

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**Farmaceutická fakulta v Hradci  
Králové**

Katedra farmakologie a toxikologie

**Specifika terapie gestačního  
diabetes mellitus**

Diplomová práce

Květen 2006

Milada Kazdová

Děkuji doc. MUDr. Radomíru Hrdinovi, CSc. za cenné rady a připomínky, které jsem se snažila využít při psaní a úpravách diplomové práce.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>3</b>
<b>1 ÚVOD</b> .....	<b>5</b>
<b>2 CÍL PRÁCE</b> .....	<b>6</b>
<b>3 DIABETES MELLITUS – ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA</b> .....	<b>7</b>
3.1 DIABETES MELLITUS 1. TYPU (IDDM – INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS).....	8
3.2 DIABETES MELLITUS 2. TYPU (NIDDM – NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS) .....	8
3.3 SPECIFICKÉ TYPY DIABETU .....	9
3.4 GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS.....	9
3.5 PŘECHODNÉ STAVY .....	10
3.6 TYPY DIABETU SPOJENÉ S TĚHOTENSTVÍM .....	10
<b>4 DIAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>11</b>
4.1 STANOVENÍ GLUKÓZY .....	11
4.2 GLYKOVANÝ HEMOGLOBIN HbA <sub>1c</sub> .....	11
4.3 ALBUMIN V MOČI .....	11
4.4 KONCENTRACE GLUKÓZY V MOČI .....	11
4.5 KONCENTRACE KETOLÁTEK V MOČI A KRVÍ .....	12
4.6 ORÁLNÍ GLUKÓZOVÝ TOLERANČNÍ TEST (OGTT) .....	12
4.7 DIABETES MELLITUS 1. TYPU.....	13
4.8 DIABETES MELLITUS 2. TYPU.....	13
<b>5 SELFMONITORING</b> .....	<b>15</b>
<b>6 GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>16</b>
6.1 VZNIK GESTAČNÍHO DIABETES MELLITUS .....	16
6.2 GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS A OVLIVNĚNÍ MATKY A PLODU .....	17
6.3 DIAGNOSTIKA .....	18
6.4 TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI .....	19
6.5 PORODNÍ A POPORODNÍ PÉČE .....	20
<b>7 TERAPIE DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>21</b>
7.1 DIETNÍ REŽIM.....	21
7.2 EDUKACE PACIENTA .....	21
7.3 PRODUKCE A UVOLŇOVÁNÍ INZULINU.....	22
7.4 MECHANISMUS PŮSOBENÍ INZULINU .....	23
7.5 ÚČINKY INZULINU NA ORGANISMUS .....	24
7.6 VYPLAVOVÁNÍ INZULINU .....	25
7.7 PODÁNÍ INZULINU.....	25
7.8 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY INZULINU A LÉČBY INZULINEM.....	26
7.9 INTERAKCE.....	27
7.10 INZULINOVÉ PŘÍPRAVKY .....	27
7.11 TYPY INZULINŮ PODLE DÉLKY PŮSOBENÍ .....	27
7.12 STABILIZOVANÉ SMĚSI INZULINU (KOMBINOVANÉ INZULINY) .....	29

7.13	INZULINOVÉ REŽIMY.....	29
7.14	TERAPIE DIABETU 1. TYPU.....	30
7.15	TERAPIE DIABETU 2. TYPU.....	30
7.16	POUŽITÍ INZULINU V TĚHOTENSTVÍ .....	31
<b>8</b>	<b>INZULINOVÉ PREPARÁTY NA ČESKÉM TRHU .....</b>	<b>32</b>
8.1	RYCHLE PŮSOBÍCÍ INZULINY .....	32
8.2	STŘEDNĚDOBĚ PŮSOBÍCÍ INZULINY .....	34
8.3	STŘEDNĚDOBĚ A RYCHLE PŮSOBÍCÍ INZULINY .....	35
8.4	DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ INZULINY .....	38
<b>9</b>	<b>RYCHLE PŮSOBÍCÍ INZULINY .....</b>	<b>40</b>
9.1	ACTRAPID 100 IU/ML, ACTRAPID INNOLET 100 IU/ML, ACTRAPID PENFILL 100 IU/ML.....	40
9.2	HUMULIN R 100 M.J./ML, HUMULIN R CARTRIDGE .....	41
9.3	INSULIN HM- R.....	41
9.4	INSUMAN RAPID 100 IU/ML.....	41
9.5	VELOSULIN 100 IU/ML .....	42
9.6	HUMALOG 100 IU/ML .....	43
9.7	NOVORAPID 100 IU/ML, NOVORAPID PENFILL 100 IU/ML .....	43
9.8	APIDRA 100 IU/ML.....	44
<b>10</b>	<b>STŘEDNĚDOBĚ PŮSOBÍCÍ INZULINY .....</b>	<b>45</b>
10.1	HUMULIN N 100 M.J./ML, HUMULIN N (NPH) CARTRIDGE .....	45
10.2	INSULATARD 100 IU/ML, INSULATARD INNOLET 100 IU/ML, INSULATARD PENFILL 100 IU/ML.....	45
10.3	INSULIN HM- NPH .....	46
10.4	INSUMAN BASAL 100 IU/ML.....	46
10.5	MONOTARD 100 IU/ML .....	47
<b>11</b>	<b>STŘEDNĚDOBĚ A RYCHLE PŮSOBÍCÍ INZULINY .....</b>	<b>48</b>
11.1	HUMULIN M3 (30/70) 100 M.J./ML, HUMULIN M3 (30/70) CARTRIDGE.....	48
11.2	INSULIN-HM MIX 30 .....	48
11.3	INSUMAN COMB 15 100 IU/ML, INSUMAN COMB 25, INSUMAN COMB 50.....	49
11.4	MIXTARD 20 PENFILL 100 IU/ML, MIXTARD 30 100 IU/ML, MIXTARD 30 INNOLET 100 IU/ML, MIXTARD 30 PENFILL 100 IU/ML, MIXTARD 40 PENFILL 100 IU/ML, MIXTARD 50 PENFILL 100 IU/ML.....	49
11.5	NOVOMIX 30 PENFILL 100 IU/ML.....	50
<b>12</b>	<b>DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ INZULINY .....</b>	<b>52</b>
12.1	LANTUS 100 IU/ML.....	52
12.2	LEVEMIR 100 IU/ML .....	52
<b>13</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>54</b>
<b>14</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ .....</b>	<b>55</b>
<b>15</b>	<b>SEZNAM LITERATURY.....</b>	<b>56</b>

# 1 Úvod

Tématem této rešeršní diplomové práce je vysoce aktuální téma gestačního diabetes mellitus a specifika jeho terapie.

Gestační diabetes mellitus je onemocnění endokrinního systému těhotné ženy, které se promítá do řady dalších fyziologických funkcí organismu.

Výskyt preexistujícího i gestačního diabetes mellitus v populaci narůstá. V současné době se prevalence gestačního diabetes mellitus pohybuje kolem 3%. Velké rozdíly v incidenci tohoto onemocnění jsou patrné s přihlédnutím k národnosti těhotné ženy a dalším rizikovým faktorům.

Vzrůstající incidence diabetes mellitus v těhotenství je jedním z impulsů pro další studium této problematiky. Především je to vypracování jednotných postupů v péči o těhotné ženy s diabetem. Stále se objevují nové poznatky, které přispívají k optimalizaci diagnostiky i terapie gestačního diabetes mellitus. Neopomenutelný je také význam nových informací a postupů v prevenci této poruchy.

První část diplomové práce je věnována obecně problematice diabetes mellitus. Je zde popsán mechanismus vzniku a základní projevy onemocnění, zahrnující akutní i chronické komplikace.

Následuje charakteristika jednotlivých typů diabetes mellitus podle Americké diabetologické společnosti. Důležitou je kapitola o diagnostice diabetes mellitus a také o tzv. selfmonitoringu.

V části věnované gestačnímu diabetes mellitus jsou uvedeny zvláštnosti tohoto typu diabetu včetně možného negativního ovlivnění matky i plodu.

Terapie diabetes mellitus zahrnuje dietní a edukační principy. Důležitá je vzhledem ke gestačnímu diabetes mellitus inzulinoterapie. Poslední kapitoly práce jsou věnovány inzulinu a inzulinovým preparátům dostupným v České republice. Uvedena je jejich charakteristika a především vztah k diabetes mellitus v těhotenství.

Vypracování diplomové rešeršní práce je spojeno s použitím recentních literárních pramenů a medicínských databází.

## 2 Cíl práce

Cílem této diplomové práce je charakterizovat současnou situaci v problematice gestačního diabetes mellitus. Důležité je shrnout základní diagnostické a terapeutické odlišnosti od jiných typů diabetes mellitus.

Popsány jsou poznatky o vzniku a terapii onemocnění. Na základě informací ze získaných materiálů jsou shrnuty také poznatky v oblasti diagnostiky.

Největší důraz je kladen na popis terapeutických možností, kterými jsou dietní režimy a inzulinoterapie. Inzulinové preparáty jsou rozděleny podle nástupu biologického účinku, vrcholu působení a trvání účinku na inzuliny rychle působící, střednědobě působící, střednědobě a rychle působící a dlouhodobě působící.

### 3 Diabetes mellitus – základní charakteristika

Diabetes mellitus je metabolická porucha mnohočetné etiologie, charakterizovaná chronickou hyperglykemií doprovázenou poruchami metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů. Zmíněné poruchy vyúsťují v defekty inzulínové sekrece nebo působení inzulínu v tkáních. Zpravidla se objevují obě tyto poruchy, rozdílná je pouze jejich intenzita.

Onemocnění se klinicky manifestuje charakteristickými symptomy, které zahrnují především žízeň, polyurii, zastřené vidění, recidivující infekce, ospalost a pokles hmotnosti. Tyto symptomy se ale objevit nemusí. Zvýšená hladina glukózy v organismu ale způsobí četné patologické a funkční změny, které jsou detekovatelné i několik let před samotnou klinickou manifestací. **1**

Diabetes mellitus je onemocnění spjaté s vysokou morbiditou a mortalitou, které jsou způsobeny především akutními a chronickými komplikacemi tohoto onemocnění. Incidenci těchto komplikací lze výrazně snížit důslednou glykemickou kontrolou. Selhání pacienta je pak nejčastěji následkem nedostatečného informování ze strany ošetřujícího lékaře. **2**

Nejzávažnějším akutním stavem je ketoacidotické hyperosmolární kóma u diabetu 1. typu a diabetické hyperosmolární kóma bez ketoacidózy, typické pro diabetiky 2. typu. Projevují se netečností, kómatem a mohou vyúsťit až ve smrt, pokud není včas poskytnuta odpovídající péče. **1**

Akutně se onemocnění projevuje hyperglykemickými stavy vyúsťujícími v překročení transportního maxima glukózy v ledvinách. Důsledkem je vylučování glukózy močí, glykosurie. Glykosurie způsobí osmotickou diurézu, polyurii vedoucí k dehydrataci, žízni, tedy polydipsii. Zvyšují se ztráty vody, sodných a draselných kationtů. Organismus se dostává do hypovolémie, sníženo je také prokrvení ledvin a tím i výdej glukózy. Dochází tak k dalšímu prohloubení hyperglykémie. **3, 4**

Nedostatek inzulínu se projevuje také svalovou slabostí, způsobenou ztrátami fosfátu, hořčíku a také štěpením bílkovin. **3**

Deficience inzulínu způsobuje zvýšený rozklad a redukovanou syntézu proteinů. **4**

Odbourávání tukové tkáně a tuků samotných je dalším charakteristickým znakem hypoinzulinémie. Mastné kyseliny jsou vydávány do krve a v játrech částečně přetvářeny na kyselinu acetoctovou a  $\beta$ -hydroxymáselnou. Nahromadění těchto kyselin způsobí v organismu acidózu, nutící pacienta k tzv. Kussmaulovu dýchání. Z mastných kyselin se v játrech tvoří také triacylglyceroly, které se zabudovávají do VLDL. Nedostatek inzulínu zpomaluje štěpení lipoproteinů a tím ještě zesiluje hyperlipidemii. Část tuků zůstává v játrech a je zodpovědná za jejich ztukovatění neboli steatózu. **3**

Poruchy metabolismu a elektrolytů mohou omezit funkci neuronů a směřovat až ke ketoacidotickému komatu. **3, 4**

Pozdní komplikace hyperglykémie jsou dány redukcí glukózy na sorbit působením enzymu aldózoreduktázy. Sorbit je molekula neschopná proniknout ven z buňky a způsobující její edém. V oku tak dochází k zakalení čočky, tzv. kataraktě. Ve Schwannových buňkách a neuronech k polyneuropatiím, které při

nesprávné péči způsobují ulcerace dolních končetin. V etiologii tzv. diabetické nohy se uplatňují také vaskulární poruchy. Končí často amputacemi. 1, 3

Nadbytečná a nevyužitelná glukóza se může navázat na volné aminoskupiny proteinů. Ukládání glykosylovaných molekul proteinů v bazálních membránách cév vede k jejich ztluštění. V sítnici oka může retinopatie způsobit až oslepnutí. 3

Při ukládání v ledvinách, tzv. nefropatii může dojít až k renálnímu selhání.

Diabetes mellitus výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárních, periferních vaskulárních a cerebrovaskulárních chorob. 1

Podle současně platné klasifikace American Diabetes Association (ADA) rozlišujeme čtyři klinické skupiny a dva přechodné stavy. 5

### **3.1 Diabetes mellitus 1. typu (IDDM – insulin dependent diabetes mellitus)**

Diabetes mellitus 1. typu je charakterizován autoimunitním ničením B-buněk pankreatu, které následně nejsou schopné syntetizovat inzulín v potřebném množství. Neschopnost regulovat hladinu glukózy vyúsťuje v nebezpečné zvýšení koncentrace krevního cukru. 6

Typická je infiltrace T-lymfocyty a přítomnost protilátek proti tkáni ostrůvků (islet cell antibodies - ICA) a proti inzulínu (insulin autoantibodies - IAA). Protilátky proti tkáni ostrůvků lze nalézt i několik let před samotnou klinickou manifestací onemocnění. 3

Ze všech evidovaných diabetiků představuje IDDM přibližně 5 až 10 % z celkového počtu případů. 7

Na rozdíl od diabetu 2. typu se jedná o ztrátu schopnosti syntetizovat inzulín, což podmiňuje nezbytnost jeho substituce.

Pro poruchu je typická hyperglykémie a sklon ke ketoacidóze v důsledku uvedeného nedostatku inzulínu. 8

Příznaky se obvykle objevují náhle. Zahrnují především polyurii, polydipsii, žízeň, úbytek na váze, slabost a únavu. 3

Diabetes 1. typu se manifestuje kdykoli v průběhu života jedince, i když začátek onemocnění převládá u mladších jedinců. Ve většině případů se manifestuje typickými symptomy a nález acidózy podporuje 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 dává zpočátku dojem diabetu 2. typu. Charakteristický je přítomností protilátek anti GAD, tj. proti glutamátdekarboxyláze, potvrzující autoimunitní charakter onemocnění. 8

### **3.2 Diabetes mellitus 2. typu (NIDDM – non-insulin dependent diabetes mellitus)**

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevující se hyperglykemií. 9



Hlavním spouštěcím faktorem je genetický defekt. Může jít o mutaci inzulínu, glukokinázy, uspořádání inzulínového receptoru nebo mitochondriálního přenašeče. **3**

Tyto genetické poruchy a také faktory zevního prostředí se podílejí na porušení sekrece inzulínu a na rezistenci cílových tkání k inzulínu. Kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. **9**

Inzulínová rezistence je generalizovaná metabolická porucha charakterizovaná poškozenou inzulínovou funkcí ve svalech, játrech a adipocytech. **10**

Sekrece inzulínu je alespoň na počátku onemocnění zachována. Necitlivostí tkání ale dochází k postupnému hromadění inzulínu v organismu. Zpětnovazebně je jeho další produkce pankreatem snižována a může být úplně zastavena. **3**

Nemoc probíhá u většiny diabetiků řadu let asymptomaticky. Diagnóza bývá zcela náhodná nebo se onemocnění zjistí při vyšetření komplikujících onemocnění.

Rozvinuté příznaky zahrnují žízeň, polyurii, polydipsii, vystupňovanou únavu. Nechutenství či hmotnostní úbytek se prakticky nevyskytují. V mnoha případech ale tyto příznaky zcela chybí, ačkoliv hodnota glykémie výrazně převyšuje i 10 mmol/l. **8**

Determinantou diabetu 2. typu je metabolický syndrom, spojení inzulínové rezistence, dyslipidemie, hypertenze a obezity. **9**

Absolutní počet diabetiků 2. typu narůstá a s ním se zvyšuje i počet cévních komplikací zahrnujících jak mikro- tak i makroangiopatie. **8**

### **3.3 Specifické typy diabetu**

Pro tyto vzácné stavy jsou charakteristické genetické defekty funkce B-buněk pankreatu, genetické poruchy aktivity inzulínu, onemocnění exokrinního aparátu pankreatu, endokrinopatie týkající se především hormonů antagonistických inzulínu – somatotropinu, glukokortikoidů, adrenalinu, gestagenů a choriogonadotropinu, kortikotropinů, hormonů štítné žlázy či glukagonu, diabetes vzniklý následkem léčby nebo aplikací chemických prostředků, infekční onemocnění a genetické syndromy jejichž součástí je diabetes. **3, 5**

### **3.4 Gestační diabetes mellitus**

Tento typ diabetu je vázán na těhotenství, v jeho průběhu začíná a je také poprvé diagnostikován. S ukončením těhotenství odeznívá. **1**

V průběhu 5 až 10 let po porodu je 20- ti až 80- ti procentní šance na objevení se diabetes mellitus 2. typu. **5**

### **3.5 Přejchodné stavy**

Prvním typem je porucha glykémie nalačno (FPG). Hodnoty koncentrace glukózy v krvi se pohybují v rozmezí 5,6 až 6,9 mmol/l. **5**

Druhým typem je porucha glukóзовé tolerance. Je charakterizována hodnotami glykémie 7,8 až 11,0 mmol/l 2 hodiny po aplikaci roztoku 75 g glukózy (orální glukóзовý toleranční test). **5, 11**

Oba zmíněné typy označujeme jako prediabetické stavy. Jsou výraznými rizikovými faktory pro budoucí diabetes a onemocnění kardiovaskulárního systému. **5**

### **3.6 Typy diabetu spojené s těhotenstvím**

Rozeznáváme dvě základní skupiny diabetu spojeného s těhotenstvím. První skupinu tvoří tzv. pregestační diabetes. Žena onemocněla již před těhotenstvím diabetem 1. typu nebo diabetem 2. typu.

Druhou skupinou je porucha glukóзовé tolerance v těhotenství nebo gestační diabetes mellitus. Oba případy jsou diagnostikovány pouze v těhotenství. **12**

## 4 Diagnostika diabetes mellitus

### 4.1 Stanovení glukózy

Měřením koncentrace glukózy v plasmě nalačno se určuje diagnóza diabetes mellitus a zároveň se vyhledávají osoby se zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění.

K učinění závěru o diagnóze diabetu se výsledek musí potvrdit opakovaným měřením z dalšího odběru krve.

### 4.2 Glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub>

Podíl látkové koncentrace HbA<sub>1c</sub> na celkovém hemoglobinu krve je považován za rutinní a nejvíce efektivní nástroj sledování průběhu diabetu. Představuje nejlepší způsob kontroly koncentrací glukózy u diabetiků a je považován za její vážený dlouhodobý průměr.

Rozhodovací kritéria Americké diabetologické společnosti jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Kritéria ADA (Americká diabetologická společnost)

Stav	Kritérium HbA <sub>1c</sub> [%]
Osoby bez postižení diabetem	≤ 6,0
Plně kompenzovaní diabetici	≤ 7,0
Diabetici vyžadující změnu terapie	≥ 8,0

### 4.3 Albumin v moči

Měření koncentrace albuminu v moči diabetiků je doporučeno pro jeho významnou schopnost časně predikace diabetické nefropatie. Zvýšené vylučování albuminu močí není detekovatelné kvalitativními metodami realizovanými běžnými testovacími proužky pro průkaz proteinů v moči, či jinými metodami kvalitativní analýzy. Přítomnost albuminu v moči se označuje jako mikroalbuminurie. 13

### 4.4 Koncentrace glukózy v moči

Kvalitativní ani kvantitativní zkoušky průkazu glukózy v moči nejsou řazeny mezi základní nástroje diagnózy ani sledování diabetu. 7

Znalost hodnot glukózy v moči nepřináší žádné zásadní informace o stavu pacienta, jeho choroby a nemá kauzální vztah k hodnotě glukózy v krvi, pokud její hodnota nepřekročí 10,0 mmol/l.

Sledování glykosurie slouží jako nedokonalá náhrada sledování glukózy v krvi osobními glukometry u pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni dosáhnout akceptovatelné kvality práce s glukometrem. **13**

#### **4.5 Koncentrace ketolátek v moči a krvi**

Význam měření ketolátek v krvi a v moči je především pro diagnózu diabetické ketoacidózy. Stanovení se doporučuje při glykémii vyšší než 16,7 mmol/l a také při výskytu klinických symptomů diabetické ketoacidózy.

V krvi a v moči jsou přítomny tři ketolátky: kyselina acetoctová, aceton a kyselina  $\beta$ -hydroxymáselná. Testovací proužky detekují pouze kyselinu acetoctovou a aceton. Za normálního stavu jsou kyseliny acetoctová a  $\beta$ -hydroxymáselná v krvi i v moči v ekvimolárním množství. Při tkáňové hypoxii se kyselina acetoctová redukuje na kyselinu  $\beta$ -hydroxymáselnou a klasické testovací proužky značně podhodnocují celkovou koncentraci ketolátek. Tkáňová hypoxie doprovází diabetickou ketoacidózu. Většího významu pro diagnózu ketoacidózy nabývá stanovení kyseliny  $\beta$ -hydroxymáslené než stanovení standardními testovacími proužky. **14**

#### **4.6 Orální glukózový toleranční test (OGTT)**

Orální glukózový toleranční test se používá k potvrzení diagnózy diabetes mellitus pouze v případech, kdy není diagnóza jednoznačně potvrzena nálezem glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l.

Jde o stavy s hraniční glykemií nalačno (IFG 6,1- 6,9 mmol/l), situace s glykemií nižší než 6,1 mmol/l s podezřením na poruchu metabolismu glukózy z předchozích vyšetření nebo o jedince se zvýšeným rizikem vzniku diabetu. Při nálezů porušené glukózové tolerance se OGTT opakuje ve dvouletých intervalech.

Americká diabetologická společnost považuje OGTT za diagnostický nástroj pouze v případě gestačního diabetes mellitus.

Světová zdravotnická organizace doporučuje OGTT jako doplňující zkoušku při hodnotách glukózy v plazmě nalačno (FPG 6,1 – 7,0 mmol/l). **13**

K diagnostice gestačního diabetes mellitus používá WHO stejného uspořádání OGTT a stejného rozhodovacího limitu jako při diagnóze diabetu 1. a 2. typu. Diagnóza gestačního diabetes mellitus je potvrzena po překročení nejméně dvou hodnot, uvedených v tabulce 2. **13, 15**

Podle ADA je diagnóza gestačního diabetes mellitus založena na použití OGTT v modifikovaném provedení a s pozměněnými hodnotami rozhodovacích limitů. Hodnoty jsou uvedeny v tabulce 2. **7, 16**

Tabulka 2 Rozhodovací limity pro diagnózu gestačního diabetes mellitus

Zátěž glukózy (g)		
	75 (WHO)	100 (ADA)
Glukóza v plasmě (mmol/l)		
FPG (nalačno)	5,7	5,7
Po 1 hodině	10,0	10,0
Po 2 hodinách	8,6	8,6
Po 3 hodinách		7,8

Test se provádí v plasmě žilní krve. Za běžných okolností je v ní stejná koncentrace glukózy jako v plasmě kapilární krve. Po zátěži ale činí rozdíl mezi plasmou kapilární a žilní krve až 20–25 %. Také v koncentraci glukózy v plné krvi a v plasmě jsou značné rozdíly. **13**

K dosažení optimálních výsledků se požaduje lačnění po dobu 8-14 hodin, předchozí třídní dieta se zvýšeným přísunem sacharidů, 150 g denně, v potravě a neomezená fyzická aktivita ve stejném období. Odpoledne před měřením je optimální přijmout 70 až 80 g sacharidů. Výsledek je ovlivněn také malabsorpcí, nauzeou a kouřením. **1, 13**

#### **4.7 Diabetes mellitus 1. typu**

Nález zvýšené náhodné glykémie v plné kapilární krvi nad 7,0 mmol/l je zapotřebí ověřit standardním postupem. O diagnóze svědčí:

- a) Přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,1 mmol/l
- b) Při nepřítomnosti klinických projevů a nálezů koncentrace glukózy v žilní plasmě nalačno vyšší než 7,0 mmol/l (v plné kapilární krvi nad 6,1 mmol/l) po osmihodinovém lačnění
- c) Nález glykémie za 2 hodiny při OGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l v kapilární krvi nebo v žilní plasmě

U každého nového diabetika zjistí lékař anamnestická data, provede fyzikální vyšetření a pomocná laboratorní vyšetření. Poté stanoví léčebný plán. **8**

#### **4.8 Diabetes mellitus 2. typu**

Podezření na diagnózu diabetu je často vysloveno při jiné symptomatologii (kožní zánětlivá onemocnění, pruritus, poruchy zraku) nebo v rámci jiného onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda aj.).

V těchto případech je nutné ověřit diagnózu za standardních podmínek. O diagnóze svědčí:

- a) Přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l

- b) Při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění
- c) Nález glykémie za 2 hodiny při OGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l pokud glykémie nalačno byla pod 7,0 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno)

Ošetřující lékař zjistí anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán. 9

## 5 Selfmonitoring

Selfmonitoring, tedy kontrola glykemických hodnot samotným pacientem, je jedním z nejdůležitějších návyků, které každý diabetik musí zvládnout. Lépe pak kontroluje své onemocnění. **17**

Pouze orientačním měřením je měření glykosurie. Jde o neinvazivní metodu, kdy diabetik porovnává barvu testovacího proužku se standardem. Množství glukózy v moči ale špatně koreluje s aktuální glykemií.

Měření ketonurie se provádí při subjektivních pocitech hyperglykémie, při hodnotách glykémie nad 15 až 20 mmol/l, při subjektivních pocitech acidózy, jako jsou nauzea, zvracení nebo bolesti břicha. Dále také v těhotenství, při závažnějších onemocněních nebo při fyzické námaze. Princip měření spočívá v namočení indikačního proužku do moči.

Nejvíce užívaným a také nejpresnějším měřením je zjišťování glykémie. U intenzifikovaného režimu léčby tři- až čtyřikrát denně, u konvenčního dvakrát denně. Pacientům léčeným kombinací dietních opatření a perorálními antidiabetiky se doporučuje kontrola glykémie třikrát týdně.

Po pokápnutí testovacího proužku kapičkou krve se změna zbarvení porovnává se stupnicí. Přesnější je vyhodnocení pomocí glukometru, který využívá fotometrického nebo elektrochemického procesu. Glukometr je před měřením nutné kalibrovat použitím kalibračního čipu, kalibračního proužku nebo vložením kódu. **18**

Od ošetřujícího lékaře se pacient má dozvědět, proč je toto měření tak důležité a jak mu zvýšená hladina glukózy může škodit. K základním informacím také patří doporučení o četnosti a načasování jednotlivých měření.

Častějšího měření glykémie je zapotřebí při přizpůsobování dávky inzulínu dennímu režimu, změnách medikace, nedostatečném povědomí o hypoglykémii, nemoci, gestačním diabetu nebo zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu. **16**



## 6 Gestační diabetes mellitus

Pod pojmem těhotenský neboli gestační diabetes mellitus rozumíme poruchu hospodaření organismu s glukózou diagnostikovanou poprvé a pouze v těhotenství, to znamená, že ženy ne onemocněly před ani po skončení těhotenství. Tento typ diabetu je lékařské veřejnosti dobře znám, avšak epidemiologie není dodnes systematická. **19**

Gestační diabetes mellitus patří k nejčastějším komplikacím objevujícím se v těhotenství. **20**

Abnormální toleranci organismu k přijaté glukóze sledujeme u 3 až 10 % těhotných žen. Tato změna oproti fyziologickému stavu je dána změnou životního stylu, změnou skladby potravy, obezitou, vyskytující se stále u mladších lidí. **11**

Gestační diabetes mellitus je spjat s významnou fetální a neonatální morbiditou a mortalitou. **21**

Ženy s gestačním diabetes mellitus v anamnéze mají zvýšené riziko progresu diabetu 2. typu. Rizikové faktory obou onemocnění jsou podobné: obezita, rodinná anamnéza nebo etnická příslušnost. Gestační diabetes mellitus je také spojen s metabolickým syndromem. Změna životního stylu a farmakologická terapie těchto žen a také žen s porušenou glukózovou tolerancí v těhotenství, může být prevencí nástupu diabetu 2. typu nebo může dokonce tento nástup potlačit. **22**

Častěji se gestační diabetes mellitus objevuje u žen s rodinou anamnézou, vyššího věku a obezitou před otěhotněním. **23**

Skutečná prevalence je velmi různorodá dle etnické příslušnosti a věku matky. **24**

### 6.1 Vznik gestačního diabetes mellitus

Obvykle mírný a asymptomatický průběh nepřináší těhotné ženě žádné viditelné komplikace.

Spektrum fyziologických a genetických abnormalit gestačního diabetu je shodné s abnormalitami klasického diabetu.

Během těhotenství lze u většiny žen zjistit zvýšenou hladinu krevního cukru, nelze ale ještě mluvit o diabetu. **25**

Zvýšený sérový inzulin v rané fázi těhotenství zvyšuje požadavky na kompenzační kapacitu organismu těhotné ženy a může sloužit jako jedna z možností předpovědi gestačního diabetes mellitus. **27**

Progresí inzulinové rezistence je doprovázeno každé těhotenství. Nárůst začíná uprostřed těhotenství a pokračuje pak v třetím trimestru. Těhotenství a chronická inzulinová rezistence mají navzájem aditivní charakter. Výsledkem je další prohloubení rezistence organismu k inzulinu. **25**

Dostupné údaje neříkají, jak vysoká hodnota glykémie s sebou nese zvýšené riziko pro matku i pro plod. **7**

Hladina inzulinu se během těhotenství zvyšuje. V třetím trimestru je až dvakrát vyšší oproti normální hodnotě. Nejvyšší úroveň dosahuje při porodu a pak se rychle normalizuje. **26**



Relativní sekrece proinzulinu v pozdní fázi těhotenství souvisí s inzulinovou rezistencí, ale neodráží se v dysfunkci B-buněk pankreatu. **28**

Onemocnění se rozvíjí nejčastěji ve 24. až 28. týdnu těhotenství a souvisí především s činností hormonů produkovaných placentou, zejména pak choriogonadotropinu. **3, 29**

Placentou produkované hormony jsou zodpovědné za inzulinovou rezistenci, která se rozvíjí v každém těhotenství. **30**

Glukóza se nedostává z krve do buněk a nemůže být využita jako zdroj energie. Pankreas matky reaguje zvýšenou tvorbou inzulinu na dvojnásobnou až trojnásobnou hodnotu oproti normálnímu stavu. Další zvýšení už ale není možné a rozvíjí se gestační diabetes mellitus. **29**

Gestační diabetes mellitus významně zvyšuje nemocnost matky i plodu. Je také nepřehlédnutelným faktorem zvyšujícím pravděpodobnost výskytu diabetes mellitus v pozdějším věku ženy, ale i dítěte. **31**

Necelých 10% žen trpí některým typem diabetu bezprostředně po porodu.

Za hlavní patologický faktor jsou považovány placentární hormony. Po porodu jejich produkce končí a tím končí i jejich působení na organismus a většinou tedy dojde k normalizaci hladiny glukózy. **32**

Dostupná data ukazují, že ženy, které byly v průběhu těhotenství fyzicky aktivní, mají riziko vzniku gestačního diabetes mellitus nižší o 50 % a riziko rozvoje preeklampsie o 40 % nižší než ženy neaktivní. **33**

## **6.2 Gestační diabetes mellitus a ovlivnění matky a plodu**

Gestační diabetes mellitus je komplikace provázející těhotenství, která výrazně zvyšuje riziko komplikací pro matku a také pro plod, včetně rozvoje diabetes mellitus 2. typu. **34**

Pro plod je optimální hodnotou matčiny glykémie 3,3 až 6,0 mmol/l. Je-li tato hodnota vyšší, dostává se placentou k plodu více glukózy a slinivka plodu je stimulována k vyšší produkci inzulinu. Glykémie se pak vrátí do normálních hodnot, ale přebytná glukóza se ukládá do zásob. Výsledkem je neustálé přibývání plodu na hmotnosti a jeho nedostatečný vývoj. **29**

Ženy se zvýšenou hladinou krevního cukru mají výrazně vyšší riziko nepříznivých mateřských a fetálních výsledků, zahrnující preeklampsii, císařský porod, makrosomii, vrozené anomálie a zvýšené riziko vývoje diabetes mellitus 2. typu. **24**

Pokud není gestační diabetes včas diagnostikován, ohrožuje matku především zvýšenou frekvencí objevení se diabetes mellitus, vysokým krevním tlakem v těhotenství, zvýšeným množstvím plodové vody a v neposlední řadě také nutností operativního porodu. Objevují se také infekce močových cest a záněty ledvin. Pravděpodobnost výskytu gestačního diabetes mellitus při dalším těhotenství je dva až třikrát vyšší oproti zdravé ženě. **35**

Nejběžnější novorozeneckou komplikací spojenou s gestačním diabetes mellitus je makrosomie. Až u 40 % neodhalených případů tohoto onemocnění se objevuje právě tato komplikace. Její riziko se ještě zvyšuje se vzrůstající hladinou glukózy postprandiálně. **24**

Nadváha novorozence diabetické matky může být způsobena také zvýšenou hladinou aminokyselin v krvi, která může vyvolat vyšší sekreci somatropinu. **3**

Děti matek s gestačním diabetes mellitus jsou daleko častěji obézní a také častěji onemocní diabetem než děti nediabetických matek. **35**

Perinatální mortalita dětí matek s diabetem je dnes v zemích s dobře organizovanou diabetologickou péčí zcela srovnatelná s perinatální mortalitou ve zdravé populaci, avšak perinatální morbidita těchto dětí zůstává stále vyšší než u populace bez diabetu. **9**

Porušená glukózová tolerance nemá prokazatelně negativní účinky na matku a plod. U frekvence císařských porodů ale nalezneme mírné zvýšení.

V případě porušené glykémie nalačno a samotného diabetu už nalezneme vyšší riziko preeklampsie a makrosomie. **36**

### **6.3 Diagnostika**

Včasné odhalení poruchy glukózové tolerance v těhotenství nebo gestačního diabetu a následné ošetření pacientek přispívá k redukci perinatální morbidity a mortality. **37**

Testy by měla podstoupit každá žena. Nutnost zmíněného opatření vyplývá především ze skutečnosti, že gestační diabetes nemusí ženě způsobovat žádné potíže a není tedy nucena vyhledat lékařskou pomoc. **38**

#### **6.3.1 Rizikové skupiny**

1. pozitivní rodinná anamnéza diabetu
2. předchozí porod plodu s hmotností nad 4000 g
3. obezita
4. věk nad 30 let
5. glykosurie na počátku těhotenství
6. předchozí porod mrtvého plodu
7. hypertenze či preeklampsie v předchozích těhotenstvích
8. opakované potrácení
9. diabetes v předchozím těhotenství **12**

Při diagnostice je potřeba vyloučit možnost již probíhajícího diabetu 2. typu nebo začínajícího diabetu 1. typu, které jsou diagnostikovány právě v těhotenství a spojovány s ním. **19**

Na preexistující diabetes mellitus poukazují hodnoty glykémie převyšující nalačno 7,0 mmol/l a hodnoty glykémie měřené nezávisle na jídle převyšující 11,1 mmol/l. **7**

Diagnóza gestačního diabetu se provádí nejčastěji mezi 24. a 28. týdnem těhotenství vyšetřením standardního orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) po zátěži 75 g glukózy v 250 až 300 ml vody (WHO). U vysoce rizikové skupiny pacientek s kumulací více než 3 rizikových faktorů je doporučováno ještě před provedením OGTT vyšetřit O'Sullivanův test po 50 g glukózy do 20. týdne gravidity. V případě positivity je pak nutné vyšetřit standardní OGTT. **1, 12**

V první řadě se v O'Sullivanovu testu kontroluje glykémie nalačno a poté se měří glykémie 1 hodinu po zátěži, tedy po podání 50 g glukózy. Pokud hodnota glykémie nalačno překročí 5,5 mmol/l a hodnota 1 hodinu po zátěži 7,9 mmol/l, musí žena podstoupit ještě standardní OGTT.

Hodnoty standardního OGTT po 75 g glukózy nesmí překročit nalačno 5,5 mmol/l a 2 hodiny po zátěži je prahovou hodnotou 7,7 mmol/l. **12**

U žen s vysokou mírou rizika se zátěžový test provádí již v 1. trimestru. Pokud vyjde negativní výsledek, opakuje se celý test ještě jednou mezi 24. a 28. týdnem těhotenství. **39**

Pokud dáme do vztahu:

1. váhu matky, hodnocenou podle tzv. body mass indexu, BMI: na normální hmotnost 18,5 – 24,9, nadváhu 25- 29,9 a obezitu nad 30
2. dále způsob léčby, tedy dietu nebo inzulínovou terapii
3. a kontrolu glykémie

zjistíme, že u žen obézních, ačkoliv jsou dobře kompenzovány podáváním inzulínu, nalezneme 2- až 3-krát vyšší riziko komplikací pro matku i pro plod. **40**

## **6.4 Terapeutické možnosti**

Základními způsoby terapie gestačního diabetu jsou dietní opatření a inzulínoterapie. Jestliže je nemoc odhalena včas a postupuje se správně, neliší se riziko intrauterinního úmrtí plodu a neonatální morbiditý novorozence od ostatní populace. **12**

Pro každou těhotnou ženou s gestačním diabetes mellitus je nezbytný selfmonitoring krevního cukru. Postprandiální hodnotu glykémie je doporučeno měřit čtyřikrát denně. **41**

### **6.4.1 Dieta**

Těhotné ženy s gestačním diabetes mellitus nebo poruchou glukózové tolerance jsou ihned po odhalení nemoci instruovány ke změně životního stylu jak v těhotenství, tak i po jeho ukončení. **42**

Obecná pravidla diety se kryjí s doporučeními pro racionální výživu. **43**

Dietní opatření je vhodné zahájit omezením sacharidů na 270 až 300 g denně. U obézních pacientek se doporučuje dieta s ještě nižším obsahem sacharidů, tj. 225 g denně. Přísnější redukční diety se v těhotenství nedoporučují. **12**

Množství sacharidů by se mělo pohybovat mezi 45 až 65 %, tuky by neměly přesahovat 25 až 35 % celkové skladby stravy a bílkoviny jsou optimální v 10 až 35 %. **5**

Dietní opatření se připravují individuálně pro každou pacientku s gestačním diabetem. Musí především pokrýt kalorický příjem odvislý od stadia těhotenství. **44**

Zohledněn je také doporučený váhový přírůstek. Během prvního trimestru se doporučuje přírůstek 0,9 až 1,8 kg. Dále každý týden přibližně 0,45 kg. **29**

Současně je vhodná fyzická aktivita formou aerobního cvičení, pokud to stav pacientky dovoluje. **12**

#### **6.4.2 Léčba inzulinem**

Inzulinoterapie je nutná jen nedaří-li se pomocí diety dosáhnout glykémie nalačno do 5,5 mmol/l a 2 hodiny po zátěži do 7,7 mmol/l. Vyšší hodnoty glykémii musí být nalezeny alespoň dva- až třikrát ve vyšetřovacích glykemických profilech.

Dalším důvodem k zahájení inzulinoterapie je nález akcelerace růstu plodu při ultrazvukovém vyšetření. Poslední indikací je opakovaná přítomnost ketolátů v moči při vyloučení jiné příčiny než diabetu.

Využívají se zásadně humánní inzuliny. Inzulinové režimy jsou podobné jako u diabetu 1. typu, volí se použití krátkodobě působících inzulinů před hlavními jídly samostatně nebo v kombinaci se střednědobě působícím inzulinem podávaným na noc. **12**

#### **6.5 Porodní a poporodní péče**

Velmi významné je sledování přírůstku hmotnosti pacientky a pravidelné a časté sledování krevního tlaku.

Porodnické kontroly jsou častější než u zdravých těhotných, ultrazvukové kontroly je vhodné provádět od diagnózy diabetu jednou za tři týdny. Preventivní hospitalizace není u gestačního diabetu nutná. Od 37. týdne se pravidelně sleduje stav plodu. Pacientka by neměla těhotenství přenášet, osvědčuje se porod indukovat těsně před termínem porodu. **12**

Proměnlivá hladina hormonů se po porodu normalizuje, upravuje se také hladina cukru. Přibližně za 48 hodin po porodu by hladina cukru měla být již v normě. Během 6 až 12 týdne po porodu se doporučuje provedení orálního glukózového tolerančního testu. **45**

Po porodu je žena s gestačním diabetem reklasifikována. Hladina glykémie se dostává na normální hodnoty a žena je zdravá. Organismus ale nadále nemusí s glukózou správně zacházet, diagnostikuje se porušená glukózová tolerance nebo samotný diabetes mellitus. **1**

Po dobu pěti let od porodu je doporučována pravidelná roční kontrola hladiny cukru. **45**

Do 6 let od diagnózy gestačního diabetes mellitus má většina těchto žen chronickou inzulinovou rezistenci. Třetina z nich má porušenou glukózovou toleranci, glykémii nalačno nebo onemocní diabetem. **37**

## 7 Terapie diabetes mellitus

Léčebný plán se stanovuje s přihlédnutím k optimální kompenzaci diabetu, věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného.

Léčebný plán zahrnuje:

- individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instruktáží
- doporučení změny životního stylu
- edukaci pacienta a členů rodiny
- farmakologickou léčbu diabetu a dalších přidružených nemocí **8, 9**

### 7.1 Dietní režim

Cílem dietní léčby diabetiků je zlepšení kompenzace diabetu:

- udržováním individuální optimální glykémie při dietě sladěné s vlastní produkcí inzulínu, s léčbou inzulínem nebo perorálními antidiabetiky a fyzickou aktivitou
- dosažením optimální hladiny krevních tuků
- energetickým přísunem vedoucím k:
  - dosažení nebo udržení přiměřené hmotnosti dospělých diabetiků
  - normálnímu růstu a vývoji dětí a adolescentů
  - normálnímu průběhu těhotenství a laktace
  - zvládnutí katabolických stavů v průběhu onemocnění
- prevencí a léčbou akutních komplikací, např. hypoglykémie a pozdních komplikací diabetu, např. diabetické nefropatie, hypertenze a jiných kardiovaskulárních onemocnění
- zlepšení celkového zdravotního stavu

Pro zlepšení compliance pacientů v dietní léčbě je nutné stanovit individuální cíle léčby a vzít v úvahu individuální zvyklosti pacientů.

Předpokladem efektivní dietní léčby je monitorování hmotnosti, glykemií a glykovaného hemoglobinu, krevních tuků, krevního tlaku a funkce ledvin. Pokud pacient nedosahuje stanovených cílů, upravuje se dieta v souvislosti s ostatními léčebnými opatřeními. **46**

### 7.2 Edukace pacienta

Výchova diabetika k samostatnému zvládnutí diabetu a k lepší spolupráci se zdravotníky je nezbytnou a nenahraditelnou součástí úspěšné léčby.

Léčbu navrhuje lékař, ale vlastní kompenzace spočívá z velké části na pacientovi. Glykémie je závislá na denním režimu, diabetik ji pravidelně kontroluje a má možnost do své léčby zasahovat. K tomu potřebuje dostatek základních informací a praktických dovedností. **47**

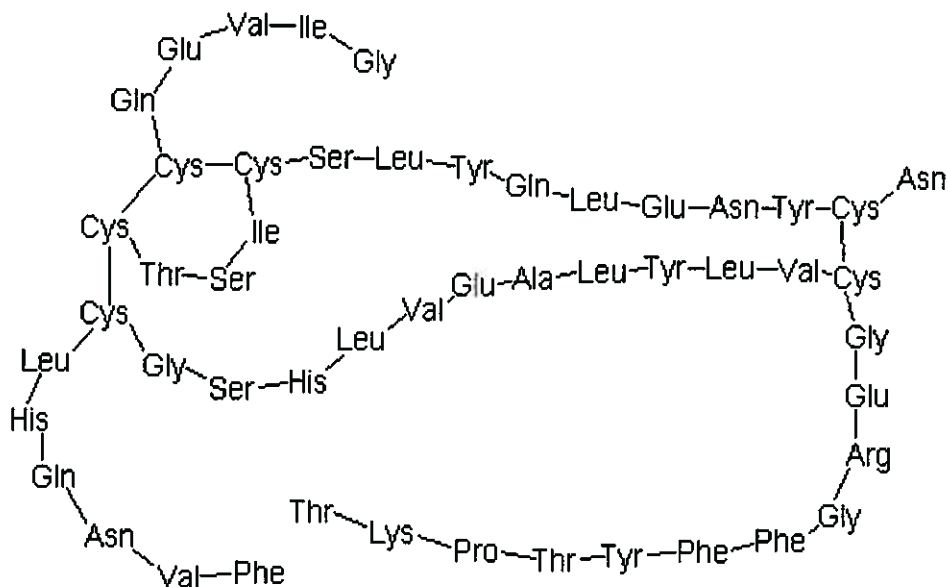


### 7.3 Produkce a uvolňování inzulínu

Inzulín je hormon produkovaný B-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. **43**

Dva řetězce aminokyselin jsou v molekule inzulínu spojeny dvěma disulfidickými můstky (Obr.1). **48**

Obr. 1. Struktura inzulínu



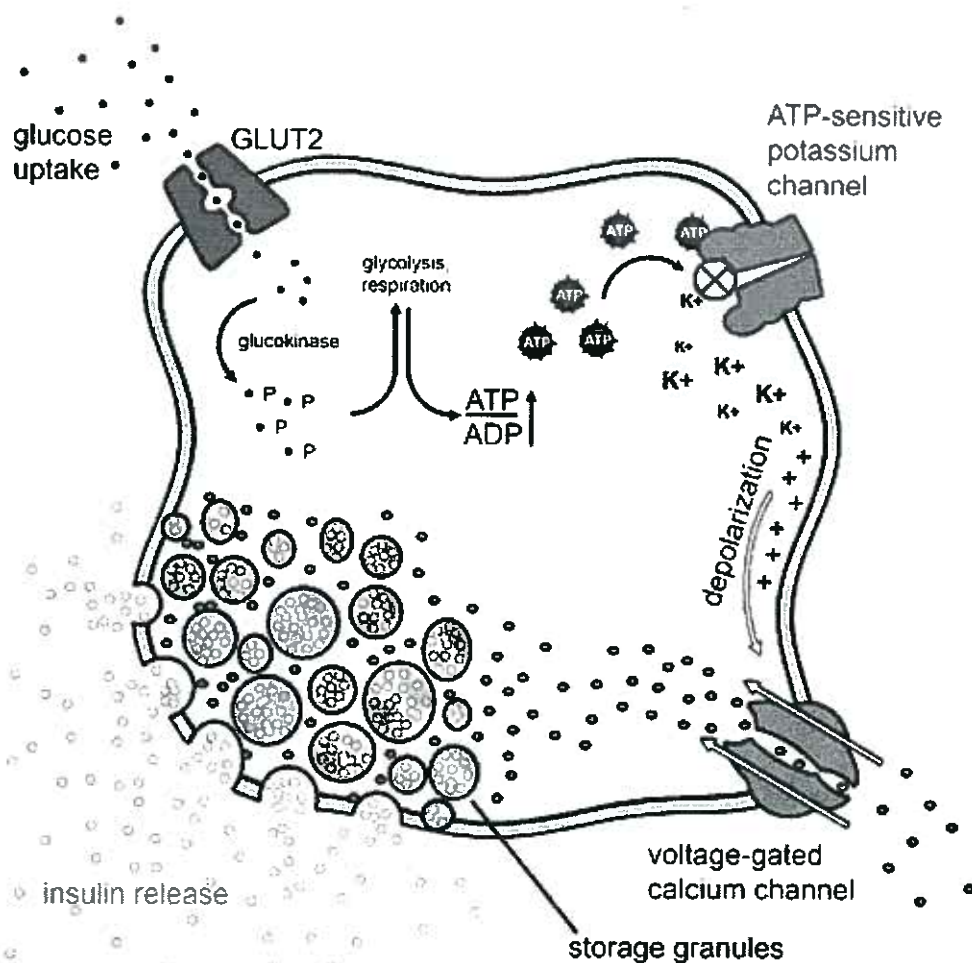
Vlastní molekula inzulínu vzniká po odštěpení tzv. C- řetězce z molekuly proinzulínu působením enzymu proteázy. Proinzulín vzniká na hrubém endoplazmatickém retikulu B-buněk, koncentruje se v Golgiho aparátu a ukládá se zde do velkých vezikul. **4**

V podobě krystalického hexameru je inzulín vázán na zinek a uložen ve vezikulách.

Po podráždění dochází k uvolňování inzulínu. Vezikuly v blízkosti buněčné membrány po odpovídajícím podnětu splynou s membránou a uvolní svůj obsah do extracelulárního prostředí. Vezikuly vzdálenější ale potřebují k uvolnění inzulínu delší dobu. Tím lze vysvětlit dvoufázovost uvolnění inzulínu po silnějším podnětu. **48**

Podnětem k uvolnění molekul inzulínu je hladina glukózy. Při jejím vzestupu v krvi a extracelulárním prostoru dojde k přenosu glukózy pomocí transportního proteinu nezávislého na inzulínu do B-buněk. Zde proběhne fosforylace a další metabolizace jejichž výsledkem je zvýšená intracelulární koncentrace ATP, snížená propustnost draslíkovými kanály typu  $K_{ATP}$ , která vede k retenci draselných iontů v buňce a poklesu membránového potenciálu. Následkem této depolarizace je vstup vápenatých iontů napěťově řízenými kalciovými kanály. Vápenaté ionty pak vyvolají exocytózu vezikul s obsahem inzulínu (Obr. 2). **4**

Obr. 2. Mechanismus sekrece inzulínu



#### 7.4 Mechanismus působení inzulínu

Inzulín působí na membránách cílových buněk kosterního svalstva, tukových buněk a buněk jaterních. Na těchto membránách jsou umístěny receptory pro inzulín. 48

Receptor je velký transmembránový proteinový komplex složený ze dvou  $\alpha$  a ze dvou  $\beta$  podjednotek. Podjednotka  $\alpha$  je extracelulární a váže inzulín, podjednotka  $\beta$  tvoří transmembránové proteiny s tyrosinkinásovou aktivitou. Vazba inzulínu na podjednotku  $\alpha$  potlačuje navázání další molekuly inzulínu na jinou podjednotku  $\alpha$ , ale navázání inzulínu způsobí konformační změnu, která tyrosinkinásovou aktivitu podjednotky  $\beta$  zvyšuje. 4

Receptory jsou aktivovány inzulínem a na několika místech je fosforylován intracelulární „substrát 1 pro inzulínový receptor,“ IRS 1. Jde o protein, který aktivuje další proteiny a stimuluje příjem glukózy buňkou prostřednictvím specifických vezikul s obsahem přenašeče pro glukózu. 48

Maximální efekt inzulínu se projeví již při obsazení necelých 10 % receptorů. 4

U zdravého člověka je počet inzulínových receptorů nadbytečný. U pacientů s nadváhou je počet receptorů snížen. Snížení počtu receptorů

můžeme pozorovat také jako adaptační reakci organismu na zvýšenou hladinu inzulínu v krvi. 48

## 7.5 Účinky inzulínu na organismus

Inzulín je hlavní hormon, který reguluje intermediární metabolismus v játrech, svalech a lipidech. Účinky shrnuje tabulka 3. 4

Ovlivnění dalších struktur a metabolismů v organismu shrnuje tabulka 4.

Tab. 3. Souhrn účinků inzulínu na metabolismus sacharidů, lipidů a proteinů v jaterní, tukové a svalové tkáni. 3, 4, 48

Typ metabolismu	Jaterní buňky	Tukové buňky	Svaly
Metabolismus sacharidů	↑ Glukoneogeneza	↑ Vychytávání glukózy	↑ Vychytávání glukózy
	↓ Glykogenolýza	↑ Syntéza glycerolu	↑ Glykolýza
	↑ Glykolýza		↑ Glykogeneza
	↑ Glykogeneza		
Metabolismus lipidů	↑ Lipogeneza	↑ Syntéza triglyceridů	
	↓ Lipolýza	↑ Syntéza mastných kyselin	
		↓ Lipolýza	
Metabolismus proteinů	↓ Rozklad bílkovin		↑ Vychytávání aminokyselin
			↑ Syntéza proteinů

Tab. 4. Další metabolické efekty inzulínu. 3, 4

Ostatní metabolické zásahy	Podpora buněčného dělení a růstu
	↑ Tubulární resorpce $\text{Na}^+$ v ledvinách
	↑ Sílu srdečního stahu
	↑ Příjem $\text{Mg}^{2+}$ do buněk
	Parakrinním způsobem inhibuje uvolňování glukagonu
	Aktivace „výměníku“ $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ vedoucí k edému buněk a nitrobuněčné alkalóze
	Aktivace $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -ATPázy vyúsťující ve vstup $\text{K}^+$ do buňky
	↓ Hladinu plazmatického fosfátu, na který je v buňce vázána glukóza
	Anabolické účinky se projevují stimulací buněčné proliferace, zásahem do somatického a viscerálního růstu a vývoje zejména v období fetálního vývoje

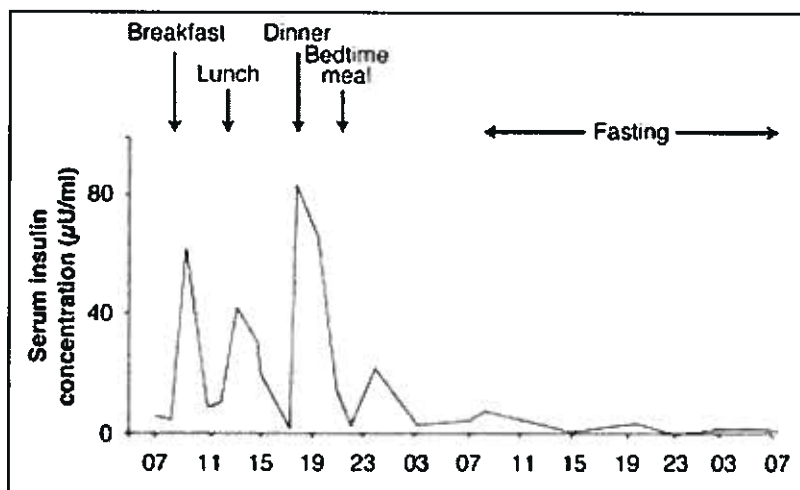


## 7.6 Vyplavování inzulínu

Množství inzulínu vyplavené za jednotku času velmi kolísá, také vlivem přijaté potravy (Obr. 3). Denně je vydáno 30 až 50 mezinárodních jednotek IU. Většina takto uvolněného inzulínu se vyskytuje ve volné formě.

Tělu vlastní inzulín se nejprve portálním oběhem dostává do jater. V ostatních tkáních se inzulín může vázat až po rozdělení ve velkém oběhu. Výsledkem je tedy dodávka nepoměrně většího množství inzulínu pro játra. Při parenterálním podání se do jater dostane relativně malý podíl z celkového množství podaného inzulínu. **48**

Obr. 3. Sérové koncentrace inzulínu v průběhu dne



## 7.7 Podání inzulínu

Inzulín je po perorálním podání ničen prostředím gastrointestinálního traktu. **4**

Inzulín se ve formě roztoků inzulínu nebo suspenzí inzulínu podává subkutánní, intramuskulární, intraperitoneální nebo intravenózní injekcí. **18**

Jakmile je inzulín absorbován, eliminační poločas dosahuje přibližně 10 minut. Enzymatická inaktivace probíhá v játrech a ledvinách, asi 10 % je vylučováno močí. **4**

Inzulín by se měl aplikovat ve stejnou denní dobu do stejné oblasti. Vpich se pokaždé posune o 3 cm od předešlého vpichu a po týdnu se vystřídá pravá a levá strana.

Nejrychleji dochází k vstřebání inzulínu z podkoží břicha, dále z paží, hýždí a nejpomaleji ze stehen. **18**

Neutrální vodné roztoky inzulínu tvoří směs monomerů, dimerů, tetramerů a hexamerů, které vznikají nekovalentní vazbou mezi inzulínem a zinkem. Kromě látek ovlivňujících délku účinku inzulínu obsahují také přísady konzervační, stabilizující a pufrční. **49**

Rychlost uvolňování inzulínu závisí na typu preparátu. Při podání roztoku dochází k uvolnění rychle, u suspenzních přípravků je uvolňování pozvolnější případně rychlejší. **48**

Prandiální sekreci inzulínu simulujeme injekcemi krátce nebo ultrkrátce působícího inzulínu před jídlem. Bazální sekreci můžeme hradit kombinacemi středně dlouho působícího inzulínu nebo použít dlouhodobě působící inzulín glargin (Lantus).

Problémem bývá substituce bazální potřeby v časných ranních hodinách, kdy fyziologicky stoupá potřeba inzulínu vlivem cirkadiánního rytmu kontraregulačních hormonů, a dostupné inzulínové přípravky nemají potřebnou farmakokinetiku. Výsledkem bývá vzestup hladin glykémie v ranních hodinách. **43**

## **7.8 Nežádoucí účinky inzulínu a léčby inzulínem**

Nejčastější komplikací inzulínoterapie jsou hypoglykémie, které obvykle souvisejí s chybami v léčebném režimu.

Hypoglykémie nastává po absolutním nebo relativním předávkování inzulínem. V důsledku hypoglykémie nejsou mozkové buňky dostatečně zásobeny svým fyziologickým substrátem, tedy glukózou. Její prostup hematoencefalickou bariérou je odvislý od její koncentrace a nemůže probíhat pokud koncentrace glukózy v krvi klesne pod kritickou hranici 2,8 mmol/l. **43**

Důsledkem zmíněné situace je edém nervových buněk. Příznaky jako chladný pot, chladná bledá kůže, únava, nervozita, třes, vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, ztráta koncentrace, ospalost, pocit hladu, poruchy vidění, bolest hlavy, nauzea se rozvíjí v závislosti na rozsahu poškození. Vše může vést až k bezvědomí nebo křečím a může dojít k ireverzibilnímu poškození mozku. Zároveň se také zvyšuje tonus sympatiku projevující se zejména neklidem, pocením nebo tachykardií. **3, 56**

Hypoglykémie se léčí okamžitým podáním cukru nebo jídla bohatého na sacharidy. Pacient by měl u sebe stále nosit trochu glukózy.

Těžké hypoglykemické příhody, při kterých pacient ztrácí vědomí, se léčí podáním glukózy intravenózně, případně intramuskulárním podáním glukagonu.

Hyperglykémie je naopak porucha charakterizovaná nedostatkem inzulínu a tedy nadbytkem glukózy. Příznaky zahrnující žízeň, časté močení, únavu, nevolnost, zvracení, zarudlou suchou kůži, ospalost, sucho v ústech, ztrátu chuti k jídlu se objevují postupně během několika hodin nebo dní. Neléčená hyperglykémie může vést až k diabetické acidóze a následně až ke smrti. **56**

Nejčastějším alergickým nežádoucím účinkem jsou lokální reakce, projevující se jako zánět. Proběhne jako reakce okamžitého typu, které se dá zabránit ve většině případů výměnou přípravku. Reakce zpomaleného typu je daleko častější a při pokračující léčbě vymizí během několika měsíců.

Mezi lokální vedlejší účinky inzulínových přípravků řadíme také lipodystrofie v místech častých injekcí.

Celkové alergické reakce se objeví zcela vzácně. V organismu se vytvoří protilátky proti inzulínu. S jeho terapeutickým účinkem ale interferují pouze ty, které mají k podávanému inzulínu vysokou afinitu.

Zmíněné protilátky ovšem prostupují placentární bariérou a mohou tak u novorozence vyvolat přechodnou rezistenci vůči inzulínu. **48**

## 7.9 Interakce

Velké množství léčivých přípravků interaguje s glukózovým mechanismem v lidském organismu.

Na jedné straně nalezneme látky, které mohou snižovat potřebu inzulínu. Jsou to především perorální antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy, neselektivní beta- blokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, salicyláty.

Potřebu inzulínu naopak zvyšují thiazidy, glukokortikoidy, thyreoidální hormony, beta-sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Beta-blokátory mohou svými účinky překrýt příznaky začínající hypoglykémie a zpozdít tak počátek léčby.

Octreotid a lanreotid mohou zvyšovat nebo snižovat potřebu inzulínu.

Alkohol může zintenzivnit a prodloužit hypoglykemizující účinek inzulínu. 55

## 7.10 Inzulinové přípravky

### 7.10.1 Lidský inzulín (humánní)

Jedná se o polypeptid vyráběný biosynteticky pomocí přenosu rekombinantní DNA do buňky *Escherichia coli* či *Saccharomyces cerevisiae*. Označuje se zkratkou HM. 43

### 7.10.2 Analoga inzulínu

Opět jde o biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánního inzulínu liší na určitých pozicích aminokyselin a mají specifické vlastnosti. 43

## 7.11 Typy inzulínů podle délky působení

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

Prodloužení účinku se dosahuje změnou fyzikálně-chemických vlastností přípravku, čímž se sníží jeho rozpustnost a zpomalí absorpce z podkoží. Používají se dva základní postupy. Kombinace se zásaditou bílkovinou protaminsulfátem a malým množstvím zinku nebo krystalizace inzulínu v přítomnosti iontů zinku. Velikost krystalů, která závisí na pH prostředí během krystalizace, určuje délku působení inzulínu. 43

### **7.11.1 Ultrakrátce působící inzuliny**

Do této skupiny řadíme dvě krátce účinkující inzulinová analoga. Inzulin lispro charakterizovaný záměnou aminokyseliny lysinu za prolin a inzulin aspart. Účinek nastupuje do 15 minut a svého maxima dosahuje za 30 až 45 minut a celkově účinek trvá pouze 2 až 5 hodin.

Výhodou těchto inzulinů je rychlejší a pravidelnější vstřebávání z podkoží.

Z dostupných inzulinových preparátů zatím nejlépe napodobují prandiální sekreci.

Ultrakrátce působící inzuliny se podávají těsně před jídlem nebo po jídle pacientům starším 3 let. Jsou určeny k nitrožilnímu, subkutánnímu, intramuskulárnímu a intraperitoneálnímu podání. Lze je také užít do inzulinových per ale nemohou se míchat v jedné stříkačce s inzulinem s prodlouženým účinkem.

Kratší biologický poločas se odráží v nižším riziku hypoglykémie za 3 až 4 hodiny po jídle. 43

### **7.11.2 Krátce (rychle) působící inzuliny**

Jedná se o neutrální vodné roztoky inzulinů vhodné pro nitrožilní, subkutánní, intramuskulární a intraperitoneální aplikaci. Inzulin je krystalický nebo rozpustný.

Účinek nastupuje po 15 až 30 minutách, vrcholí za 1 až 3 hodiny a trvá přibližně 4 až 6 hodin. Délka účinku je přímo úměrná velikosti dávky. 43

### **7.11.3 Středně dlouze (rychle) působící inzuliny**

Zakalené substance určené pouze pro subkutánní a intramuskulární aplikaci. Chemicky jsou to protaminové inzuliny nebo směsi amorfni a krystalické formy inzulinu v poměru 30:70.

Účinek nastupuje do 1 až 3 hodin, trvá 24 hodin a maximum účinku je mezi 4. a 12. hodinou. 43

### **7.11.4 Dlouhodobě působící inzuliny**

Jsou to krystalické suspenze velkých romboedrických krystalů s velmi pomalou absorpcí, určené pro subkutánní a intramuskulární aplikaci.

Účinek nastupuje za 3 až 4 hodiny, trvá 26 až 28 hodin.

V absorpci těchto inzulinů ale nalézáme velkou variabilitu, proto se od jejich užívání ustupuje.

V klinické praxi jsou postupně nahrazovány dlouze působícími inzulinovými analogy, které reprezentuje inzulin glargin.

Velmi perspektivní jsou také preparáty s prodlouženým účinkem, který je dosažen navázáním mastné kyseliny na řetězec inzulinu. Mastná kyselina se váže na albumin séra a molekula inzulinu déle přetrvává v oběhu. Například u inzulinu detemir je tohoto dosaženo navázáním kyseliny myristové. **43**

Při srovnání inzulinu detemir s inzulinem NPH, zjistíme stejnou efektivitu účinku v udržování glykémie. U inzulinu detemir jsou ale hodnoty glykémie nalačno mnohem více předpověditelné. Nalezneme i menší interindividuální rozdíly. Výrazně je redukováno riziko hypoglykémie v porovnání s inzulinem NPH. **50**

## **7.12 Stabilizované směsi inzulinu (kombinované inzuliny)**

Stabilizovanou směsí inzulinu rozumíme směs krátce účinkujícího a isophan (NPH) inzulinu v poměru 10:90, 20:80, 30:70, 40:60 a 50:50.

Indikace těchto inzulinů je vhodná u těch inzulinových režimů, které kombinují v jedné dávce krátce působící a středně dlouze působící inzulin.

Další možností je stabilizovaná směs inzulinových analog, která umožňují redukovat počet aplikací při použití krátce působících analog. Příkladem je stabilizovaná směs inzulinu aspart a inzulinu aspart protamin 30:70. Jedná se o bifázický inzulin, jehož účinek nastupuje za 10 až 20 minut s maximem za 1 až 4 hodiny a trváním účinku asi 24 hodin. **43**

## **7.13 Inzulinové režimy**

Schematicky rozeznáváme dva základní režimy, konvenční a intenzifikovaný. V obou typech se snažíme podat co nejnižší celkovou denní dávku. Čím kratší dobu působící inzulin použijeme a čím více dávek denně nemocný aplikuje, tím těsnější kompenzace je možné dosáhnout při nižší celkové denní dávce inzulinu. **43**

### **7.13.1 Konvenční terapie**

Nemocný aplikuje inzulin v jedné nebo dvou dávkách denně. Dobré kompenzace se takto dosahuje jen u diabetiků se zachovanou sekrecí inzulinu, tedy diabetiků 2. typu. **43**

### **7.13.2 Intenzifikovaná terapie**

Inzulin se podává způsobem, který napodobuje fyziologickou sekreci inzulinu, to znamená nahrazuje bazální i prandiální potřebu. Výrazným předpokladem je samostatná kontrola glykémie a průběžné regulování dávky inzulinu.

Typický intenzifikovaný režim využívá kombinaci jedné dávky glarginu a ultrakrátkých inzulinových analogů.



Nejdokonalejší formou intenzifikovaného režimu je inzulinová pumpa. U diabetiků 1. typu jde o jediný možný způsob terapie. Pro diabetiky 2. typu je možnou alternativou při selhávajícím konvenčním režimu. **43**

### **7.14 Terapie diabetu 1. typu**

Integrální součástí léčby 1. typu diabetu tvoří nefarmakologická léčba. Zahrnuje režimová opatření, tj. fyzickou aktivitu, zákaz kouření, dietní opatření. Vše je voleno individuálně. Nedílnou součástí je také edukace pacienta.

Po zjištění diagnózy diabetu 1. typu se neprodleně začíná s inzulinoterapií. Pacient si aplikuje několik dávek rychle působícího inzulinu denně. Dávky mají vést k postupnému poklesu glykemií, které se soustavně vyhodnocují. V iničiální fázi není žádoucí rozvoj hypoglykémie.

Diabetes 1. typu se může projevit diabetickým kómatem. V tomto závažném případě je nezbytné pacienta hospitalizovat a použít řízené kontinuální aplikace inzulinu intravenózně spolu s intenzivní hydratací.

Po dosažení uspokojivých hodnot se přechází na jednu z variant terapie, která zahrnuje alespoň jednu dávku dlouhodobě působícího inzulinu podanou zpravidla na noc v kombinaci s rychle působícím inzulinem aplikovaným preprandiálně před hlavními jídly. Tato intenzivní léčba inzulinem zahrnující kombinaci inzulinů 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. **8**

### **7.15 Terapie diabetu 2. typu**

Základní strategií léčby je změna životního stylu. Především dietní opatření a zvýšení fyzické aktivity. **43**

Energetická hodnota potravy se přizpůsobuje tělesné hmotnosti, věku a režimu diabetika. Postačuje dieta diabetická, u obézních jedinců se přechází na dietu redukční.

Pokud důsledné dodržování nefarmakologické léčby nevede k výborné kompenzaci, zahajuje se medikamentózní terapie perorálními antidiabetiky. Podává se co nejnižší dávka zvoleného léčivého přípravku. **9**

Důvodem převodu na inzulinoterapii je obvykle selhání léčby perorálními antidiabetiky, nebo alergie na tyto přípravky, diabetes v graviditě, těžší nedostatečnost ledvin a jater a stavy spojené s přechodnou dekompenzací cukrovky, například při operativních zákrocích, závažnějších infekcích nebo jiných akutních onemocněních diabetiků. **43**

Cílem léčby diabetu 2. typu je trvalá snaha o snížení mikro- a makrovaskulárních komplikací. **31**

## 7.16 Použití inzulínu v těhotenství

Pokud je u ženy nalezena alespoň jedna patologická hodnota v orálním glukózovém tolerančním testu, je jí doporučena změna životního stylu a skladby potravy. Také dostane kompletní informace o monitorování hladiny glukózy. Zjišťují se hodnoty postprandiální glykémie s maximem 5,5 mmol/l, jednu hodinu po jídle, s maximem 8,6 mmol/l a dvě hodiny po jídle s maximem 7,8 mmol/l.

Jestliže se tímto postupem nedaří hodnoty glykémie držet po jídle pod hodnotu 5,5 mmol/l a dvě hodiny po zátěži pod 7,7 mmol/l je indikován inzulín. **51**

Optimalizovaná inzulínová terapie a dobrá kontrola metabolické glykémie redukuje komplikace pro matku i pro plod. **44**

Maximální koncentrace glukózy je dosaženo 1 hodinu po jídle. Nejlépe je tedy podat takový typ inzulínu, který má maximum svého účinku za 40 až 60 minut. Jako nejlepší se ukázalo podání inzulínu aspart, který nejefektivněji snižuje postprandiální pík glukózy. **24**

V terapii gestačního diabetes lze užít inzulín lispro, případně inzulín aspart. Oba analogy účinně redukuje postprandiální glykémii.

Doporučený není inzulín glargin, kvůli nedostatečným informacím o působení na matku a plod. **44**

U těhotných žen je velice vhodné užití inzulínových pump. **52**

Inzulínová pumpa je elektronický přístroj, který zatím nejpřirozenějším způsobem umožňuje zevní podávání inzulínu a který nejlépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu. **53**

Inzulínová pumpa nezasahuje negativně do kvality života pacienta. **54**

Hlavní výhodou je jemné kontinuální dávkování inzulínu. V určitých intervalech vydává do podkoží mikrodávky inzulínu podle toho, jak je naprogramována. Tímto způsobem lze předcházet těžkým hypoglykemiím a také rannímu vzestupu glykémie.

Dále umožňuje uvolnění dietních opatření, zejména z hlediska časů jídel.

Inzulínová pumpa může ale způsobit zanícení kůže v okolí kanyly, náhlý vzestup glykémie až ketoacidózu, přírůstek hmotnosti a hypoglykémie, které ale nebývají závažné. **53**

## 8 Inzulínové preparáty na českém trhu

### 8.1 Rychle působící inzuliny

ACTRAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 10 ML
ACTRAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 10 ML
ACTRAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 1X 10 ML
ACTRAPID 40 IU/ ML	INJ SOL 1X 10 ML
ACTRAPID 40 IU/ ML	INJ SOL 5X 10 ML
ACTRAPID 40 IU/ ML	INJ SOL 5X 1X 10 ML
ACTRAPID FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
ACTRAPID FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML
ACTRAPID FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
ACTRAPID INNOLET 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
ACTRAPID INNOLET 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML
ACTRAPID INNOLET 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
ACTRAPID NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
ACTRAPID NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
ACTRAPID PENFILL 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
ACTRAPID PENFILL 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML
ACTRAPID PENFILL 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
HUMULIN R 100 M. J. / ML	INJ 1X 10 ML/ 1 KU
HUMULIN R 100 M. J. / ML	INJ 1X 10 ML/ 1 KU
HUMULIN R 40 M. J. / ML	INJ 1X 10 ML/ 400 UT
HUMULIN R 40 M. J. / ML	INJ 1X 10 ML/ 400 UT
HUMULIN R CARTRIDGE	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
HUMULIN R CARTRIDGE	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
INSULIN – HM R	INJ 1X 10 ML/ 1 KU
INSUMAN INFUSAT	INJ SOL 3X 10 ML/ 1 KU
INSUMAN INFUSAT	INJ SOL 5X 3X 15 ML/ 315 U
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 3X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN RAPID 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN RAPID 40 IU/ ML	INJ SOL 1X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN RAPID 40 IU/ ML	INJ SOL 5X 10 ML/ 400 UT
VELOSULIN 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 10 ML/ 1 KU
VELOSULIN 100 IU / ML	INJ SOL 5X 10 ML/ 1 KU
VELOSULIN 100 IU / ML	INJ SOL 5X 10 ML/ 1 KU - JE
HUMALOG	INJ SOL 2X 10 ML/ 1 KU
HUMALOG	INJ SOL 5X 10 ML/ 1 KU



HUMALOG	INJ SOL 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG	INJ SOL 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG	INJ SOL 1X 5 ML/ 150 UT
HUMALOG 100 IU	INJ SOL 1X 10 ML/ 1 KU
HUMALOG 100 IU	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG 100 IU	INJ SOL 5X 1.5 ML/ 150 UT
HUMALOG 40 IU	INJ SOL 1X 10 ML/ 400 UT
HUMALOG PEN	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG – HUMAJECT	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
LIPROLOG	INJ SOL 1X 10 ML/ 35 MG
LIPROLOG	INJ SOL 2X 10 ML/ 35 MG
LIPROLOG	INJ SOL 5X 10 ML/ 35 MG
LIPROLOG	INJ SOL 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG	INJ SOL 10X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG - PEN	INJ SOL 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG - PEN	INJ SOL 10X 3 ML/ 10.5 MG
NOVORAPID 100 U/ ML	INJ SOL 1X 10 ML
NOVORAPID 100 U/ ML	INJ SOL 5X 10 ML
NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ ML	INJ SOL 1X 3 ML
NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
NOVORAPID INNOLET 100 U/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
NOVORAPID INNOLET 100 U/ ML	INJ SOL 1X 3 ML
NOVORAPID INNOLET 100 U/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
NOVORAPID NOVOLET 100 U/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
NOVORAPID NOVOLET 100 U/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
NOVORAPID PENFILL 100 U/ ML	INJ SOL 10X 3 ML
NOVORAPID PENFILL 100 U/ ML	INJ SOL 5X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 10X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 1X 10 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 1X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 2X 10 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 3X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 4X 10ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 4X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 5X 10ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 5X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 6X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 8X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML	SDR INJ SOL 9X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 10X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 1X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 3X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 4X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 5X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 6X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 8X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTICLIK)	SDR INJ SOL 9X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)	SDR INJ SOL 10X 3 ML
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)	SDR INJ SOL 1X 3 ML

APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)  
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)  
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)  
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)  
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)  
APIDRA 100 U/ ML (OPTISET)

SDR INJ SOL 3X 3 ML  
SDR INJ SOL 4X 3 ML  
SDR INJ SOL 5X 3 ML  
SDR INJ SOL 6X 3 ML  
SDR INJ SOL 8X 3 ML  
SDR INJ SOL 9X 3 ML

## 8.2 Střednědobě působící inzuliny

HUMULIN N 100 M. J. / ML  
HUMULIN N 100 M. J. / ML  
HUMULIN N (NPH) CARTRIDGE  
HUMULIN N (NPH) CARTRIDGE  
HUMULIN N (NPH) CARTRIDGE  
INSULATARD 100 IU/ ML  
INSULATARD 100 IU/ ML  
INSULATARD 40 IU/ ML  
INSULATARD 40 IU/ ML  
INSULATARD FLEXPEN 100 IU/ ML  
INSULATARD FLEXPEN 100 IU/ ML  
INSULATARD FLEXPEN 100 IU/ ML  
INSULATARD INNOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD INNOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD INNOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD INNOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD NOVOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD NOVOLET 100 IU/ ML  
INSULATARD PENFILL 100 IU/ ML  
INSULATARD PENFILL 100 IU/ ML  
INSULATARD PENFILL 100 IU/ ML  
INSULIN- HM L  
INSULIN- HM NPH  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 100 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 40 IU/ ML  
INSUMAN BASAL 40 IU/ ML  
MONOTARD 100 IU/ ML  
MONOTARD 100 IU/ ML  
MONOTARD 40 IU/ ML  
MONOTARD 40 IU/ ML  
PROTAPHANE 100 IU/ ML  
PROTAPHANE 100 IU/ ML  
PROTAPHANE 100 IU/ ML

INJ 1X 10 ML/ 1 KU  
INJ 1X 10 ML/ 1 KU  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 1X 10 ML/ 1 KU  
INJ SUS 5X 10 ML/ 1 KU  
INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT  
INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT  
INJ SUS 1X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 1X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 1X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ 1X 10 ML/ 1000 UT  
INJ 1X 10 ML/ 1 KU  
INJ SUS 1X 5 ML/ 500 UT  
INJ SUS 3X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT  
INJ SUS 5X 5 ML/ 500 UT  
INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT  
INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT  
INJ SUS 1X 10 ML  
INJ SUS 5X 10 ML  
INJ SUS 1X 10 ML  
INJ SUS 5X 10 ML  
INJ SUS 1X 10 ML  
INJ SUS 5X 10 ML  
INJ SUS 5X 10 ML

PROTAPHANE 40 IU/ ML	INJ SUS 1X 10 ML
PROTAPHANE 40 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML
PROTAPHANE 40 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML
PROTAPHANE FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
PROTAPHANE FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
PROTAPHANE FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
PROTAPHANE INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
PROTAPHANE INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
PROTAPHANE INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
PROTAPHANE NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
PROTAPHANE NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
PROTAPHANE PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
PROTAPHANE PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
PROTAPHANE PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
HUMALOG NPL	INJ SUS 1X 10 ML/ 1 KU
HUMALOG NPL	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG NPL 100 U/ ML HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG NPL 100 U/ ML PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG NPL HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG NPL PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT

### **8.3 Střednědobě a rychle působící inzuliny**

ACTRAPHANE 10 NOVOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 10 NOVOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 10 PENFILL	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 10 PENFILL	INJ SUS 1X 3ML
ACTRAPHANE 10 PENFILL	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 20 NOVOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 20 NOVOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 20 PENFILL	INJ SUS 10X 3ML
ACTRAPHANE 20 PENFILL	INJ SUS 1X 3 ML
ACTRAPHANE 20 PENFILL	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 30	INJ SUS 1X 10 ML
ACTRAPHANE 30	INJ SUS 1X 10 ML
ACTRAPHANE 30	INJ SUS 5X 10 ML
ACTRAPHANE 30	INJ SUS 5X 10 ML
ACTRAPHANE 30	INJ SUS 5X 10 ML
ACTRAPHANE 30 FLEXPEN	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 30 FLEXPEN	INJ SUS 1X 3 ML
ACTRAPHANE 30 FLEXPEN	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 30 INNOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 30 INNOLET	INJ SUS 1X 3 ML
ACTRAPHANE 30 INNOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 30 NOVOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 30 NOVOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 30 PENFILL	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 30 PENFILL	INJ SUS 1X 3 ML

ACTRAPHANE 30 PENFILL	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 40 NOVOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 40 NOVOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 40 PENFILL	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 40 PENFILL	INJ SUS 1X 3 ML
ACTRAPHANE 40 PENFILL	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 50 NOVOLET	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 50 NOVOLET	INJ SUS 5X 3 ML
ACTRAPHANE 50 PENFILL	INJ SUS 10X 3 ML
ACTRAPHANE 50 PENFILL	INJ SUS 1X 3 ML
ACTRAPHANE 50 PENFILL	INJ SUS 5X 3 ML
HUMULIN M3 (30/ 70) 100 M. J./ ML	INJ 1X 10 ML/ 1 KU
HUMULIN M3 (30/ 70) CARTRIDGE	INJ SUS 5X 3 ML/ 300UT
INSULIN- HM MIX 30	INJ 1X 10 ML/ 1 KU
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 3X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 5X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 1X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 15	INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 3X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 5X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 1X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 25	INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 3X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 4X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 5X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 1X 5 ML/ 500 UT
INSUMAN COMB 50	INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT
MIXTARD 10 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 10 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 10 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML

MIXTARD 10 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 10 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 20 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 20 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 20 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 20 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 20 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 30 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 10 ML
MIXTARD 30 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML
MIXTARD 30 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 1X 10 ML
MIXTARD 30 40 IU/ ML	INJ SUS 1X 10 ML
MIXTARD 30 40 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML
MIXTARD 30 40 IU/ ML	INJ SUS 5X 1X 10 ML
MIXTARD 30 FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 30 FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 30 FLEXPEN 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 30 INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 30 INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 30 INNOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 30 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 30 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 30 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 30 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 30 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 40 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 40 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 40 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 40 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 40 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 50 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 50 NOVOLET 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
MIXTARD 50 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
MIXTARD 50 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 3 ML
MIXTARD 50 PENFILL 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
HUMALOG MIX 25	INJ SUS 1X 10 ML/ 1 KU
HUMALOG MIX 25	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 25	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 25	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 25 HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 25 PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 50	INJ SUS 1X 10 ML/ 1 KU
HUMALOG MIX 50	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 50	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 50	INJ SUS 10X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 50 HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX 50 PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX25 100 U/ ML HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX25 100 U/ ML PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX50 100 U/ ML HUMAJECT	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT
HUMALOG MIX50 100 U/ ML PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 300 UT



LIPROLOG MIX 25	INJ SUS 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 25	INJ SUS 10X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 25 PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 25 PEN	INJ SUS 10X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 50	INJ SUS 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 50	INJ SUS 10X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 50 PEN	INJ SUS 5X 3 ML/ 10.5 MG
LIPROLOG MIX 50 PEN	INJ SUS 10X 3 ML/ 10.5 MG
NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
NOVOMIX 30 NOVOLET 100 U/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
NOVOMIX 30 NOVOLET 100 U/ ML	INJ SUS 5X 3 ML
NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ ML	INJ SUS 10X 3 ML
NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ ML	INJ SUS 5X 3 ML

#### **8.4 Dlouhodobě působící inzuliny**

ULTRATARD 100 IU/ ML	INJ SUS 1X 10 ML/ 1 KU
ULTRATARD 100 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML/ 1 KU
ULTRATARD 40 IU/ ML	INJ SUS 1X 10 ML/ 400 UT
ULTRATARD 40 IU/ ML	INJ SUS 5X 10 ML/ 400 UT
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 10X 5 ML
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 10 ML
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 1X 5 ML
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 2X 5 ML
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 3X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 3X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 3X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 4X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 4X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 4X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 5X 5 ML
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 6X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 6X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 6X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 8X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 8X 3 ML CLIK
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 8X 3 ML OPTI
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 9X 3 ML - CA
LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 9X 3 ML CLIK

LANTUS 100 IU/ ML	INJ SOL 9X 3 ML OPTI
OPTISULIN	INJ SOL 1X 5 ML/ 500 UT
OPTISULIN	INJ SOL 2X 5 ML/ 500 UT
OPTISULIN	INJ SOL 4X 3 ML/ 300 UT
OPTISULIN	INJ SOL 5X 3 ML/ 300 UT
OPTISULIN	INJ SOL 5X 5 ML/ 500 UT
OPTISULIN	INJ SOL 10X 3 ML/ 300 UT
OPTISULIN	INJ SOL 10X 5 ML/ 500 UT
OPTISULIN	INJ SOL 1X 10 ML/ 1 KU
LEVEMIR 100 U/ ML (FLEXPEN)	INJ SOL 10X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (FLEXPEN)	INJ SOL 1X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (FLEXPEN)	INJ SOL 5X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (INNOLET)	INJ SOL 10X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (INNOLET)	INJ SOL 1X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (INNOLET)	INJ SOL 5X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (PENFILL)	INJ SOL 10X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (PENFILL)	INJ SOL 1X 3 ML
LEVEMIR 100 U/ ML (PENFILL)	INJ SOL 5X 3 ML 56

## 9 Rychle působící inzuliny

### 9.1 Actrapid 100 IU/ML, Actrapid Innolet 100 IU/ML, Actrapid Penfill 100 IU/ML

Insulinum humanum, rDNA (vyrobený rekombinantní DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*).

#### Dávkování

Dávkování je individuální a je určeno lékařem tak, aby bylo v souladu s potřebami pacienta.

Průměrná celková denní dávka inzulínu při udržovací terapii u diabetiků 1. typu bývá obvykle 0,5 až 1,0 m.j./kg. U předpubertálních dětí bývá obvykle 0,7 až 1,0 m.j./kg. Během období částečného ústupu nemoci může být pacientova potřeba inzulínu výrazně nižší, zatímco při stavech inzulínové rezistence, např. během puberty nebo z důvodu obezity může být denní potřeba inzulínu podstatně vyšší.

U pacientů s diabetem 2. typu bývají počáteční dávky často nižší, např. 0,3-0,6 m.j./kg/den.

U pacientů s dobře kompenzovaným průběhem diabetu se opoždí nástup a zpomaluje rozvoj již přítomných pozdních diabetických komplikací. Proto se doporučuje provádět monitorování hladin krevního cukru.

Jídlo nebo pokrm obsahující sacharidy by mělo následovat do 30 minut po aplikaci injekce.

Zároveň probíhající onemocnění, zvláště infekce a horečnaté stavy mohou zvyšovat pacientovu potřebu inzulínu.

Poškození jater nebo ledvin může snižovat pacientovu potřebu inzulínu.

Úprava dávek je nutná při změně obvyklé fyzické aktivity pacienta nebo obvyklé diety a také při převodu pacienta na jiný typ inzulínu.

Nástup účinku se objevuje během 0,5 hodiny po podání, maximálního účinku dosahuje během 1,5-3,5 hodiny a celková doba účinku je asi 7-8 hodin.

Maxima koncentrace inzulínu v plazmě je dosaženo během 1,5-2,5 hodiny po subkutánním podání.

#### Těhotenství a kojení

Nejsou nutná žádná omezení léčby inzulínem při těhotenství, neboť inzulín neprostupuje placentární bariérou.

Hypoglykémie i hyperglykémie mohou při nekontrolované léčbě zvýšit riziko poškození nebo smrti plodu. Proto je v těhotenství a při plánování těhotenství doporučována pravidelná a zvýšená kontrola inzulínové léčby. Potřeba inzulínu se obvykle během prvního trimestru snižuje, a následně v průběhu druhého a třetího trimestru se zvyšuje.

Po porodu se inzulínová potřeba rychle vrací na dávku před těhotenstvím.

Inzulínová léčba při kojení nepředstavuje pro dítě žádné riziko, dávka inzulínu Actrapid se může podle potřeby upravit. 55



## 9.2 *Humulin R 100 M.J./ML, Humulin R Cartridge*

Insulinum humanum biosyntheticum 100 m.j./ml (původ z rekombinantní DNA)

### **Dávkování**

Dávkování určuje lékař podle potřeb pacienta.

### **Těhotenství a kojení**

Během těhotenství je zapotřebí provádět přísnou metabolickou kontrolu pacientek s diabetem preexistujícím i gestačním. Potřeba inzulínu obvykle klesá během prvního trimestru a zvyšuje se během druhého a třetího trimestru. Pacientky je třeba upozornit, aby lékaře informovaly o plánovaném těhotenství či případném otěhotnění.

Pečlivé monitorování glykémie stejně jako celkového zdravotního stavu je základním požadavkem u těhotných s diabetem.

Rovněž v době kojení je nutné zvýšené sledování diabetických matek a aktuální úprava dávek a/nebo diety.

## 9.3 *Insulin HM- R*

Insulinum humanum 1000 m.j. v 10 ml vodného roztoku o neutrálním pH (100 m.j./ml).

### **Dávkování**

Dávkování je vždy individuální.

Insulin-HM R je přípravek s rychlým a krátkodobým účinkem, vhodný pro konvenční i intenzifikované inzulínové režimy. Při konvenční inzulínové léčbě se podává nejčastěji 1-2krát denně ve směsi s Insulinem-HM NPH. Ve vytvořené směsi je zachována kinetika účinku rychlé a pomalé složky (tzv. bifazický charakter účinku). Při intenzifikované inzulínové léčbě je Insulin-HM R vhodný pro bolusové dávky při terapii typu "bazál-bolus" nebo jako preprandiální inzulín při terapii typu "více dávek". Podává se několikrát denně podle potřeby.

### **Těhotenství a kojení**

Insulin-HM R je možno podávat v těhotenství i během laktace.

## 9.4 *Insuman Rapid 100 IU/ML*

Insuman Rapid je neutrální roztok inzulínu (normální inzulín).

### **Dávkování**

Požadované hladiny krevního cukru, použité inzulínové přípravky a dávkování inzulínu (dávky a jejich časové rozvržení) musí být určeny individuálně a upraveny tak, aby vyhovovaly dietě, fyzické aktivitě a životnímu stylu pacienta.

Pro dávkování inzulínu nejsou pevná pravidla. Avšak průměrný požadavek je často 0,5 až 1,0 m.j./kg tělesné hmotnosti za den. Základní

metabolický požadavek je 40% až 60% celkové denní potřeby. Insuman Rapid se podává subkutánní injekcí 15 až 20 minut před jídlem.

#### **Těhotenství a kojení**

Je nutné, aby byla u pacientek s preexistujícím diabetem nebo s těhotenským diabetem udržována dobrá metabolická kontrola. Požadavky inzulinu mohou klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšují během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulinu rapidně poklesne (zvýšené riziko hypoglykémie). Pečlivý monitoring glukózy je nutný.

Pro podávání Insumanu Rapid kojícím ženám nejsou žádná omezení. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulinu a diety. 56

### **9.5 Velosulin 100 IU/ML**

Insulinum humanum, rDNA (vyrobený rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*).

Krátkodobě působící inzulin pufrovaný speciálně pro použití v inzulinových pumpách.

#### **Dávkování**

Dávkování je individuální a stanoví jej lékař v souladu s potřebami pacienta.

Obvykle se 40-60% celkové denní dávky podává při kontinuální bazální rychlosti a zbývajících 40-60% v bolusech rozdělených mezi třemi hlavními jídly.

Obecně, jsou-li pacienti převáděni z injekcí na infuzní léčbu, může být vhodné snížit dávkování použitím počáteční dávky odpovídající 90% původní celkové denní dávky se 40% v bazální rychlosti a 50% v bolusech rozdělených mezi třemi hlavními jídly.

Dávkování je určováno v souladu s potřebami pacienta. Individuální potřeba inzulinu se obvykle pohybuje mezi 0,3-1,0 m.j./kg/den. Denní inzulinová potřeba může být vyšší u pacientů s inzulinovou rezistencí (např. během puberty u mladistvých nebo v důsledku obezity) a nižší u pacientů se zbytkovou endogenní produkcí inzulinu.

Po inzulinových injekcích nebo infuzích aplikovaných v době jídla by mělo do 30 minut být podáno jídlo obsahující uhlohydráty.

Jiná probíhající onemocnění, zvláště infekce a horečnaté stavy, obvykle u pacientů potřebu inzulinu zvyšují.

Zhoršená funkce ledvin nebo jater může potřebu inzulinu snížit.

Dávkování se upravuje při změně fyzické aktivity pacienta, při změně potravy a dále při převodu pacienta na jiný inzulinový přípravek.

#### **Těhotenství a kojení**

Pro léčbu diabetu inzulinem během těhotenství nejsou žádná omezení, protože inzulin neprochází placentární bariérou.

Hypoglykémie i hyperglykémie, které se mohou projevit při nedostatečně kontrolované léčbě diabetu, zvyšují riziko malformací a úmrtí plodu. Proto se doporučuje intenzivní kontrola při léčbě žen s diabetem během těhotenství a při jeho plánování.

Potřeba inzulinu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru.

Po porodu se potřeba inzulínu rychle vrací na hodnoty před otěhotněním. 55

## **9.6 Humalog 100 IU/ML**

1 ml obsahuje 100 U (odpovídá 3,5 mg) insulínu lisprum (původem z rekombinantní DNA, produkované *E.coli*).

### **Dávkování**

Dávkování má být určeno lékařem, v souladu s potřebami pacienta. Humalog může být podán krátce před jídlem nebo po jídle. Humalog účinkuje po subkutánním podání rychleji a kratší dobu (2-5 hodin) ve srovnání s normálním lidským inzulínem. Tento rychlý nástup účinku dovoluje podávání injekce Humalogu (nebo bolusu Humalogu v případě kontinuální subkutánní infúze) velmi krátce před jídlem nebo po jídle. Časový průběh aktivity jakéhokoliv inzulínu se může významně lišit u různých osob nebo u jedné osoby v různých časových obdobích. Nástup účinku inzulínu lispro je ve srovnání s normálním lidským inzulínem rychlejší nezávisle na místě vpichu.

### **Těhotenství a kojení**

Údaje o použití u velkého počtu těhotných nesvědčí o nepříznivém vlivu inzulínu lispro na těhotenství nebo plod či novorozence.

Udržení dobré kontroly glykémie během těhotenství je základním požadavkem léčby diabetu u pacientky léčené inzulínem při preexistujícím nebo gestačním diabetu. Potřeba inzulínu se obvykle snižuje během prvního trimestru a zvyšuje během druhého a třetího trimestru. Pacientky s diabetem by měly být poučeny o tom, aby informovaly svého lékaře v případě těhotenství nebo pokud těhotenství zvažují. Pečlivé monitorování glykémie stejně jako celkového zdravotního stavu je základním požadavkem u těhotných s diabetem. 56

## **9.7 Novorapid 100 IU/ML, Novorapid Penfill 100 IU/ML**

Insulinum aspartum 100 j./ml vyroben rekombinantní DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*.

### **Dávkování**

NovoRapid má rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulín.

Obecně by měl být NovoRapid vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku podáván těsně před jídlem. V případě potřeby lze NovoRapid podat krátce po jídle.

Dávkování přípravku NovoRapid je individuální a stanovuje se na základě doporučení lékaře podle potřeb pacienta. Normálně by se měl podávat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem podávaným alespoň jednou denně.

Individuální potřeba inzulínu se obvykle pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,0 m.j./kg/den. Při léčbě vázané na stravu může být 50-70% této potřeby pokryto přípravkem NovoRapid a zbytek střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem.

Po podkožní aplikaci do břišní stěny nastává účinek během 10-20 minut po injekci. Maximálního účinku je dosaženo za 1 až 3 hodiny po injekci. Účinek trvá 3 až 5 hodin.

#### **Těhotenství a kojení**

Klinické zkušenosti s přípravkem NovoRapid v těhotenství jsou omezené.

Reprodukční studie na zvířatech neukázaly žádné rozdíly mezi přípravkem NovoRapid a humánním inzulínem, co se týká embryotoxicity nebo teratogenity.

V průběhu celého těhotenství a při jeho plánování se doporučuje zintenzívněná kontrola těhotných diabetiček. Potřeba inzulínu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru.

Léčba přípravkem NovoRapid při kojení není omezena. Léčba kojících matek inzulínem pro dítě nepředstavuje žádné riziko. Dávkování přípravku NovoRapid může ovšem vyžadovat úpravu. 55

### **9.8 Apidra 100 IU/ML**

Insulinum glulisinum 100 m.j./ ml se vyrábí technologií rekombinace DNA využitím kmenů bakterie *Escherichia coli*.

#### **Dávkování**

Apidra by se měla podávat krátce (0 -15 min) před jídlem nebo těsně po jídle v režimech, které zahrnují středně nebo dlouhodobě účinkující inzulín nebo analog bazálního inzulínu a může být podávána s perorálními antidiabetiky.

Apidra nesmí být míchána s žádnými jinými přípravky než s NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lidskými inzulíny.

#### **Těhotenství a kojení**

Nejsou dostačující údaje o použití inzulínu glulisin u těhotných žen.

Reprodukční studie na zvířatech neodhalily žádné rozdíly mezi inzulínem glulisin a lidským inzulínem co se týče těhotenství, embryofetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje.

Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně. Pečlivé monitorování kompenzace glykemie je nutné.

Je nutné, aby u pacientek s preexistujícím diabetem nebo s těhotenským diabetem byla udržována v průběhu těhotenství dobrá metabolická kontrola. Požadavky na inzulín mohou klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšují během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulínu rapidně poklesne.

Není známo, zda je inzulín glulisin vylučován do mateřského mléka, ale obecně inzulín nepřestupuje do mateřského mléka a není absorbován po perorálním podání.

Kojící matky mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. 56

## 10 Střednědobě působící inzuliny

### 10.1 Humulin N 100 M.J./ML, Humulin N (NPH) Cartridge

Insulinum isophanum biosyntheticum 100 m.j./ml (původ z rekombinantní DNA)

Humulin N je určen k léčbě pacientů s diabetem mellitus, kteří vyžadují inzulín k udržení normální glukózy homeostázy. Rovněž je indikován k iniciální stabilizaci diabetes mellitus a diabetes mellitus v těhotenství.

#### Dávkování

Dávkování určuje lékař podle potřeb pacienta.

#### Těhotenství a kojení

Během těhotenství je zapotřebí provádět přísnou metabolickou kontrolu pacientek s diabetem (inzulindependentním i gestačním). Potřeba inzulínu obvykle klesá během prvního trimestru a zvyšuje se během druhého a třetího trimestru. Pacientky je třeba upozornit, aby lékaře informovali o plánovaném těhotenství či případném otěhotnění.

Pečlivé monitorování glykémie stejně jako celkového zdravotního stavu je základním požadavkem u těhotných s diabetem.

Rovněž v době kojení je nutné zvýšené sledování diabetických matek a aktuální úprava dávek a/nebo diety. 56

### 10.2 Insulatard 100 IU/ML, Insulatard Innolet 100 IU/ML, Insulatard Penfill 100 IU/ML

Insulinum humanum, rDNA (vyrobený rekombinantní DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*).

#### Dávkování

Dávkování je individuální a je určeno lékařem tak, aby bylo v souladu s potřebami pacienta. Průměrné rozmezí celkové denní potřeby inzulínu se při udržovací léčbě diabetiků typu 1 pohybuje od 0,5 do 1,0 m.j./kg. U dětí před pubertou obvykle kolísá mezi 0,7 a 1,0 m.j./kg. V období částečné remise může být potřeba inzulínu výrazně nižší, avšak při inzulínové rezistenci, např. v pubertě nebo díky obezitě, může být denní potřeba inzulínu podstatně vyšší.

Počáteční dávka u diabetiků typu 2 bývá často nižší, např. 0,3 až 0,6 m.j./kg/den.

Účinek nastupuje po 1,5 hodině, trvá 24 hodin a maxima dosahuje za 4 až 12 hodin.

#### Těhotenství a kojení

Pro léčbu diabetu inzulínem během těhotenství nejsou žádná omezení, protože inzulín neprochází placentární bariérou.



Hypoglykémie i hyperglykémie, které se mohou projevit při nedostatečně kontrolované léčbě diabetu, zvyšují riziko znetvoření a úmrtí plodu. Proto se doporučuje intenzivní kontrola při léčbě žen s diabetem během těhotenství a při jeho plánování. Potřeba inzulínu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru.

Po porodu se potřeba inzulínu rychle vrací na hodnoty před otěhotněním.

Léčba kojících matek inzulínem pro dítě nepředstavuje žádné riziko. Dávka Insulatardu však může vyžadovat úpravu. 55

### **10.3 Insulin HM- NPH**

Insulinum humanum isophanum 1000 m.j. v 10 ml vodné suspenze o neutrálním pH (100 m.j./ml).

#### **Dávkování**

Insulin-HM NPH je přípravek s prodlouženým účinkem, vhodný pro konvenční i intenzifikované inzulínové režimy. Při konvenční inzulínové léčbě se podává nejčastěji 1-2krát denně samotný nebo ve směsi s Insulinem-HM R. Ve vytvořené směsi je zachována kinetika účinku rychlé a pomalé složky (tzv. bifazický charakter účinku). Při intenzifikované inzulínové léčbě je Insulin-HM NPH vhodný jako bazální inzulín při terapii typu "bazál-bolus" nebo jako noční inzulín při terapii typu "více dávek". Podává se obvykle 1-2krát denně.

Při přípravě individuálních směsí se natahuje do injekční stříkačky jako první Insulin-HM R, potom Insulin-HM NPH. Během přípravy a podávání injekce je třeba zachovat obvyklá pravidla sterility. Před použitím je nutno lahvičku s inzulínovou suspenzí obrátit několikrát dnem vzhůru, aby se obsah stejnoměrně promíchal; nesmí se jí třepat. Po pečlivém očištění uzávěru lahvičky antiseptikem se odebere příslušná dávka. Před aplikací injekce se pečlivě očistí kůže v místě vpichu vhodným antiseptickým prostředkem.

#### **Těhotenství a laktace**

Insulin-HM NPH je možno podávat v těhotenství i během laktace.

### **10.4 Insuman Basal 100 IU/ML**

Insuman Basal je suspenze inzulínu isofanu. Lidský inzulín v Insuman Basal se vyrábí technologií rekombinace DNA s využitím kmenů K12 bakterie *Escherichia coli*.

#### **Dávkování**

Pro dávkování inzulínu nejsou pevná pravidla. Avšak průměrný požadavek je často 0,5 až 1,0 m.j./kg tělesné hmotnosti za den. Základní metabolický požadavek je 40% až 60% celkové denní potřeby. Insuman Basal se podává subkutánní injekcí 45 až 60 minut před jídlem.

#### **Těhotenství a kojení**

S použitím Insumanu Basal u těhotných žen nejsou žádné zkušenosti. Inzulín neprochází placentární bariérou.

Je nutné, aby byla u pacientek s preexistujícím diabetem nebo s těhotenským diabetem udržována dobrá metabolická kontrola. Požadavky inzulínu mohou klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšují během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulínu rapidně poklesne (zvýšené riziko hypoglykémie). Pečlivý monitoring glukózy je nutný.

Pro podávání Insumanu Basal kojícím ženám nejsou žádná omezení. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. 56

### **10.5 Monotard 100 IU/ML**

Insulinum humanum, rDNA (vyrobený rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*).

Monotard je suspenze inzulínu se zinkem. Tato suspenze obsahuje směs amorfních a krystalických částic (v poměru 3:7).

Účinek nastupuje za 2,5 hodiny, maxima dosahuje za 7 až 15 hodin a celkově účinek trvá 24 hodin.

#### **Dávkování**

Dávkování je individuální a je určeno lékařem tak, aby bylo v souladu s potřebami pacienta. Průměrná celková denní dávka inzulínu při udržovací terapii u diabetiků 1. typu bývá obvykle 0,5-1,0 m.j./kg.

U předpubertálních dětí bývá obvykle 0,7-1,0 m.j./kg. Během období částečného ústupu nemoci může být inzulínová potřeba pacienta výrazně nižší, zatímco při stavech inzulínové rezistence, např. během puberty nebo z důvodu obezity může být denní inzulínová potřeba podstatně vyšší.

#### **Těhotenství a kojení**

Nejsou nutná žádná omezení léčby inzulínem při těhotenství, neboť inzulín neprostupuje placentou.

Hypoglykémie i hyperglykémie mohou při nekontrolované léčbě zvýšit riziko malformací nebo smrti plodu. Proto je při těhotenství doporučována pravidelná a zvýšená kontrola inzulínové léčby.

Inzulínová potřeba se obvykle během prvního trimestru snižuje, v průběhu druhého a třetího trimestru se zvyšuje.

Po porodu se inzulínová potřeba rychle vrací na předporodní dávku.

Inzulínová léčba při kojení nepředstavuje pro dítě žádné riziko, ale je možné, že bude třeba dávky Monotardu upravit. 55



## **11 Střednědobě a rychle působící inzuliny**

### **11.1 Humulin M3 (30/70) 100 M.J./ML, Humulin M3 (30/70) Cartridge**

Insulinum humanum biosyntheticum 30 m.j./ml, insulinum isophanum biosyntheticum 70 m.j./ml. Původ z rekombinantní DNA.

#### **Dávkování**

Humulin M3 (30/70) je směs Humulinu R a N vyvinutá k tomu, aby pacienti nemuseli míchat jednotlivé přípravky. Dávkování určuje lékař podle metabolických potřeb pacienta.

#### **Těhotenství a kojení**

Během těhotenství je zapotřebí provádět přísnou metabolickou kontrolu pacientek s diabetem pregestačním i gestačním a upravovat dávky inzulínu tak, aby byla zajištěna optimální kompenzace, což je důležité pro správný vývoj embrya a plodu. Potřeba inzulínu obvykle klesá během prvního trimestru a zvyšuje se během druhého a třetího trimestru. Pacientky je třeba upozornit, aby lékaře informovali o plánovaném těhotenství či případném otěhotnění.

Rovněž v době kojení je nutné zvýšené sledování diabetických matek a aktuální úprava dávek.

### **11.2 Insulin-HM MIX 30**

Insulinum humanum 300 m.j., Insulinum humanum isophanum 700 m.j. v 10 ml vodné suspenze o neutrálním pH (100 m.j./ml).

#### **Dávkování**

Dávkování je vždy individuální.

Insulin-HM MIX 30 je směsí krátkodobě působícího inzulínu ve formě roztoku a inzulínu s prodlouženým účinkem ve formě isophan suspenze v poměru 3:7. Ve vytvořené směsi je zachována kinetika účinku rychlé a pomalé složky (tzv. bifázický charakter účinku). Insulin-HM MIX 30 je určen především pro konvenční inzulínovou léčbu pacientů, jimž vyhovuje tento poměr složek přípravku a odpadá nutnost mísit více druhů inzulínu v jedné stříkačce. Podává se 1-2krát denně.

#### **Těhotenství a laktace**

Insulin-HM MIX 30 je možno podávat v těhotenství i během laktace.

### **11.3 Insuman Comb 15 100 IU/ML, Insuman Comb 25, Insuman Comb 50**

Insuman Comb 15 je dvousložková suspenze inzulínu isophanu, obsahuje 15% rozpuštěného inzulínu a 85% protaminového inzulínu ve formě krystalů. Lidský inzulín v Insuman Comb se vyrábí technologií rekombinace DNA s využitím kmenů K12 bakterie *Escherichia coli*.

#### **Dávkování**

Pro dávkování inzulínu nejsou pevná pravidla. Avšak průměrný požadavek je často 0,5 až 1,0 m.j./kg tělesné hmotnosti za den. Základní metabolický požadavek je 40% až 60% celkové denní potřeby. Insuman Comb se podává subkutánní injekcí 30 až 45 minut před jídlem.

#### **Těhotenství a kojení**

S použitím Insumanu Comb u těhotných žen nejsou žádné zkušenosti. Inzulín neprochází placentární bariérou.

Je nutné, aby byla u pacientek s preexistujícím diabetem nebo s těhotenským diabetem udržována dobrá metabolická kontrola. Požadavky inzulínu mohou klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšují během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulínu rapidně poklesne (zvýšené riziko hypoglykémie). Pečlivý monitoring glukózy je nutný.

Pro podávání Insumanu Comb kojícím ženám nejsou žádná omezení. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. 56

### **11.4 Mixtard 20 Penfill 100 IU/ML, Mixtard 30 100 IU/ML, Mixtard 30 Innolet 100 IU/ML, Mixtard 30 Penfill 100 IU/ML, Mixtard 40 Penfill 100 IU/ML, Mixtard 50 Penfill 100 IU/ML**

Insulinum humanum, rDNA (vyrobený rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*).

Mixtard 20 Penfill: dvoufázový humánní inzulín, 20% krátkodobě působícího inzulínu a 80% NPH inzulínu.

Mixtard 30 Penfill: dvoufázový humánní inzulín, 30% krátkodobě působícího inzulínu a 70% NPH inzulínu.

Mixtard 40 Penfill: dvoufázový humánní inzulín, 40% krátkodobě působícího inzulínu a 60% NPH inzulínu.

Mixtard 50 Penfill: dvoufázový humánní inzulín, 50% krátkodobě působícího inzulínu a 50% NPH inzulínu.

Účinek nastupuje po 0,5 hodině, trvá 24 hodin s maximem po 2 až 8 hodinách.

#### **Dávkování**

Mixtard je inzulín s dvojitým účinkem. Jedná se o premixovaný (dvoufázový) přípravek, který obsahuje inzulín s rychlým a prodlouženým účinkem.

Premixované inzulíny se aplikují jednou až dvakrát denně, je-li požadován rychlý nástup účinku a zároveň účinek prodloužený.

Dávkování je individuální a je určováno v souladu s potřebami pacienta. Individuální potřeba inzulínu se obvykle pohybuje mezi 0,3-1,0 m.j./kg/den. Denní inzulínová potřeba může být vyšší u pacientů s inzulínovou rezistencí (např. během puberty nebo v důsledku obezity) a nižší u pacientů se zbytkovou endogenní produkcí inzulínu.

U pacientů s dobře kompenzovaným průběhem diabetu se opoždí nástup pozdních diabetických komplikací. Doporučuje se provádět monitorování hladin krevního cukru.

Do 30 minut po aplikaci injekce by mělo následovat podání jídla s obsahem uhlohydrátů.

#### **Těhotenství a kojení**

Pro léčbu diabetu inzulínem během těhotenství nejsou žádná omezení, protože inzulín neprochází placentární bariérou.

Hypoglykémie i hyperglykémie, které se mohou projevit při nedostatečně kontrolované léčbě diabetu, zvyšují riziko malformací a úmrtí plodu. Proto se doporučuje intenzivní kontrola při léčbě žen s diabetem během těhotenství a při jeho plánování.

Potřeba inzulínu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru.

Po porodu se potřeba inzulínu rychle vrací na hodnoty před otěhotněním.

Léčba kojících matek inzulínem pro dítě nepředstavuje žádné riziko. Dávka přípravku Mixtard však může vyžadovat úpravu.

### **11.5 Novomix 30 Penfill 100 IU/ML**

Insulinum aspartum solubile/ Insulinum aspartum protaminatum cristallinum 100 m. j./ml v poměru 30/70, vyrobený rekombinantní DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*.

Premixovaný dvoufázový analog inzulínu poskytující výhody rychlého analogu inzulínu i v konvenční terapii.

Účinek nastupuje za 10 až 20 minut po aplikaci, maxima dosahuje během 1 až 4 hodin a přetrvává 24 hodin.

#### **Dávkování**

Dávkování přípravku NovoMix 30 je individuální a je určeno v souladu s potřebami pacienta. NovoMix 30 má rychlejší nástup účinku než humánní bifázický inzulín a měl by být tedy podáván bezprostředně před jídlem. Pokud je to nutné, může být NovoMix 30 podán i brzy po jídle.

Individuální inzulínová potřeba je obvykle mezi 0,5 a 1,0 jednotka/kg/den a tato potřeba může být přípravkem NovoMix 30 zajištěna plně nebo částečně. Denní potřeba inzulínu může být vyšší u pacientů s inzulínovou rezistencí (např. z důvodu obezity) a nižší u pacientů se zbytkovou endogenní inzulínovou produkcí.

#### **Těhotenství a kojení**

Klinické zkušenosti s užíváním inzulínu aspart v těhotenství jsou omezené.

Reprodukční studie na zvířatech neukázaly žádné rozdíly mezi inzulínem aspart a humánním inzulínem, co se týče embryotoxicity nebo teratogenity.

V průběhu celého těhotenství a při jeho plánování se doporučují intenzifikované kontroly krevního cukru a monitorování těhotných diabetiček. Potřeba inzulínu obvykle v průběhu prvního trimestru klesne a následně se zvyšuje ve druhém a třetím trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu rychle vrací na hodnoty před těhotenstvím.

Léčba přípravkem NovoMix 30 při kojení není omezena. Léčba kojících matek inzulínem nepředstavuje pro dítě žádné riziko. Dávkování přípravku NovoMix 30 však může vyžadovat úpravu. **55**

## 12 Dlouhodobě působící inzuliny

### 12.1 Lantus 100 IU/ML

Insulinum glarginum. Inzulínový analog vyráběný technologií rekombinace DNA využitím kmenů K12 bakterie *Escherichia coli*.

#### Dávkování

Lantus obsahuje inzulín glargin, inzulínový analog s prodlouženým trváním účinku. Měl by se podávat jednou denně, v kteroukoliv denní dobu, ale každý den vždy ve stejnou dobu.

Velikost dávky a doba podání inzulínu glargin by měly být upraveny individuálně. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se Lantus může podávat společně s perorálními antidiabetiky.

#### Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání inzulínu glargin během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Při předepisování těhotným ženám nutno postupovat opatrně.

Je nutné, aby u pacientek s preexistujícím diabetem nebo s těhotenským diabetem byla udržována dobrá metabolická kontrola v průběhu těhotenství. Požadavky na inzulín mohou klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšují během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulínu rapidně poklesne (zvýšené riziko hypoglykémie). Pečlivé monitorování glukóзовé kontroly je nutné.

Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. 56

### 12.2 Levemir 100 IU/ML

1 ml obsahuje 100 jednotek insulinum detemirum (vyrobeného rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*).

Levemir je dlouhodobě působící inzulínový analog používaný jako bazální inzulín v kombinaci s prandiálním krátkodobě nebo rychle působícím inzulínem. 56

K molekule inzulínu je připojena mastná kyselina myristová, která způsobuje silnější shlukování molekul do hexamerů a dále vazbu na albumin. Tím je dosaženo jednak prodloužení účinku inzulínu Levemir a dále snížení variability jeho účinku. Výsledkem je velmi dobře předvídatelný průběh glykémii během celého dne i noci. 55

#### Dávkování

Dávkování přípravku Levemir by mělo být upraveno individuálně.

Levemir by měl být podáván jednou až dvakrát denně v závislosti na potřebách pacienta.

Pacientům, kteří vyžadují k optimalizaci hladiny glukózy v krvi dávkování dvakrát denně, může být večerní dávka podána večer nebo před spaním.

### **Těhotenství a kojení**

S aplikací inzulínu detemir během těhotenství neexistují žádné klinické zkušenosti.

Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádné rozdíly mezi inzulínem detemir a humánním inzulínem. Je třeba dbát opatrnosti při předepisování tohoto léku těhotným ženám.

Všeobecně se doporučuje u žen s diabetem zvýšená kontrola a monitorování glukózy v krvi během těhotenství a při plánování těhotenství. Potřeba inzulínu obvykle v prvním trimestru klesá a zvyšuje se následně během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu za normálních okolností rychle vrátí k hodnotám před těhotenstvím.

S aplikací inzulínu detemir během kojení nejsou žádné klinické zkušenosti. Je třeba dbát opatrnosti při předepisování tohoto léku kojícím ženám. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávkování inzulínu a diety. **55**



## 13 Závěr

Tématem této diplomové práce jsou specifika terapie gestačního diabetes mellitus. Jedná se o onemocnění, které je diagnostikované poprvé a pouze v těhotenství a patří k nejčastějším komplikacím, které se během těhotenství mohou objevit.

Rozvíjí se nejčastěji ve 24. až 28. týdnu těhotenství. Za hlavní patologický faktor jsou považovány placentární hormony, které způsobují nárůst inzulínové rezistence během každého těhotenství. Pankreas těhotné ženy je po určitou dobu schopen tuto necitlivost tkání pokrýt zvýšenou sekrecí inzulínu. Pokud pankreas nestačí inzulínovou rezistenci kompenzovat, rozvíjí se gestační diabetes mellitus. Riziko vzniku tohoto onemocnění je vyšší u žen s rodinou anamnézou. Výraznými rizikovými faktory jsou také obezita, věk nad 30 let nebo předchozí porod plodu nad 4000 g.

Abnormality gestačního diabetes mellitus jsou shodné s abnormalitami klasického diabetu. Za základní diagnostickou metodu je považován orální glukózový toleranční test. U vysoce rizikové skupiny žen se užívá také O'Sullivanův test. Na základě průkaznosti a spolehlivosti těchto metod lze odlišit gestační diabetes mellitus od preexistujícího diabetu.

Terapie gestačního diabetes mellitus má odlišnosti od terapie klasických typů diabetu. Dietní režimy se sestavují s ohledem na těhotenství a fyzická aktivita se doporučuje také podle možností těhotné ženy. Farmakoterapeuticky je možno zasáhnout pouze inzulínoterapií. Na ni jsou během těhotenství převáděny i ženy s diabetes mellitus 2. typu. Během každého těhotenství komplikovaného diabetem je nezbytná pravidelná kontrola glykémie. Tím se zajistí účinnost a také bezpečnost terapie.

Strategie léčby gestačního diabetes mellitus se přizpůsobuje nejen těhotné ženě a dennímu režimu. Důležité je také zohlednit možné negativní vlivy na plod. Účinná může být pouze terapie optimální jak pro matku, tak i pro plod. Některé inzulínové preparáty, např. inzulín glargin, se v těhotenství nedoporučují, především pro nedostatečné zkušenosti a znalosti s jejich podáváním v graviditě.

## 14 Seznam použitých zkratek a symbolů

ADA	American Diabetes Association
ATP	adenosintrifosfát
BMI	Body mass index
DNA	desoxyribonukleová kyselina
FPG	glukóza nalačno
GAD	glutamátdekarboxyláza
IAA	insulin autoantibodies
ICA	islet cell antibodies
IDDM	diabetes mellitus 1. typu – závislý na inzulinu (insulin dependent diabetes mellitus)
IFG	hraniční glykémie nalačno
IRS 1	substrát pro inzulinový receptor
LADA	latent autoimmune diabetes in the adults
NIDDM	diabetes mellitus 2. typu – nezávislý na inzulinu (non-insulin dependent diabetes mellitus)
OGTT	orální glukózový toleranční test
VLDL	lipoproteiny s velmi nízkou hustotou
WHO	World Health Organization

## 15 Seznam literatury

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999: 2-23
2. LeRoith D, Smith DO. Monitoring glycemic control: the cornerstone of diabetes care. *Clin Ther* 2005 Oct; 27(10): 1489-99
3. Silbernagl S, Lang F. Atlas patofyziologie člověka. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2001: 288-293
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th ed. Loanhead Scotland: Churchill Livingstone, 2003. 380-388
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2006. *Diabetes Care* 29: S4-S42, 2006
6. Wilson DB. Immunology: Insulin auto-antigenicity in type 1 diabetes. *Nature* 2005 May 12; 435(7039): 220-3
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 5-10
8. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu 2004: 1-3
9. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu 2004: 1-4
10. Haag M, Dipponaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit* 2005 Nov 24; 11(12): RA359-367
11. Moore TR, Warshak C. Diabetes mellitus and pregnancy. MD, 2004 Nov
12. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství. 2001: 1-5
13. Česká diabetologická společnost. Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu. 2003: 3-17
14. American Diabetes Association. Test of glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23( Suppl 1): S80-S82
15. World Health Organization. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus 2002: 2-13
16. Davidson J. Strategie for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring. *Am J Med* 2005 Sep; 118(Suppl 9A): 27S-32S
17. Clarke P, Coleman MA, Holt RI. Alternative site self blood glucose testing is preferred by women with gestational diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005 Aug; 7(4): 604-8
18. Valíčková M. Praktické lékárenství: Správné použití diabetických pomůcek – dokáže lékárník správně vysvětlit jejich používání svým zákazníkům? *Solen* 1/2005: 20-23
19. Ben- Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004 Feb; 21(2): 103-13
20. Pintiaxu A, Foidart JM. Gestational diabetes: an update. *Rev Med Liege* 2005 May- Jun; 60(5- 6): 338-43
21. Hassan A. Screening of pregnant women for gestational diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005 Apr- Jun; 17(2):54-8

22. Strehlaw SL, Mestman JH. Prevention of T2DM in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2005 Aug; 5(4): 272-7
23. DiCianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003 Nov; 62(2): 131-7
24. Pattitt D J, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 183-186
25. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485-491
26. Chen TH, Lan TH, Yang CY, Juang KD. Postpartum mood disorders may be related to a decreased insulin level after delivery. *Med Hypotheses* 2005 Nov 28: 820-3
27. Bito T, Foldesi I, Nyari T, Pal A. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabet Med* 2005 Oct; 22(10): 1434-9
28. Retnakaran R, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. The impact of insulin resistance on pro-insulin secretion in pregnancy, hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005 Nov; 28(11): 2710-5
29. Nalaria Brunilda, Gestational diabetes. *MD* 2003 Nov: 1-7
30. Montoro MJ, Kjos SL, Chandler M et al. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005 Aug; 28(8): 1995-2000
31. Jovanovic L, Petit DJ. Gestational diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286: 2516-8
32. Kim C, Newton KM, Knapp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25; 1990: 1862-1868
33. Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev* 2005 Jul; 33(3): 141-9
34. Boulvain M. Management of gestational diabetes: what's new in 2005. *Rev Med Suisse*. 2006 Jan 11; 2(48): 119-21
35. Evans E, Patry R. Management of gestational diabetes mellitus and pharmacist's role in patient education. *Am J Health Syst Pharm* 2004 Jul 15; 61(14): 1460-5
36. Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degree of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 Feb; 32(1): 107-14
37. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Samann A, Wolf G, Miller UA. Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 Jan; 114(1): 11-17
38. Alberico S, Strazzanti C, De Santo D, et al. Gestational diabetes: universal or selective screening? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 Dec; 16(6): 331-7
39. Caliskan E, Kayikcioglu F, Ozturk N, Koc S, Haberal A. A population-based risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jun; 83(6): 524-30

40. Langer O, Yogev V, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jun; 192(6): 1768-76
41. Hernandez- Valencia M. Basic aspekt for the kontrol of gestational diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005 Sep- Oct; 43(5): 419-23
42. Stage E, Ronneby H, Damm P. Lifestyle change after gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 Jan; 63(1): 67-72
43. Pelikánová T. *Remedia: Léčba inzulinem*. Praha 2004; 14: 317-323
44. Lapolla A, Dalfrá MB, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analog a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005 May- Jun; 21(3): 241-52
45. Weaver SP. Gestational diabetes indicates risk later in life. *Family Medicin* 2004 Mar; Vol. 36, No. 3: 159-160
46. Česká diabetologická společnost. Standardy dietní léčby pacientů s diabetem. 2001: 1-2
47. Česká diabetologická společnost. Doporučení k edukaci diabetika. 2001: 1-3
48. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Farmakologie a toxikologie*. 1. české vydání. Praha: Grada Publishing, 2002: 447-52
49. Hanson RL, Imperatore G., Bennett PH, Knowler WG. Components of the Metabolic Syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 3120-3127, 2002
50. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin. *Diabetes Care* 24: 296-301, 2001
51. Kautzky- Willer A, Bancher- Todesca D, Birnbacher R. Gestational diabetes mellitus. *Acta Med Austriaca* 2004; 31(5): 182-4
52. *Solutio: Aplikační formy inzulinů a diagnostika glykémie pacientem*. Medon Praha 2002/ 2003: 41-47
53. Jirkovská A. *Interní medicína pro praxi: Léčba diabetu inzulinovou pumpou*. Meduca Praha 1/2004: 10-14
54. Valenzula JM, Patino AM, McCullough J, et al. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005 Dec 1: in press
55. [www.novonordisk.cz](http://www.novonordisk.cz) 26. 2. 2006 Souhrn údajů o přípravku
56. AISLP 2006.2 - 1.4.2006