvostupňovou rodinnou anamnézou diabetu 1. typu. Závěr byl, že nikotinamid je neefektivní. (57)

Multicentrická studie Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes (DPT-1) zkoumala, zda malé dávky orálně či parenterálně podávaného inzulínu dokáží snížit v následujících 5 letech vznik diabetu 1. typu ve vysoce rizikové populaci (riziko vzniku diabetu 1. typu nad 50 %). Bohužel v obou skupinách (skupině osob léčených inzulínem i skupině osob neléčených) byla incidence diabetu 1. typu identická (60 %). Ani druhé rameno studie, zkoumající vliv orálně podávaného inzulínu na vznik diabetu u méně rizikových osob (riziko vzniku diabetu 1. typu 25–50 %) nepřinesla žádoucí výsledek. (56, 57)

### Preventivní opatření komplikací

Cílem léčby diabetika 1. typu je trvalá snaha o snížení pozdních cévních komplikací. (9)

K preventivním opatřením patří:

- úsilí o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu (s ohledem na daného pacienta)
- úsilí o co nejlepší kompenzaci krevního tlaku (důsledná léčba arteriální hypertenze)
- účinná léčba dyslipidémie
- úsilí o dosažení optimální tělesné hmotnosti
- úsilí o realizaci správných režimových návyků (fyzická aktivita)
- zákaz kouření
- pravidelné vyšetřování dolních končetin jako součást jednotného plánu
- pravidelné vyšetřování očního pozadí a albuminurie ve stanovených intervalech. (9)

## 2. Praktická část

### 2.1. Metodika

Pro naši studii jsme vybrali pacienty s diabetes melitus 1. typu z databáze Diabetologického centra Fakultní nemocnice HK - Klinika gerontologická a metabolická. Souborem je 20 pacientů s DM 1. typu. 10 pacientů (pacienti č. 1-10) je léčeno inzulinovou pumpou (CSII) a 10 pacientů (pacienti č. 11-20) je léčeno intenzifikovaným inzulinovým režimem (IIT).

Laboratorní hodnota, kterou jsme sledovali, byl glykovaný hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), který nejlépe ukazuje na úroveň dlouhodobé kompenzace diabetu a tedy i účinnost terapie. Tento parametr vypovídá o průměrné glykémii během posledních několika týdnů. Podle lékařských záznamů byl  $HbA_{1c}$  u většiny pacientů vyšetřován při pravidelných prohlídkách, které probíhají zhruba ve tříměsíčních intervalech. Ostatní parametry a laboratorní hodnoty byly pro naši studii statisticky nevýznamné.

Kritériem pro výběr pacientů bylo minimálně 12 měsíců trvající léčba IIT před převodem na CSII a minimálně 12 měsíců trvající léčba na CSII.

Shromáždili jsme data nejen o hodnotách  $HbA_{1c}$ , ale i o zdravotním stavu, nežádoucích příhodách, mimořádných situacích a o kvalitě života pacientů z naší sledované skupiny.

### 2.2. Výsledky

#### 2.2.1. Inzulínová pumpa - CSII

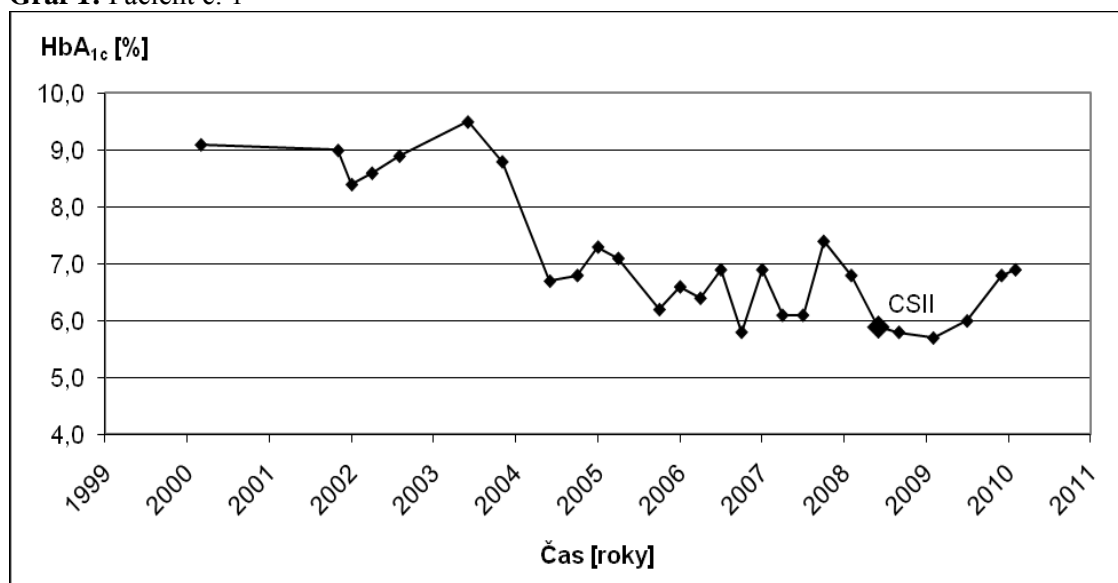
Pacient č. 1 (Graf 1) je muž narozený v roce 1962, DM1 byl manifestován v roce 1994 ve věku 32 let.

Od roku 1994 léčen PAD, na inzulinu je od roku 1996. V roce 2005 mu byla diagnostikována arteriální hypertenze a v roce 2007 diabetická retinopatie. V roce 2009 byl hospitalizován pro léčbu obezity (BMI 33,9).

V březnu 2008 byl pacient na intenzifikovaném inzulinovém režimu přijat k hospitalizaci k úpravě léčby diabetu pro dlouhodobě neuspokojivou kompenzaci diabetu a byl převeden na léčbu inzulinovou pumpou. Nasazena byla inzulinová pumpa MiniMed Paradigm s náplní NovoRapid. Pacient byl edukován ohledně režimu CSII, diety, selfmonitoringu. Současně byla pro hraniční hypertenzi provedena úprava antihypertenzivní léčby.

Po nasazení pumpy došlo k snížení výskytu do té doby častých hypoglykemií.

**Graf 1: Pacient č. 1**



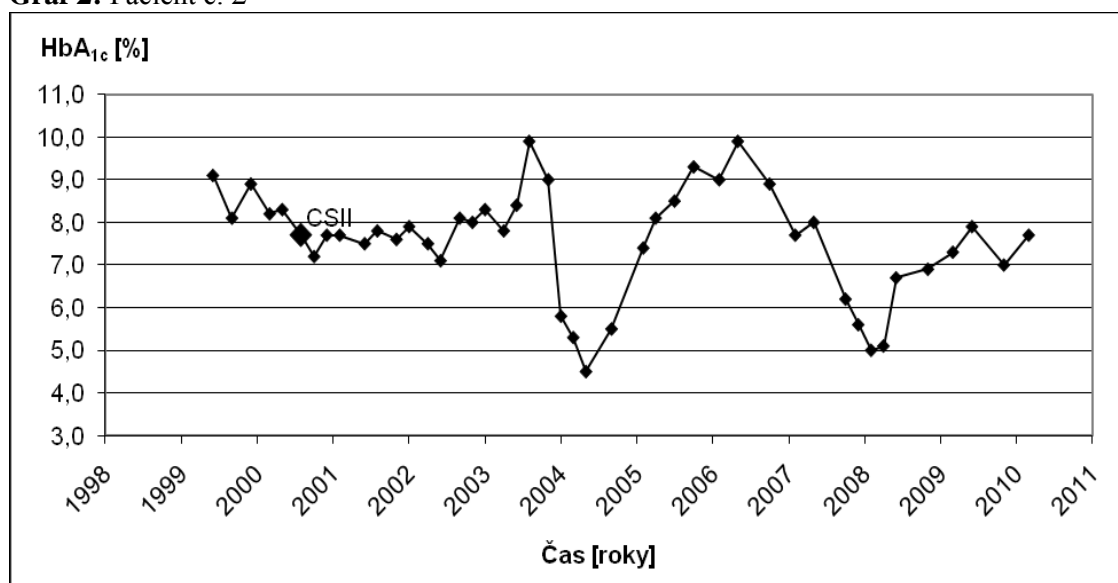
Pacient č. 2 (Graf 2) je žena narozená v roce 1978, DM1 byl manifestován v roce 1996 ve věku 18 let. Pacientka se léčí se štítnou žlázou, z pozdních komplikací diabetu je přítomna diabetická neuropatie.

U této pacientky bylo onemocnění velmi labilní s nečekanými výkyvy ve smyslu zejména hypoglykemií. V roce 2000 byla pacientka převedena z IIT na léčbu inzulinovou pumpou MiniMed s náplní Humalog HM.

Koncem roku 2003 pacientka otěhotněla, v roce 2007 otěhotněla podruhé.

U této pacientky došlo po nasazení inzulinové pumpy ke zlepšení dlouhodobé kompenzace, jak je patrné z hodnot glykovaného hemoglobinu a ke snížení hypoglykemických příhod. Je také možné pozorovat velmi výrazné zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> v období těhotenství. Z toho vyplývá, že pacientka měla velkou motivaci porodit zdravě dítě a tak začala přísněji dodržovat svůj léčebný plán.

**Graf 2: Pacient č. 2**

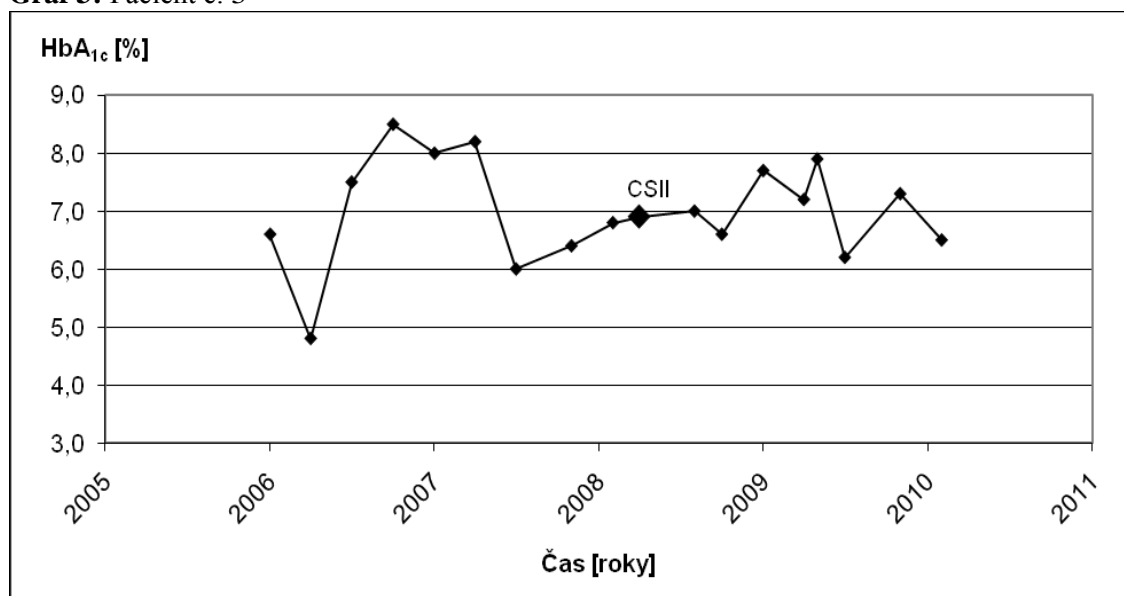


Pacient č. 3 (Graf 3) je muž narozený v roce 1979, DM1 byl manifestován v roce 2005 ve věku 26 let.

V roce 2005 byl pacient přijat pro nově zjištěný diabetes mellitus 1. typu. Byl zahájen intenzifikovaný inzulínový režim a diabetická dieta. Pacient byl intenzivně edukován o charakteru onemocnění, komplikacích, optimálním dietním režimu a selfmonitoringu. Byla mu provedena vyšetření, která neprokázala přítomnost komplikací diabetu.

V roce 2008 byla pacientovi nasazena inzulínová pumpa MiniMed s náplní NovoRapid. Po nasazení pumpy již nedochází k častým výkyvům glykemií jako před nasazením.

**Graf 3:** Pacient č. 3



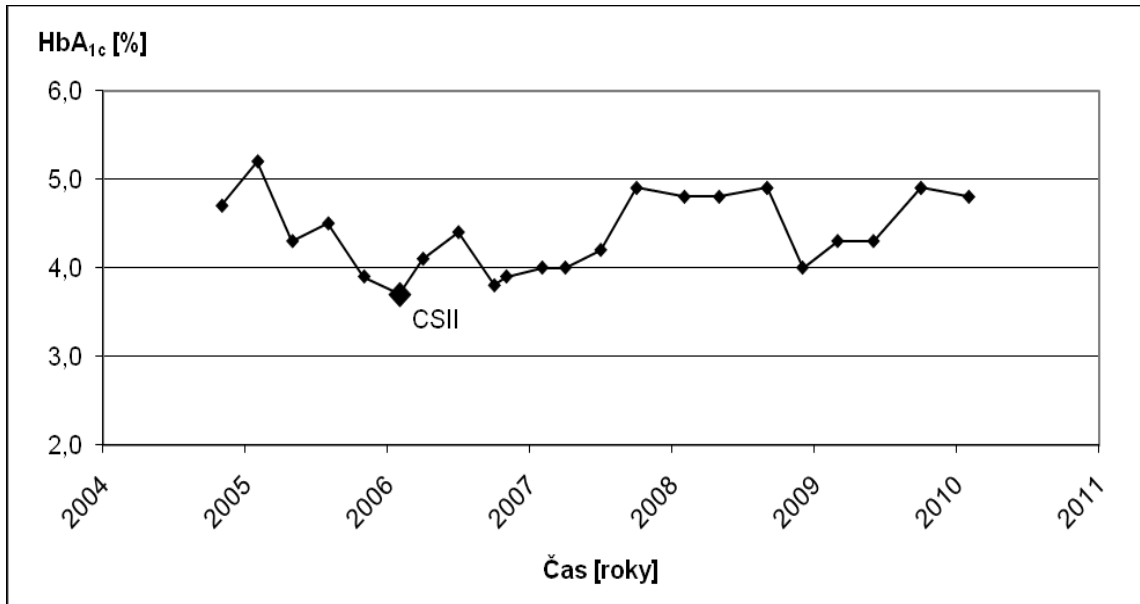
Pacient č. 4 (Graf 4) je žena narozená v roce 1978, DM1 byl manifestován v roce 2001 ve věku 23 let.

V roce 2005 byla pacientka po mnoha neúspěšných graviditách těhotná a hodnoty HbA<sub>1c</sub> měla velmi uspokojivě nízké. Do té doby byla pacientka dlouhodobě špatně kompenzovaná s častými hypoglykemiemi.

V březnu 2006 byla pacientka přijata k zahájení terapie inzulínovou pumpou, byla edukována dietní a diabetologickou sestrou a byla zahájena terapie inzulínovou pumpou značky MiniMed s náplní Velosulin.

V roce 2006 pacientka opět otěhotněla. I zde je vidět zlepšení kompenzace diabetu v době těhotenství.

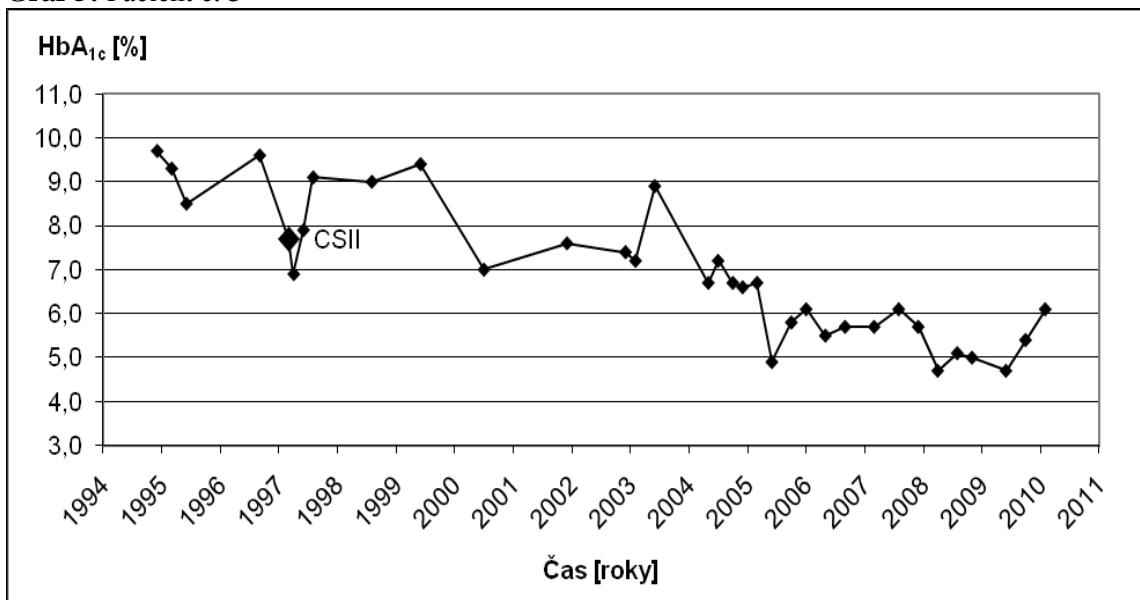
**Graf 4:** Pacient č. 4



Pacient č. 5 (Graf 5) je žena narozená v roce 1950, DM1 byl manifestován v roce 1970 ve věku 20 let.

Pacientka má vyjádřenou těžkou proliferativní retinopatii na obou očích, počínající nefropatii a neuropatii. Průběh DM byl labilní. V březnu 1997 byla pacientce nasazena inzulinová pumpa H-TRON s náplní Velosulin, v roce 2004 byla nasazena pumpa MiniMed s náplní Humalog.

**Graf 5:** Pacient č. 5



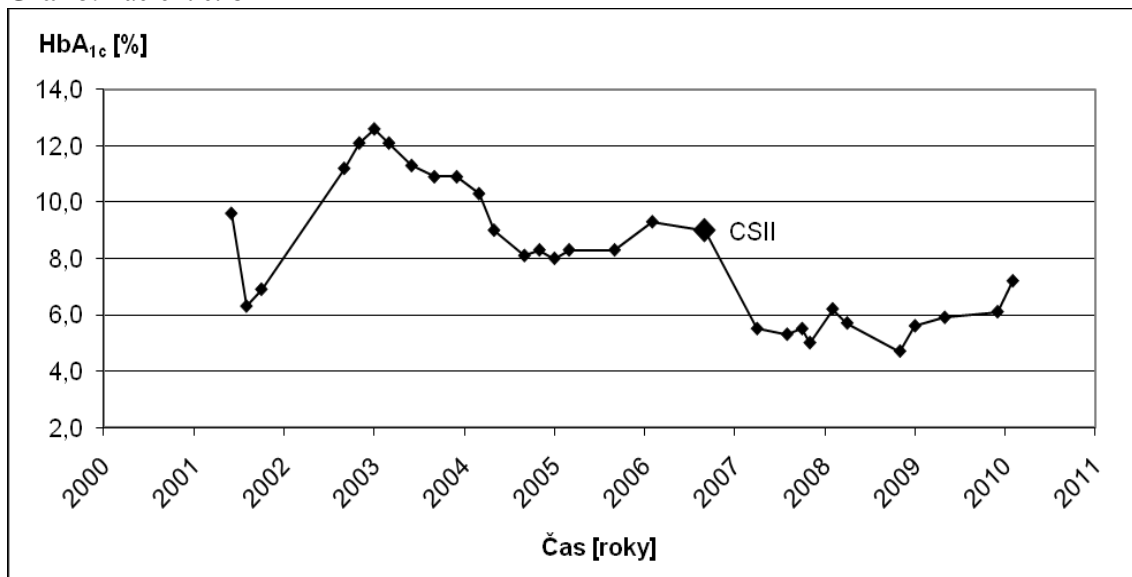
Pacient č. 6 (Graf 6) je žena narozená v roce 1983, DM1 byl manifestován v roce 2001 ve věku 18 let.

Matka pacientky má poruchu glukózové tolerance. Pacientka byla od doby diagnózy DM1 na IIT, je bez přítomných diabetických komplikací, dříve u ní docházelo

k častým kolísáním glykemií. Inzulínová pumpa Animas IR 1200 s náplní Humulin R byla nasazena v listopadu 2006.

V roce 2009 pacientka otěhotněla.

**Graf 6:** Pacient č. 6



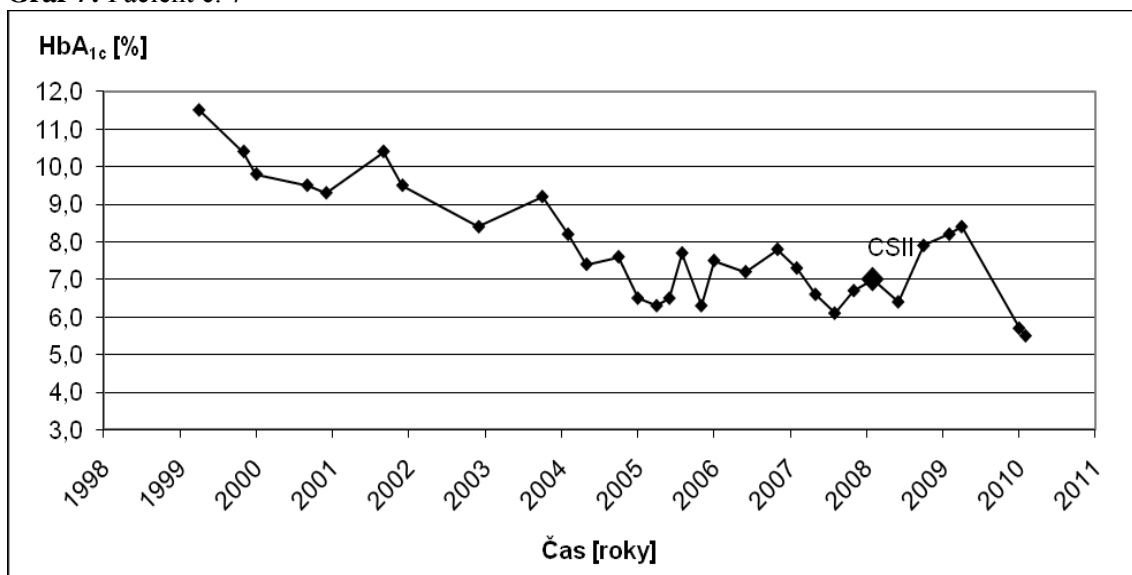
Pacient č. 7 (Graf 7) je muž narozený v roce 1968, DM1 byl manifestován v roce 1983 ve věku 15 let.

U tohoto pacienta jde o DM s diabetickou neproliferativní retinopatií, polyneuropatií, nefropatií, intermitentní mikralbuminurií, arteriální hypertenzí na farmakoterapii a dyslipidemií.

Při intenzifikovaném režimu měl pacient dlouhodobě dekompenzovaný DM. Inzulínová pumpa Animas s náplní NovoRapid byla nasazena v únoru 2008.

Později byl pacient hospitalizován pro opakované hyperglykémie. Za hospitalizace byla upravena terapie CSII a došlo k reedukaci, zejména ohledně důležitosti častého selfmonitoringu, což vedlo ke zlepšení kompenzace.

**Graf 7:** Pacient č. 7



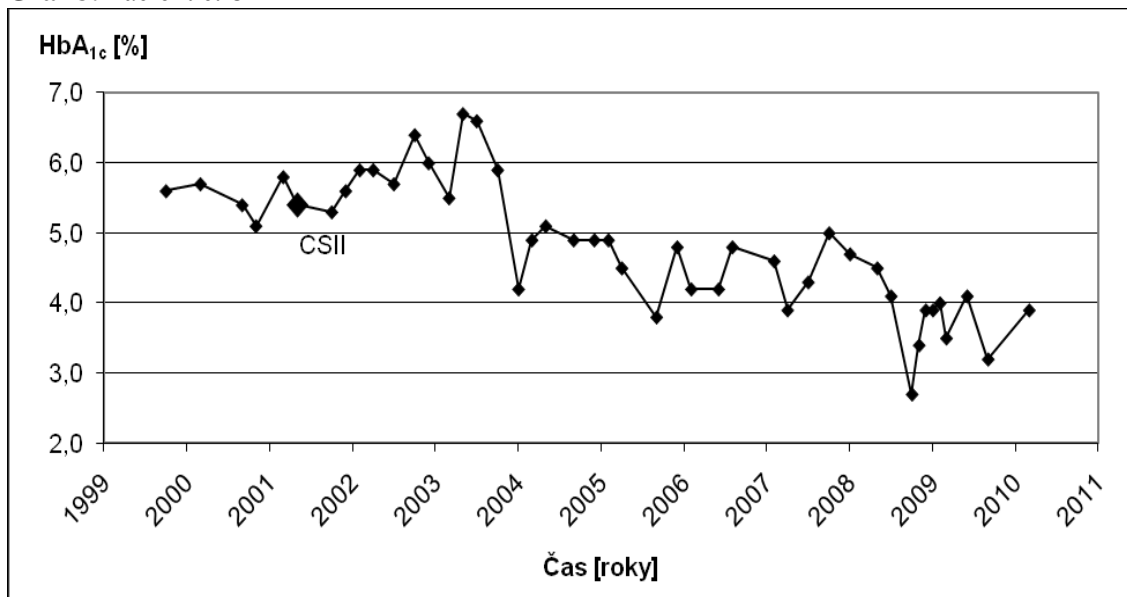
Pacient č. 8 (Graf 8) je žena narozená v roce 1980, DM1 byl manifestován v roce 1999 ve věku 19 let.

Pacientka byla dlouhodobě dobře kompenzovaná bez diabetických komplikací, ale s častými hypoglykémiami. Její bratr má také diabetes mellitus 1. typu.

V dubnu 2001 byla pacientce po edukačním kurzu nasazena inzulinová pumpa MiniMed s náplní Humalog.

V roce 2008 pacientka otěhotněla.

**Graf 8:** Pacient č. 8



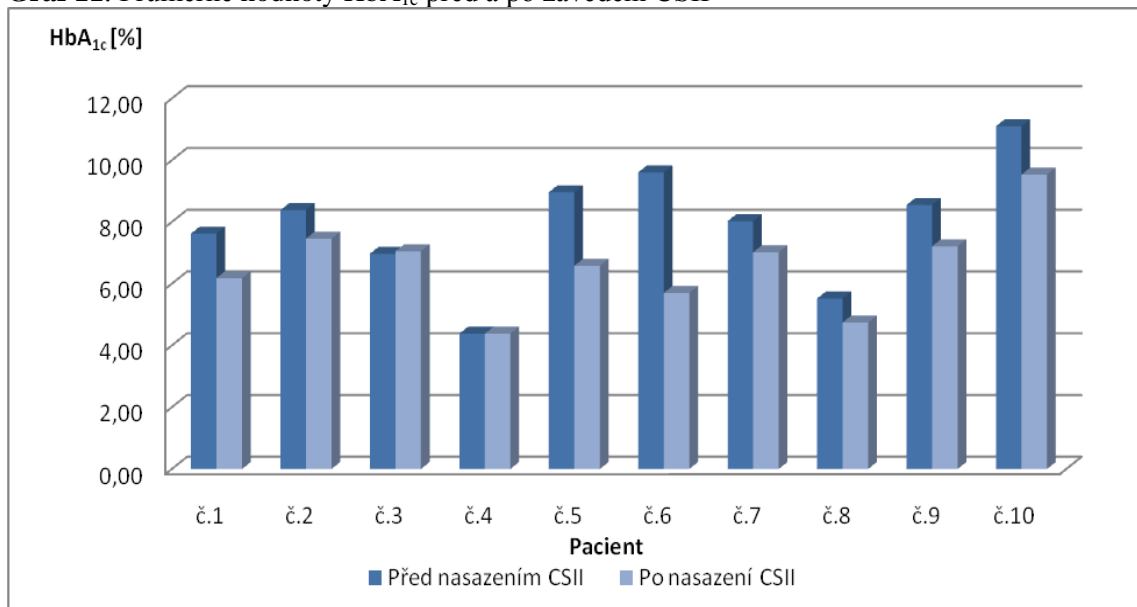
Pacient č. 9 (Graf 9) je muž narozený v roce 1952, DM1 byl manifestován v roce 1990 ve věku 38 let.

Pacient má DM s diabetickou nefropatií, neuropatií a retinopatií, léčí se s hyperlipoproteinémií a arteriální hypertenzí, v roce 1981 absolvoval chemoterapii a orchiektomii kvůli karcinomu prostaty. V rodinné anamnéze je obezita a sám pacient byl opakovaně hospitalizován pro léčbu obezity (BMI až 33).

V červnu 2007 byla pacientovi nasazena inzulinová pumpa Animas IR 1200 s náplní NovoRapid. Nedlouho na to byl pacient několikrát hospitalizován z důvodů neuropatických bolestí, opakovaných hyperglykemií, nefropatií, zánětu středního ucha a ještě několika dalších zdravotních problémů. Až po zlepšení jeho zdravotního stavu a komplexní reedukaci došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace.



**Graf 11:** Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> před a po zavedení CSII

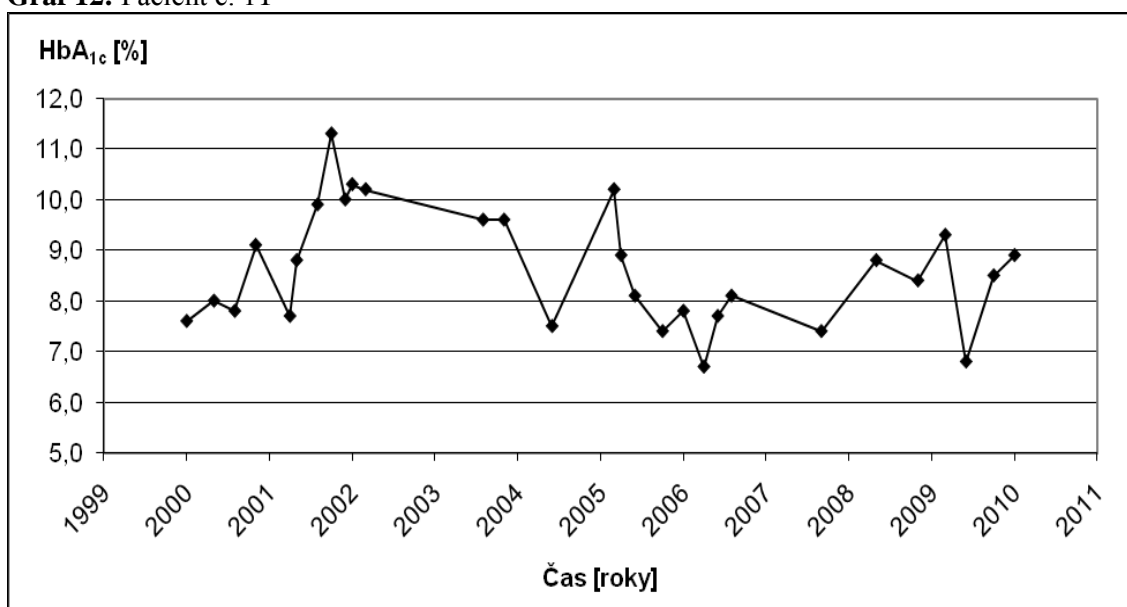


### 2.2.2. Intenzifikovaný inzulínový režim - IIT

Pacient č. 11 (Graf 12) je muž narozený v roce 1980, DM1 byl manifestován v roce 1983 ve věku 3,5 let.

Jde o špatně kompenzovaný diabetes léčený inzulínem Humulin R a Humulin N. Pacient má opakovaně hypoglykémie hlavně v souvislosti s fyzickou prací. Často se nedostavuje na kontroly, píchá si jiné dávky inzulínu, než mu je doporučováno lékařem, nezapisuje si glykémie. Ty se pravidelně pohybují kolem 10 mmol/l a pacient je odmítá snižovat kvůli obavám z hypoglykemií. Pacient má chronické problémy s compliance. DM je dosud bez pozdních komplikací.

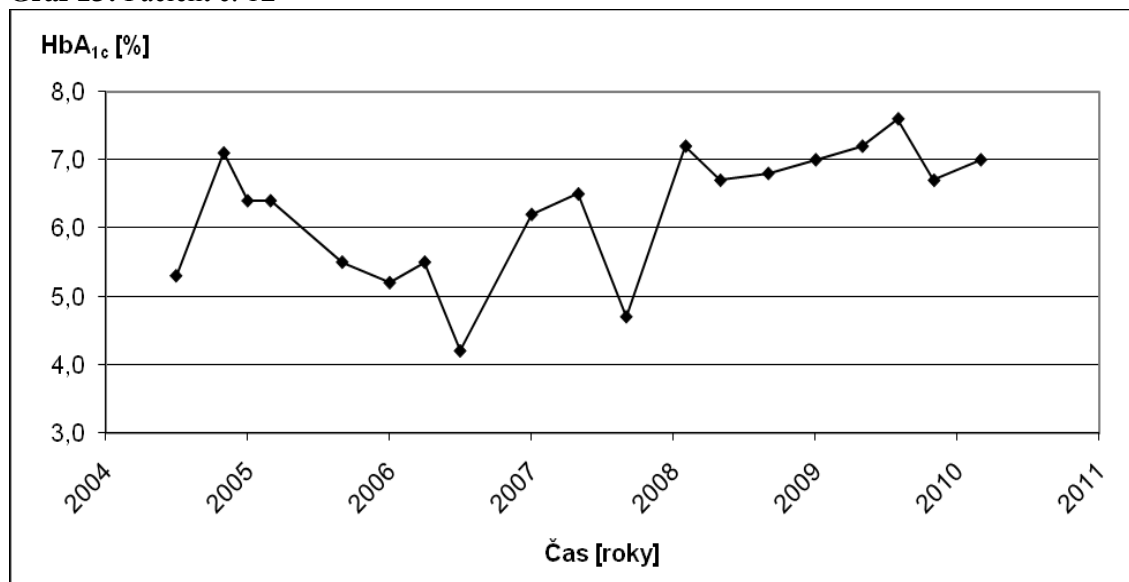
**Graf 12:** Pacient č. 11



Pacient č. 12 (Graf 13) je muž narozený v roce 1985, DM1 byl manifestován v roce 2002 ve věku 17 let.

Pacient byl opakovaně komplexně edukován. Měl kolísavé glykémie, spíše se sklonem k hypoglykemiím. Průběh onemocnění je stabilní, mírný a poměrně dobře kompenzovaný. Je léčen inzulinem Lantus a NovoRapid.

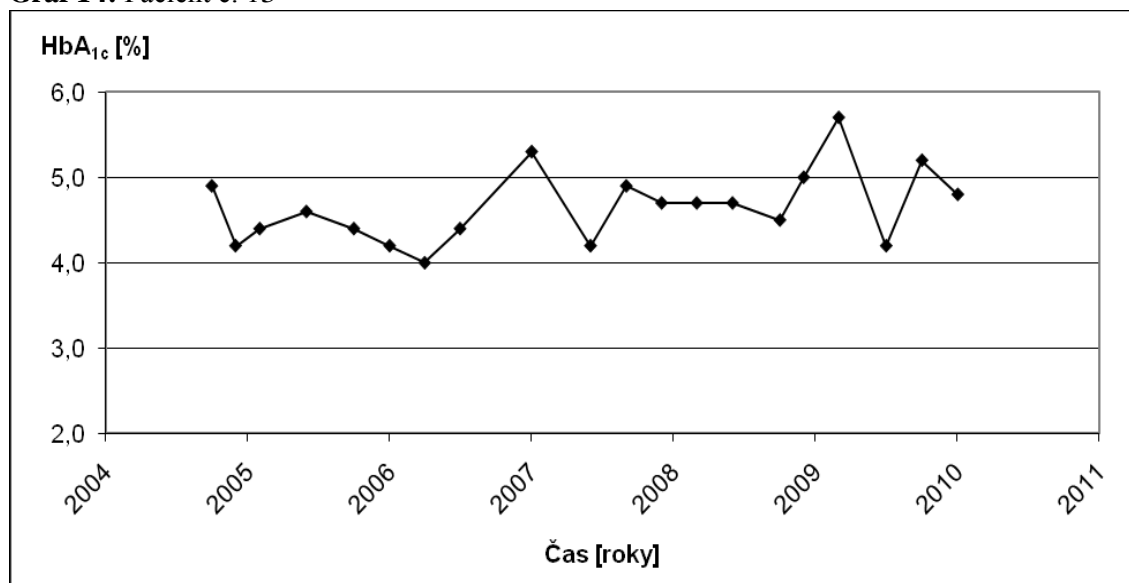
**Graf 13:** Pacient č. 12



Pacient č. 13 (Graf 14) je žena narozená v roce 1953, DM1 byl manifestován v roce 1990 ve věku 37 let.

Pacientka s hypertyreosou v roce 2007 podstoupila totální tyreoidektomii. DM je prozatím bez komplikací. Díky fyzické námaze dochází k hypoglykemiím, které ale pacientka dobře zvládá. Je léčena inzulinem Levemir a Humalog.

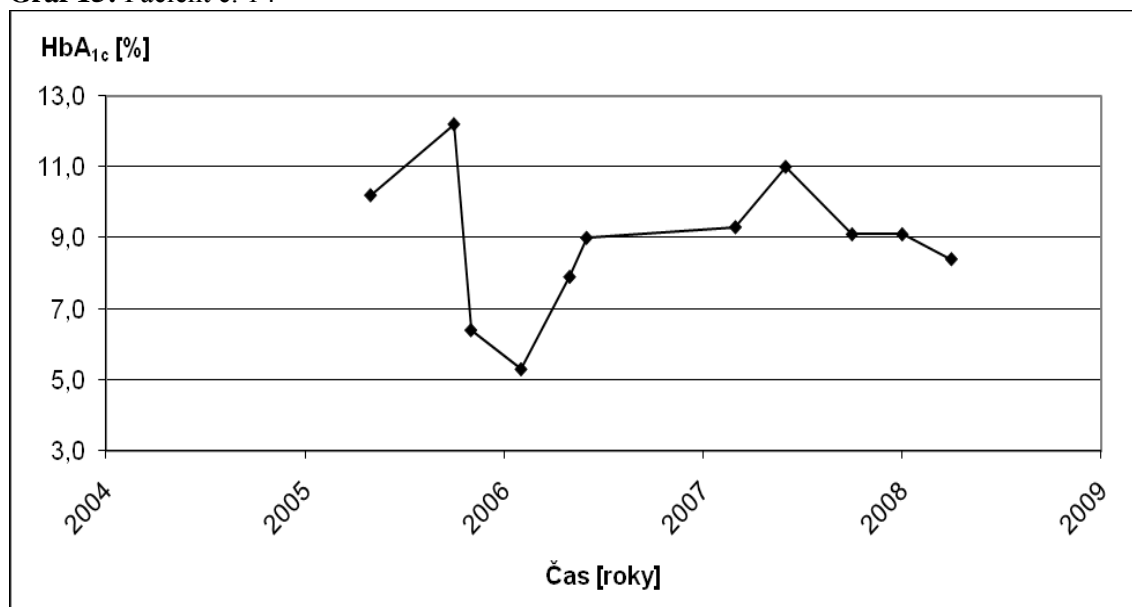
**Graf 14:** Pacient č. 13



Pacient č. 14 (Graf 15) je žena narozená v roce 1985, DM1 byl manifestován v roce 1995 ve věku 10 let.

Kompensace DM je dlouhodobě neuspokojivá. Jde o DM s diabetickou polyneuropatií. Pacientka je sledována pro imunodeficienci NK buněk, má časté infekty močových cest, anémii, trpí častými bolestmi dolních i horních končetin. Při změnách inzulínu docházelo k otokům dolních končetin. Nyní je léčena inzulínem Levemir a Humalog.

**Graf 15:** Pacient č. 14

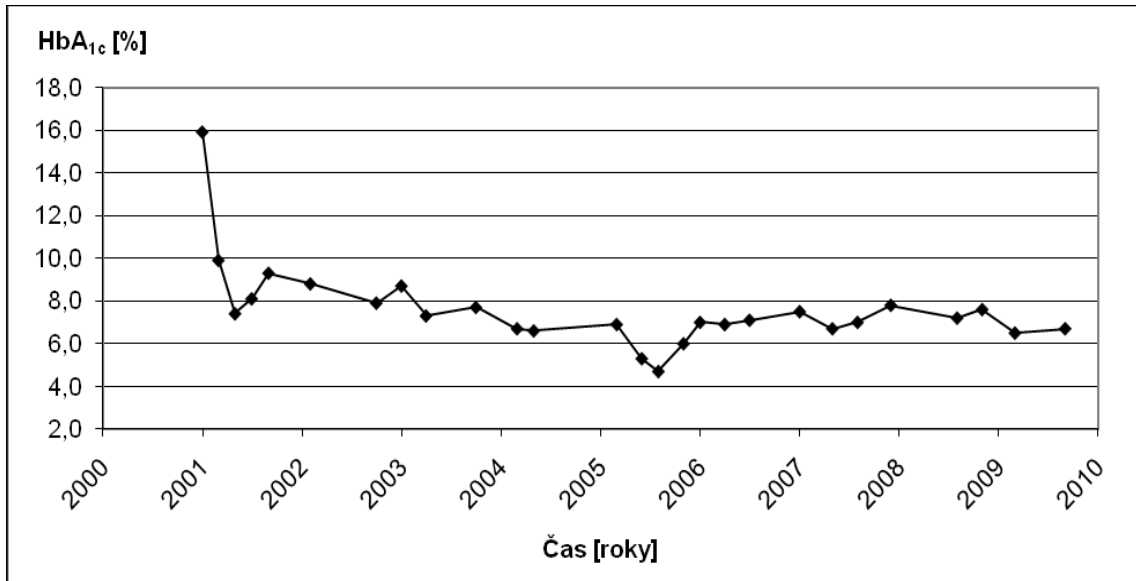


Pacient č. 15 (Graf 16) je muž narozený v roce 1966, DM1 byl manifestován v roce 1998 ve věku 32 let.

Pacient trpící Gilbertovým syndromem je od roku 2001 léčen inzulínem, do té doby léčen PAD s velmi špatnou metabolickou kompenzací. Je přítomna diabetická polyneuropatie dolních končetin.

Je léčen inzulínem Lantus a NovoRapid.

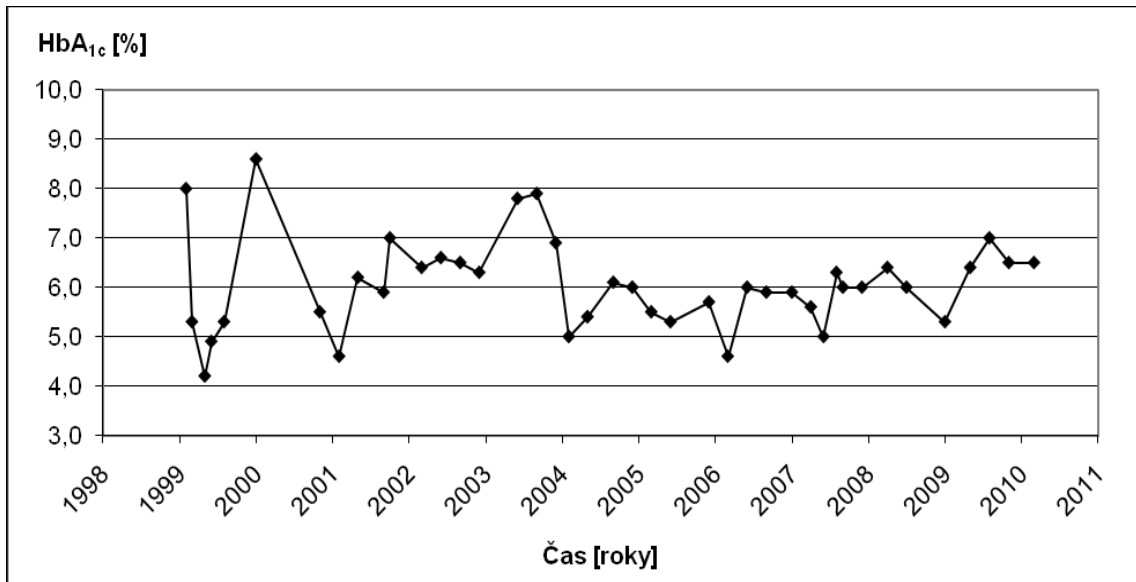
**Graf 16:** Pacient č. 15



Pacient č. 16 (Graf 17) je žena narozená v roce 1972, DM1 byl manifestován v roce 1982 ve věku 10 let.

Jde o labilní DM bez diabetických komplikací, se sklonem k neočekávaným hypo- i hyperglykémii, a proto je pro pacientku i při velmi dobré compliance obtížné dosáhnout uspokojivé kompenzace. V roce 1999 pacientka otěhotněla. Podobně jako v mnoha dalších případech došlo u pacientky k výraznému zlepšení dlouhodobé kompenzace DM jen díky pečlivému dodržování léčebného režimu v zájmu zdraví dítěte. V současnosti je léčena inzulínem Lantus a Actrapid.

**Graf 17:** Pacient č. 16

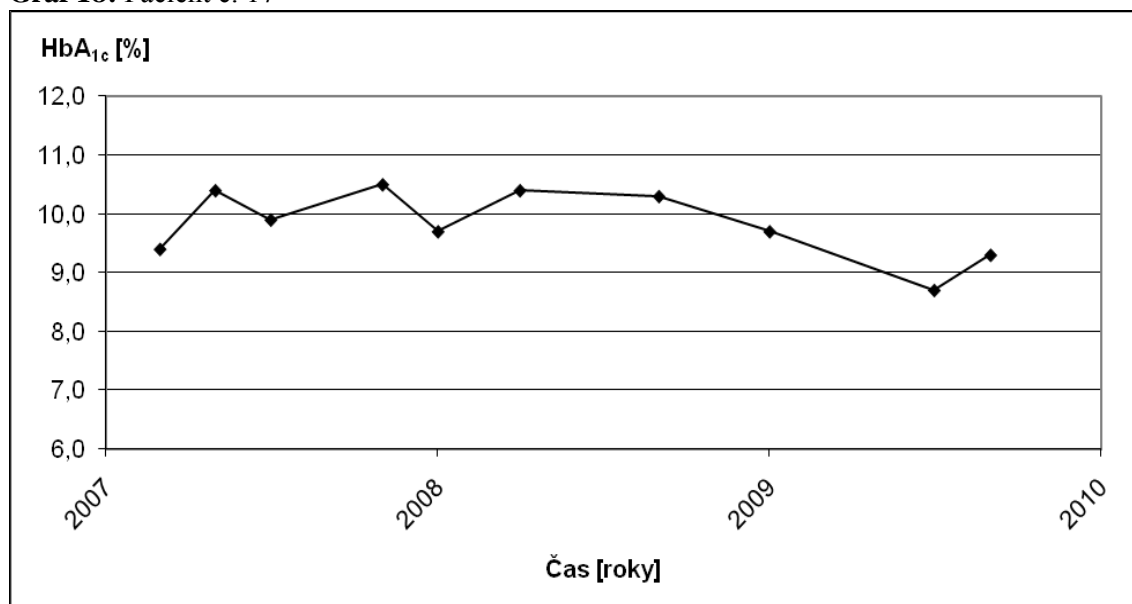


Pacient č. 17 (Graf 18) je muž narozený v roce 1986, DM1 byl manifestován v roce 2000 ve věku 14 let.

Jde o studenta pedagogické fakulty se zaměřením na tělesnou výchovu. DM je prozatím bez komplikací. Pacient občas mívá hypoglykémie, spíše při fyzické námaze.

Je léčen inzulínem Lantus a Humalog.

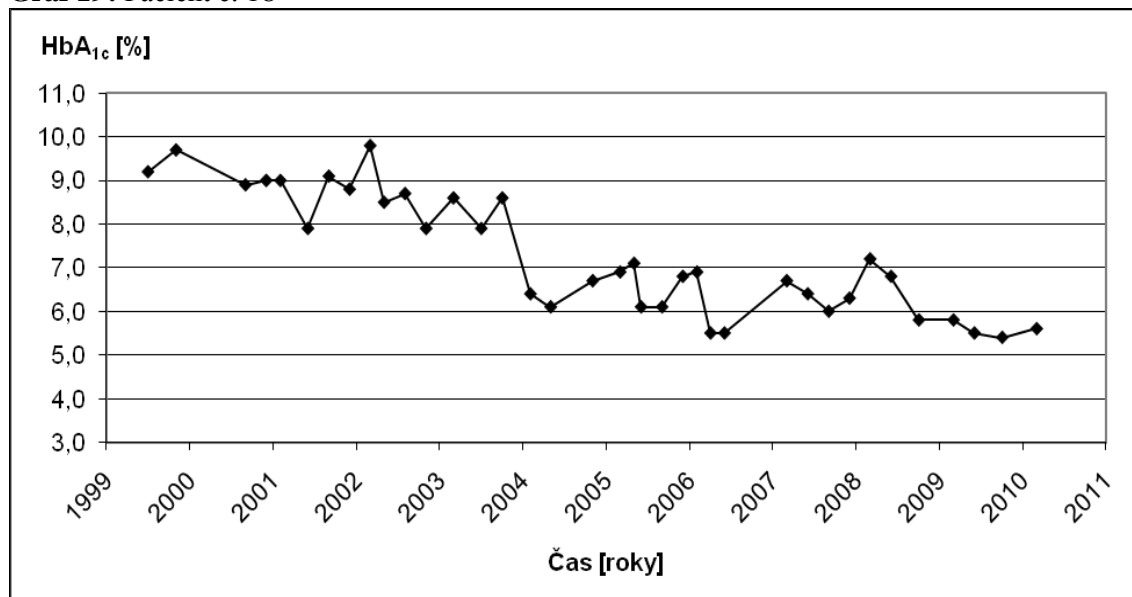
**Graf 18:** Pacient č. 17



Pacient č. 18 (Graf 19) je muž narozený v roce 1973, DM1 byl manifestován v roce 1982 ve věku 9 let.

Jde o obézního pacienta (BMI 30) bez diabetických komplikací, který odmítá inzulinovou pumpu, protože s IIT je spokojený. Z důvodů velké pracovní zátěže má problémy s výkyvy glykemií. Je léčen inzulínem Levemir a Actrapid.

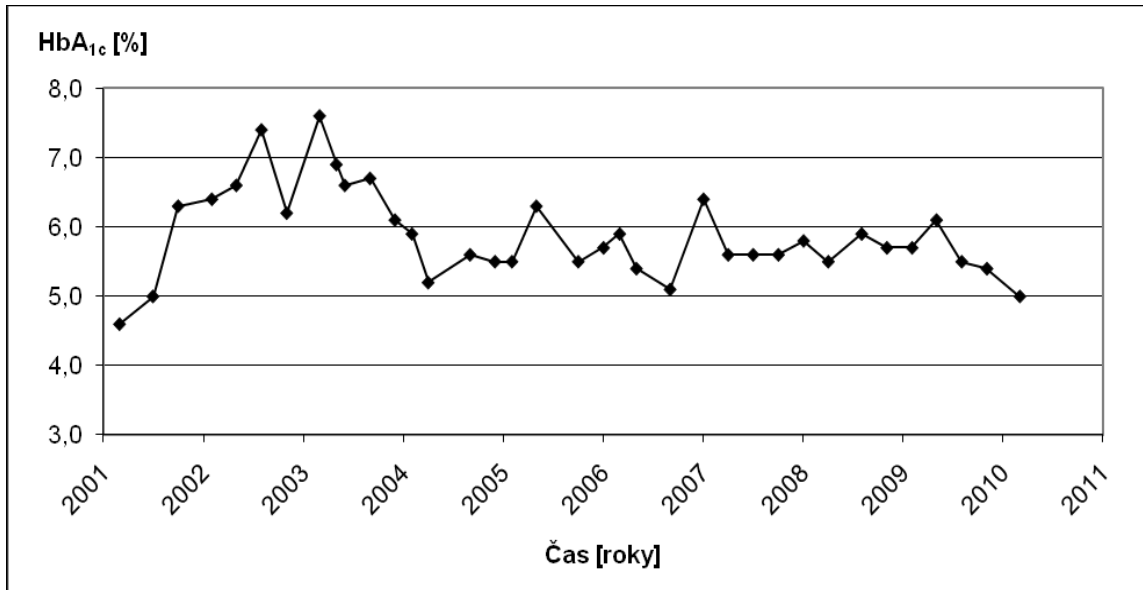
**Graf 19:** Pacient č. 18



Pacient č. 19 (Graf 20) je muž narozený v roce 1975, DM1 byl manifestován v roce 2000 ve věku 25 let.

Jde o DM bez mikrovaskulárních komplikací, ale od roku 2009 je přítomen syndrom diabetické nohy. Pacient mívá občas lehké hypoglykémie, zejména když má více pohybu, ale rozpoznává je včas. Nyní je léčen inzulínem Humalog a Lantus.

**Graf 20:** Pacient č. 19

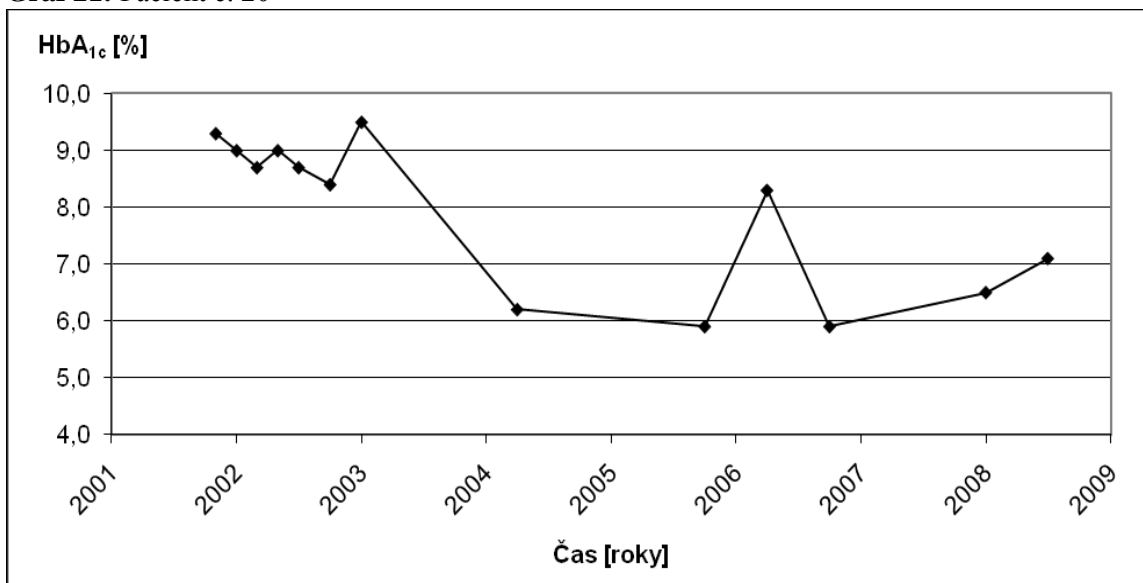


Pacient č. 20 (Graf 21) je muž narozený v roce 1982, DM1 byl manifestován v roce 2001 ve věku 19 let.

Jde o pacienta se spornou compliance. Oba rodiče mají DM2. Jde o studenta, má stres ve škole, zejména zkouškové období je velká psychická zátěž, což se projevuje na hodnotách HbA<sub>1c</sub>. V roce 2006 byl hospitalizován s dekompenzovaným DM s ketoacidózou a dehydratací.

DM bez diabetických komplikací. Pacientovi byla prokázána antrální gastritida a esofagitida 1. - 2. stupně. V současné době léčen inzulínem Insulatard a Actrapid.

**Graf 21:** Pacient č. 20



## Diskuse

Inzulínová pumpa (CSII) představuje moderní metodu léčby inzulínem, která nejbližší napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a je tedy nejbližší fungování zdravého organismu. Je alternativou klasického intenzifikovaného inzulínového režimu (IIT), který také napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a hradí jeho bazální i prandiální potřebu.

V této práci jsme se zaměřili na porovnání terapie konvenčním intenzifikovaným inzulínovým režimem s novější formou terapie pomocí inzulínové pumpy.

Mezi indikace inzulínové pumpy patří neuspokojivá kompenzace při intenzifikovaném inzulínovém režimu. Jde hlavně o pacienty, u kterých se vyskytují časté hypoglykémie, kolísání glykemií, dawn fenomén.

Tyto důvody indikací byly uvedeny v lékařských záznamech i u našeho vzorku pacientů převedených z intenzifikovaného inzulínového režimu na inzulínovou pumpu.

Námi zjištěné výsledky se opírají pouze o nevelkou skupinu pacientů a jen jednu (avšak důležitou) laboratorní hodnotu, a proto jim nelze přisuzovat takovou váhu jako dlouhodobým multicentrickým studiím.

Nicméně po zpracování a vyhodnocení laboratorních výsledků (hodnot glykovaného hemoglobinu - HbA<sub>1c</sub>) a dalších dat např. o zdravotním stavu, nežádoucích příhodách, mimořádných situacích a o kvalitě života pacientů v našem vzorku pacientů, jsme potvrdili předpoklad a poznatky mnoha autorů o terapii inzulínovou pumpou. Předpokladem bylo, že nasazení pumpy vede ke zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu.

Mnoho autorů tuto skutečnost přisuzuje vlivu častějšího provádění selfmonitoringu u pacientů, jimž byla inzulínová pumpa nasazena. Příkladem, který podporuje tuto teorii je v našem případě pacient č. 7, u něhož došlo ke zlepšení kompenzace po absolvování reedukace, jejíž nedílnou součástí je selfmonitoring. Ostatní pacienti, u kterých došlo po nasazení inzulínové pumpy ke zlepšení, potvrzují tento předpoklad jen v případě, že již při hospitalizaci kvůli nasazení CSII přijali za svůj naprosto nezbytný význam častého selfmonitoringu.

Dále v naší studii bylo možné u několika pacientů pozorovat po nasazení inzulínové pumpy počáteční zlepšení metabolické kompenzace, následované opětovným zhoršením kompenzace. V některých případech docházelo až k návratu do původního stavu. Toto přisuzují chování pacienta, který po nasazení CSII na sobě a na hodnotách glykovaného hemoglobinu pozoruje zlepšení a proto přestane ostatním léčebným opatřením, jako je i selfmonitoring, přikládat takovou váhu.

Kromě selfmonitoringu samotného má na účinnost inzulínové pumpy vliv dodržování celého léčebného plánu. Názorný příklad je u diabetiček v našem vzorku, které otěhotněly v průběhu námi sledovaného časového období (pacient č. 2, 4, 8). Došlo u nich ke zlepšení kompenzace diabetu prakticky nezávisle na inzulínové pumpě (byly již v terapii CSII, ale s menším zlepšením dlouhodobé kompenzace než v době těhotenství). Jak uvádí mnoho autorů a je to patrné i z našich výsledků, dochází u těhotných diabetiček k výraznému zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu, které lze dosáhnout i běžnými intenzifikovanými inzulínovými režimy. Stává se tomu tak díky striktnímu dodržování léčebného režimu, kdy jsou pacientky motivovány porodit zdravé dítě.

V našem vzorku pacientů došlo ve většině případů ke zlepšení hodnot glykovaného hemoglobinu. Léčba inzulínovou pumpou vedla k hodnotám HbA<sub>1c</sub> nižším v průměru o 1,33 % oproti intenzifikovanému inzulínovému režimu, vyznačovala se

menším výskytem hypoglykemických epizod a zmenšilo se kolísání glykemií během dne.

Na základě výše zmíněných skutečností a výsledků studie se nám potvrdil pozitivní efekt inzulínové pumpy, ale domnívám se, že léčba inzulínovou pumpou sama o sobě neovlivní kompenzaci diabetu. Pokud má být léčba inzulínovou pumpou úspěšná, je nutné dodržovat celý léčebný plán.

## Závěr

V teoretické části diplomové práce jsme zpracovali současné poznatky o diabetes mellitus 1. typu, jeho patogenezi, diagnostice a zejména o možnostech léčby.

V další části této práce jsme porovnávali terapii intenzifikovaným inzulínovým režimem s terapií inzulínovou pumpou. Náš statistický soubor byl příliš malý k vyvození více přesných závěrů, nicméně se nám potvrdilo, že ve většině případů nemocných s diabetes mellitus 1. typu převedených z intenzifikovaného inzulínového režimu na inzulínovou pumpu došlo ke zlepšení metabolické kompenzace a tím i ke zlepšení kvality života.

Avšak ani léčba inzulínovou pumpou sama o sobě neovlivní kompenzaci diabetu. Dobrá metabolická kompenzace a celkový úspěch léčby závisí hlavně na edukaci nemocných, na jejich spolupráci s lékařem a na celkovém dodržování léčebného režimu, který je vždy individuální.

## Seznam použité literatury

1. Anděl M. et al. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Praha: Galén, 2001. 210 s.
2. Pelikánová T., Bartoš V. *Diabetes mellitus – minimum pro praxi*. Praha: TRITON, 1999. 179 s.
3. Bureš J., Horáček J. *Základy vnitřního lékařství*. Praha: Galén, 2003. 870 s.
4. Švejnoha, J. *Vítězové nad cukrovkou: historie léčení cukrovky v 10 kapitolách*. Běstvína: GEUM, 1998. 98 s.
5. Bělohrádková J., Brázdová L. *Diabetes mellitus*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. 161 s.
6. Karen I. et al. *Diabetes mellitus: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství, 2005. 10 s.
7. Škrha J. et al. *Diabetologie*. Praha: Galén. 2009. 417 s.
8. Rybka J. *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada Publishing, a.s. 2007. 317 s.
9. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu* [online]. Publikováno 28. 5. 2007 [cit. 2010-02-10]. Dostupné z: [http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm1\\_2007.pdf](http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm1_2007.pdf).
10. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu* [online]. Publikováno 28. 5. 2009 [cit. 2010-02-10]. Dostupné z: [http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2\\_2009.pdf](http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2_2009.pdf).
11. Pelikánová T. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 11*. Praha: Galén, 2007. 279 s.
12. Průša R. Diabetes mellitus a jeho molekulárně genetická podstata. *Klinická biochemie a metabolismus* 2006/1. s. 5-7.
13. Bartoš V., Pelikánová T. et al. *Praktická diabetologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2000. 473 s.
14. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 2*. Praha: Galén, 1998. 157 s.

15. Haluzík M. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 12.* Praha: Galén, 2008. 253 s.
16. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství* [online]. Publikováno 27. 2. 2006 [cit. 2010-02-27]. Dostupné z: <http://www.diab.cz/modules/Standardy/tehotenstvi.pdf>.
17. Pelikánová T. *Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu.* Praha: TRITON, 2003. 119 s.
18. Zima T. *Laboratorní diagnostika.* Praha: Galén, 2002. 728 s.
19. Racek J. et al. *Klinická biochemie.* Praha: Galén, 1999. 317 s.
20. Perušičová J. et al. *Diabetes mellitus 2. typu: praktická rukověť.* Praha: Galén, 1996. 127 s.
21. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 7.* Praha: Galén, 2003. 154 s.
22. Kvapil M., Perušičová J. *Postprandiální glykémie.* Praha: TRITON, 2006. 226 s.
23. Laboratoř molekulární genetiky Pediatrické kliniky Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol. *Diabetes 1. typu - Negenetické vlivy u diabetu* [online]. Publikováno 24. 4. 2010 [cit. 2010-04-24]. Dostupné z: <http://www.lmg.cz/index.php?kategorie=2&lang=cze&text=7>.
24. Dřevínek P., Šumník Z., Cinek O. Vliv zevního prostředí v etiopatogenezi dětského diabetes mellitus 1. typu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2001/4, s. 158-164.
25. Scheinin T. *Proliferation of peripheral blood mononuclear cells to insulin in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.* Helsinky: Yliopistopaino, 1990.
26. Scheinin T. et al. Insulin responses and lymphocyte subclasses in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Clinical & Experimental Immunology* 1988.: 71:91-95
27. Vavřínek J. Prevence diabetu mellitu 1. typu. *Remedia - Diabetologie* 2008. s. 49-55.
28. Štechová K. Imunologické puzzle aneb Imunitní mechanismy při vzniku diabetu 1. typu. *Lékařské listy* 2009/4. s. 9-10.

29. Wu L. *ZnT8 (Slc30A8) is a new antigenic target in type 1 diabetes* [online]. Publikováno 31. 3. 2009 [cit. 2010-04-21]. Dostupné z: <http://www.betacell.org/content/articles/index.php?aid=234&page=1>.
30. Couper J., Donaghue K. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009/10. s. 13–16.
31. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 8*. Praha: Galén, 2003. 190 s.
32. Bottermann P., Koppelwieser M. *Diabetes mellitus - Vorbeugen und richtig behandeln*. München: Compact, 2005. 144 s.
33. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Standardy dietní léčby pacientů s diabetem* [online]. Publikováno 8. 10. 2007 [cit. 2010-02-18]. Dostupné z: <http://www.diab.cz/modules/Standardy/dieta2007.pdf>.
34. *Diabetes mellitus informatik and treatment guide – Drinking alkohol, tea and coffee* [online]. Publikováno 9. 8. 2007 [cit. 2010-04-11]. Dostupné z: [http://www.diabetismellitus-information.com/diabetes\\_alkohol\\_tea\\_coffee.htm](http://www.diabetismellitus-information.com/diabetes_alkohol_tea_coffee.htm).
35. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 4*. Praha: Galén, 2000. 163 s.
36. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 3*. Praha: Galén, 1999. 148 s.
37. Škarpová O., Překážky intenzivní léčby diabetu v praxi. *Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie*, 1998/12. s. 19-20.
38. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Doporučení k edukaci diabetika* [online]. Publikováno 26. 10. 2003 [cit. 2010-02-25]. Dostupné z: <http://www.diab.cz/modules/Standardy/edukace.pdf>.
39. Kožnarová R. Kontinuální monitorace glykemií. *Lékařské listy* 2009/4. s. 13-15.
40. Seibel J. *Diabetes and Continuous Glucose Monitoring* [online]. Publikováno 11. 9. 2008 [cit. 2010-04-02]. Dostupné z: <http://diabetes.webmd.com/continuous-glucose-monitoring>.
41. Současné druhy insulinů. *Farmakoterapeutické informace* 2003/1.
42. Perušičová J. *Diabetes mellitus I. typu*. Semily: Geum, 2008. 615 s.

43. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. *Konsensus k léčbě inzulinovými analogy* [online]. Publikováno 22. 6. 2009 [cit. 2010-03-20]. Dostupné z: [http://www.diab.cz/modules/Standardy/konsenzus\\_analog.pdf](http://www.diab.cz/modules/Standardy/konsenzus_analog.pdf).
44. Lincová D., Farghali H. et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. Vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s.
45. Kožnarová R. Podávání inzulinu pomocí dávkovačů inzulinu a inzulinových pump. *Farmakoterapie* 2008/3. 309-312.
46. Pirags V. *Analysis of protein kinase C activity in patients with the long-term diabetic complications*. Bochum 1994. 66 s.
47. Svačina S. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 10*. Praha: Galén, 2005. 225 s.
48. 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.
49. Perušičová J. et al. *Diabetologie 2008*. Praha: TRITON, 2008. 282 s.
50. Perušičová J. et al. *Trendy soudobé diabetologie. Svazek 9*. Praha: Galén, 2004. 122 s.
51. Piřhová, P., Štechová K. *Léčba inzulinovou pumpou pro praxi*. Semily: Geum, 2009. 190 s.
52. Adamec M., Saudek F. *Transplantace slinivky břišní a diabetes mellitus*. Praha: Galén, 2005. 163 s.
53. Kaufman D. *Pancreas Transplantation* [online]. Publikováno 11. 11. 2009 [cit. 2010-04-14]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/429408-overview>.
54. Saudek F. *Léčba diabetu transplantací*. Praha: Maxford, 2003. 126 s.
55. Nazario B. Diabetes: *Islet Cell Transplantation* [online]. Publikováno říjen 2004 [cit. 2010-04-06]. Dostupné z: [http://www.medicinenet.com/islet\\_cell\\_transplantation/article.htm](http://www.medicinenet.com/islet_cell_transplantation/article.htm).
56. Pospíšilová Y. Možnosti prevence diabetes mellitus – aktuální stav. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2006/3. s. 104-110.
57. Edelsberger T. *500 klinických studií v diabetologii*. Praha: Maxdorf, 2009. 717 s.