

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**FARMAKOTERAPIE DIABETU MELLITU
SLEDOVANÁ V DIABETOLOGICKÉ PORADNĚ**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Mgr. Hana Bradová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

Touto cestou bych ráda poděkovala vedoucí mé rigorózní práce PharmDr. Janě Pourové, Ph.D. za konzultace plné cenných rad a čas, který mi věnovala. Dále MUDr. Irmě Dresslerové za vstřícnost a poskytnutí hodnotných informací z klinické praxe a sestřičce Martině Řehákové za ochotu a předání dotazníků pacientům.

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Mgr. Hana Bradová

Školitel: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Název rigorózní práce: Farmakoterapie diabetu mellitu sledovaná v diabetologické poradně

Rigorózní práce popisuje současný přístup k terapii diabetu mellitu 1. a 2. typu u dospělých pacientů. Teoretická část obsahuje podkapitoly týkající se hodnocení kompenzace diabetu mellitu, nefarmakologických opatření a především farmakologické léčby tohoto onemocnění. Shrnuje klíčové informace o léčivech dostupných na našem trhu (metforminu, pioglitazonu, derivátech sulfonylurey, repaglinidu, akarbóze, inhibitech dipeptidyl peptidázy 4, glukagon-like peptide 1 analogách, gliflozinech, inzulinech a inzulínových analogách) a doporučeném postupu terapie. Samostatná podkapitola je věnována subkutánní kontinuální inzulínové infuzi inzulínovou pumpou. Experimentální část představuje na vzorku 100 pacientů (50 diabetiků 1. typu a 50 diabetiků 2. typu) terapii onemocnění ve vybrané diabetologické poradně. Mimo vlastní farmakologické léčby a jejích výsledků jsou zde zmíněny i vybrané údaje o pacientech (např. věk, ve kterém byla stanovena diagnóza, doba trvání onemocnění, některé komorbidity apod.). Zdrojem informací byly zdravotní dokumentace pacientů. Sběr dat probíhal od října 2016 do května 2017. Druhá podkapitola experimentální části práce obsahuje výstup z dotazníkového šetření, kterého se zúčastnili diabetici docházející do výše zmíněné poradny. Výsledky z obou podkapitol experimentální části byly zpracovány do grafů a tabulek. S ohledem na individuální přístup k pacientům byly způsoby terapie a jejich efekty demonstrovány také na několika kazuistikách. V další části práce je diskutována současná strategie farmakoterapie diabetu, určité výhody plynoucí z dané léčby a také ekonomický vliv. Závěr práce shrnuje praktický význam jednotlivých léčiv/ skupin. Znovu zdůrazňuje nezbytnost individuálního přístupu a důležitost dodržování nefarmakologických opatření.

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Mgr. Hana Bradová

Supervisor: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Title of rigorous thesis: Pharmacotherapy of diabetes mellitus followed up in diabetes clinic

This rigorous thesis describes current approach to therapy of type 1 and type 2 diabetes mellitus in adult patients. The theoretical part includes subchapters related to evaluation of diabetes mellitus compensation, non-pharmacological measures and especially pharmacological treatment of this disease. Additionally it sums up key information about drugs available on the Czech market (metformin, pioglitazone, sulfonylurea derivatives, repaglinide, acarbose, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 analogs, gliflozines, insulins and insulin analogs) and recommended therapy. Furthermore separate subchapter is dedicated to continuous subcutaneous insulin infusion with an insulin pump. The experimental part introduces therapy of the disease on sample of 100 patients (50 type 1 diabetic patients and 50 type 2 diabetic patients) in a selected diabetes clinic. In addition to the pharmacological treatment and its results, selected patient data (for example age at which a diagnosis was made, duration of the illness, some comorbidities etc.) are also mentioned. Patient's medical records were the source of information. Data collection took place from October 2016 to May 2017. The second subchapter of the experimental part of the thesis includes the output from questionnaires, which were filled in by diabetics visiting the above-mentioned clinic. The results from both subchapters of the experimental part were processed into graphs and tables. Considering the individual approach to patients, the therapeutics ways and their effects were also illustrated on some casuistries. The next section of the thesis discusses current strategy of the pharmacotherapy of diabetes, certain benefits deriving from defined treatment as well as economic influence. The conclusion sums up the practical importance of each drug/ drug class. It emphasises once more the necessity of individual approach and importance of compliance with non-pharmacological measures.

Obsah

1. SEZNAM ZKRATEK	7
2. ÚVOD	9
3. TEORETICKÁ ČÁST	13
3. 1. Hodnocení kompenzace diabetu mellitu	13
3. 1. 1. Glykovaný hemoglobin	14
3. 1. 2. Glykemie	16
3. 1. 3. Kontinuální monitoring koncentrace glukózy.....	16
3. 1. 4. Glykosurie, ketonurie, ketonemie	17
3. 2. Nefarmakologická léčba	17
3. 3. Farmakologická léčba	18
3. 3. 1. Biguanidy	19
3. 3. 2. Thiazolidindiony	20
3. 3. 3. Deriváty sulfonylurey.....	20
3. 3. 4. Glinidy.....	22
3. 3. 5. Inhibitory α -glukosidázy	23
3. 3. 6. Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4	23
3. 3. 7. Glukagon-like peptide 1 analoga	24
3. 3. 8. Glifloziny	25
3. 3. 9. Inzuliny a inzulínová analoga	26
3. 3. 10. Subkutánní kontinuální inzulínová infuze	31
4. CÍL PRÁCE	33
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	34
6. VÝSLEDKY	35
6. 1. Data získaná ze zdravotních dokumentací	35
6. 1. 1. Diabetici 1. typu.....	35
6. 1. 2. Diabetici 2. typu.....	47
6. 2. Data pocházející z dotazníkového šetření	69
6. 2. 1. Diabetici 1. typu.....	69
6. 2. 2. Diabetici 2. typu.....	78
6. 2. 3. Pacient s některým z ostatních specifických typů diabetu	86
7. DISKUSE	88

7. 1. Terapie perorálními antidiabetiky a inkretinovými mimetiky	88
7. 1. 1. Perorální antidiabetika a inkretinová mimetika u diabetiků 1. typu.....	99
7. 2. Terapie inzuliny a inzulinovými analogy	102
7. 2. 1. Terapie inzulínovou pumpou.....	105
8. ZÁVĚR.....	111
9. LITERATURA	113
10. PŘÍLOHY	

1. Seznam zkratek

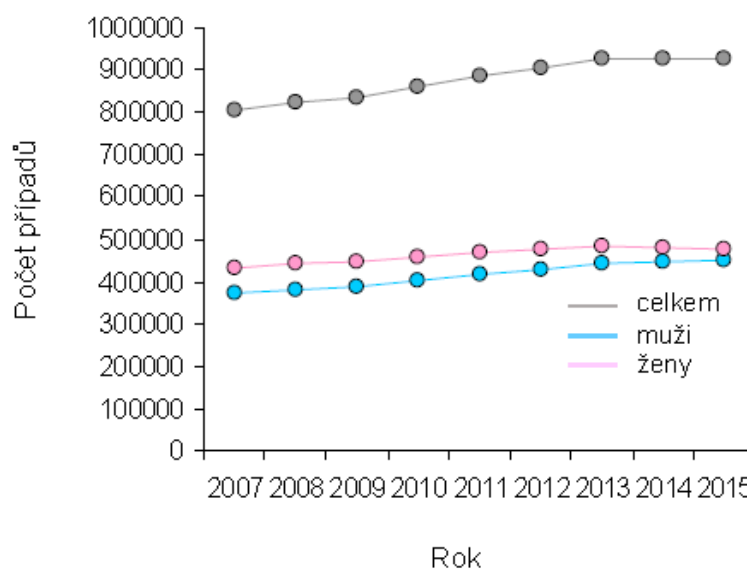
ALT	alaninaminotransferáza
BMI	body mass index, index tělesné hmotnosti
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CMP	cévní mozková příhoda
CSII	subkutánní kontinuální inzulinová infuze
DM	diabetes mellitus
DPP	Diabetes Prevention Program
DPP-4	dipeptidyl peptidáza 4
DSU	derivát/y sulfonylurey
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – – Removing Excess Glucose
EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
Fiasp [®]	fast acting insulin aspart
GADA	protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové
GIP	na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid
GLP-1	glucagon-like peptide 1, glukagonu podobný peptid 1
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HDL	high density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IIR	intenzifikovaný inzulinový režim
IM	infarkt myokardu
LADA	latent autoimmune diabetes of adults, latentní autoimunitní diabetes dospělých
LDL	low density lipoprotein, nízkodenzitní lipoprotein
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
NPH	neutral protamine Hagedorn
PAD	perorální antidiabetikum/a

PPAR	receptory aktivované peroxisomovými proliferátory
PROACTIVE	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
SAVOR-TIMI	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction
SGLT	sodíko-glukózový kotransportér
SPC	souhrn údajů o přípravku
STOP-NIDDM	Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
SUSTAIN 6	Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes
TAG	triacylglyceroly

2. Úvod

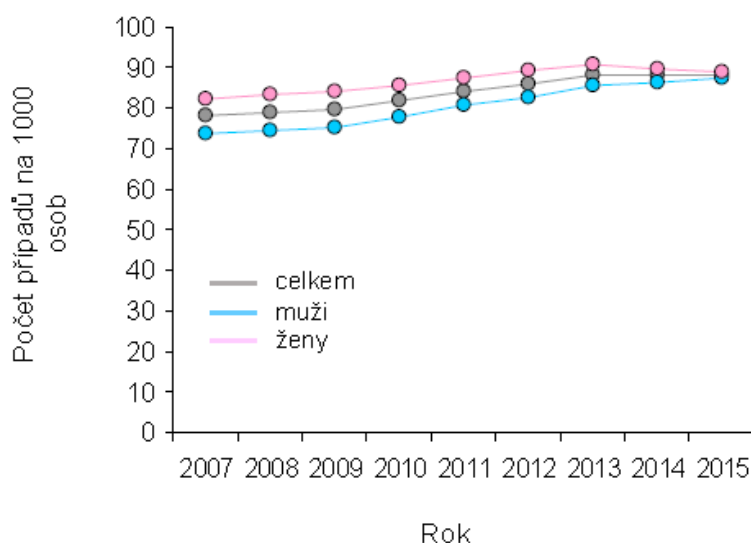
Diabetes mellitus (DM) představuje všeobecný termín pro heterogenní poruchy metabolismu. Nemoc je charakterizována přítomností chronické hyperglykemie, jejíž příčina spočívá buď v narušené sekreci inzulínu, nebo poruše účinku inzulínu, nebo obojím. (Kerner a Brückel 2014)

V současné době trpí DM přibližně 9% populace České republiky. Incidence i prevalence onemocnění meziročně narůstá. Dle údajů poskytnutých Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (2016) bylo v roce 2007 léčeno 804 987 diabetiků (78 pacientů s DM na 1 000 osob), v roce 2015 bylo evidováno 927 830 diabetiků (88 nemocných na 1 000 osob) (viz Obr. 1 a Obr. 2). Vzestupný trend ve výskytu diabetu mellitu lze sledovat prakticky celosvětově. Globálně však 20-50% diabetiků 2. typu stále zůstává nediodagnostikováno. (Pelikánová et al. 2011)



Obr. 1 Prevalence pacientů s diabetem mellitem (celkový počet pacientů)

Převzato z: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2016)



Obr. 2 Prevalence pacientů s diabetem mellitem (počet pacientů na 1 000 osob)
Převzato z: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2016)

S dlouhodobě nedostatečně kompenzovaným DM se často pojí výskyt mikrovaskulárních komplikací (diabetické nefropatie, retinopatie a neuropatie). Zmíněné komplikace mohou vyústit v renální selhání, slepotu, nebo přispět k rozvoji tzv. diabetické nohy, jejímž důsledkem může být amputace dolní končetiny, resp. její části. V porovnání s nediabetiky diabetici trpí 2-4x častěji ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) nebo výskytem cévní mozkové příhody (CMP) (Karen a Svačina 2015). ICHS, ICHDK a CMP se souhrnně označují jako makrovaskulární komplikace diabetu a jsou hlavním důvodem mortality diabetiků. Dle odhadů Světové zdravotnické organizace v roce 2030 zaujme DM sedmou nejvyšší příčku v příčinách úmrtí (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2013). (Pelikánová et al. 2011)

Jak mikrovaskulární, tak makrovaskulární komplikace mají značné klinické i socioekonomické dopady, proto je nezbytné DM včas diagnostikovat, nastavit účinnou léčbu, eliminovat další rizikové faktory a edukovat pacienty. (Karen a Svačina 2015)

Edukace diabetiků zaujímá v terapii velmi významné postavení. DM je chronické, celoživotní onemocnění, které si ze strany pacienta žádá dlouhodobou spolupráci a převzetí větší míry zodpovědnosti za své zdraví. „*Pacient sám vždy*

rozhoduje o tom, jestli léčba bude úspěšná, případně nakolik bude či nebude úspěšná (Kvapil 2015a).“ (Pelikánová et al. 2011)

Obecně lze konstatovat, že adherence diabetiků není dobrá, ve srovnání s pacienty trpícími jiným onemocněním je dokonce velmi špatná (Rušavý 2014). Adherenci k režimovým opatřením, selfmonitoringu a užívání nebo aplikaci léčivých přípravků ovlivňuje celá řada faktorů, které se dělí na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Významnou roli hraje především vztah pacienta s lékařem a vlastnosti léčivého přípravku včetně ceny. Důvodem k non-adherenci mohou být mimo jiné nežádoucí účinky léčiv, resp. obavy užívání nebo aplikace přípravku. K pacientům je proto potřeba přistupovat individuálně, informovat je nejen o terapii, ale také o možných nežádoucích účincích a způsobech, jak jim lze předcházet. (Matoulková et al. 2012, Odborná redakce MeDitorial 2016, Rušavý 2014)

K lepší adherenci přispívají mj. moderní perorální antidiabetika (PAD) a glucagon-like peptide 1 (GLP-1, glukagonu podobný peptid 1) analoga, která jsou účinná a zároveň mají nízký hypoglykemizující potenciál. Jejich výhodou je také příznivý vliv na pacientovu hmotnost a krevní tlak. Nová antidiabetika zavedená do klinické praxe musí být kardiovaskulárně bezpečná. U některých léčivých přípravků byla dokonce prokázána významná kardiovaskulární protektivita (Szabó 2017). (Kvapil 2015b, Szabó 2017)

Dalším benefitem jsou nové mechanismy účinků moderních léčivých přípravků, které v porovnání se staršími antidiabetiky umožňují komplexnější ovlivnění poruch, podílejících se na patogenezi diabetu 2. typu. Na trhu jsou k dispozici také přípravky obsahující fixní kombinace léčiv, které napomáhají ke zvýšení compliance pacientů. (Kvapil 2016a, Svačina 2016a)

Pozadu nezůstává ani vývoj ultrarychle a dlouhodobě působících inzulínových analog. Výrobci se pokoušejí o vyvinutí analog s optimálními farmakokinetickými vlastnostmi, které budou simulovat fyziologické zpracování glukózy, jejichž používání bude spojeno s co nejmenším výskytem hypoglykemií a v neposlední řadě budou komfortnější pro pacienty. (Haluzík 2015a)

Diabetologie je dynamicky se rozvíjející obor. Přes množství pokroků v terapii a počet technologických novinek se zatím nepodařilo progresi DM zastavit (Kvapil 2015b). V praxi je, bohužel, rozmach často brzděn finančními důvody. Experimentální část práce se proto zabývá léčbou DM ve vybrané diabetologické

poradně. Zhodnoceny jsou jak objektivní údaje získané ze zdravotních dokumentací, tak zkušenosti pacientů sesbírané prostřednictvím dotazníků.

3. Teoretická část

Léčbou diabetu mellitu se usiluje o snížení morbidity a mortality pacientů a zkvalitnění jejich života. Tohoto obecného cíle se lékaři snaží dosáhnout prostřednictvím optimalizace glykemií a korekce dalších metabolických odchylek, jež se podílejí na vzniku/ rozvoji chronických diabetických komplikací. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017).

Dle doporučení České diabetologické společnosti se ke každému pacientovi přistupuje individuálně s ohledem na jeho věk, profesi, pohybovou aktivitu, výskyt komorbidit a komplikací, osobnost a sociální zázemí. (Haluzík et al. 2016, Pelikánová et al. 2011, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

Kromě farmakologické léčby (diabetu a přidružených chorob) zahrnuje péče o diabetiky také nefarmakologická opatření, jejichž dodržování je základním předpokladem pro dosažení dlouhodobě uspokojivé kompenzace, dále edukaci, sledování individuálních cílů a psychosociální péči. (Haluzík et al. 2016, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

Bližší informace týkající se cílových hodnot léčby diabetiků jsou uvedeny v podkapitole Hodnocení kompenzace diabetu mellitu.

3. 1. Hodnocení kompenzace diabetu mellitu

K monitorování kompenzace/ dekompenzace DM slouží jednak klinické příznaky (např. polyurie, polydipsie a další známky přítomné hyperglykemie) a jednak biochemičtí ukazatelé. (Kvapil 2009, Pelikánová et al. 2011)

Kromě kontroly glykemií (lačných/ preprandiálních i postprandiálních) a glykovaného hemoglobinu je zapotřebí sledovat a korigovat další faktory, které přispívají ke vzniku diabetických komplikací (krevní tlak, index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), sérové lipidy, celková denní dávka inzulínu). (Pelikánová et al. 2011)

Cílové hodnoty léčby diabetiků 1. a 2. typu shrnuje následující tabulka (viz Tab. 1).

Tab. 1 Cílové hodnoty léčby diabetiků 1. a 2. typu

ukazatel	cílová hodnota
glykovaný hemoglobin (mmol/mol)	< 45 (< 60)
glykemie v žilní plazmě nalačno nebo před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
glykemie v plné kapilární krvi nalačno nebo před jídlem (mmol/l)	4,0 - 6,0 (< 8,0)
glykemie v plné kapilární krvi postprandiální (mmol/l)	5,0 - 7,5 (< 9,0)
krevní tlak (mm Hg)	< 130/80 (< 140/90)
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (< 1,8) nebo pokles o 50% výchozí hodnoty
HDL cholesterol muži (mmol/l)	> 1
HDL cholesterol ženy (mmol/l)	> 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
body mass index (kg/m ²)	19 - 25, v případě nadváhy nebo obezity je cílem redukce hmotnosti o 5-10% a následné udržení
obvod pasu muži (cm)	< 94
obvod pasu ženy (cm)	< 80
celková denní dávka inzulínu na kg hmotnosti (IU)	< 0,6

v závorkách jsou uvedeny doporučené hodnoty pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem

LDL - low density lipoprotein, nízkodenzitní lipoprotein

HDL - high density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein

Modifikováno dle: Škrha et al. (2016), Škrha et al. (2017)

Optimální cílové hodnoty v podstatě odpovídají (nebo se blíží) hodnotám fyziologickým. Takto těsná kompenzace však není vhodnou a bezpečnou volbou pro všechny pacienty (např. osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem). Ke každému diabetikovi je proto třeba přistupovat individuálně. (Pelikánová et al. 2011, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

3. 1. 1. Glykovaný hemoglobin

Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) vzniká neenzymatickou reakcí glukózy s NH₂ skupinou bílkovinného řetězce hemoglobinu. Reakce je závislá na koncentraci glukózy a době působení. Stanovením tohoto parametru je možné sledovat stav glykemie za poslední 2-3 měsíce. Limitem v hodnocení kompenzace diabetu dle HbA_{1c} je fakt, že tento ukazatel reflektuje průměr koncentrace glukózy v krvi, nezohledňuje

však případné kolísání glykemií (hypoglykemie mohou snižovat hodnotu HbA_{1c} a zkreslovat tak představu o úrovni kompenzace). Navíc události, které se odehrály v posledních dnech a týdnech (např. infekční onemocnění) mají na výši HbA_{1c} výraznější vliv než události staršího data. Další nevýhodou stanovení glykovaného hemoglobinu je možné ovlivnění výsledků interindividuálními rozdíly ve střední době života erytrocytů, kterou nelze spolehlivě změřit, případně dalšími stavy (hemoglobinopatie, anémie, urémie, užívání některých látek apod.). (Friedecký et al. 2015, Janíčková Žďárská a Kvapil 2010, Pelikánová et al. 2011)

U motivovaných osob s krátkce trvajícím diabetem bez přítomných kardiovaskulárních komplikací je cílová hodnota glykovaného hemoglobinu < 45 mmol/mol. Při dosažení HbA_{1c} cca 53 mmol/mol by měla být léčba revidována. Řada pacientů však v praxi těchto hodnot nedosahuje. Hlavními limity snižování HbA_{1c} jsou mezery v compliance a častý výskyt hypoglykemií. U starších nemocných s vážnými komorbiditami a omezenou životní prognózou je hodnota HbA_{1c} ≤ 60 mmol/mol považována za uspokojivou. V případě „křehkých“ seniorů (osoby s rizikem pádů, zhoršenými kognitivními schopnostmi, depresemi, arytmiemi a nestabilními kardiovaskulárními chorobami), pacientů ohrožených těžkými hypoglykemiemi, osob s vážnými komplikacemi nebo komorbiditami a u noncompliantních lze na základě zvážení přínosů a možných rizik léčby přistoupit k volnější kompenzaci tj. HbA_{1c} ≤ 70 mmol/mol. (Pelikánová et al. 2011, Svačina et al. 2013, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

Přes nevýhody napsané v úvodu této podkapitoly představuje HbA_{1c} nejdůležitější parametr kompenzace diabetu. Korelace mezi rostoucími hodnotami glykovaného hemoglobinu a rizikem vzniku mikrovaskulárních a makrovaskulárních diabetických komplikací byla prokázána (Janíčková Žďárská a Kvapil 2010). Proto je důležité usilovat o každé snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu (i když se nedaří dosáhnout stanovených cílových hodnot). (Janíčková Žďárská a Kvapil 2010, Kvapil 2009, Pelikánová et al. 2011)

Poznámka: Do 31. 12. 2011 byl v ČR glykovaný hemoglobin vyjadřován v jednotkách % IFCC. V celé rigorózní práci jsou použity aktuálně platné jednotky mmol/mol. V případě potřeby byly jednotky převedeny dle následujícího vztahu: $X_{\text{mmol/mol}} = 10 \cdot X_{\text{\% IFCC}}$ (Friedecký et al. 2015).

3. 1. 2. Glykemie

Selfmonitoring glykemie umožňuje sledování aktuálních koncentrací glukózy v krvi. Na základě glykemických profilů dodávaných pacientem lékař hodnotí míru glykemické variability, dle které např. upraví dávkování inzulínu. Selfmonitoring glykemie poskytuje cenné informace i pro samotné pacienty, kteří mohou na naměřenou hodnotu reagovat příslušným opatřením (např. promptní konzumací odpovídajícího množství glukózy při zjištění hypoglykemie). (Pelikánová et al. 2011, Rybka 2008)

Častý selfmonitoring glykemie zvyšuje compliance pacientů a je základním předpokladem pro dosažení dobré kompenzace diabetu. Frekvence měření glykemií závisí na způsobu terapie, labilitě onemocnění a situaci (např. diabetici 1. typu musí mj. monitorovat glykémii před zahájením fyzické aktivity a po jejím dokončení (popř. i v průběhu), při onemocnění spojeném s teplotou, průjmem nebo zvracením, změně režimu apod.). Doporučené hodnoty lačných, preprandiálních a postprandiálních (60-120 minut po jídle) glykemií jsou uvedeny v Tab. 1. Podobně jako u glykovaného hemoglobinu jsou u některých pacientů tolerovány vyšší hodnoty glykemií. (Pelikánová et al. 2011, Rybka 2008, Škrha et al. 2017)

3. 1. 3. Kontinuální monitoring koncentrace glukózy

Koncentrace glukózy v intersticiální tekutině je měřena prostřednictvím senzoru zavedeného do podkoží, na který je napojený transmitter, jenž přenáší elektrický signál do přijímače (např. speciální inzulínové pumpy nebo mobilního telefonu). Monitoring probíhá obvykle 6 nebo 7 dní, během nichž jsou do paměti ukládány průměrné hodnoty koncentrací po 5minutových intervalech. Měření je prováděno buď „v zalepeném módu“ (pacient nemůže sledovat aktuální hodnoty koncentrací glukózy, nemá tedy tendenci výsledky ovlivnit, proto je tato varianta vhodnější k diagnostickým účelům), nebo „v reálném čase“ (tato metoda slouží k edukaci pacientů, omezení kolísání jejich glykemií a zlepšení kompenzace diabetu, pacient vidí hodnotu koncentrace na displeji a může na ni reagovat, je však nutné myslet na možnou časovou prodlevu mezi naměřenou hodnotou v intersticiu a v krvi, případně na chybnou kalibraci přístroje). Výsledkem kontinuálního monitoringu jsou křivky, z nichž lze v některých případech vyčíst trendy fluktuace koncentrace glukózy a terapeuticky zasáhnout. Dále lze jejich prostřednictvím zachytit případné noční a nerozpoznané hypoglykemie a sledovat

diabetickou compliance. (Friedecký et al. 2015, Jirkovská 2009, Pelikánová et al. 2011, Štechová 2017)

3. 1. 4. Glykosurie, ketonurie, ketonemie

Vzhledem k řadě nevýhod měření koncentrace glukózy v moči (nelze z ní určit hodnotu glykemie, závisí na ledvinném prahu, který intraindividuálně kolísá atd.) bylo toto vyšetření odsunuto do pozadí. S objevem gliflozinů, jejichž terapeutický efekt je založen na indukci glykosurie, začal monitoring koncentrace glukózy v moči opět nabývat na svém významu. (Friedecký et al. 2015, Kvapil 2009, Pelikánová et al. 2011, Rybka 2008)

Přestože monitoring ketonurie není dostatečně vědecky odůvodněn (při diabetické ketoacidóze vzniká kyselina β -hydroxymásečná ve větší míře než aceton a acetoacetát, kyselinu β -hydroxymásečnou však testovací proužky nejsou schopny zachytit), v praxi se doporučuje při zjištění vysokých hodnot glykemie (nad 15-20 mmol/l) a přítomnosti hyperglykemických/ acidotických příznaků, dále při interkurentních onemocněních a u gravidních diabetiček. (Friedecký et al. 2015, Pelikánová et al. 2011, Rybka 2008)

Koncentraci kyseliny β -hydroxymásečné lze stanovit v krvi. Stanovení je možno provést buď laboratorně, nebo pomocí speciálních testovacích proužků, které jsou kompatibilní s určitými typy glukometrů. Měření ketonemie je indikováno ve stejných případech, jako je tomu u monitoringu ketonurie. V praxi však nebylo prokázáno, že by stanovení koncentrace ketolátek v krvi poskytovalo výhody oproti jejich monitoringu v moči. (Friedecký et al. 2015, Pelikánová et al. 2011, Rybka 2008)

3. 2. Nefarmakologická léčba

Základem léčby diabetu mellitu je dieta a režimová opatření. I v tomto případě je k pacientům volen individuální přístup. Neobézní diabetici léčení intenzifikovaným inzulinovým režimem obvykle pracují s tzv. výměnnými jednotkami (1 výměnná jednotka se rovná množství potravin, které obsahuje 10g sacharidů). U ostatních diabetiků by dieta měla splňovat zásady racionální výživy. U osob s nadváhou nebo obezitou se přistupuje k dietě redukční. Jak je uvedeno v Tab. 1, cílem je redukce hmotnosti o 5-10% a její následné udržení. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

S dietními opatřeními by měla jít ruku v ruce adekvátní fyzická aktivita a zanechání případného kouření. Obecně se doporučuje alespoň 150 minut cvičení/ pohybové aktivity týdně rozložených minimálně do 3-4 dnů za týden (Pelikánová et al. 2011). Pravidelný energetický výdej je u diabetiků 2. typu provázen snížením inzulinové rezistence, zlepšením kompenzace diabetu a působí příznivě i na další složky metabolického syndromu. Přestože u diabetiků 1. typu panují obavy z rizika vzniku hypoglykemií a pozitivní vliv na kompenzaci onemocnění není tak jednoznačný jako u pacientů s diabetem 2. typu, je prokázáno, že i tyto pacienti z pravidelné sportovní aktivity profitují. Dochází u nich ke snížení rizika úmrtí a rozvoje dlouhodobých cévních komplikací (Pelikánová et al. 2011). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

3. 3. Farmakologická léčba

V současné době se v souladu s doporučeními České diabetologické společnosti nasazují antidiabetika ihned po zjištění diagnózy diabetu jak 1., tak 2. typu. (Škrha et al. 2016, Škrha et al. 2017)

Pokud nejsou přítomny kontraindikace, intolerance, není nutná iniciace léčby inzulinem a byla-li zvažena indikace dalších antidiabetik, zahajuje se terapie DM 2. typu metforminem. Přestože se jedná o látku s poměrně dlouhou historií, jeho použití přináší nemocnému celou řadu benefitů, a tak stále zůstává lékem první volby. (Škrha et al. 2017)

Pokud po 6měsíční léčbě není dosaženo kýženého efektu (standardně je doporučována hodnota $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol), je vhodné přistoupit ke kombinované terapii. K metforminu lze teoreticky přidat kterékoliv PAD (thiazolidindion, inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), gliflozin, derivát sulfonylurey (DSU), glinid, inhibitor α -glukosidázy), agonistu GLP-1 receptorů i inzulin/ inzulinový analog. Volba antidiabetika závisí na mnoha faktorech. Jednotlivé skupiny léčiv se od sebe liší mechanismem účinku, mírou vlivu na inzulinovou rezistenci a inzulinový deficit, bezpečnostním profilem a dalšími vlastnostmi. Lékař musí brát v potaz mj. pacientovy preference. (Haluzík et al. 2016, Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Perušičová 2013, Škrha et al. 2017)

Jestliže po následujícím půlroce nedošlo k poklesu HbA_{1c} alespoň o 10% výchozí hodnoty, je zapotřebí upravit dávkování, změnit kombinaci nebo přidat další antidiabetikum. Po vyčerpání ostatních možností se zahajuje léčba

intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR), která by vždy měla být provázena podáváním metforminu (pokud není kontraindikován). (Škrha et al. 2017)

Doporučený postup dále uvádí možnost započít léčbu rovnou pomocí dvoj- nebo trojkombinace PAD, popř. inzulínem. (Škrha et al. 2017)

Vzhledem k charakteru onemocnění je u diabetiků 1. typu aplikace inzulínu nevyhnutelná. V určitých případech se u pacientů s DM 1. typu k inzulínové terapii přidávají i vybraná PAD. Zatím se však jedná o off-label indikaci, která není v souladu se souhrny údajů o přípravcích (SPC) (vyjma přípravek Glucobay 100 – akarbóza, viz dále). (Inpharmex 2018, Škrha et al. 2016)

3. 3. 1. Biguanidy

Jediným zástupcem skupiny biguanidů, který se zachoval v klinické praxi je metformin. Metformin patří mezi tzv. inzulínové senzitivizéry. Zvyšuje tedy citlivost periferních tkání na působení inzulínu. Glukóza je těmito tkáněmi zpracovávána ve větší míře a je potlačována její produkce v játrech. Ve střevě dochází ke snížení absorpce glukózy a ke stimulaci produkce inkretinů (Svačina 2016a). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Metformin ovlivňuje především hyperglykémii nalačno. Jeho užíváním je možné snížit hodnotu HbA_{1c} přibližně o 10-20 mmol/mol. (Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Léčivo se prakticky neváže na plazmatické proteiny. V těle nedochází k jeho látkové přeměně a je vylučováno ledvinami. (Pelikánová et al. 2011)

Zejména na začátku terapie se u pacientů velmi často objevují dyspeptické potíže, které mohou být přechodné. Těmito nežádoucími účinkům lze předcházet pozvolným navyšováním dávky. Případně lze vyzkoušet efekt lékové formy s prodlouženým uvolňováním, která bývá lépe tolerována. Vzácným, avšak velmi závažným a obávaným nežádoucími účinkem je laktátová acidóza. Metformin je proto kontraindikován v situacích, které mohou přispět ke vzniku tohoto stavu tj. při těžké poruše funkce ledvin (glomerulární filtrace < 30 ml/min), srdečním selhání (NYHA III-IV), akutním infarktu myokardu, respirační nebo jaterní insuficienci, sepsi, šoku a rizikovém užívání alkoholu. Přechodně by měl být metformin vysazen před intravenózním podáním jódových kontrastních látek a před chirurgickým výkonem v anestezii. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

3. 3. 2. Thiazolidindiony

Aktuálně jsou u nás registrovány léčivé přípravky s obsahem pioglitazonu. Pioglitazon je inzulínový senzitivizér. Váže se na PPAR γ receptory (receptory aktivované peroxisomovými proliferátory), jejichž aktivací dochází k ovlivnění transkripce genů regulujících metabolické, protizánětlivé a další procesy. V játrech je potlačována glukoneogeneze, v kosterním svalstvu je podporována utilizace glukózy a v tukové tkáni je omezena lipolýza a produkce volných mastných kyselin. Mění se koncentrace celé řady endokrinně aktivních látek, čímž se také sekundárně zvyšuje citlivost tkání vůči inzulínu. (Inpharmex 2018, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Účinek tohoto antidiabetika nastupuje přibližně za 6-8 týdnů. Plný efekt lze očekávat za 3-6 měsíců od zahájení terapie. HbA_{1c} klesá zhruba o 5-14 mmol/mol. (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Pioglitazon snižuje hlavně lačnou hyperglykémii. Je indikován u osob s významnou inzulínovou rezistencí. Podává se jednak v monoterapii a jednak v kombinaci (tato varianta je častější). Pioglitazon lze dle doporučení České diabetologické společnosti kombinovat s metforminem, DSU, inkretinovou léčbou, empagliflozinem, kanagliflozinem i inzulínem. Současná léčba pioglitazonem a inzulínem však zvyšuje riziko retence tekutin a tak i srdečního selhání, vyžaduje proto opatrnost. Mezi další nežádoucí účinky spojené s užíváním pioglitazonu patří edémy (včetně vzniku nebo progresu diabetického makulárního edému), nárůst hmotnosti, riziko poškození jater a 1,2-1,5x vyšší riziko fraktur u žen (Perušičová 2013). Lék nelze podávat u osob se srdečním selháním (i v anamnéze), s poruchou funkce jater, při edémových stavech, nevyšetřené hematurii a v těhotenství. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013, Svačina 2016b, Škrha et al. 2017)

3. 3. 3. Deriváty sulfonylurey

V současné době jsou na českém trhu k dispozici preparáty s obsahem glimepiridu, gliklazidu (existuje také ve formě s řízeným uvolňováním), gliquidonu, glibenklamidu a glipizidu (SÚKL 2018). Jedná se o inzulínová sekretagoga, jejichž mechanismus účinku spočívá ve vazbě na sulfonylureové receptory ATP-dependentních draslíkových kanálů β -buněk, čímž dochází k jejich uzavření, depolarizaci membrány

a otevření vápníkových kanálů. V důsledku vzestupu intracelulárního obsahu vápníku je inzulin secernován do portální žíly. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Kromě zvýšení inzulinové sekrece DSU nepřímo potlačují nadprodukcí jaterní glukózy, a tak snižují lačnou glykemii. Přípravky s rychlejším působením ovlivňují i postprandiální glykemii. DSU mají potenciál snížit hodnotu HbA_{1c} zhruba o 10-20 mmol/mol (Pelikánová et al. 2011). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Svačina 2016a)

Z mechanismu účinku vyplývá, že tato léčiva lze použít pouze u pacientů, jejichž β-buňky si zachovaly schopnost vyplavovat inzulin (mají koncentraci C-peptidu nalačno > 0,3 pmol/ml a po jídle > 0,9 pmol/ml (Pelikánová et al. 2011)). Dlouhodobé podávání DSU může vést k poklesu počtu sulfonylureových receptorů β-buněk a tím pádem k selhání léčby a progresi onemocnění (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011). V případě podezření na latentní autoimunitní diabetes dospělých (LADA), by tato léčiva neměla být indikována (Perušičová 2013). Stejně tak nemá význam léčba DSU při glykemiích vyšších než 15 mmol/l (Haluzík et al. 2016, Škrha et al. 2017).

DSU jsou léky 2. volby. Podávají se především v kombinaci s metforminem, ojediněle v monoterapii. V určitých případech lze kombinovat s dalšími PAD (akarbózou, thiazolidindionem, inhibitorem DPP-4) nebo s inzulinem. (Perušičová 2013, Škrha et al. 2017)

Jednotlivé DSU se liší svými farmakokinetickými vlastnostmi. Dle současných doporučení by pacienti indikovaní k terapii DSU měli být léčeni buď glimepiridem, gliklazidem, nebo gliklazidem s prodlouženým uvolňováním, a to v nejnižší možné dávce. Užívání těchto derivátů je spojeno s menším rizikem vzniku hypoglykemie. Naopak nejvíce hypoglykemie hrozí při terapii glibenklamidem, jenž má dlouhý biologický poločas a produkty jeho metabolismu mají také hypoglykemizující účinky. (Haluzík et al. 2016, Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013, Škrha et al. 2017)

V literatuře jsou dále popsány následující nežádoucí účinky spojené s užíváním DSU: gastrointestinální potíže, alergické kožní reakce, bolest hlavy a zvýšení chuti k jídlu a s tím související vzestup tělesné hmotnosti. Nižší nárůst hmotnosti je opět dáván do kontextu s podáváním glimepiridu a gliklazidu (Pelikánová et al. 2011). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Kromě zmíněných negativních účinků DSU je stále diskutován vliv těchto látek na kardiovaskulární systém. Sulfonylureové receptory se totiž vyskytují nejen v β -buňkách pankreatu, ale také v srdci a cévách. Uzavřením draslíkových kanálů je potlačen mechanismus rozšíření věnčitých tepen v případě ischemie a také roste nebezpečí vzniku arytmií. Menší riziko je opět spojeno s užíváním glimepiridu a gliklazidu, které se selektivně vážou na receptory v pankreatu. (Pelikánová et al. 2011, Svačina 2016b)

Všechny DSU mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám. (Nejen) na této úrovni proto může docházet k lékovým interakcím. Hypoglykemizující efekt DSU tak mohou podporovat např. salicyláty, sulfonamidy nebo fibráty. DSU se metabolizují v játrech a kromě gliquidonu se vylučují převážně ledvinami. (Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

3. 3. 4. Glinidy

Repaglinid (v současnosti jediné dostupné inzulínové sekretagogum ze skupiny glinidů (SÚKL 2018)) má podobný mechanismus účinku jako deriváty sulfonylurey. Rozdíl spočívá ve využití jiného vazebného místa a vzniku rychlé a krátké vazby. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011).

Účinek nastupuje přibližně za 10 minut po perorálním podání léčiva a přetrvává cca 4 hodiny. Dochází tak ke snížení především postprandiální glykemie (o 1-4 mmol/l). Literatura uvádí při terapii glinidy pokles HbA_{1c} o 5-15 mmol/mol. (Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Repaglinid se podává buď samostatně, nebo (častěji) v kombinaci s metforminem v časných fázích DM 2. typu. Lék by měl být užíván v nejnižších možných dávkách před hlavními jídly. Mezi nežádoucí účinky terapie patří především hypoglykemie a nárůst tělesné hmotnosti. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Léčivo se silně váže na plazmatické bílkoviny. Je (téměř) zcela metabolizováno v játrech. Produkty přeměny nemají hypoglykemizující efekt. Vylučování probíhá převážně žlučí, repaglinid tedy lze (při opatrné titraci dávek) použít u pacientů s poruchou renálních funkcí. (Haluzík et al. 2016, Pelikánová et al. 2011)

3. 3. 5. Inhibitory α -glukosidázy

Akarbóza je jediným zástupcem skupiny inhibitorů α -glukosidázy, který se objevuje na našem trhu (SÚKL 2018). Kompetitivní inhibicí tohoto enzymu dochází k omezení štěpení oligo- a polysacharidů a tedy i absorpce glukózy a následného vzestupu glykemie po jídle. Při dlouhodobé terapii akarbózou lze očekávat pokles HbA_{1c} o 5-8 mmol/mol (Pelikánová et al. 2011). (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Léčba akarbózou bývá často spojena s výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků (především flatulencí, meteorismem a průjmem). Léčivé přípravky s obsahem akarbózy jsou kontraindikovány v případě chronických střevních onemocnění a při gastroparéze, která může být zapříčiněna mj. autonomní neuropatií. (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

3. 3. 6. Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4

Mezi běžně obchodované kompetitivní reverzibilní inhibitory enzymu DPP-4 patří sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin a linagliptin (SÚKL 2018). Zablokováním DPP-4 zvyšují tyto látky biodostupnost endogenních inkretinů (GLP-1 a na glukóze závislého inzulinotropního polypeptidu (GIP)), které po příjmu glukózy stimulují (v závislosti na aktuální glykemii) sekreci inzulínu a potlačují uvolňování glukagonu. α - i β -buňky pankreatu se při terapii inhibitory DPP-4 stávají citlivější vůči glukóze (Haluzík et al. 2016). (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Gliptiny ovlivňují především postprandiální glykemii. Glykemii nalačno snižují méně. Hodnota glykovaného hemoglobinu klesá při terapii inhibitory DPP-4 zhruba o 5-10 mmol/mol. (Haluzík et al. 2016, Pelikánová et al. 2011)

Jednotlivá léčiva se liší především svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Antidiabetický efekt je srovnatelný. Kromě linagliptinu mají všechny inhibitory DPP-4 nízkou vazbu na plazmatické proteiny. Metabolismus sitagliptinu je omezený. Biotransformací linagliptinu a vildagliptinu vznikají farmakologicky neaktivní látky, metabolity alogliptinu a saxagliptinu jsou inhibitory DPP-4. S výjimkou linagliptinu se všechny gliptiny vylučují převážně ledvinami, linagliptin je eliminován stolicí. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Nežádoucí účinky se při terapii inhibitory DPP-4 vyskytují minimálně (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017). Nejčastěji (v 5,5-5,8% případů) je popisována nazofaryngitida a v případě linagliptinu kašel (Perušičová 2013). SPC jednotlivých přípravků obsahují upozornění, že užívání gliptinů může být spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy (Inpharmex 2018). V literatuře se také diskutují možné spojitosti s rozvojem chronické pankreatitidy, preneoplastických lézí a pankreatického karcinomu. Souvislost však zatím nebyla potvrzena. Dále bylo oznámeno několik případů poškození jaterních funkcí při užívání vildagliptinu. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Perušičová 2013)

Jasnou kontraindikací inhibitorů DPP-4 je hypersenzitivita na složky přípravku. V případě středně těžkých a těžkých poruch renálních funkcí je obvykle nutné upravit dávkování léčiva. Toto doporučení se netýká linagliptinu, který je vylučován hepatobiliární cestou a lze jej podávat v běžné dávce i dialyzovaným pacientům. Vildagliptin nemohou užívat osoby se zvýšenými hladinami transamináz a zhoršenou funkcí jater. Těmto pacientům lze předepsat linagliptin. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Perušičová 2013)

3. 3. 7. Glukagon-like peptide 1 analoga

Exenatid, liraglutid, lixisenatid a dulaglutid jsou agonisty GLP-1 receptorů. Jejich efekt je zprostředkován především stimulací adenylátcyklázy. Na rozdíl od endogenního GLP-1 jsou analoga odolnější vůči působení DPP-4. Tělu vlastní GLP-1 má biologický poločas přibližně 2 minuty, poločas exenatidu činí 2,4h, liraglutidu 13h, lixisenatidu 3h a dulaglutidu 4,5 nebo 4,7 dne v závislosti na dávce. Exenatid existuje také ve formě s prodlouženým uvolňováním. (Inpharmex 2018)

GLP-1 analoga s delším biologickým poločasem ovlivňují nejen postprandiální glykemii, ale také lačnou (Haluzík et al. 2016). V porovnání s DPP-4 inhibitory je pokles HbA_{1c} u GLP-1 analog výraznější. Pelikánová et al. (2011) uvádí redukci o 7-17 mmol/mol při terapii liraglutidem.

Až u poloviny nemocných léčených GLP-1 analogy se vyskytují gastrointestinální nežádoucí účinky (především nauzea, zvracení a průjem). Objevují se zejména na počátku terapie a závisí na dávce. Stejně jako u inhibitorů DPP-4 i u GLP-1 analog hrozí rozvoj akutní pankreatitidy. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Perušičová 2013)

GLP-1 analoga jsou kontraindikována při přecitlivosti na léčivé nebo pomocné látky přípravků. Není doporučeno je podávat v případě těžkých poruch funkcí ledvin nebo závažných gastrointestinálních onemocnění. (Inpharmex 2018)

3. 3. 8. Glifloziny

Inhibicí sodíko-glukózových kotransportérů (SGLT) 2 prostřednictvím empagliflozinu, kanagliflozinu nebo dapagliflozinu dochází k zablokování reabsorpce glukózy v proximálních tubulech. Tímto způsobem je indukována glykosurie. Literatura uvádí ztrátu cca 70g glukózy denně a tedy i cca 300 kcal (Haluzík et al. 2016). (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017)

Výsledkem terapie je snížení postprandiální glykemie. V důsledku energetických ztrát klesá tělesná hmotnost (přibližně o 2-4 kg/24 týdnů), což potenciálně přispívá ke snížení glykemie nalačno (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017). V randomizovaných klinických studiích byl při podávání gliflozinů zaznamenán pokles HbA_{1c} o 7-9 mmol/mol v porovnání s placebem (Šmahelová 2015).

Nejvíce z léčby inhibitory SGLT-2 profitují osoby s neuspokojivou kompenzací diabetu (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017). Při poklesu glykemií k fyziologickým hodnotám klesá i účinnost těchto léčiv. Riziko hypoglykemie vyvolané glifloziny je tedy minimální. (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017)

Zvýšené vylučování glukózy a natria, osmotická diuréza, pokles hmotnosti a možná i pokles aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron mají pravděpodobně za následek snížení krevního tlaku (Haluzík et al. 2016). Na druhou stranu mohou tato léčiva přispívat ke vzniku hypovolémie a hypotenze (Inpharmex 2018).

Inhibitory SGLT-2 jsou kontraindikovány při hypersenzitivitě (Inpharmex 2018). Účinnost gliflozinů je závislá na renálních funkcích. V případě, že glomerulární filtrace klesne pod 0,75 ml/s (pod 1,0 ml/s u dapagliflozinu), je podávání těchto látek prakticky bezúčelné. Glifloziny u takových pacientů nepůsobí a naopak (od 1,0 ml/s níže) narůstá riziko nežádoucích účinků (dehydratace, progresse renální insuficience). (Haluzík et al. 2016)

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky spojenými s léčbou glifloziny jsou vulvovaginitidy, balanitidy a dále infekce močových cest (Haluzík et al. 2016, Škrha et al. 2017). Z důvodu rizika hypovolémie není vhodná současná léčba s kličkovými diuretiky (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017). Vzácně se při terapii glifloziny vyskytla euglykemická ketoacidóza. (Haluzík et al. 2016, Svačina 2016b)

Glifloziny jsou biotransformovány především cestou glukuronidace. Produkty jejich metabolismu jsou neaktivní. Dapagliflozin a jeho metabolity se vylučují hlavně ledvinami, kanagliflozin, empagliflozin plus jejich metabolity odcházejí z těla stolicí a močí. (Haluzík et al. 2016)

3. 3. 9. Inzuliny a inzulínová analoga

Inzulínové přípravky lze dělit podle původu a doby jejich působení. V současnosti se u nás používají humánní (biosynteticky připravené) inzuliny a inzulínová analoga (molekuly získané modifikací humánního inzulínu, které mají výhodnější farmakologické vlastnosti). Z hlediska doby působení rozlišujeme inzuliny/inzulínová analoga krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě působící. Časy popisující účinnost jednotlivých inzulínů/ analog jsou orientační. Absorpce subkutánně podaného inzulínu/ analoga totiž inter- i intraindividuálně kolísá. Závisí na vlastnostech inzulínu/ analoga, velikosti podané dávky, místě aplikace a jeho prokrvení. Vstřebávání je urychleno faktory zvyšujícími prokrvení (teplo, vazodilatace, pohyb, masáž) a naopak zpomaleno vlivem chladu, kouření, dehydratace nebo zúžení cév. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, SÚKL 2018, Svačina 2016b)

Krátkodobě působící inzulínová analoga se díky náhradě aminokyseliny v molekule inzulínu (v důsledku které se redukuje počet dimerů a hexamerů) absorbují rychleji. Jejich účinek nastupuje za 10-15 minut po subkutánní aplikaci, po 30-45 minutách dosahuje maxima a odeznívá za 2-5 hodin. Do této skupiny inzulínových analog patří lispro (přípravek Humalog), aspart (Novorapid) a glulisin (Apidra). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, SÚKL 2018)

Ještě rychlejší nástup účinku (a tedy i „fyziologičtější“ způsob terapie) nabízí novinka – fast acting insulin aspart (Fiasp[®]). Díky přidavku niacinamidu, jenž urychluje absorpci tohoto analoga a napomáhá jeho průniku skrz buněčné membrány, lze Fiasp[®] detekovat v krvi již za 4 minuty po subkutánním podání (aspart je detekovatelný za 9 minut po aplikaci). Fiasp[®] redukuje endogenní tvorbu glukózy. V porovnání s klasickým aspartem umožňuje lepší kontrolu postprandiální glykémie a (u diabetiků 1. typu) více snižuje hodnotu HbA_{1c}. Dle SPC lze Fiasp[®] použít pro léčbu subkutánními injekcemi nebo v kontinuální subkutánní inzulínové infuzi pumpou. Zdravotnický personál jej může v případě potřeby aplikovat intravenózně. (Inpharmex 2018, Ondřichová 2017a)

Roztoky krátkodobě působících humánních inzulinů (Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid) neobsahují přídatné látky, které by zpomalovaly jejich vstřebávání, přesto se po aplikaci v podkoží vytvoří malé depo a účinek nastupuje zhruba s půlhodinovou latencí. Efekt vrcholí za 1-3 hodiny od podání a končí po 4-6 hodinách (v závislosti na velikosti dávky). (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010, SÚKL 2018)

Výhodou krátkodobě působících inzulinových analog oproti krátkodobě působícím humánním inzulinům je rychlost nástupu jejich účinku, pro kterou je lze aplikovat těsně před jídlem (případně i krátce po jídle). Z časových profilů účinků těchto druhů inzulinů/ analog dále vyplývá, že krátkodobě působící analoga dokážou lépe zkorrigovat postprandiální hyperglykémii a na druhou stranu při jejich používání nedochází tak často k hypoglykemiím mezi jídly. Analoga poskytují pacientovi vyšší flexibilitu (pokud zároveň používá bazální analog, může vynechat jídlo a tedy i dávku krátkodobě působícího analoga, naopak v případě, že se chce nasvačit, je zpravidla zapotřebí „připíchnout“ další bolus). (Inpharmex 2018, Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010)

Mezi střednědobě působící inzuliny patří tzv. NPH (neutral protamine Hagedorn) inzuliny (Humulin N, Insuman Basal a Insulatard). Získávají se kombinací humánního inzulinu s protaminsulfátem a zinkem, čímž se docílí nižší rozpustnosti, zpomalení absorpce a prodloužení účinku. Tyto inzuliny začínají účinkovat za 1-2 hodiny po subkutánní aplikaci, mezi 4. a 12. hodinou dosahují maxima a působí 12-24 hodin. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010, SÚKL 2018)

Další používanou skupinou jsou premixované/á inzuliny/ analoga. Jedná se o suspenze tvořené krátkodobě a střednědobě působícími inzuliny/ analogy v poměru 25:75, 30:70 nebo 50:50. V současné době jsou u nás k dispozici přípravky s obsahem humánního + NPH inzulinu (Humulin M3, Insuman Comb 25, Mixtard 30), analoga lispro + protamin-zink-lispro (Humalog Mix25, Humalog Mix50) a analoga aspart + protamin-zink-aspart (Novomix 30). Humánní bifázické inzuliny začínají působit za 30 minut po podkožní aplikaci, účinek vrcholí za 1-10 hodin a odeznívá po 10-20 hodinách (dle zastoupení dílčích složek). Nástup účinku bifázického analoga lispro je do 15 minut, za 1-2 hodiny dosahuje maxima a působí cca 15 hodin. U bifázického analoga aspart nastupuje účinek po 10-20 minutách od subkutánní

aplikace, po 1-4 hodinách dosahuje píku, efekt končí po 14-24 hodinách. (Pelikánová et al. 2011, SÚKL 2018)

Dlouhodobě působící inzulinová analoga mají v porovnání se střednědobě působícími humánními inzuliny delší eliminační poločas, minimální vrchol (detemir)/ bezvrcholový průběh (glargin, degludek) a nízkou inter- a intraindividuální variabilitu účinku. Těchto vlastností bylo dosaženo díky záměně aminokyseliny v molekule humánního inzulinu a připojení 2 molekul argininu (glargin) nebo přidáním kyseliny myristové (detemir) nebo delecí koncové aminokyseliny a připojením kyseliny glutamové s navázanou 16uhlíkatou mastnou kyselinou (degludek). V důsledku těchto změn dochází k precipitaci kyselého roztoku glarginu ve fyziologickém pH podkoží a jeho pozvolnému uvolňování, spojování molekul detemiru v místě aplikace, jeho vazbě na albumin a delšímu setrvání v oběhu a tvorbě multihexamerů degludeku, z nichž se postupně oddělují dimery a monomery, které se vstřebávají do krve, kde se obdobně jako detemir vážou na albumin. Glargin (Lantus a biosimilární Abasaglar) začíná účinkovat za 3-4 hodiny po subkutánní aplikaci, doba účinku činí 24-36 hodin (dle velikosti dávky). Efekt detemiru (Levemir) nastupuje za hodinu po podání, čas trvání a dosažení maxima se odvíjí od velikosti dávky (literatura uvádí 20hodinovou účinnost a maximum za 6-8 hodin při dávce 0,4 U/kg, 12hodinové trvání při dávce 0,2 U/kg). V SPC přípravku s obsahovou látkou degludek se píše, že doba trvání účinku přesahuje 42 hodin. (Haluzík 2015a, Inpharmex 2018, Janíčková-Žďárská et al. 2015, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010, SÚKL 2018)

Samotný analog degludek u nás je sice registrován, avšak stále není na trhu. K dispozici je pouze kombinovaný přípravek s obsahem degludeku a GLP-1 analoga liraglutidu (Xultophy). Od května 2018 je v České republice dostupná také fixní kombinace glarginu 100 U/ml a lixisenatidu (Suliqua). (SÚKL 2018)

Analog glargin se vyrábí ve dvou koncentracích – 100 U/ml (Lantus, Abasaglar) a dále 300 U/ml (Toujeo). Glargin 300 U/ml byl vyvinut za účelem snížení bolestivosti aplikace – podání vyššího počtu jednotek (většího objemu) bolí. Zároveň však bylo objeveno, že se změnou koncentrace analogu došlo i k úpravě jeho farmakologických vlastností. Koncentrovanější glargin vykazuje nižší variabilitu účinku, má o 5 hodin delší biologický poločas, jeho používání je spojeno s nižším výskytem (především nočních) hypoglykemií a menším hmotnostním přírůstkem. Také bylo zjištěno, že podávání glarginu 300 U/ml umožňuje dosažení vyrovnanějších profilů (s menšími

výkyvy glykemií) ve srovnání s použitím degludeku (Svačina 2016b). (Haluzík 2015b, Haluzík 2016, Kvapil 2017)

Ve dvou různých koncentracích je dostupný i krátkodobě působící inzulínový analog lispro – 100 U/ml a 200 U/ml. Zvýšení koncentrace analogu však v tomto případě neovlivnilo farmakokinetické ani farmakodynamické vlastnosti. (Inpharmex 2018, SÚKL 2018)

Inzulíny/ inzulínová analogá mohou být podávány/a v několika režimech. Obecně se tyto režimy dělí na konvenční (1 až 2 denní dávky inzulínu/ inzulínového analogu) a intenzifikované (3 a více denních dávek inzulínu/ inzulínového analogu). Volba konkrétního režimu je opět individuální. Záleží především na glykemických profilech pacienta, dále např. na požadované úrovni kompenzace onemocnění, na životním stylu a schopnosti upravovat dávkování inzulínu. V případě diabetiků 2. typu by inzulínoterapie měla být vždy (pokud nejsou kontraindikace) doprovázena podáváním metforminu. (Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010)

Konvenční inzulínové režimy nekopírují přirozené schéma uvolňování inzulínu u zdravého člověka. Jejich použití je tedy vhodné u osob, které mají částečně zachovalou endogenní sekreci. Mezi konvenční inzulínové režimy patří podávání 1) bazálního inzulínu – dávka střednědobě působícího inzulínu aplikovaná ve 22 hodin nebo dávka dlouhodobě působícího inzulínového analogu aplikovaná večer, eventuálně ráno (v případě potřeby lze bazální inzulín rozdělit do více denních dávek), 2) dlouhodobě působícího inzulínového analogu doplněné jednou dávkou krátkodobě působícího analogu (tzv. režim bazál plus) a 3) kombinace bazálního a krátkodobě působícího inzulínu/ analogu – premixovaného inzulínu/ analogu ve dvou denních dávkách. Pro dosažení uspokojivé kompenzace při terapii premixovanými inzulíny/ analogy je nezbytné, aby pacient dodrřoval nastavený režim – množství a čas konzumace sacharidů, čas podání inzulínu/ analogu, stále stejnou fyzickou zátěž. (Janíčková Źďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010)

Podávání inzulínu/ů/ analog/a v intenzifikovaném režimu je blízké fyziologické sekreci, zároveň je však spojené s nejvyšším rizikem vzniku hypoglykemie a nárůstu hmotnosti. Tento způsob terapie pokrývá potřebu inzulínu nalačno (bazální) i po jídle (bolusová dávka). Poměr mezi bazální a bolusovou denní dávkou by měl být (ve většině případů) stanoven zhruba na 1:1 (při použití krátkodobě působících inzulínových analog se obvykle poměr lehce upravuje ve prospěch bazální dávky). IIR umožňuje dosažení lepší kontroly nad onemocněním, vyřazuje však frekventní selfmonitoring glykemie

a schopnost reagovat na naměřenou hodnotu. Mezi IIR se řadí aplikace 1) krátkodobě působících humánních inzulinů před hlavními jídly a podávání NPH inzulinu v jedné nebo dvou denních dávkách, 2) krátkodobě působících inzulinových analog před hlavními jídly a podávání NPH inzulinu v jedné (lze použít pouze u osob majících částečně zachovalou endogenní sekreci) nebo dvou denních dávkách, 3) krátkodobě působících inzulinových analog před hlavními jídly a aplikace dlouhodobě působícího inzulinového analogu v jedné nebo dvou (obvykle nezbytné v případě použití detemiru u osob bez vlastní sekrece inzulinu) denních dávkách, 4) krátkodobě působících inzulinových analog několikrát denně (s ohledem na farmakokinetický profil těchto analog je nezbytné je podávat minimálně 5x denně), 5) krátkodobě působícího inzulinového analogu inzulinovou pumpou. (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010)

Dále existuje několik variant podávání inzulinu/ inzulinového analogu, které jsou v podstatě na pomezí konvenčního a intenzifikovaného inzulinového režimu. Do této skupiny patří např. aplikace premixovaného analogu s vysokým podílem krátkodobě působící složky (50:50) 3x denně před jídlem nebo aplikace premixovaného inzulinu ráno, krátkodobě působícího humánního inzulinu před večerí a NPH inzulinu před spaním nebo podávání premixovaného inzulinu v kombinaci s krátkodobě působícím analogem apod. (Kvapil 2013, Pelikánová et al. 2011, Piřhová 2010, Račická 2017)

Inzuliny/ analogy/ jejich aktivní metabolity se vážou na inzulinové receptory spřažené s tyrozinkinázou a ovlivňují metabolismus v buňkách kosterní svaloviny, jater a tukové tkáni. Výsledkem tohoto poměrně složitého procesu je pokles glykemie v důsledku zvýšeného vychytávání glukózy buňkami a potlačení glukoneogeneze v játrech, dále inhibice lipolýzy a proteolýzy, podpora hromadění tuku a proteosyntézy. (Inpharmex 2018, Svačina 2016b)

Z popsaných efektů vyplývají i nežádoucí účinky inzulinoterapie – hypoglykemie (velmi častý nežádoucí účinek) a možnost nárůstu tělesné hmotnosti. V souvislosti s aplikováním inzulinu/ analogu se dále mohou objevit reakce v místě vpichu (obvykle mají přechodný charakter) a lipodystrofie. Popsané jsou i systémové alergie (velmi vzácné) nebo tvorba inzulinových protilátek. (Inpharmex 2018, Pelikánová et al. 2011)

Existuje celá řada léčiv, která mohou ovlivňovat glykemii a tím pádem i potřebu inzulinu. Hypoglykemizující účinek potencují např. PAD, inhibitory angiotensin

konvertujícího enzymu, inhibitory monoaminoxidázy, salicyláty, sulfonamidy, fibráty ad. Zvýšená potřeba inzulínu může nastat např. při podávání kortikosteroidů, inhibitorů kalcineurinu, sympatomimetik, diuretik, hormonální perorální kontracepce, atypických antipsychotik, somatotropinu, hormonů štítné žlázy atd. V případě užívání betablokátorů, klonidinu, solí lithia nebo alkoholu se mohou objevit hyperglykemie i hypoglykemie. (Inpharmex 2018, Pelikánová et al. 2011)

Za výskytem ranní, případně pozdně odpolední hyperglykemie může stát i tzv. dawn nebo dark fenomén, což je nárůst glykemie způsobený přirozeným vyplavením kontraregulačních hormonů. (Pelikánová et al. 2011)

3. 3. 10. Subkutánní kontinuální inzulínová infuze

Léčba subkutánní kontinuální inzulínovou infuzí (CSII) neboli inzulínovou pumpou v současnosti představuje nejefektivnější způsob substituce bazální a prandiální sekrece inzulínu. Jedná se o elektronické zařízení, které dle přednastaveného/ých programu/ů nepřetržitě uvolňuje ze zásobníku mikrodávky krátkodobě působícího inzulínového analoga, jenž je do podkoží aplikován skrze infuzní set – katétr a kovovou či teflonovou kanylu (tzv. patch pumpy jsou na kanylu napojeny přímo). Doba aplikace a velikost dávky prandiálního bolusu řídí pacient samostatně. Moderní inzulínové pumpy umožňují aplikovat bolus buď jednorázově, nebo jej dávkovat postupně po určitou dobu (rozložený bolus), nebo kombinovaně (duální bolus). Některá zařízení jsou vybavena funkcí bolusového kalkulátoru, který podle faktoru inzulínové citlivosti, aktuální glykemie, plánovaného množství přijatých sacharidů a množství aktivního inzulínu v těle pacientovi poradí s velikostí dávky bolusu. V současné době jsou na trhu dokonce inzulínové pumpy, které komunikují se senzorem pro kontinuální monitoring „glykemie“ (pokud je zaveden). Uživatel může jejich prostřednictvím kontrolovat koncentraci glukózy v intersticiu. V případě překročení navolených limitních hodnot pumpa spouští alarm (pumpa Paradigm Veo navíc při hrozbě hypoglykemie automaticky přeruší dodávku inzulínu). Stále však není k dispozici pumpa, která by sama vyhodnocovala data poskytovaná glukózovým senzorem a dle získaných výsledků aplikovala odpovídající množství inzulínu. (Mašková a Kubová 2014, Pelikánová et al. 2011, Rušavý 2012, Štechová 2013, Štechová 2017)

Použití inzulínových pump není limitováno typem diabetu. Jedná se však o nákladnou léčbu, o jejíž úhradě rozhoduje revizní lékař zdravotní pojišťovny. Hodnotí, zda jsou splněny příslušné požadavky na pracoviště, pacienta, technické

vybavení pumpy a na firmu, která zařízení distribuuje. Pouhé přání nemocného k nasazení pumpy již nestačí. Aby však byla terapie efektivní, je zapotřebí, aby byl diabetik ke spolupráci motivován a měl dostatek informací, které bude umět aplikovat. (Rušavý 2012, Rušavý et al. 2015, Šmahelová 2008, Štechová 2017)

Indikace léčby jsou následující: *„opakované a nepoznávané hypoglykemie, výrazný „dawn fenomén“ (výrazné ranní hyperglykemie), prekoncepční stadium a gravidita, prevence vzniku a jako možnost příznivého ovlivnění mikrovaskulárních komplikací diabetu při dlouhodobě špatné kompenzaci DM a průkaznosti zlepšení kompenzace při léčbě pumpou, ochrana transplantované ledviny (Štechová 2013)“*.

4. Cíl práce

Cílem mé práce je vytvořit přehled současných farmakologických možností léčby diabetu mellitu 1. a 2. typu v České republice. Teoretické poznatky následně porovnáám s daty z experimentální části práce. Tu tvoří jednak údaje získané ze zdravotních dokumentací diabetiků, docházejících do vybrané diabetologické poradny a jednak informace z dotazníkového šetření přímo od pacientů. Problematika korekce dalších metabolických odchylek, rizikových faktorů a terapie diabetických komplikací je velmi obsáhlá a překračuje rozsah této práce.

5. Experimentální část

Experimentální část práce se zabývá terapií diabetu mellitu 1. a 2. typu u dospělých pacientů. Podklady k této práci byly získány v diabetologické poradně MUDr. Army Dresslerové se svolením přednosta I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové, doc. MUDr. Josefa Št'áska, Ph.D.

Zdrojem informací byly náhodně vybrané zdravotní dokumentace pacientů, léčených ve výše uvedené poradně. Podrobně jsem prošla celkem 100 zdravotních dokumentací, tj. 50 dokumentací diabetiků 1. typu a 50 dokumentací diabetiků 2. typu. Sběr dat probíhal od října 2016 do května 2017.

V praktické části jsem zanalyzovala data pocházející z osobní a farmakologické anamnézy diabetiků. Zaměřila jsem se na věk pacientů v době stanovení diagnózy DM, dobu trvání DM, BMI, výskyt vybraných komorbidit a diabetických komplikací, způsob léčby, zvolenou antidiabetickou medikaci a výsledky terapie. Tyto parametry jsem pro větší přehlednost znázornila pomocí sloupcových nebo výsečových grafů či tabulek. Z některých dat jsem vypočítala aritmetický průměr a medián. Dále jsem uvedla několik kazuistik, popisujících výsledky dané terapie u jednotlivců.

Druhou část experimentální práce tvoří dotazník pro diabetiky určený pacientům MUDr. Dresslerové (viz Příloha). Dotazník zahrnuje otázky týkající se nejen osobní a farmakologické anamnézy pacientů. Je rozšířen o dotazy vztahující se k rodinnému výskytu DM, okolnostem, za kterých bylo onemocnění diagnostikováno, měření glykemií, dietním a režimovým opatřením, subjektivnímu vnímání terapie, zkušenostem a názorům pacientů. Vybraná data z dotazníkového šetření jsem zpracovala analogicky jako údaje čerpané ze zdravotních dokumentací – do grafů, popř. tabulek. Ostatní informace jsem vzhledem k počtu respondentů zaznamenala jednotlivě.

6. Výsledky

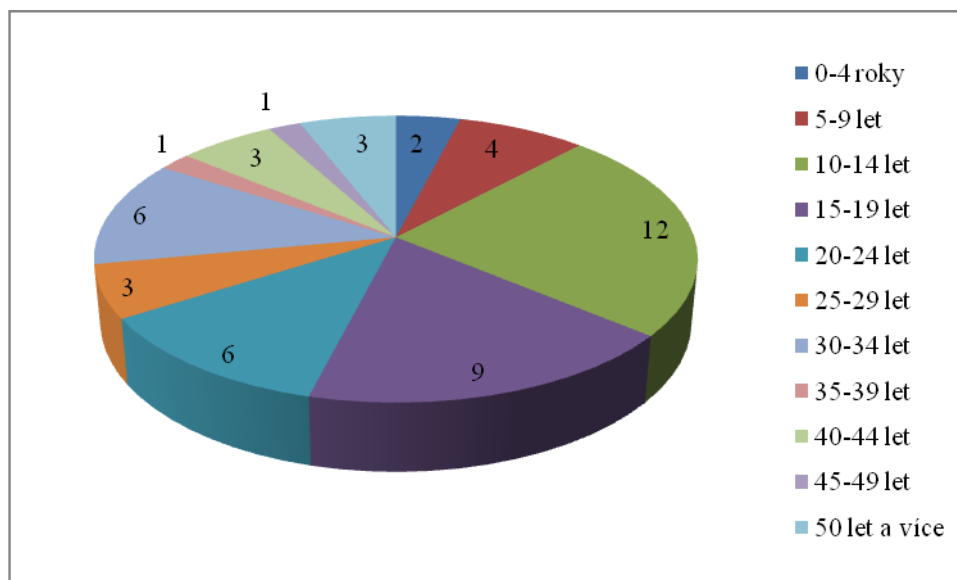
6. 1. Data získaná ze zdravotních dokumentací

Tato podkapitola je věnována informacím, které byly čerpány ze zdravotních dokumentací diabetických pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle typu diabetu (diabetici 1. typu a diabetici 2. typu). Vybrané výsledky obou skupin jsou následně zhodnoceny v kapitole 7. Diskuse.

6. 1. 1. Diabetici 1. typu

Do zpracovaného vzorku bylo zahrnuto 50 zdravotních dokumentací diabetiků 1. typu – 19 mužů a 31 žen.

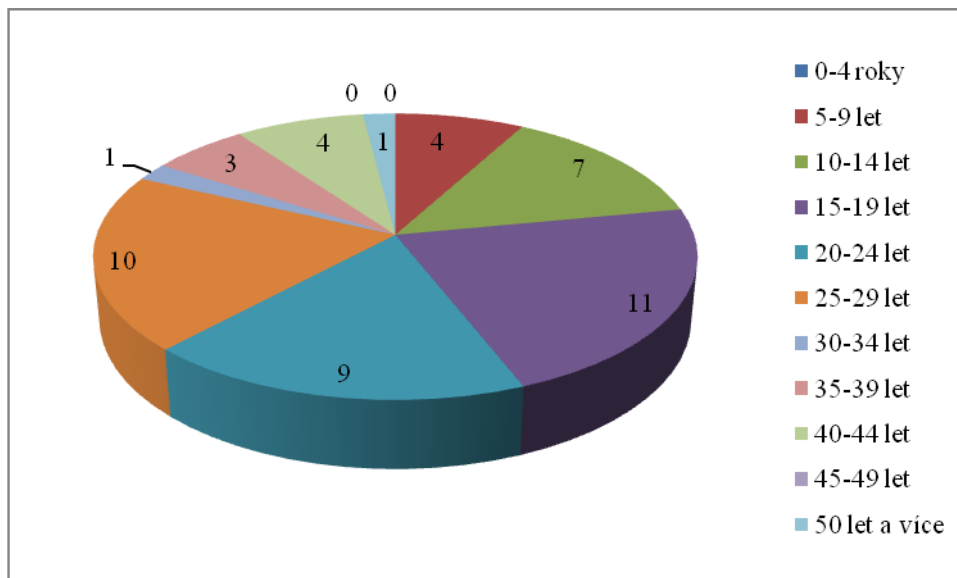
Diagnóza diabetu byla pacientům (bez ohledu na pohlaví) průměrně stanovena ve věku 22 ± 14 roku, medián tohoto parametru činí 18 let. Z následujícího grafu (viz Obr. 3) vyplývá, že u více než poloviny pacientů onemocnění vypuklo mezi 10. a 24. rokem života. Nejčastěji se diabetes objevil ve věku 10 až 14 let (12 osob). Ve věkové skupině od 35 let výše byla nemoc diagnostikována v 8 případech. Ze souboru 50 diabetiků byl nejvyšší věk, ve kterém byl zjištěn diabetes 1. typu, 71 let.



Obr. 3 Věk při stanovení diagnózy u diabetiků 1. typu

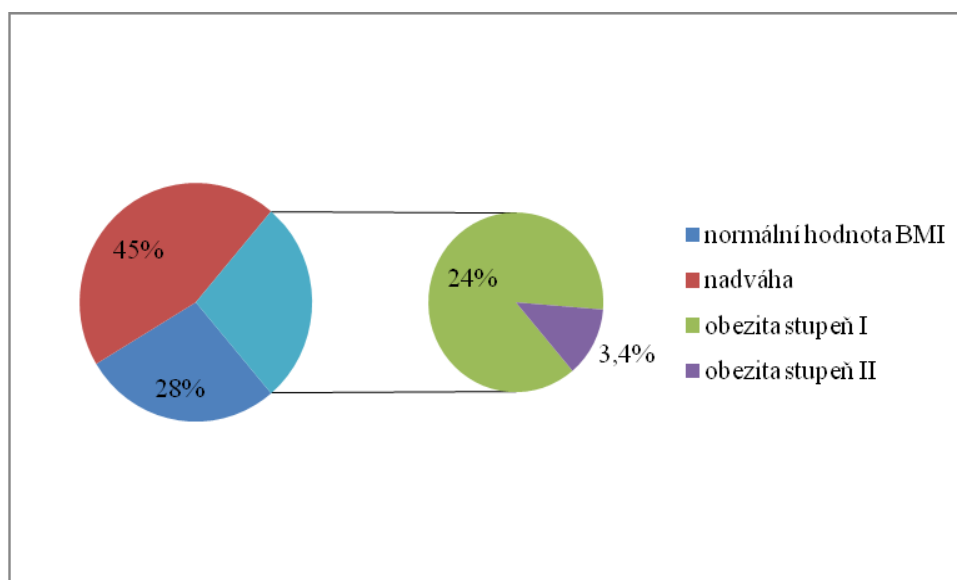
Pacienti z této skupiny se s diabetem léčí průměrně již 23 ± 11 let. Medián této hodnoty činí 21 let. 11 osob má 15-19leté trvání diabetu, 9 osob 20-24leté a 10 osob

25-29leté. U jednoho pacienta se nemoc manifestovala již před 61 lety. Doba trvání DM u jednotlivých pacientů je patrná z diagramu níže (viz Obr. 4).

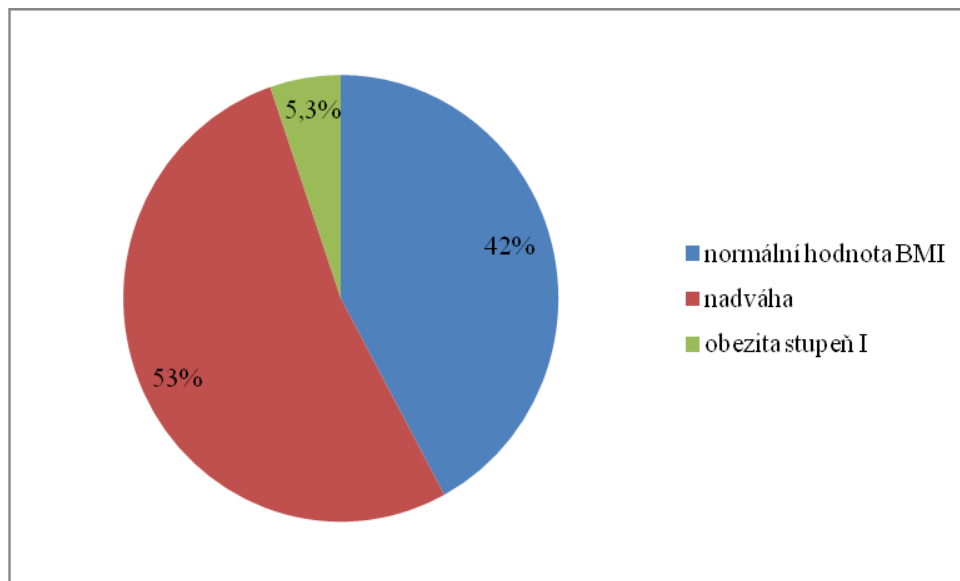


Obr. 4 Doba trvání diabetu 1. typu u jednotlivých pacientů

Přibližně 28% žen a 42% mužů dosahuje normálních hodnot BMI, 45% žen a 53% mužů má nadváhu. V tomto vzorku pacientů je obézních cca 5,3% diabetiků a 27% diabetiček (viz Obr. 5 a Obr. 6). Do souboru nebyl zahrnut BMI 2 žen, které byly v době sběru dat těhotné.

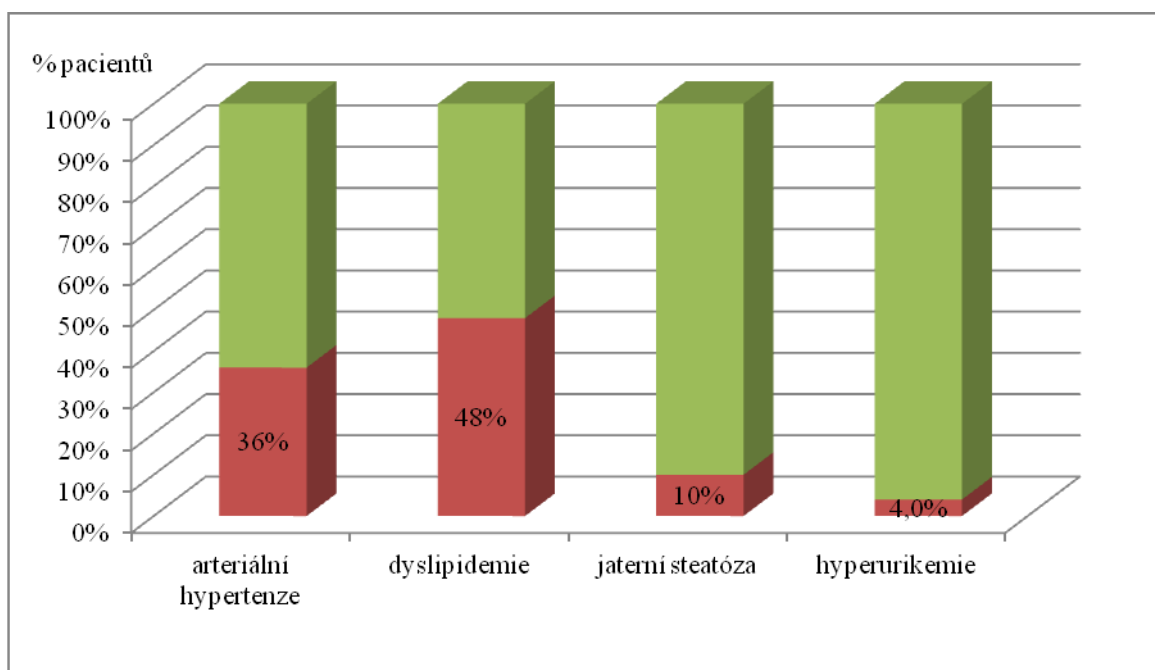


Obr. 5 Body mass index žen s diabetem 1. typu



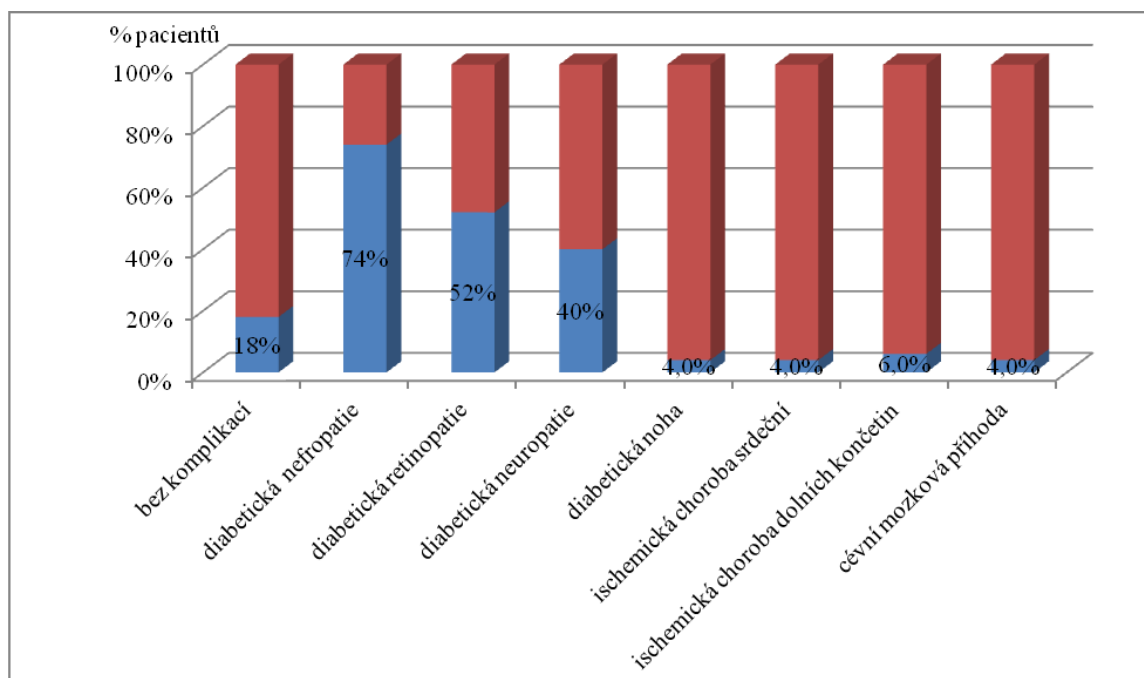
Obr. 6 Body mass index mužů s diabetem 1. typu

V grafu (viz Obr. 7) je znázorněn výskyt vybraných komorbidit ve skupině diabetiků 1. typu. U 36% pacientů se zároveň objevuje arteriální hypertenze, u 48% dyslipidemie, u 10% jaterní steatóza a u 4,0% hyperurikemie. U 6,0% diabetiků byla prokázána přítomnost celiakie a 22% osob se léčí s poruchou funkce štítné žlázy (18% pacientů užívá levothyroxin, 4,0% karbimazol).



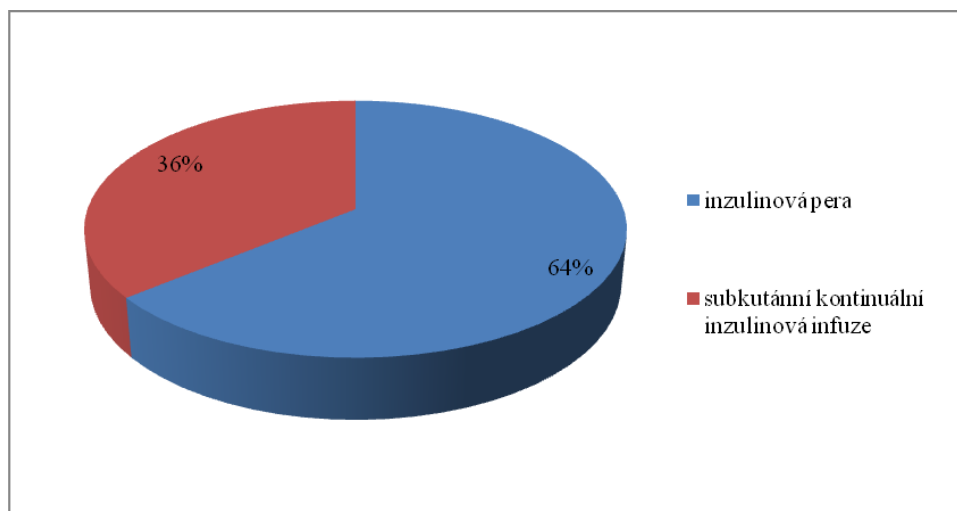
Obr. 7 Komorbidity diabetiků 1. typu

V grafu (viz Obr. 8) je zakresleno procentuální zastoupení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací v daném vzorku pacientů trpících diabetem 1. typu. Nejčastější komplikací představuje diabetická nefropatie, projevující se minimálně proteinurií a postupným poklesem glomerulární filtrace. Tato se již manifestovala u 74% osob. U 52% pacientů byla diagnostikována diabetická retinopatie, u 40% diabetická neuropatie a 4,0% osob mají syndrom diabetické nohy. Závažnost komplikací se u jednotlivých pacientů liší. Ze souboru 50 diabetiků není (v době sběru dat) nikdo dialyzován, 1 pacientka (47 let, 41leté trvání diabetu) absolvuje prostorový trénink poslepu a učí se chodit se slepeckou holí, další pacientka podstoupila amputaci článku prstce pro osteomyelitidu (po 27 letech od diagnózy). Makrovaskulární komplikace v této skupině nejsou tak četné. 4,0% osob mají ICHS, 6,0% ICHDK a 4,0% zažila CMP. Mikrovaskulární ani makrovaskulární komplikace doposud nebyly nalezeny u 18% diabetiků 1. typu (v Obr. 8 označeni jako „bez komplikací“). Průměrná doba trvání nemoci u těchto osob činí $12 \pm 4,2$ let (medián 10 let). 8 pacientů z 50 se opakovaně potýká s urogenitálními infekcemi, recidivující respirační infekce vyžadující léčbu antibiotiky jsou zaznamenány u 10 osob, 8 diabetiků bylo přeléčeno pro mykózu kůže nebo nehtů dolních končetin.



Obr. 8 Výskyt mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací u diabetiků 1. typu

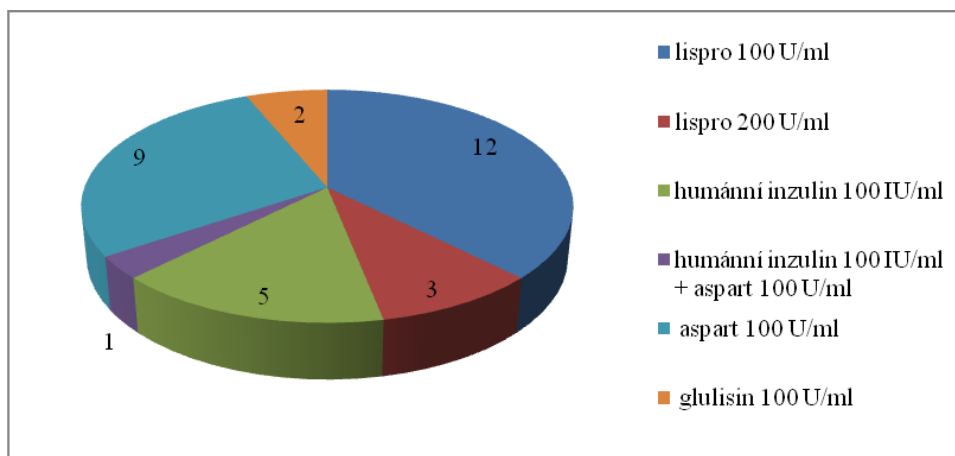
Ze souboru 50 diabetiků 1. typu je 36% léčeno subkutánní kontinuální infuzí inzulínu inzulínovou pumpou. Zbýlých 64% osob aplikuje inzulín inzulínovými perami (viz Obr. 9). 90% diabetiků 1. typu samostatně koriguje dávkování inzulínu v závislosti na aktuální glykemii, obsahu sacharidů ve stravě a režimu. 10% diabetiků dávkování neupravuje (jedná se o pacienty, kteří aplikují inzulín perami).



Obr. 9 Způsob aplikace inzulínu u diabetiků 1. typu

Zásobníky inzulínových pump se plní buď analogem lispro 100 U/ml (tímto je léčeno 7 pacientů), nebo analogem aspart 100 U/ml (11 pacientů). Pacienti používající inzulínová pera si aplikují v jedné denní dávce (ráno nebo večer) bazální inzulínový analog. Ve všech případech se jedná o analog glargin (16 osob má naordinován glargin 100 U/ml a 16 glargin 300 U/ml). Pro pokrytí prandiální potřeby inzulínu jsou využívána krátkodobě působící inzulínová analoga (ve 26 případech), humánní inzulíny (5 případů), nebo kombinace humánního inzulínu a inzulínového analoga (1 případ). Konkrétní zastoupení jednotlivých typů bolusových inzulínů, resp. inzulínových analogů zakresluje Obr. 10. Tyto přípravky si pacienti aplikují 3-5x denně.

Dávkování inzulínů je značně individuální. Celková denní dávka inzulínu se pohybuje mezi 18 a 112 jednotkami (což u daných pacientek odpovídá dávce 0,32 a 1,4 U/kg). V průměru si pacienti používající inzulínová pera aplikují denně 54 ± 22 jednotek, v případě uživatelů inzulínových pump tato hodnota činí 56 ± 24 jednotek.



Obr. 10 Zastoupení prandiálních inzulinů/ inzulinových analog u diabetiků 1. typu, využívajících k aplikaci inzulinová pera

Ač tuto indikaci neuvádějí SPC, několik diabetiků 1. typu v současné době užívá (k inzulinu/ analogu/ám) PAD (především za účelem zlepšení inzulinové senzitivity). Jedná se o čtyři diabetiky (3 ženy a 1 muže), jejichž BMI je v rozmezí hodnot 32 kg/m² a 39 kg/m². Tři z těchto pacientů berou metformin hydrochlorid v dávce 1000 mg dvakrát denně, čtvrtá pacientka je léčena pioglitazonem 30 mg v jedné denní dávce. Tato diabetička netoleruje metformin (dyspeptické potíže). Nejsou dostupné hodnoty naměřených glykemií ani glykovaného hemoglobinu z doby nasazení pioglitazonu, nicméně ve zdravotní dokumentaci je konstatováno, že pacientka má významnou inzulinovou rezistenci a léčba pioglitazonem jistě funguje. U uživatelů metforminu rovněž nelze objektivně zhodnotit vliv tohoto PAD na kompenzaci diabetu (pro nedostupnost informace, případně současně provedení více změn v medikaci).

Jedna z pacientek dříve užívala kromě metforminu také akarbózu. Akarbóza v dávce 100 mg denně byla nasazena při hodnotě glykovaného hemoglobinu 58 mmol/mol. Po třech měsících terapie došlo k poklesu tohoto parametru o 5 mmol/mol (ostatní medikace zůstala v této době nezměněná). Za další 3 měsíce se však kompenzace zhoršila a hodnota glykovaného hemoglobinu činila 66 mmol/mol.

V minulosti byl efekt PAD zkoušen u dalších 8 diabetiků z této skupiny. 3 pacienti (s trváním diabetu 25, 17 a 20 let), u kterých se nemoc objevila ve věku 29, 32 a 52 let, byli zpočátku (po případné úvodní přechodné inzulinoterapii) léčeni pouze PAD. 52letá pacientka s BMI 28 kg/m² byla po roce terapie PAD hospitalizována pro dekompenzaci diabetu. Byla prokázána přítomnost protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GADA), které poukazují na autoimunitní původ diabetu. Žena byla

proto převedena na inzulínoterapii. Pacientka, u níž byl diabetes diagnostikován ve 29 letech, byla nejprve léčena pouze diabetickou dietou a následně glimepiridem. Kompenzace onemocnění byla však neuspokojivá. Pacientčiny hodnoty C-peptidu byly v normě, GADA však byly pozitivní. Žena byla proto odeslána (po osmi letech od stanovení diagnózy) do ordinace MUDr. Dresslerové za účelem zahájení terapie inzulínem. Diabetička tento způsob léčby odmítala. Po dalším roce však došlo ke zhoršení stavu diabetické neuropatie a aplikace inzulínu byla nevyhnutelná. 3. pacient užíval 10 let glimepirid, dietu příliš nedodržoval a kompenzace diabetu byla na neuspokojivé úrovni. Při prvním vyšetření v poradně MUDr. Dresslerové se ukázalo, že protilátky související s DM 1. typu jsou negativní. Pacient však měl ranní hyperglykemie (dodal hodnoty 11 a 14 mmol/l), byl tedy indikován bazální inzulínový analog. Na příští kontrole bylo zjištěno, že C-peptid po jídle málo stoupá, proto byla vysazena PAD a zahájena léčba IIR.

Další diabetička byla léčena metforminem cca 3,5 roku. V době, kdy měla málo pohybu (pro koxartrózu) a stres, vzrostla hodnota HbA_{1c} na 75 mmol/mol, lačná glykemie byla 11 mmol/l a váha 89 kg. Ke stávající terapii inzulínovými analogy byl přidán metformin hydrochlorid s prodlouženým uvolňováním 500 mg v dávce 0-0-1. Po třech měsících od zahájení této terapie byly zjištěny následující výsledky: HbA_{1c} 64 mmol/mol, lačná glykemie 9,8 mmol/l, hmotnost se nezměnila. Na příští kontrole byla hodnota HbA_{1c} 69 mmol/mol, váha však klesla na 82 kg. Z důvodu udávaných nočních hypoglykemií byl v průběhu 3,5 let postupně snižován inzulínový analog glargin 100 U/ml z 30 na 20 jednotek. Následně bylo pro nízké hodnoty glykemií nutné snížit i dávku glulisinu (z původních 20-14-14 jednotek denně na 20-12-12). Metformin byl vysazen.

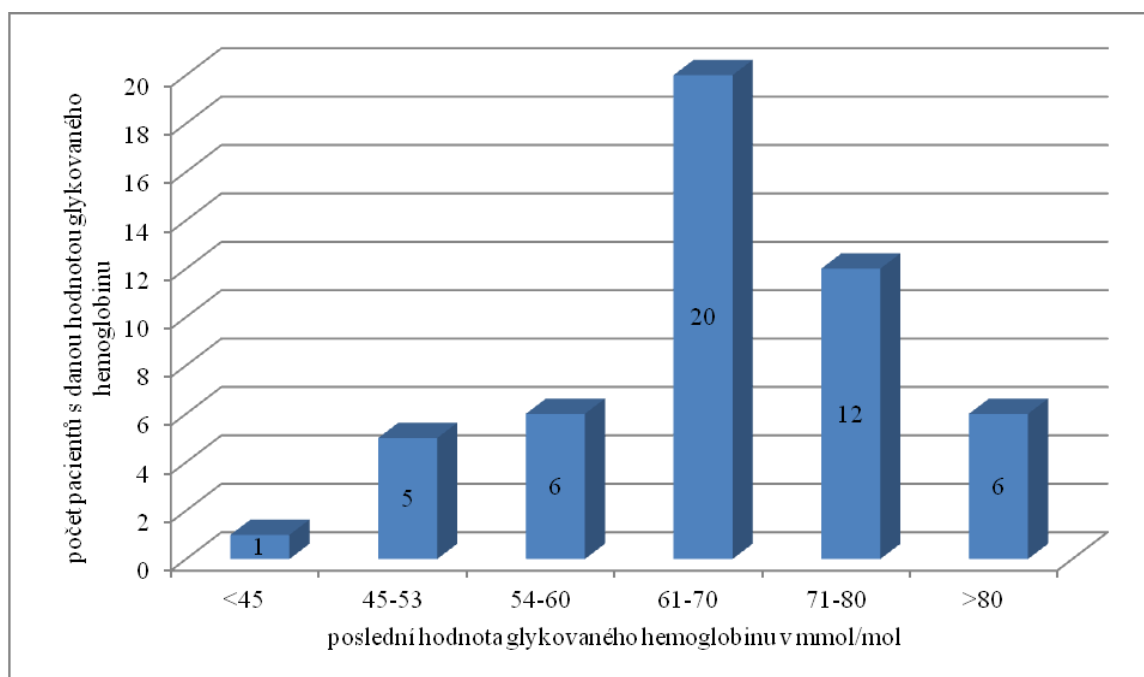
U jiné pacientky byl k IIR podáván metformin hydrochlorid 850 mg 2x denně. Když byl lék vysazen, došlo k nárůstu glykemií. HbA_{1c} za 3 měsíce vystoupal z 64 na 92 mmol/mol. Diabetička popisovala větší únavu. Tělesná hmotnost vzrostla o 1 kg. Při následném opětovném nasazení metformin hydrochloridu v dávce 850 mg denně nedošlo k poklesu HbA_{1c}. Zlepšily se však ranní glykemie. Za 3 měsíce byla navýšena dávka metformin hydrochloridu na 2x1000 mg. Kompenzace diabetu se nezměnila. V dokumentaci bylo uvedeno, že pacientka má nedostatek pohybu a je zapotřebí upravit dietu. Pro retenci dusíkatých katabolitů byl metformin vysazen. Hodnota HbA_{1c} tehdy činila 98 mmol/mol. Pacientka byla edukována, zintenzivnila selfmonitoring a za 3 měsíce dosáhla hodnoty 68 mmol/mol.

Další muž užíval metformin pouze přechodně. Při hodnotě HbA_{1c} 69 mmol/mol byla terapie inzulinovými analogy doplněna o metformin hydrochlorid 500 mg 2x1. Pacient na kontrole po 3 měsících uvedl, že si pro průjmy snížil dávku na 1x1. Glykovaný hemoglobin klesl na 53 mmol/mol, zároveň klesla i hodnota lačné glykemie. Následně diabetik vysadil metformin pro intoleranci úplně. Hodnota HbA_{1c} poté činila 57 mmol/mol a lačná glykemie opět vzrostla.

Jiná pacientka dostala metformin hydrochlorid s prodlouženým uvolňováním 500 mg 1x1 k terapii kontinuální inzulinovou infuzí (byla zkoušena i neretardovaná forma metforminu, po té žena zvracela). Hodnota glykovaného hemoglobinu klesala (ze 76 na 57 mmol/mol), nicméně lék byl nasazen v době, kdy pacientka začala usilovat o optimální kompenzaci onemocnění z důvodu plánování gravidity. Při otěhotnění již metformin neužívala. HbA_{1c} snížila až na hodnotu 39 mmol/mol.

U poslední diabetičky není k dispozici žádná informace o terapii metforminem. V anamnéze je však zaznamenána intolerance tohoto léku.

Následující graf (viz Obr. 11) zobrazuje poslední naměřené hodnoty glykovaného hemoglobinu v mmol/mol u diabetiků 1. typu.



Obr. 11 Poslední hodnota glykovaného hemoglobinu u diabetiků 1. typu

Z tohoto dlouhodobého ukazatele vyplývá, že kompenzace onemocnění u většiny pacientů není uspokojivá. Pouze 6 osob z 50 (tj. 12%) dosahuje hodnoty glykovaného hemoglobinu 53 mmol/mol nebo méně (4 z těchto pacientů používají inzulinovou pumpu, 2 si aplikují inzulinová analoga pery). Ke každému diabetikovi je však třeba přistupovat individuálně a zvážit poměr rizik a benefitů těsné kompenzace.

Ve vybraném souboru pacientů mají osoby na terapii inzulinovou pumpou průměrnou hodnotu HbA_{1c} 65 ± 12 mmol/mol, uživatelé per potom 70 ± 12 mmol/mol (68 ± 12 mmol/mol ve skupině s krátkodobě působícími inzulinovými analogy a 75 ± 5,3 mmol/mol ve skupině s krátkodobě působícími humánními inzuliny, toto srovnání však není zcela objektivní pro nízký počet probandů v kategorii s humánními inzuliny a nezohlednění koncentrace dlouhodobě působícího analoga glarginu). Při porovnání HbA_{1c} u osob používajících glargin 100 U/ml vs. 300 U/ml v kombinaci s různými prandiálními inzuliny/ analogy vycházejí v průměru nižší hodnoty ve všech skupinách léčených glarginem 100 U/ml.

Zajímavé je také srovnání kompenzace diabetu před a po nasazení inzulinové pumpy. Tato data jsou dostupná u 8 pacientů. Výsledky terapie pumpou shrnuje 8 následujících kazuistik.

U pacienta 1 byla terapie inzulinovou pumpou zahájena pro neuspokojivou kompenzaci při intenzifikovaném režimu inzulinovými analogy aplikovanými pery. Ze zdravotní dokumentace dále vyplynulo, že se u tohoto diabetika projevil dawn fenomén. Po nastavení dávek aspartu došlo ke zlepšení glykemií a glykovaný hemoglobin po měsíci léčby pumpou klesl z hodnoty 70 na 61 mmol/mol. Po třech letech terapie hodnota HbA_{1c} činí 63 mmol/mol. Během této doby pacient 1x prodělal těžkou hypoglykemií, jejíž příčinou byla sportovní aktivita bez adekvátního přísunu sacharidů. Pacient připouští chyby v dietních a režimových opatřeních.

U pacientky 2 byla inzulinová pumpa indikována z důvodu dawn fenoménu, ne zcela uspokojivé kompenzace diabetu a jako prekoncepční příprava. Vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu byla 64 mmol/mol. Na počátku terapie došlo k mírnému zhoršení kompenzace diabetu – glykovaný hemoglobin po 4měsíční léčbě dosáhl hodnoty 68 mmol/mol. U pacientky se objevily noční hyperglykemie. Byly upraveny bazální dávky analoga. Za 3 měsíce přišla pacientka těhotná. Hodnota HbA_{1c} činila 59 mmol/mol. Během těhotenství se jí podařilo snížit tuto hodnotu na 42 mmol/mol. Před druhou graviditou měla glykovaný hemoglobin na hodnotě 55 mmol/mol, během

těhotenství klesl až na 41 mmol/mol a následně opět stoupl. U této ženy se v průběhu léčby nevyskytly těžké hypoglykemie ani hyperglykemie/ ketoacidóza.

U pacienta 3 byla inzulinová pumpa nasazena pro labilní průběh DM. Po úpravě dávek analoga lispro došlo k redukci počtu hypoglykemických příhod. Pacient však není příliš compliantní, což se odráží na jeho hodnotách glykovaného hemoglobinu. Za poslední 4 měsíce (bez zásahu do terapie) glykovaný hemoglobin stoupl ze 79 na 92 mmol/mol. Během léčby inzulinovou pumpou byl muž 2x hospitalizován pro diabetickou ketoacidózu (1. vznikla při gastroenteritidě, 2. po konzumaci velkého množství alkoholu po nadměrné fyzické zátěži při neuspokojivě kompenzovaném DM).

Pacientka 4 mívala při terapii analogem glargin 100 U/ml, lispro 100 U/ml, metformin hydrochloridem 1000 mg 3x denně a akarbózou 100 mg 1x denně ranní hyperglykemie (před nasazením inzulinové pumpy dosahovala laboratorně stanovená lačná glykemie hodnoty 11 mmol/l, o čtvrt roku dříve dokonce 14 mmol/l). Krátce po zahájení léčby pumpou s analogem lispro (v terapii byl ponechán i metformin hydrochlorid v dávce 2x1000 mg) glykemie ještě stouply přibližně na hodnotu 15 mmol/l (hodnota naměřená pacientčíným glukometrem). Po úpravě dávek analoga se glykemie obvykle pohybovaly mezi 8,0 a 9,0 mmol/l. Poslední laboratorně naměřená hodnota lačné glykemie je 6,7 mmol/l. Hodnota glykovaného hemoglobinu zpočátku terapie klesala (ze 73 na 64 mmol/mol), po dvou letech léčby utvořila pík na 84 mmol/mol, za další rok a čtvrt spadla na 62 mmol/mol a s výkyvy pozvolna stoupala k 71 mmol/mol. Během terapie pumpou žena neměla těžkou hypoglykemií ani hyperglykemií, v době před zahájením inzulinoterapie prodělala ketoacidózu (17 let byla kompenzována pouze na diabetické dietě).

S labilním průběhem DM a dawn fenoménem se potýkal i pacient 5. Ráno po probuzení udával hyperglykemie až 14 mmol/l, v průběhu dne zase často řešil hypoglykemie. Po nasazení inzulinové pumpy se frekvence hypoglykemií podstatně snížila, nějakou dobu měl diabetik hyperglykemie po obědě, tyto byly vyřešeny úpravou bolusové dávky aplikované před jídlem. Poslední laboratorní hodnota glykemie nalačno činí 6,8 mmol/l. K výrazné změně hodnoty glykovaného hemoglobinu u tohoto pacienta nedošlo. Tento muž 2x v životě prodělal těžkou hypoglykemií v době, kdy aplikoval inzulinová analoga pery.

U pacientky 6 byla zahájena terapie inzulinovou pumpou pro labilní průběh DM s ranními hyper- i hypoglykemiemi, které hůře rozpoznává. Měsíc po zavedení pumpy diabetička prodělala těžkou hypoglykemií, jejíž příčinou byla režimová chyba, kdy žena

zvýšila dávku bolusu na dvojnásobek, jelikož si naměřila glykémii 17 mmol/l. Dle výsledků monitoringu „glykemií“ byly pacientce upraveny bazální dávky inzulínového analoga, vyplula však napovrch řada chyb (dieta neodpovídá diabetické, jí velice nepravidelně, neodhaduje dobře dávky bolusů), které je zapotřebí primárně odstranit. Ochota pacientky ke spolupráci je nízká, sama uvedla, že „nemá moc času na cukrovku“. Vzhledem k jejímu přístupu setrval diabetes labilní. Hodnota glykovaného hemoglobinu za dva roky vystoupala ze 47 na 67 mmol/mol.

Pacientkou 7 je žena s neuspokojivou kompenzací diabetu a kolísavými glykemiemi při léčbě inzulínovými analogy v intenzifikovaném režimu. Po nasazení inzulínové pumpy a po opakovaných edukacích glykémie sice stále kolísají, výkyvy od fyziologického rozmezí však nejsou tak markantní jako při léčbě inzulínovými pery. Otázkou zůstává, zda toto mírné zlepšení lze připsat léčbě inzulínovou pumpou či zvýšení míry pacientčiny compliance. Po pěti letech terapie glykovaný hemoglobin poklesl o 8 mmol/mol oproti počátečním 74 mmol/mol. Během této doby diabetička prodělala 1x těžkou ranní hypoglykémii, která byla reakcí na novou sportovní aktivitu. V minulosti žena zažila i diabetickou ketoacidózu, a to v době manifestace onemocnění.

U pacienta 8 byly indikací terapie inzulínovou pumpou opakované hypoglykémie. Po nastavení inzulínové pumpy došlo k významné redukci hypoglykemických epizod. Postupem času však narostly hodnoty glykovaného hemoglobinu (ze 45 mmol/mol na 65 mmol/mol). Otázka další indikace po skončení životnosti pumpy zůstává otevřená.

Dosažení výborné kompenzace diabetu limituje především riziko vzniku hypoglykemií. Téměř polovina pacientů (24 z celkových 50) alespoň jednou ve svém životě zažila těžkou hypoglykémii (vyžadující pomoc druhé osoby). U 2 diabetiků jsou v dokumentaci zaznamenány domnělé hypoglykémie (pacienti pociťovali příznaky typické pro stav hypoglykémie, glykémie naměřená glukometrem však byla v rozmezí normálních hodnot, tento stav může navodit rychlý pokles glykémie, případně přivyknutí těla na dlouhodobou hyperglykémii, což je časté u neuspokojivě kompenzovaných obézních diabetiků 2. typu, kteří mají symptomy hypoglykémie již při hodnotách glykémie 8-10 mmol/l (Pelikánová et al. 2011)). U 11 pacientů byla zachycena mírná hypoglykémie při posledních krevních odběrech nebo ji pacient zapsal do některého z glykemických profilů, jež předložil při poslední lékařské prohlídce.

Pacienti hypoglykémii nejčastěji vysvětlují nadměrnou fyzickou aktivitou, nedostatkem jídla (nebo jeho zapomenutím), případně chybným odhadem dávky

inzulinu nebo neobvyklým režimem. U 3 pacientek byly zaznamenány hypoglykemie po porodu (v 1 případě se jednalo o těžkou hypoglykémii). 1 pacientka z důvodu těžké hypoglykemie v minulosti potratila. V anamnéze další diabetičky je zaznamenána hypoglykemie po smrti rodinného příslušníka, jiná žena měla těžké hypoglykemické epizody při terapii betablokatory.

15 pacientů z 50 (tj. 30%) během svého života prodělalo minimálně jednu diabetickou ketoacidózu. Ta se objevila při manifestaci onemocnění, gastroenteritidě, poruše inzulínové pumpy, odpojení kanyly, nebo při febriliích po extrakci zubu. V dalších případech není důvod rozvoje ketoacidózy v osobní anamnéze uveden.

Kromě klasických příčin hyperglykemie (špatné odhadnutí dávky inzulínu, dietní chyba) pacienti popisují výraznější zvýšení glykemie při následujících situacích: psychický stres z různých příčin (uvedlo 16 pacientů), infekce nebo zánět (15 pacientů zaznamenalo signifikantní vzestup glykemií při respirační infekci, 2 při infekci močových cest, 7 při gastroenteritidě, 1 při „zánětu zubu“), změna režimu (např. dovolená, nástup dětí do školy, změna pracovního režimu, změna času – 5 pacientů), technický problém (odpojení, zalomení nebo podtékání kanyly, rozbité pero, špatná náplň v peru – 7 pacientů), zvracení bez specifikovaného důvodu (2 pacienti), alkohol (2 pacienti), menstruace (2 pacientky). Jednotlivci dále oznámili tyto důvody přechodných hyperglykemií: nasazení levothyroxinu, změna hormonální antikoncepce, bolest a prostorový trénink poslepu.

V obdobných situacích se u některých pacientů objevily rozkolísané glykemie. Tyto výkyvy způsobila ve 4 případech infekce nebo zánět, ve 2 případech fyzická aktivita, u 4 osob změna režimu (noční brigáda, nové zaměstnání, změna prostředí) a u 3 pacientů osobní problémy nebo aktuální psychické rozpoložení.

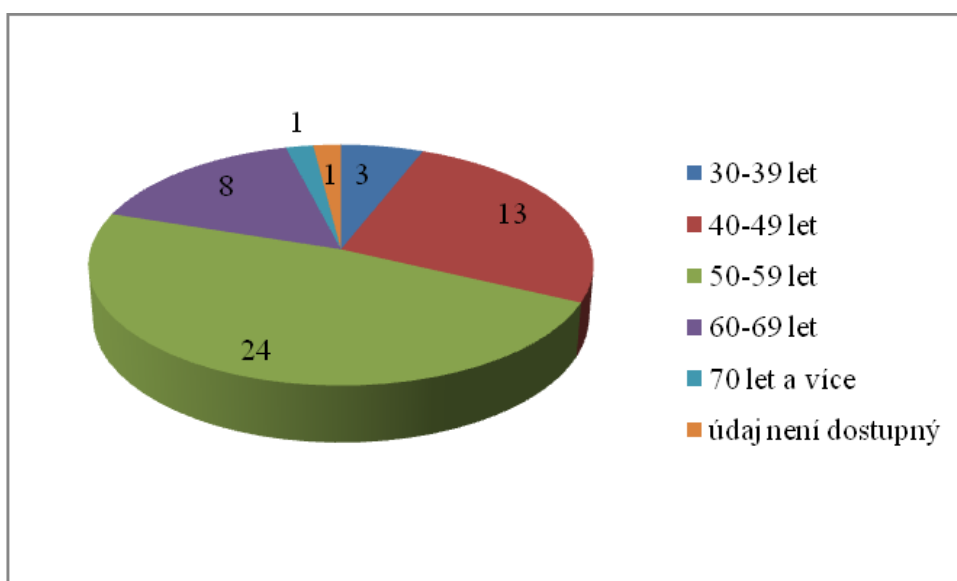
Ve zdravotních dokumentacích jsou nejčastěji zaznamenány nežádoucí účinky související s aplikací inzulínu – u 11 osob je uvedena lipodystrofie, u 2 barevné kožní změny, u dalších 2 zánět po zavedení kanyly a u 1 jizvy na bříše. Vzniku lipodystrofie lze předcházet důsledným střídáním míst vpichu (Inpharmex 2018).

Vzhledem k tomu, že u některých diabetiků 1. typu byl zkoušen efekt PAD, tak i v této skupině se objevily nežádoucí účinky související s jejich užíváním. U 4 pacientů se projevila intolerance metforminu (1x průjem, 1x dyspeptické potíže, 1x zvracení po neretardované formě, v 1 případě není upřesněno) a u 1 blíže nespecifikovaná intolerance akarbózy.

6. 1. 2. Diabetici 2. typu

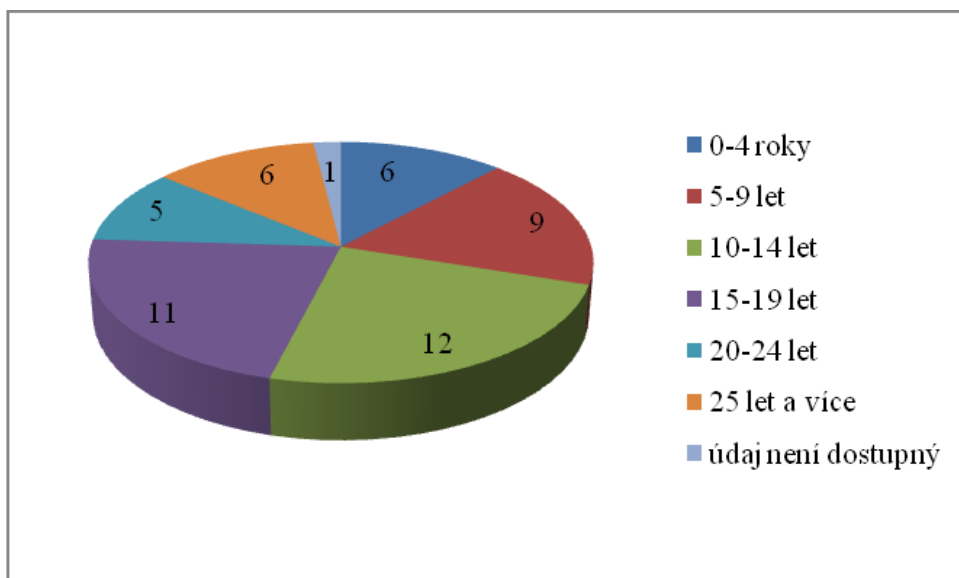
Do této skupiny bylo začleněno 50 zdravotních dokumentací diabetiků 2. typu – 26 mužů a 24 žen.

Průměrný věk při stanovení diagnózy diabetu (bez ohledu na pohlaví) byl $53 \pm 8,3$ let, medián 54 let. Nejčastěji se pacienti o nemoci dozvěděli ve svých 50-59 letech (24 případů). Ve 13 případech byl DM zjištěn ve 40-49 letech pacienta, následovaných 8 případy určení diagnózy v 60-69 letech. Ve skupině 50 diabetiků byl nejnižší věk zachycení diabetu 2. typu 30 let. U 1 pacienta není tento údaj dostupný. Viz Obr. 12.



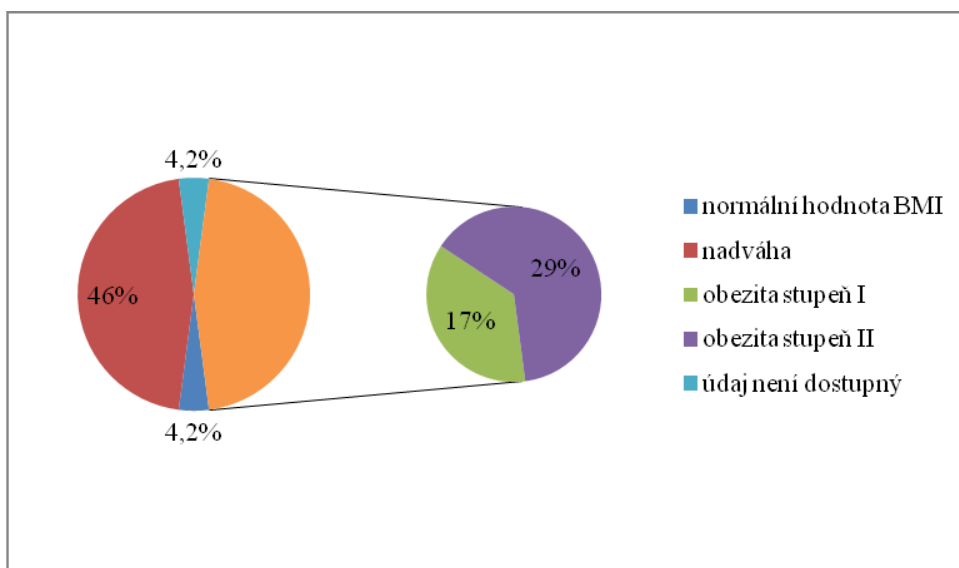
Obr. 12 Věk při stanovení diagnózy u diabetiků 2. typu

Průměrná doba trvání nemoci u tohoto vzorku pacientů činí $14 \pm 6,4$ roku, medián 14 let. Většinou se jedná o pacienty, kteří trpí diabetem 10-14 let (12 osob) nebo 15-19 let (11 osob). 9 diabetiků ví o své nemoci 5-9 let. Vzácní však nejsou ani pacienti, kteří s diabetem žijí již 25 let a více (6 případů). U 1 pacienta není údaj dostupný. Viz Obr. 13.

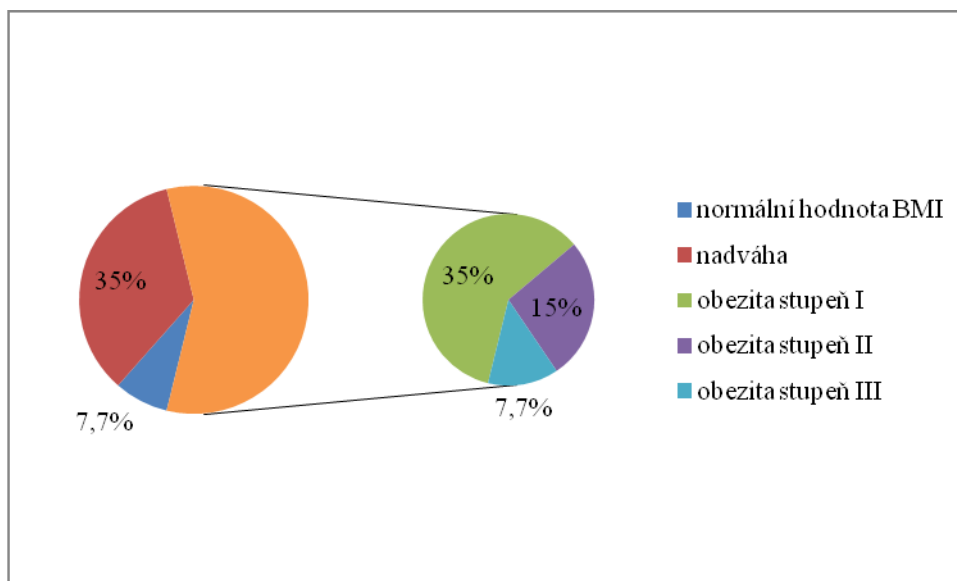


Obr. 13 Doba trvání diabetu 2. typu u jednotlivých pacientů

Téměř 46% žen a 58% mužů je obézních. Dalších přibližně 46% žen a 35% mužů má nadváhu. BMI dvou mužů dosahuje hodnot, odpovídajícím kategorii obezita III. stupně. U jedné ženy není hodnota BMI známá. Viz Obr. 14 a Obr. 15.



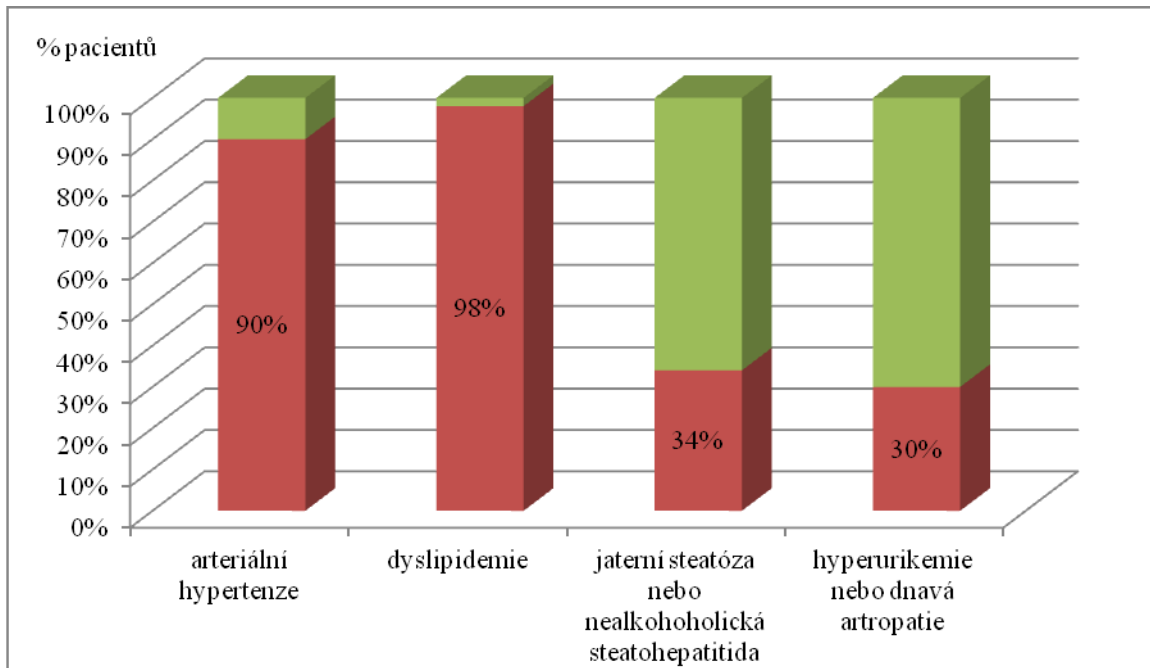
Obr. 14 Body mass index žen s diabetem 2. typu



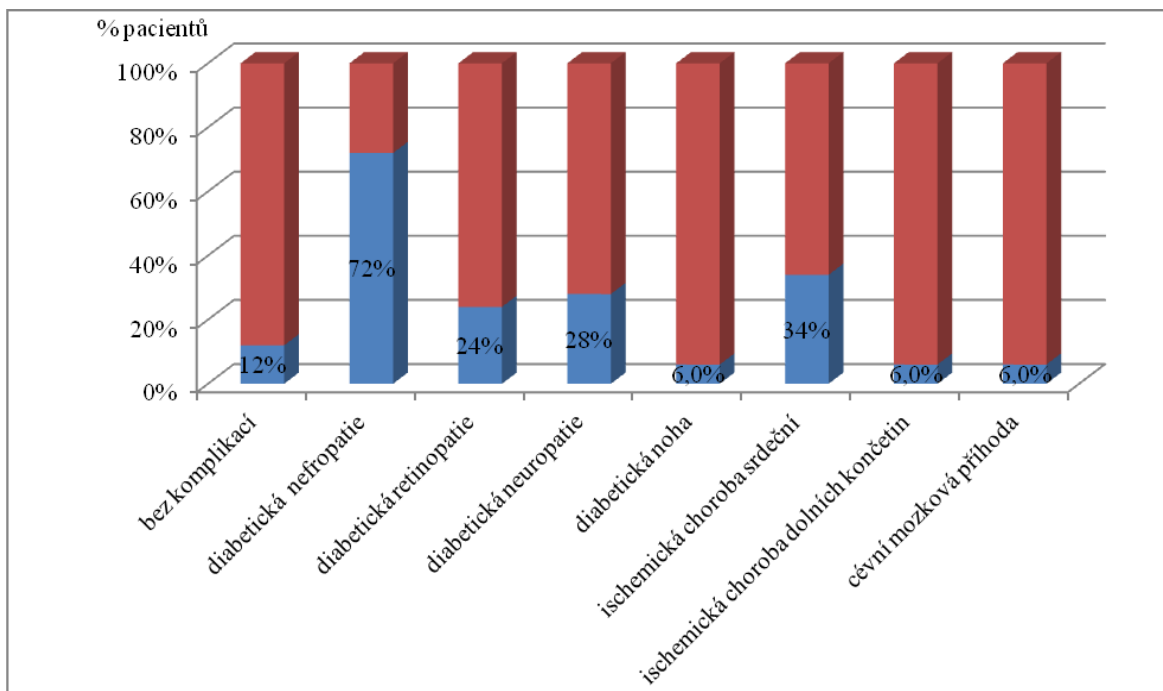
Obr. 15 Body mass index mužů s diabetem 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je často spojený s výskytem dalších onemocnění. Jak je patrné z grafu (viz Obr. 16), 90% pacientů má zároveň diagnostikovanou arteriální hypertenzi, 98% dyslipidemii, 34% jaterní steatózu nebo nealkoholickou steatohepatitidu a 30% hyperurikemii nebo dnovou artropatii. 12% pacientů je substituováno levothyroxinem pro hypofunkci štítné žlázy, u 1 pacientky byla nalezena struma, která však nevyžaduje medikamentózní léčbu. Následující graf (viz Obr. 17) zobrazuje přítomnost mikrovaskulárních a makrovaskulárních diabetických komplikací. U 72% pacientů je již manifestována diabetická nefropatie. Stav ledvin 3 pacientů vyžaduje návštěvy nefrologické poradny, 1 pacient je dialyzován. 2. nejčastější mikrovaskulární komplikací je diabetická neuropatie, která se prokazatelně objevuje u 28% pacientů. Diabetická retinopatie byla zjištěna u 24% pacientů. 6,0% pacientů se potýká se syndromem diabetické nohy. 1 pacient podstoupil transmetatarsální amputaci na pravé dolní končetině a amputaci 1. a 2. prstce levé nohy. 34% diabetiků 2. typu se léčí pro ICHS, 6,0% pro ICHDK a 6,0% prodělalo CMP. Doposud nebyly zjištěny mikrovaskulární ani makrovaskulární komplikace u 12% pacientů (v Obr. 17 označeni jako „bez komplikací“). Jedná se převážně o osoby s krátkým trváním diabetu (3 pacienti ze skupiny 0-4 roky trvání diabetu, 2 pacienti 5-9 let trvání a u 1 pacienta není tento údaj dostupný, v průměru tedy $4,4 \pm 3,1$ let). Ve zdravotních dokumentacích 9 pacientů jsou zaznamenány recidivující urogenitální infekce, 6 pacientů muselo opakovaně užívat antibiotika pro respirační infekce,

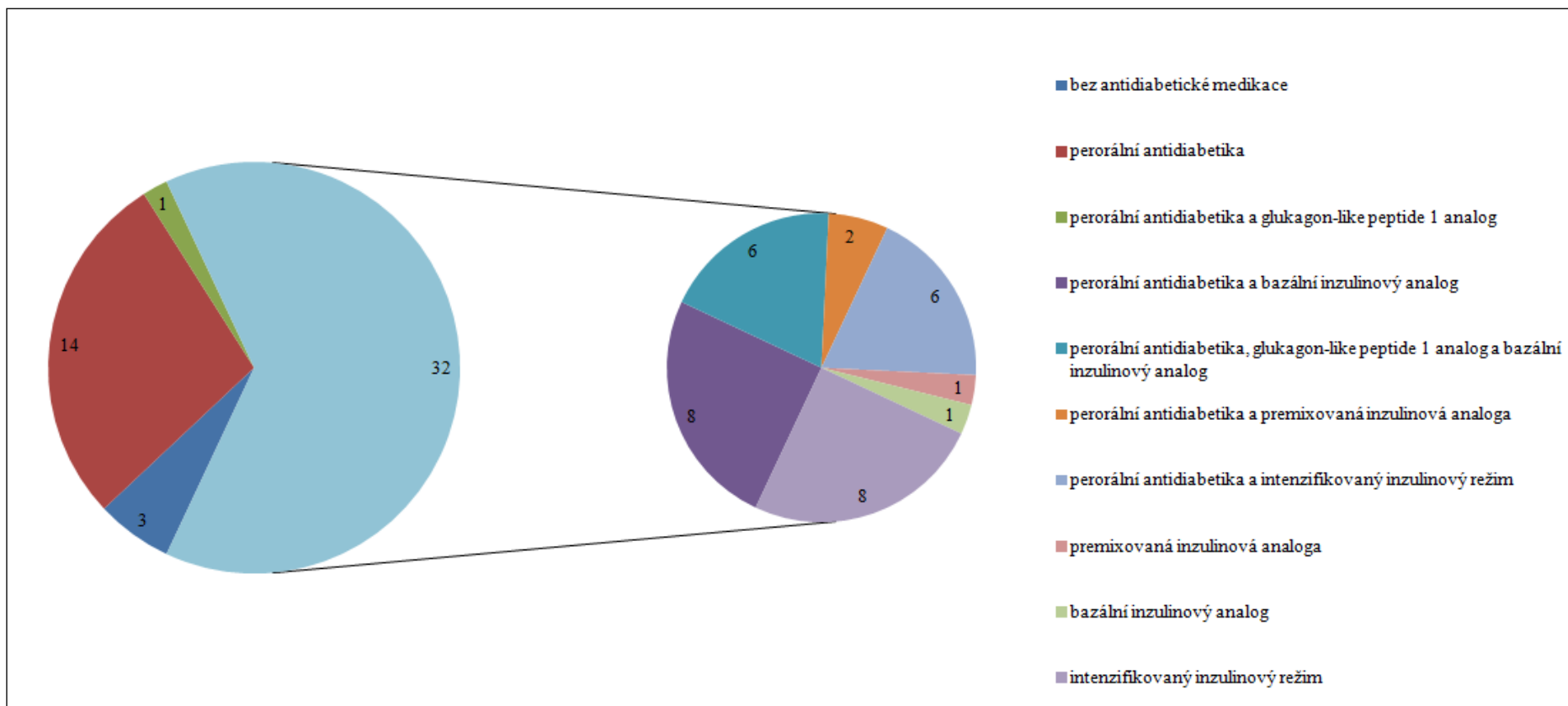
u 6 pacientů se vyskytla mykóza kůže nebo nehtů dolních končetin a u 2 pacientů erysipel.



Obr. 16 Komorbidity diabetiků 2. typu



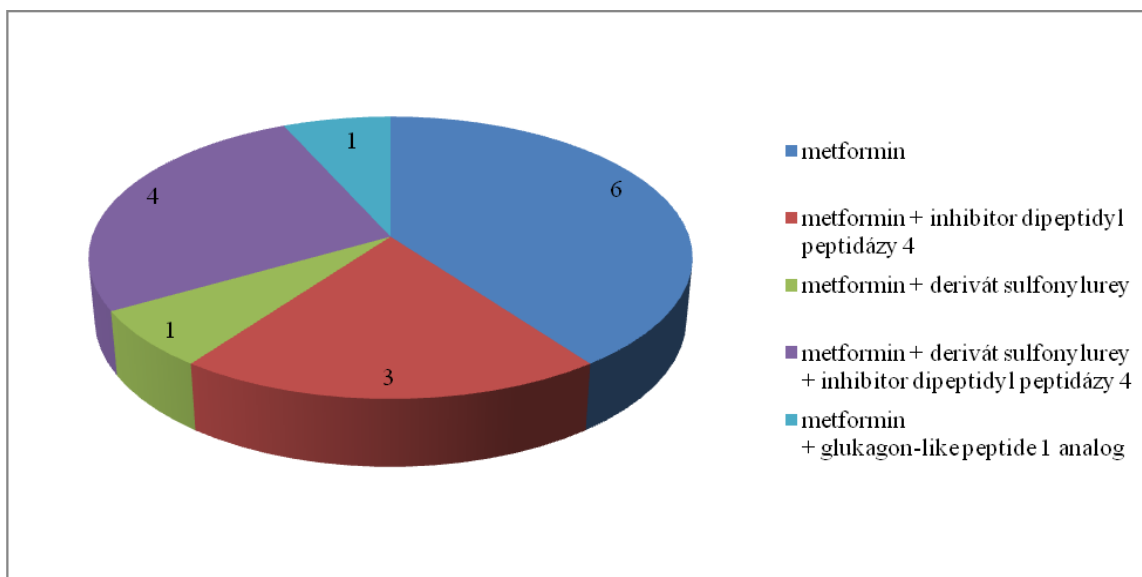
Obr. 17 Výskyt mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu



Obr. 18 Způsob léčby diabetu 2. typu jednotlivých pacientů

Graf (viz Obr. 18) obecně znázorňuje způsob léčby diabetu 2. typu jednotlivých pacientů. 3 pacienti jsou kompenzováni pouze na diabetické dietě a režimových opatřeních. Ve 2 případech se jedná o polymorbidní osoby ve věku 73 a 77 let, které netolerují ani nízké dávky metforminu s prodlouženým uvolňováním. U 3. pacienta byl metformin vysazen pro polypragmazií, vysoký věk (v té době 79 let) a mírnou elevaci kreatininu. Glykovaný hemoglobin těchto pacientů dosahuje hodnot 50 mmol/mol, 47 mmol/mol a 46 mmol/mol. Poslední hodnoty lačných glykemií činí 7,5 mmol/l, 7,8 mmol/l a 6,8 mmol/l. Jejich kompenzace diabetu je tedy na přijatelné úrovni. Pro zajímavost uvádím hodnoty glykovaného hemoglobinu 3. pacienta v průběhu terapie metformin hydrochloridem 2x500 mg – 42 až 47 mmol/mol, krátce po vysazení metforminu – 53 mmol/mol a při poslední kontrole (po pěti a půl letech od ukončení terapie) – 46 mmol/mol.

14 pacientů je léčeno „pouze“ perorálními antidiabetiky. Základ léčby u těchto osob tvoří diabetická dieta, režimová opatření a metformin. 6 diabetiků užívá metformin v monoterapii, 4 mají dvojkombinaci PAD (metformin + inhibitor DPP-4 nebo metformin + DSU) a 4 trojkombinaci PAD (metformin + DSU + inhibitor DPP-4) (viz Obr. 19). Do tohoto grafu byl zahrnut i případ pacientky, která se léčí kombinací PAD (metformin) s GLP-1 analogem (liraglutid).



Obr. 19 Diabetici 2. typu užívající perorální antidiabetika nebo kombinaci perorálního antidiabetika a glukagon-like peptide 1 analoga

Pacienti užívající metformin v monoterapii jsou zpravidla osoby s kratším trváním diabetu (2 osoby s 0-4letou, 3 osoby s 5-9letou a 1 osoba s 10-14letou délkou onemocnění). Jejich glykovaný hemoglobin se pohybuje v hodnotách od 41 do 57 mmol/mol (není zahrnuta hodnota HbA_{1c} diabetika, který je léčen teprve čtvrt roku a HbA_{1c} nebyl při poslední kontrole stanoven). Jedná se o pacienty bez zjištěných mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, případně osoby s diabetickou nefropatií ve stadiu manifestní proteinurie.

Léčba metforminem teoreticky přináší zlepšení kompenzace DM kvantifikované poklesem HbA_{1c} o cca 10-20 mmol/mol (viz podkapitola 3. 3. 1.). Prakticky jsem sledovala velmi individuální výsledky léčby. Jako příklad uvádím 2 následující kazuistiky.

Žena (73 let), 8 let trvající DM, byla zpočátku léčena diabetickou dietou. Před 3 lety byla zahájena léčba metformin hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním 500 mg v dávce 1x1. Hodnota glykovaného hemoglobinu činila 48 mmol/mol, hodnota lačné glykemie 8,1 mmol/l. Pacientka vážila 71 kg. Po půl roce terapie došlo k poklesu HbA_{1c} o 3 mmol/mol, lačná glykemie se snížila na 6,5 mmol/l a tělesná hmotnost byla 69 kg. Za dalšího půl roku byly uvedené parametry prakticky na úrovni výchozích hodnot (HbA_{1c} 47 mmol/mol, lačná glykemie 8,1 mmol/l a váha 71 kg). Aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu je 50 mmol/mol.

Žena (65 let), 8 let trvající DM (v dokumentaci je zaznamenána glykosurie v obou těhotenstvích). Do diabetologické poradny byla odeslána pro dekompenzaci diabetu. V době, kdy věděla o DM cca půl roku, jí byla naměřena hodnota glykovaného hemoglobinu 90 mmol/mol, lačná glykemie 10 mmol/l a vážila 92 kg (maximální hmotnosti dosáhla před 2 lety – 102 kg). Pacientka přišla s nově nasazeným metformin hydrochloridem v dávce 2x850 mg. Po půl roce terapie glykovaný hemoglobin klesl na 40 mmol/mol, lačná glykemie byla 5,2 mmol/l. Pacientka cíleně zredukovala 8 kg. Po necelých osmi letech terapie je diabetes ukázkově kompenzován – HbA_{1c} 41 mmol/mol, lačná glykemie 4,2 mmol/l a hmotnost 82 kg.

U jednoho pacienta, který je sledován teprve čtvrt roku, je dostupná hodnota HbA_{1c} 72 mmol/mol po měsíční léčbě metformin hydrochloridem v denní dávce 2x500 mg. Muž lék toleruje, dávka byla tedy navýšena na 2x1000 mg denně. Maximální denní dávka metformin hydrochloridu činí 3000 mg (2000 mg v případě lékové formy s prodlouženým uvolňováním) (Inpharmex 2018). Podávání dávek

vyšších než 2 g denně se však nedoporučuje (vyšší dávky neposkytují lepší výsledky a zároveň narůstá riziko nežádoucích účinků) (Svačina 2016b).

Dávkou 2x1000 mg metformin hydrochloridu denně je léčena i diabetička s hodnotou BMI 34 kg/m² a HbA_{1c} 44 mmol/mol. Ženě byla nabídnuta léčba GLP-1 analogem. Pacientka však tuto terapii v základní úhradě odmítla.

Dvojkombinací PAD jsou léčeni 4 pacienti s 10-16letým trváním DM. Všichni užívají metformin v maximální doporučené dávce (2 lidé berou 2x1000 mg metformin hydrochloridu, muž s intolerancí vyšších dávek užívá – 2x500 mg a žena navštěvující nefrologickou poradnu má 2x500 mg). Druhé antidiabetikum bylo nasazeno ve dvou případech po roce, ve zbylých dvou po 3 a 4 letech od zahájení monoterapie metforminem.

U jedné ženy došlo během léčby DPP-4 inhibitory k projevům, které by mohly signalizovat akutní pankreatitidu. Sitagliptin byl proto nahrazen glimepiridem. Po půlroce terapie sitagliptinem v dávce 100 mg denně klesl HbA_{1c} z 58 na 54 mmol/mol. Při nasazení glimepiridu 1 mg 1x1 měla žena HbA_{1c} 58 mmol/mol, po 6měsíční terapii nedošlo k ovlivnění tohoto parametru. Při HbA_{1c} 63 mmol/mol byla dávka navýšena na 2 mg denně. Za dalších 6 měsíců činila hodnota HbA_{1c} 54 mmol/mol. Aktuálně má pacientka HbA_{1c} 65 mmol/mol, vysoké lačné glykemie 11 mmol/l při udávaných nočních glykemiích 5,0 a 6,9 mmol/l. Na základě těchto výsledků přichází v úvahu léčba bazálním inzulinovým analogem s vysazením glimepiridu.

U jiné pacientky byla k terapii metforminem z důvodu vyšších glykemií po snídani přidána akarbóza 50 mg 1x1. Postprandiální hyperglykemie byly dobře zkorigovány (v původním glykemickém profilu pacientka uvedla hodnotu 12 mmol/l po jídle, po změně terapie hodnota činila 5,8 mmol/l). Diabetička však netolerovala větší počet denních dávek akarbózy a glykovaný hemoglobin po dvou a půl letech terapie vystoupal z 36 mmol/mol až na 55 mmol/mol. Akarbóza byla nahrazena linagliptinem 5 mg 1x1. Tento za půl roku podávání snížil hodnotu HbA_{1c} na 42 mmol/mol. Cca po roce byla pacientka převedena na léčbu fixní kombinací metforminu + vildagliptinu 1000 mg/50 mg v dávce 1-0-1. Hodnota glykovaného hemoglobinu zůstala téměř nezměněná (48 mmol/mol oproti 46 mmol/mol při terapii linagliptinem). Při poslední kontrole měla pacientka HbA_{1c} 58 mmol/mol.

U muže, který netoleroval vyšší dávky metforminu, byla terapie zesílena o saxagliptin 5 mg 1x1. Glykovaný hemoglobin klesl za 4 měsíce terapie z 55

na 52 mmol/mol. Z důvodu nízké ejekční frakce byl muž převeden na terapii sitagliptinem 100 mg 1x1 (viz studie SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction), podkapitola 7. 1.). Kompenzace po této změně zůstala v podstatě stejná. HbA_{1c} je nyní na hodnotě 50 mmol/mol.

Pacientka navštěvující nefrologickou poradnu užívala k metforminu nejprve repaglinid, následně sitagliptin, vildagliptin a nyní užívá linagliptin. V průběhu času však byla upravována i dávka metforminu, proto nelze dobře porovnat efektivitu jednotlivých léčiv. Poslední hodnota glykovaného hemoglobinu činí 53 mmol/mol.

4 pacientům, kterým byl diabetes diagnostikován před 14-22 lety, je předepisována trojkombinace PAD. U tří z nich je známá doba trvání léčby pomocí monoterapie – půl roku, rok a půl, dva a půl roku. Následně bylo do kombinace přidáno druhé PAD. Po uplynutí dalších 4/ 5,5/ 2 let se přistoupilo k trojkombinaci. V současnosti tito pacienti užívají metformin, glimepirid a inhibitor DPP-4 (sitagliptin nebo vildagliptin).

Žena (66 let) léčená metformin hydrochloridem 2x1000 mg a sitagliptinem 1x100 mg byla převedena na kombinaci metformin hydrochloridu a vildagliptinu 50 mg 2x1. Touto změnou prakticky nebyla ovlivněna kompenzace diabetu (hodnota HbA_{1c} před změnou činila 60 mmol/mol, po změně 62 mmol/mol, vyšší hodnota je připisována spíše nedodržování režimových opatření). Medikace byla ponechána. Na příští kontrole (za 2 měsíce) měla pacientka HbA_{1c} 55 mmol/mol. V průběhu dalších dvou let se glykovaný hemoglobin postupně vyšplhal na 65 mmol/mol. GLP-1 analog pacientka odmítla pro subkutánní způsob aplikace. Byla zahájena léčba glimepiridem 1 mg 1x1. Glykovaný hemoglobin klesl na 59 mmol/mol za tři měsíce. Dávka glimepiridu byla postupně navyšována až ke 3 mg 1x1 (současný stav). Při pravidelném režimu má tato pacientka velmi dobré výsledky – glykemie se pohybují kolem cílových hodnot a hodnota glykovaného hemoglobinu je rovněž uspokojivá. Stačí však mírné vybočení z režimu a objeví se hyperglykemie. Během poslední kontroly byla naměřena hodnota glykovaného hemoglobinu 67 mmol/mol.

Muži (75 let) na terapii metformin hydrochloridem 2x1000 mg a glimepiridem 4 mg denně byl při hodnotě HbA_{1c} 59 mmol/mol přidán k medikaci sitagliptin 100 mg 1x1. HbA_{1c} klesl na 52 mmol/mol. Přípravky obsahující metformin hydrochlorid a sitagliptin byly nahrazeny fixní kombinací těchto dvou složek ve stejné denní dávce. Při užívání fixní kombinace si pacient stěžoval na dyspeptické potíže.

Vrátil se proto k původní léčbě oddělenými tabletami, kterou toleroval. Kompenzace diabetu se od té doby (cca 4 roky) drží na přibližně stejné úrovni.

U dalšího diabetika (80 let) došlo po přidání sitagliptinu 100 mg 1x1 k metformin hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním 1000 mg denně (vyšší dávku pacient netoleruje – má průjem) a glimepiridu 3 mg k poklesu hodnoty glykovaného hemoglobinu o 12 mmol/mol (na 54 mmol/mol). Následně se HbA_{1c} pohyboval mezi 52 a 64 mmol/mol v závislosti na dodržování dietních a režimových opatření (hodnota 52 mmol/mol byla naměřena po pobytu v lázních, kde pacient zpřísnil dietu a zažil mírné hypoglykemie).

Poslední pacientka (73 let) byla postupně léčena několika druhy antidiabetik. Nasazením sitagliptinu 100 mg 1x1 k metformin hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním 1000 mg 1x1 a glimepiridu 3 mg 1x1 poklesl za 3 měsíce glykovaný hemoglobin z 60 na 54 mmol/mol. Jeho hodnota dále klesala až ke 40 mmol/mol, kdy byla pro těsné glykemie snížena dávka glimepiridu na polovinu. V současné době žena užívá 1 mg glimepiridu denně a má glykovaný hemoglobin na hodnotě 47 mmol/mol, předkládané glykemie v profilech jsou rovněž uspokojivé.

Jedinou pacientkou, která je léčena kombinací PAD a GLP-1 analoga (bez inzulínu/ inzulínového analoga), je 61letá diabetička, která se svou diagnózu dozvěděla před 4 lety během preventivní prohlídky. Vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu byla 79 mmol/mol. Při první návštěvě této ordinace měla pacientka na terapii metformin hydrochloridem v dávce 850 mg 2x denně HbA_{1c} 62 mmol/mol. Dávka metformin hydrochloridu byla zvýšena na 2x1000 mg denně a byl nasazen sitagliptin 100 mg 1x1. Za měsíc činila hodnota HbA_{1c} 56 mmol/mol. HbA_{1c} klesl až na 54 mmol/mol. V době, kdy pacientka zažívala stresy a nemohla se příliš pohybovat (z důvodu patní ostruhy), glykovaný hemoglobin vzrostl na 66 mmol/mol. Byla zahájena terapie liraglutidem 0,6 mg 1x denně (s vysazením sitagliptinu). Hodnota BMI pacientky činí téměř 40 kg/m², splňuje tedy podmínky pro zvýšenou úhradu. Výsledky terapie metforminem a liraglutidem však, bohužel, nejsou k dispozici. Při léčbě metforminem a sitagliptinem se ženě podařilo zhubnout ze 110 na 104 kg. Liraglutid by teoreticky měl podpořit další redukci hmotnosti.

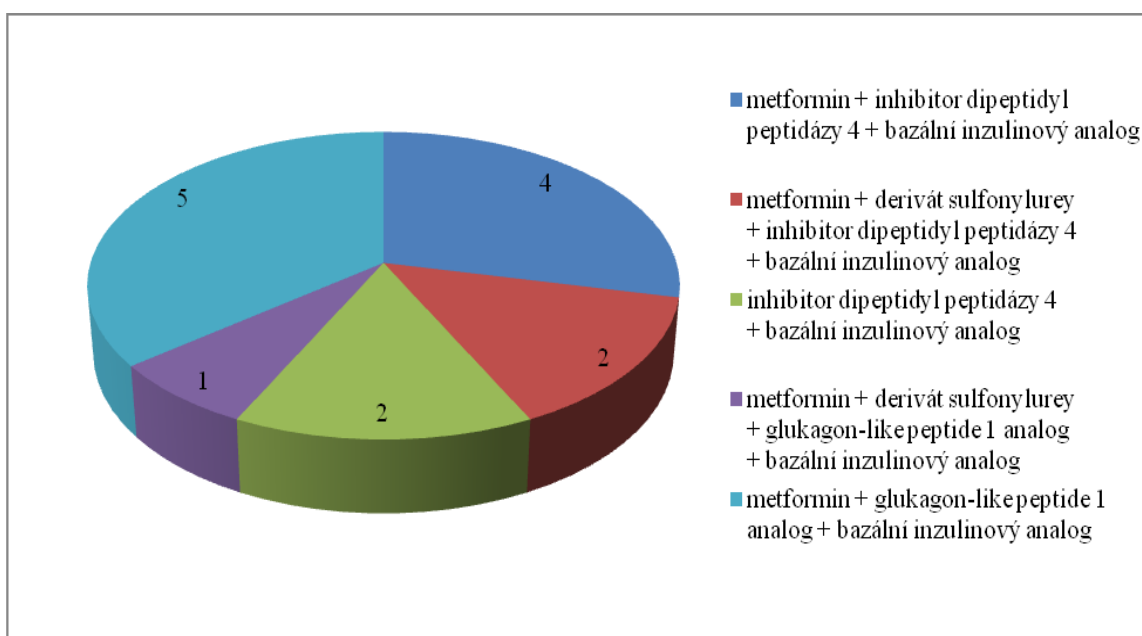
Terapii GLP-1 analogy jsem sledovala i u ostatních pacientů. U někoho léčba fungovala přímo ukázkově, došlo k poklesu váhy i ke zlepšení kompenzace, u jiného se zlepšil pouze jeden ze dvou parametrů nebo byl efekt přechodný, u dalšího nebyly dosaženy očekávané cíle a léčba GLP-1 analogy byla ukončena.

Např. obéznímu pacientovi (140 kg) byl po dvou letech od zjištění diagnózy diabetu ke stávající terapii metformin hydrochloridem v dávce 2x500 mg nasazen liraglutid. GLP-1 analog byl postupně titrován až k maximální doporučené dávce – 1,8 mg denně. V průběhu čtvrt roku pacient zhubnul 5 kg a hodnota glykovaného hemoglobinu klesla ze 45 na 40 mmol/mol. Muž však následně přípravek pro vysoký doplatek vysadil. Tělesná hmotnost se za 1 měsíc vyšplhala na 147 kg a HbA_{1c} na 44 mmol/mol. Na zkoušku byl nasazen exenatid 2x denně 5µg. K redukci hmotnosti nedošlo. Terapie exenatidem byla ukončena. V průběhu let byl diabetik léčen dalšími GLP-1 analogy – lixisenatidem (bez efektu na tělesnou hmotnost), opět liraglutidem (zhubnul v průběhu hospitalizace na gerontometabolické klinice 6 kg za týden). Aktuálně užívá metformin a aplikuje si glargin 300 U/ml a exenatid s prodlouženým uvolňováním. Hmotnost se po zahájení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním nezměnila, HbA_{1c} dokonce vzrostl.

Dalším příkladem může být diabetik léčený metformin hydrochloridem 2x1000 mg a glimepiridem 1x4 mg. Glimepirid byl nahrazen liraglutidem 0,6 a následně 1,2 mg denně. Pacientova hmotnost zůstala stejná (109 kg), došlo však k redukci glykovaného hemoglobinu (ze 73 na 65 mmol/mol za 3 měsíce). Časem byl do terapie navrácen glimepirid a nasazen bazální inzulinový analog. Po necelých 4 letech byl liraglutid z důvodu možného podráždění pankreatu vysazen. V té době muž vážil 105 kg a měl HbA_{1c} 67 mmol/mol.

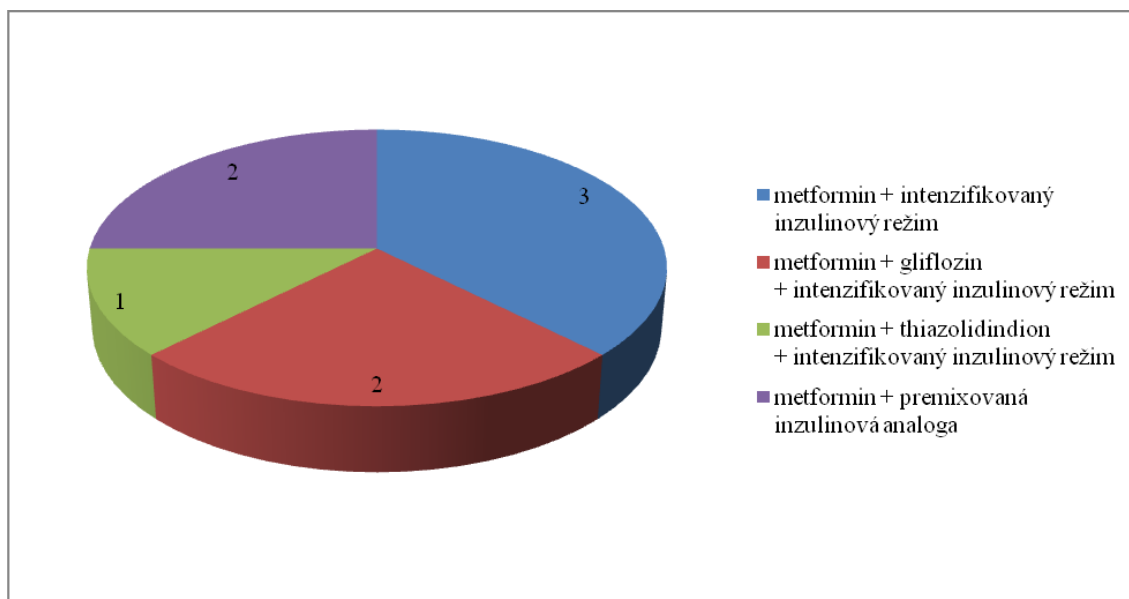
U jiného pacienta byl liraglutid v dávce 0,6 a následně 1,2 mg denně přidán k terapii metformin hydrochloridem 2x1000 mg a glimepiridem 1x3 mg. Z výchozí hodnoty 66 mmol/mol klesl HbA_{1c} za 3 měsíce na 59 mmol/mol. Zároveň došlo k poklesu hmotnosti o 3 kg (na 123 kg). Medikace byla ponechána beze změny. Na další kontrole byla naměřena hodnota HbA_{1c} 76 mmol/mol. Léčba GLP-1 analogem byla ukončena. Pacient uvedl, že neví, proč se kompenzace zhoršila. Byl upozorněn na důležitost dodržování dietních a režimových opatření.

Zdravotní stav 32 pacientů již vyžaduje aplikaci inzulínu. 8 diabetiků užívá PAD a k nim si aplikuje v jedné (7 případů) nebo ve dvou (1 případ – vysoký počet jednotek, přetrvávající ranní hyperglykemie) denních dávkách bazální inzulínový analog. 6 pacientů má do kombinace k PAD a bazálnímu inzulínovému analogu v jedné denní dávce přidáný ještě GLP-1 analog. Jednotlivé kombinace použitých antidiabetik v těchto skupinách obecně znázorňuje níže uvedený diagram (viz Obr. 20). Z grafu lze vyčíst, že všichni pacienti (kromě dvou osob s intolerancí) užívají kombinaci metforminu a bazálního inzulínového analoga. Tato léčiva jsou dále doplněna ve 4 případech inhibítorem DPP-4, ve 2 případech DSU a inhibítorem DPP-4, v 1 případě DSU a GLP-1 analogem a v 5 případech GLP-1 analogem. Osoby netolerující metformin užívají inhibitor DPP-4 a aplikují si bazální inzulínový analog.



Obr. 20 Pacienti léčení kombinací perorálních/ho antidiabetik/a s bazálním inzulínovým analogem nebo kombinací perorálních/ho antidiabetik/a, bazálního inzulínového analoga a glukagon-like peptide 1 analoga

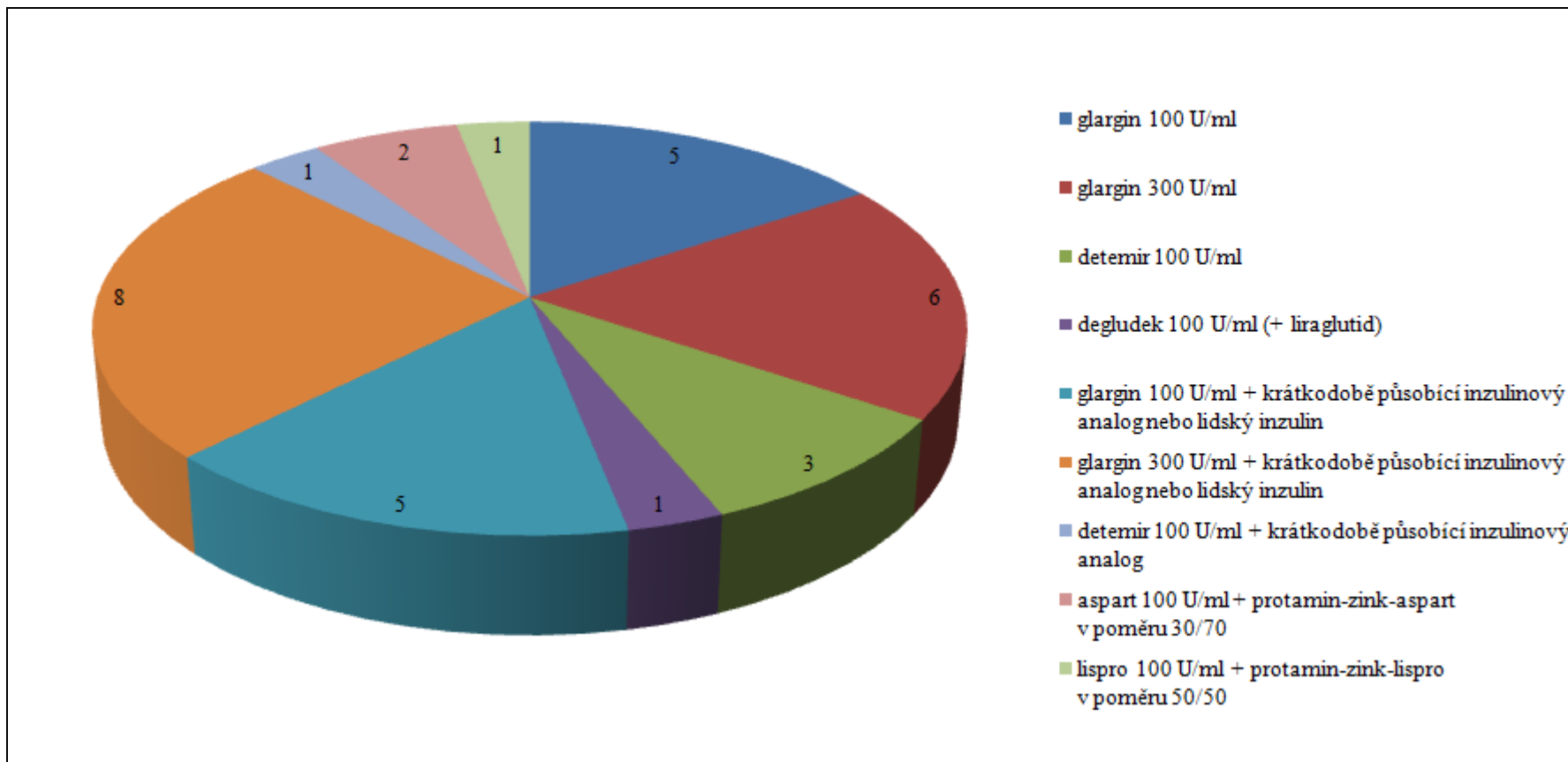
Perorální antidiabetika lze samozřejmě přidávat i k dalším inzulínovým režimům. Z Obr. 21 vyplývá, že kombinace PAD a premixovaného inzulínového analoga byla zvolena u 2 pacientů, 6 diabetiků je léčeno PAD a IIR. I v těchto případech zaujímá místo nejčastěji užívaného PAD metformin. Bere jej všech 8 pacientů z těchto podskupin (viz Obr. 21). 2 pacientům je kromě metforminu a „inzulinů“ předepisován ještě gliflozin a 1 pacientovi thiazolidindion.



Obr. 21 Osoby léčené kombinací perorálních/ho antidiabetik/a s intenzifikovaným inzulínovým režimem nebo premixovaným inzulínovým analogem

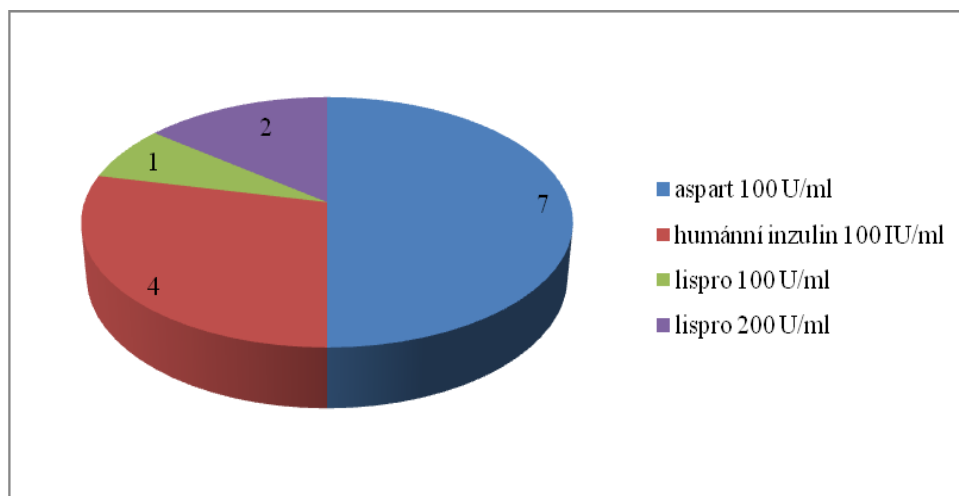
10 diabetiků si aplikuje „samotný“ inzulín + inzulínový analog nebo inzulínová analoga (8 pacientů je na IIR, 1 na bazálním inzulínovém analogu a 1 na premixovaném analogu).

Z dlouhodobě působících inzulínových analog má nejvyšší četnost zastoupení v terapii diabetu 2. typu glargin. Z 32 pacientů léčených inzulínem si tento analog v koncentraci 100 U/ml aplikuje 10 osob, v koncentraci 300 U/ml dokonce 14 osob. Léčba 4 diabetiků je založena na aplikaci detemiru 100 U/ml. 1 pacientka používá degludek 100 U/ml v kombinaci s liraglutidem. 3 pacienti jsou léčeni premixovanými inzulínovými analogy (dvěma je předepisován aspart 100 U/ml + protamin-zink-aspart v poměru 30/70 ve 2 denních dávkách a jednomu lispro 100 U/ml + protamin-zink-lispro v poměru 50/50 ve 3 denních dávkách). Viz Obr. 22.



Obr. 22 Zastoupení bazálních inzulínových analog u diabetiků 2. typu

Jako prandiální inzulín je nejčastěji používán analog aspart 100 U/ml (7 diabetiků), 4 pacienti si aplikují humánní inzulín 100 IU/ml, 2 analog lispro o koncentraci 200 U/ml a 1 lispro o koncentraci 100 U/ml. Viz Obr. 23.



Obr. 23 Zastoupení prandiálních inzulínů/ inzulínových analogů u diabetiků 2. typu

Krátkodobě působící inzulín/ inzulínový analog pacienti používají téměř ve všech případech 3x denně, výjimku tvoří jeden muž, který má rozdělenou ranní bolusovou dávku z důvodu ranní hyperglykemie. Tento diabetik pozdě vstává, noční glykemie se pohybují v požadovaném rozmezí, ráno však mívá hyperglykemie. Tyto se podařilo zkorigovat přidáním malé dávky inzulínového analogu (bez jídla) v sedm hodin ráno.

7 diabetiků 2. typu na IIR samostatně upravuje dávkování inzulínu, zbylých 7 diabetiků tak nečiní. 2 pacienti (z 15) léčení bazálním inzulínem titrují dávku večer aplikovaného dlouhodobě působícího analogu dle ranních glykemií. Osoby na premixovaných inzulínových analogách sami dávkování neupravují.

Pro větší přehlednost jsem shrnula vybrané údaje o pacientech léčených inzulínem/ inzulínovým/i analogem/y do následujících tabulek (viz Tab. 2, 3, 4, 5, 6 a 7). V tabulkách jsou konkrétně vyjmenovány používané kombinace léčivých látek (inzulínů/ inzulínových analog, PAD, GLP-1 analog), počty aplikovaných jednotek inzulínu za den, dále přepočítané denní dávky inzulínu na kg tělesné hmotnosti, poslední hodnoty glykovaného hemoglobinu a délka trvání onemocnění. U 2 osob byl nově nasazen bazální inzulínový analog, další žena přešla na léčbu kombinací degludeku a liraglutidu z terapie glarginem 100 U/ml a DPP-4 inhibitorem. Tyto

případy jsou v tabulkách označeny hvězdičkami. Hodnoty glykovaného hemoglobinu u těchto jedinců odrážejí výsledky předcházející terapie, nikoli stav po změně. Dávky inzulínových analog u těchto osob pravděpodobně bude třeba vytitrovat a budou spíše navyšovány. Jejich počty aplikovaných jednotek, jednotek na kg tělesné hmotnosti a hodnoty glykovaného hemoglobinu proto nebyly zahrnuty do průměrů daných podskupin.

Tab. 2 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených kombinací perorálních/ho antidiabetik/a a bazálního inzulínového analoga

typ terapie	inzulínový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetikum/a	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
perorální antidiabetikum/a a bazální inzulínový analog	detemir	12	0,13	metformin, sitagliptin	-	51	18
	glargin 100 U/ml	23	0,21	linagliptin	-	68	6
	glargin 100 U/ml	25	0,33	sitagliptin	-	55	5
	glargin 100 U/ml*	8,0	0,14	metformin + vildagliptin	-	67	13
	glargin 100 U/ml	32	0,35	metformin, linagliptin	-	57	8
	glargin 100 U/ml	20	0,19	metformin + alogliptin	-	48	?
	glargin 300 U/ml	60	0,59	metformin, sitagliptin, glimepirid	-	89	12
	glargin 300 U/ml*	15	0,11	metformin, sitagliptin, glimepirid	-	101	11
průměr		29 ± 15	0,30 ± 0,15			61 ± 14	10 ± 4,2

* inzulínový analog byl nově nasazen

? informace není dostupná

Tab. 3 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených kombinací perorálních/ho antidiabetik/a, glukagon-like peptide 1 analoga a bazálního inzulínového analoga

typ terapie	inzulínový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetikum/a	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
perorální antidiabetikum/a, glukagon-like peptide 1 analog a bazální inzulínový analog	detemir	20	0,17	metformin	exenatid s prodlouženým uvolňováním	61	13
	detemir	22	0,17	metformin	exenatid s prodlouženým uvolňováním	53	3
	glargin 300 U/ml	50	0,56	metformin, glimepirid	liraglutid	59	15
	glargin 300 U/ml	55	0,35	metformin	exenatid s prodlouženým uvolňováním	85	7
	glargin 300 U/ml	42	0,43	metformin	liraglutid	97	24
	degludek*	20	0,19	metformin	liraglutid*	66	3
průměr		38 ± 14	0,34 ± 0,15			71 ± 17	11 ± 7,4

* kombinovaný přípravek s obsahem degludeku a liraglutidu byl nově nasazen

Tab. 4 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených kombinací perorálního antidiabetika a premixovaného inzulínového analoga

typ terapie	inzulínový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetikum	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
perorální antidiabetika a premixovaná inzulínová analoga	lispro 100 U/ml + protamin-zink-lispro v poměru 50/50	66	0,59	metformin	-	59	10
	aspart 100 U/ml + protamin-zink-aspart v poměru 30/70	16	0,22	metformin	-	66	16
průměr		41 ± 25	0,41 ± 0,19			63 ± 3,5	13 ± 3,0

Tab. 5 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených kombinací perorálních/ho antidiabetik/a a intenzifikovaného inzulínového režimu

typ terapie	inzulim/ inzulínový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetikum/a	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
perorální antidiabetikum/a a intenzifikovaný inzulínový režim	detemir + aspart	35	0,42	metformin	-	56	18
	glargin 100 U/ml + humánní inzulín	66	0,65	metformin, pioglitazon	-	67	19
	glargin 300 U/ml + lispro 100 U/ml	60	0,68	metformin	-	66	23
	glargin 300 U/ml + lispro 200 U/ml	94	0,72	metformin, empagliflozin	-	68	6
	glargin 300 U/ml + lispro 200 U/ml	106	1,2	metformin	-	83	17
	glargin 300 U/ml + humánní inzulín	90	0,73	metformin, kanagliflozin	-	83	19
	průměr		75 ± 24	0,73 ± 0,23			71 ± 9,7

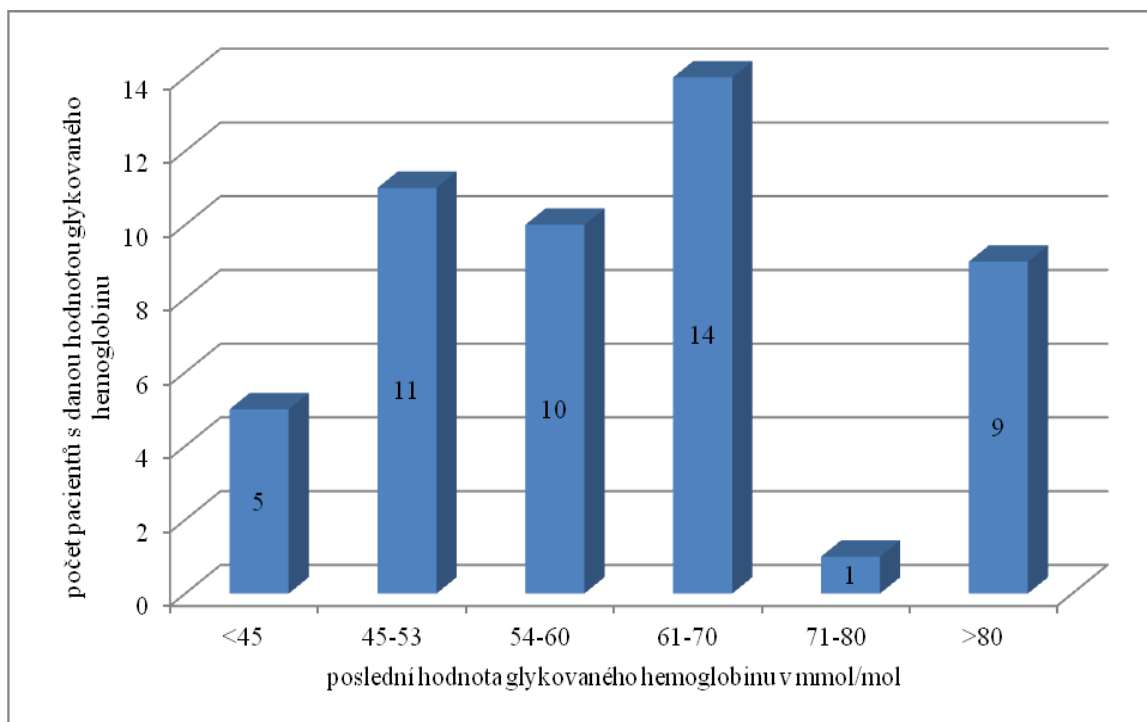
Tab. 6 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených premixovaným inzulínovým analogem nebo bazálním inzulínovým analogem

typ terapie	inzulínový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetika	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
premixovaná inzulínová analoga	aspart 100 U/ml + protamin-zink-aspart v poměru 30/70	25	0,26	-	-	61	27
bazální inzulínový analog	glargin 300 U/ml	28	0,35	-	-	67	26

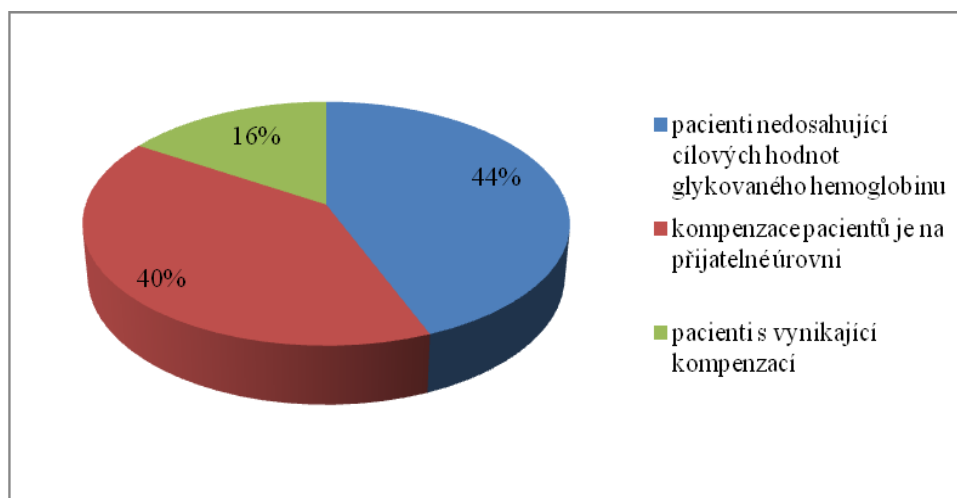
Tab. 7 Vybrané údaje o diabetických 2. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem

typ terapie	inzulin/ inzulinový analog	počet aplikovaných jednotek za den	počet jednotek na kg tělesné hmotnosti	perorální antidiabetika	glukagon-like peptide 1 analog	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	doba trvání diabetu (v letech)
intenzifikovaný inzulinový režim	glargin 100 U/ml + aspart	21	0,28	-	-	40	13
	glargin 100 U/ml + aspart	36	0,39	-	-	37	22
	glargin 100 U/ml + aspart	68	0,62	-	-	57	9
	glargin 100 U/ml + humánní inzulin	70	0,99	-	-	45	28
	glargin 300 U/ml + aspart	88	0,86	-	-	86	32
	glargin 300 U/ml + aspart	68	0,60	-	-	85	27
	glargin 300 U/ml + aspart	101	1,1	-	-	54	23
	glargin 300 U/ml + humánní inzulin	100	1,1	-	-	84	25
	průměr		69 ± 27	0,74 ± 0,30			61 ± 20

Následující 2 grafy obecně ukazují stav kompenzace všech 50 diabetiků 2. typu. V Obr. 24 jsou uvedeny poslední naměřené hodnoty glykovaného hemoglobinu v mmol/mol. Výšečový graf (viz Obr. 25) zobrazuje, zda pacienti dosahují svých individuálně nastavených cílových hodnot glykovaného hemoglobinu. 16% osob má vynikající kompenzaci onemocnění, u 40% pacientů je kompenzace na přijatelné úrovni a 44% pacientů nedosahuje cílových hodnot glykovaného hemoglobinu.



Obr. 24 Poslední hodnota glykovaného hemoglobinu u diabetiků 2. typu



Obr. 25 Úroveň kompenzace diabetu 2. typu

Při těchto hodnotách glykovaného hemoglobinu 70% pacientů neuguje výskyt hypoglykemií. U 6,0% osob se objevují domnělé hypoglykemie. Zbýlých 24% uvádí občasný výskyt mírných hypoglykemií, které jsou obvykle vysvětlitelné nějakou chybou nebo změnou režimu. Ve většině případů se jedná o osoby, jež si aplikují inzulín.

Výraznější vzestup glykemií pacienti popisují při nárazovém užívání nebo aplikaci kortikosteroidů (3 případy), ve stresu (3 případy) nebo při respirační infekci

(8 případů). Mezi další příčiny hyperglykemie vyzorované jednotlivci patří pásový opar, zánět dutin a spojivek, nepravidelnost v jídlu při cestování, konzumace alkoholu a možná i závada v jakosti šarže inzulínu (pacientka měla náhle glykemie mezi 10 a 15 mmol/l, po výměně náplně inzulínu se glykemie ustálily na hodnotách mezi 6,0 a 8,0 mmol/l).

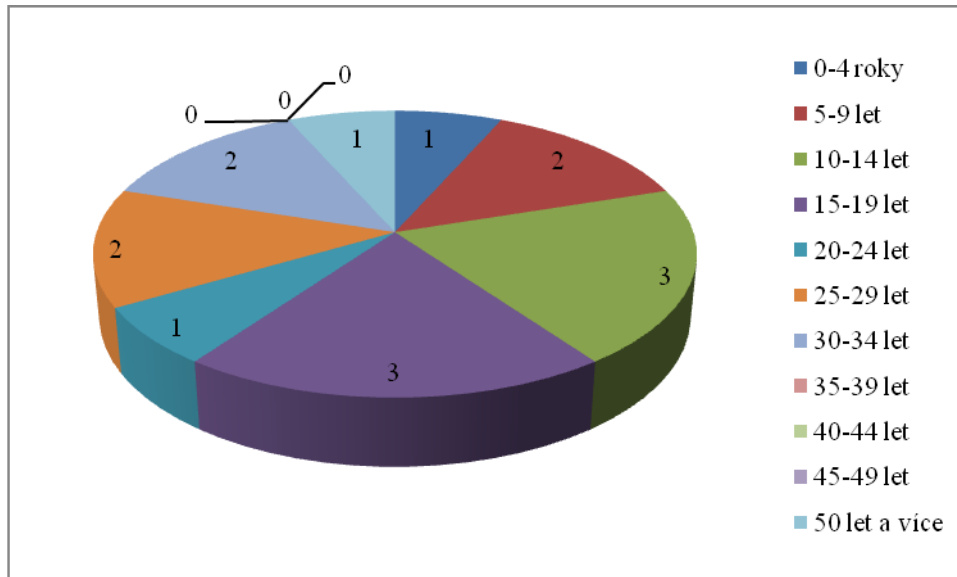
Téměř polovina pacientů (24 osob) se někdy ve svém životě setkala s nežádoucím účinkem způsobeným antidiabetiky (vyjma hypoglykemie). Nejčastěji jsou zaznamenány trávicí obtíže (zejména průjem) související s užíváním metforminu. Tento nežádoucí účinek oznámilo 12 pacientů. U 6 osob byl problém přechodný nebo byl vázán na vyšší dávku, eventuálně na konkrétní přípravek. U 6 diabetiků bylo nutné metformin pro intoleranci vysadit. Na gastrointestinální potíže si stěžovali také uživatelé inhibitorů DPP-4 a GLP-1 analog. Pacienti popisovali následující příznaky: nechutenství (Trajenta – linagliptin), nauzea (Eucreas – metformin + vildagliptin, Bydureon – exenatid s prodlouženým uvolňováním, Byetta – exenatid), zácpa (Galvus – vildagliptin). Nauzea se objevovala především na začátku léčby, popř. při zvýšení dávky. U jedné pacientky se při terapii sitagliptinem vyskytly známky iritace pankreatu (stupňující se bolesti v oblasti epigastria s propagací do zad a průjem), s informací o prodělaných těžkých gastrointestinálních potížích a bolestech přišel do poradny ještě jeden pacient, aplikující si Victozu (liraglutid). Ani v tomto případě nešlo vyloučit možnost podráždění slinivky břišní. Inkretinová léčba byla vysazena a je ze zmíněných důvodů pro tyto pacienty do budoucna kontraindikována. Jedna diabetička uváděla přechodnou extrémní únavu při zahájení terapie Januvií (sitagliptinem). Dále byl řešen případ reakce v místě vpichu Bydureonu – zatvrdliny a svědění nebo Lantusu (glargin 100 U/ml) – vyrážka. Na přání pacienta byl Bydureon v terapii ponechán a bylo mu doporučeno přípravek vyjmout z chladničky již 2-3 hodiny před aplikací. Lantus byl nahrazen Levemirem (detemir), který již pacient toleruje. U 4 osob byla zpozorována lipodystrofie podkoží související s aplikací inzulínu. Ve zdravotní dokumentaci jedné pacientky je zaznamenána blíže nespecifikovaná intolerance Actosu (pioglitazon) a gliflozinů. U dvou žen se při terapii Forxigou (dapagliflozin) vyskytla vaginální mykóza. Jeden pacient uváděl na počátku léčby tímto přípravkem bolest žaludku. V dalších anamnézách byla zapsána nesnášenlivost Maninilu (glibenklamid) a dyspepsie a retence tekutin při léčbě Avandií (rosiglitazon).

6. 2. Data pocházející z dotazníkového šetření

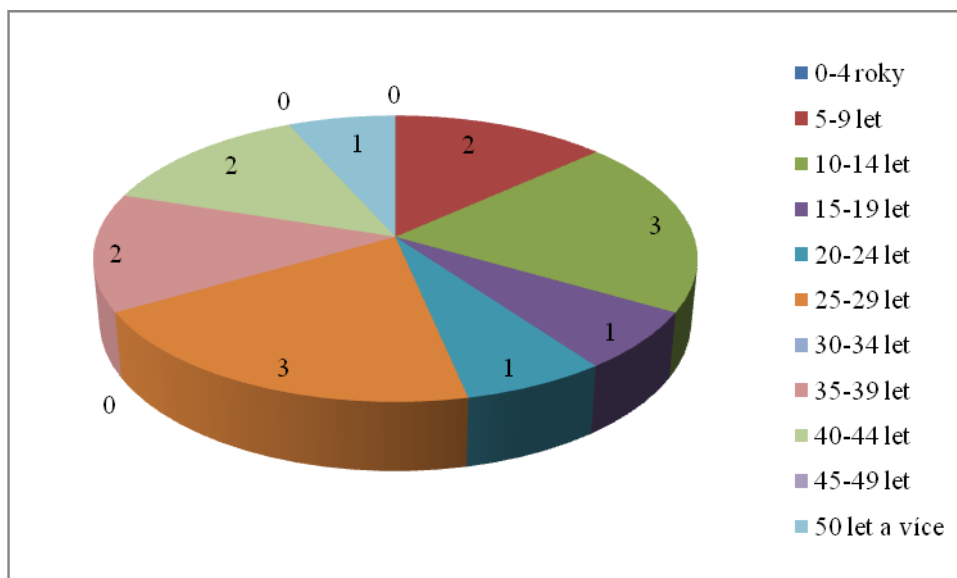
Návratnost dotazníků byla nízká. Dotazník vyplnilo celkem 27 respondentů (13 žen a 14 mužů). Jednalo se o 14 diabetiků 1. typu, 11 diabetiků 2. typu. Jeden pacient uvedl, že má diabetes 2. typu, avšak onemocnění mu bylo diagnostikováno v 9 letech (v roce 1961) a manifestovalo se typickými příznaky (žízeň, časté močení, noční močení, ztráta hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu, špatné hojení ran, únava). Tento muž aplikuje inzulin od počátku onemocnění. Spíše se tedy bude jednat o diabetika 1. typu a do této skupiny jsem jej také zařadila. Jeden pacient zakřížkoval, že má některý z ostatních specifických typů diabetu, blíže však neuvedl, čím byla nemoc vyvolána.

6. 2. 1. Diabetici 1. typu

Obr. 26 znázorňuje věk při stanovení diagnózy u diabetiků 1. typu, Obr. 27 dobu, po kterou se již pacienti s nemocí léčí. Jak je patrné z diagramů, oba parametry se u jednotlivých pacientů velmi liší. Nejnižší věk, ve kterém se objevil diabetes, byl 3 roky, nejvyšší 51 let. Doba trvání onemocnění se pohybuje mezi 9 a 56 lety.

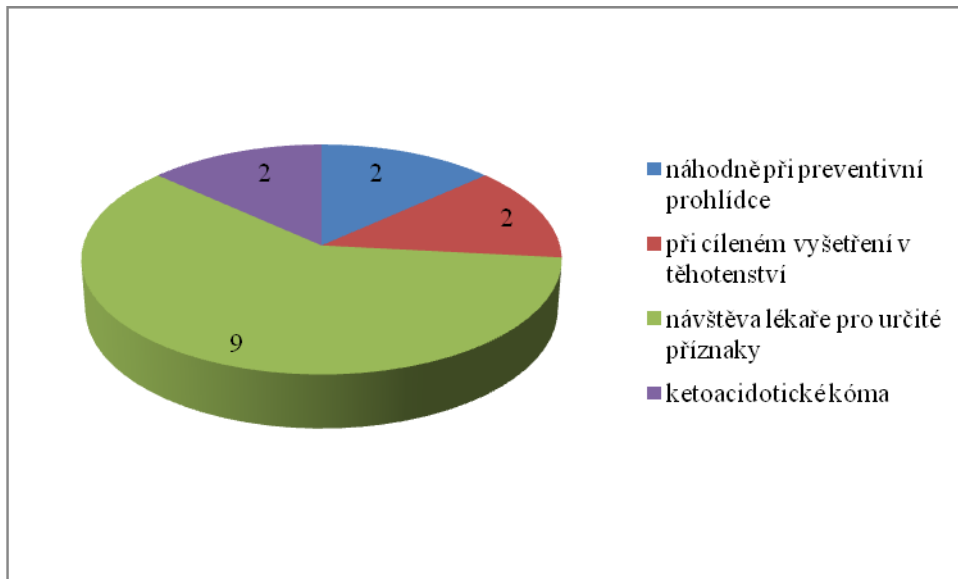


Obr. 26 Věk při stanovení diagnózy u diabetiků 1. typu (dotazník)

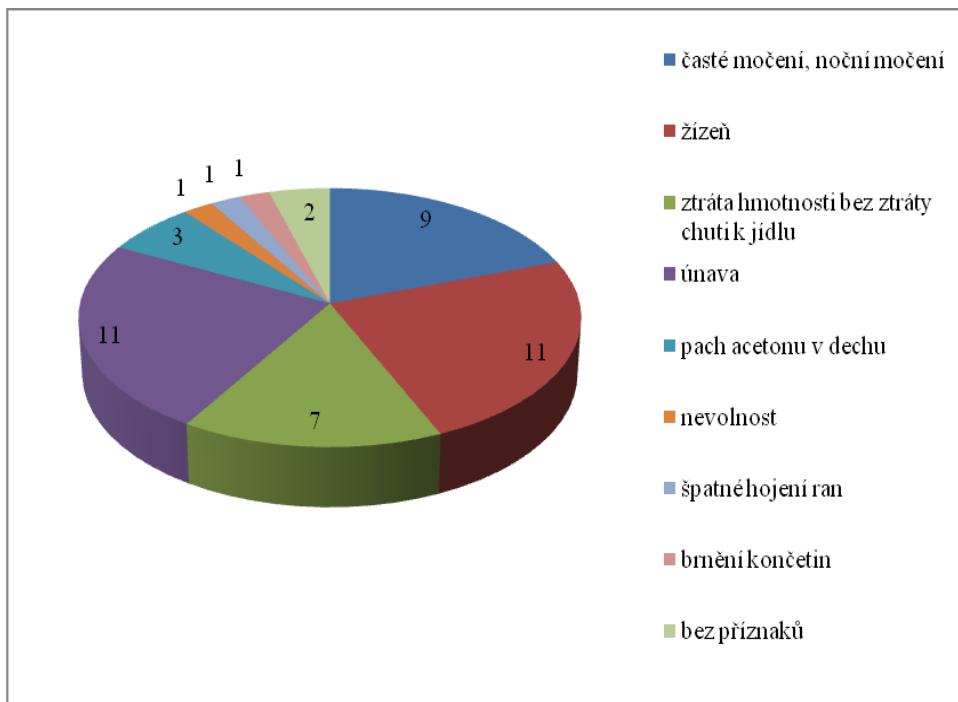


Obr. 27 Doba trvání diabetu 1. typu u jednotlivých pacientů (dotazník)

U 2 osob se na diagnózu DM přišlo náhodně při preventivní prohlídce. 1 pacient neměl žádné příznaky, 1 pacientka uvedla žízeň a brnění končetin. U 2 žen se diabetes objevil v těhotenství. 1 z žen byla bez příznaků, 2. žena popsala časté močení, noční močení, žízeň, únavu a pach acetonu v dechu. 9 osob navštívilo lékaře pro následující obtíže: časté močení, noční močení, ztráta hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu, žízeň, únava (2 osoby), stejné symptomy + pach acetonu v dechu (1 osoba), stejné symptomy + špatné hojení ran (1 osoba); časté močení, noční močení, žízeň, únava (2 osoby); ztráta hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu, žízeň (1 osoba); pouze únava (2 osoby). U 2 osob se onemocnění manifestovalo ketoacidotickým kómatem. Oba diabetici zaznamenali tyto příznaky: časté močení, noční močení, ztráta hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu, žízeň, únava, jeden z nich uvedl navíc pach acetonu v dechu a nevolnost. Informace z tohoto odstavce znázorňují Obr. 28 a Obr. 29.



Obr. 28 Okolnosti, za kterých byl diagnostikován diabetes 1. typu (dotazník)



Obr. 29 Symptomy zpozorované diabetiky 1. typu v době manifestace onemocnění (dotazník)

Na dotaz, zda diagnóze diabetu přecházelo virové onemocnění odpovědělo 10 osob negativně, 3 pozitivně a 2 nechaly tuto otázku nezodpovězenou. V rodinách 6 pacientů se vyskytuje diabetes (ve 4 případech se jedná o vztah potomek-rodíč, v 1 případě vnuk-babička a v posledním případě jde o sestřenice). 8 pacientů nemá mezi svými pokrevními příbuznými diabetika, 1 pacientka nezná svou rodinnou anamnézu.

Osobní a farmakologická anamnéza diabetiků 1. typu není příliš vypovídající. Mezi ostatními užívanými léky (21. otázka dotazníku – viz Příloha) a vybranými diagnózami (5. otázka dotazníku – viz Příloha) existují diskrepance. 4 pacienti uvedli, že mají vysoký krevní tlak (užívají 1. ramipril + amilorid + chlortalidon, 2. perindopril + indapamid, 3. ramipril + atenolol + chlortalidon, 4. pacient neuvedl léky, které užívá). 1 z diabetiků napsal, že užívá ramipril, zároveň však negoval hypertenzi, diabetickou nefropatii, prodělaný infarkt myokardu (IM) i CMP. Další pacient užívající trandolapril nevyplnil, že má vysoký krevní tlak ani, že by prodělal IM. 5 pacientů sdělilo, že užívá antidyplipidikum (1x simvastatin, 3x atorvastatin, 1x fluvastatin), pouze jeden z nich však uvedl, že má vysoký LDL cholesterol (statiny mohou být indikovány z důvodu prevence kardiovaskulárních onemocnění). 3 osoby vyplnily, že mají vysoký LDL cholesterol, na dotaz, zda užívají další léčivé přípravky (otázka 21.) odpověděly negativně. „Vysoké triacylglyceroly“ nemá nikdo z dotázaných. 2 pacienti uvedli, že mají hypothyreózu, v medikaci nezmínili žádnou substituční terapii. 1 diabetik naopak nezakřížkoval nemoc štítné žlázy, užívá však levothyroxin. Jedné ženě byla před 8 lety diagnostikována celiakie (s DM se léčí 24 let). Nikdo z pacientů nemá hyperurikemii nebo dnu, zvýšenou srážlivost krve, onemocnění jater, potíže s pohybovým aparátem, ICHDK, anginu pectoris ani neprodělal IM nebo CMP. 3 pacienti vědí, že mají diabetickou nefropatii, 3 diabetickou retinopatii, 5 diabetickou neuropatii. Několik diabetiků si pamatuje, kdy u nich byly mikrovaskulární komplikace zjištěny. Pacient s 36letým trváním diabetu má 10 let diabetickou nefropatii, 4 roky diabetickou neuropatii a 2 roky diabetickou retinopatii, jeho poslední hodnota glykovaného hemoglobinu byla v rozmezí 54 a 60 mmol/mol. Další pacientka žijící s diabetem 43 let má 20 let diabetickou neuropatii (glykovaný hemoglobin 61-70 mmol/mol). Muži s 29letým trváním onemocnění byla před 10 lety diagnostikována diabetická neuropatie (glykovaný hemoglobin 54-60 mmol/mol). U muže (16 let trvání DM) byla zjištěna před 8 lety diabetická neuropatie a před 2 lety diabetická retinopatie (hodnota jeho glykovaného hemoglobinu je vyšší než 80 mmol/mol). Pacient, který se s diabetem léčí 56 let, má 9 let diabetickou neuropatii (glykovaný hemoglobin 54-60 mmol/mol).

Z tělesné výšky a hmotnosti pacientů jsem vypočítala jejich hodnoty BMI. Ze 6 diabetiček 1. typu dosahuje 1 žena normálních hodnot BMI, 3 mají nadváhu a 1 obezitu I. stupně. 1 žena v dotazníku uvedla, že je těhotná, její BMI tedy nebylo hodnoceno. Z 9 diabetiků 1. typu spadají 3 muži do kategorie normálních hodnot BMI,

další 4 do kategorie nadváha a 2 mají obezitu I. stupně.

Součástí dotazníku byla otázka „Jak se změnila Vaše hmotnost v porovnání s dobou před zachycením diabetu?“. Na tuto otázku neměli odpovídat pacienti, u nichž byl DM zjištěn před 18. rokem života nebo v těhotenství. Po vyloučení těchto osob zbylo 6 pacientů. U tří pacientů se hmotnost nezměnila, 1 žena přibrala 5 kg, další 10 kg a 1 muž zhubnul 30 kg.

Část A dotazníku se zaměřuje na dodržování dietních a režimových opatření. 3 diabetici 1. typu přiznali, že diabetickou dietu spíše nedodržují, jedná se však o fyzicky aktivní pacienty (alespoň 150 min týdně rozložených minimálně do 3-4 dnů za týden). Jejich hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou 45-53 mmol/mol, 54-60 mmol/mol a 71-80 mmol/mol. 9 pacientů uvedlo, že dietu dodržuje, ale občas (max. 2x do týdne) ji poruší. 2 z těchto pacientů nejsou fyzicky aktivní. Jejich glykovaný hemoglobin dosahuje hodnot 45-53 mmol/mol a 54-60 mmol/mol. 7 z těchto osob má pravidelnou fyzickou aktivitu a jejich kompenzace je následující: 3x 54-60 mmol/mol, 1x 61-70 mmol/mol, 2x 71-80 mmol/mol a 1x > 80 mmol/mol. 2 pacienti tvrdí, že striktně dodržují diabetickou dietu a jsou fyzicky aktivní. Uvádějí hodnoty glykovaného hemoglobinu 54-60 mmol/mol a 61-70 mmol/mol. 1 muž nevyplnil odpověď na otázku týkající se dodržování diety, do dotazníku však napsal, že je fyzicky aktivní a jeho glykovaný hemoglobin se pohybuje v intervalu od 54 do 60 mmol/mol. 11 diabetiků 1. typu jí pravidelně, 3 nejedí pravidelně, u 1 pacienta toto není známo. Doplnky stravy přispívající k udržení normální glykemie užívají nebo zkoušeli užívat 2 pacienti z 15. 1 z nich pije/pil diabetické čaje, nezpozoroval však příznivý vliv na kompenzaci diabetu nebo hodnoty glykemií. 2. pacient užívá/užíval „borůvku a bodlák“. Efekt doplňků stravy však do dotazníku nezaznamenal. 3 diabetici z 15 nemají pravidelný spánkový režim. Hodnoty glykovaného hemoglobinu těchto pacientů jsou 54-60 mmol/mol, 71-80 mmol/mol a > 80 mmol/mol. Mezi diabetiky 1. typu jsou 3 kuřáci, nikdo z nich neodpověděl na otázku, zda zkouší přestat kouřit. Další 3 osoby jsou bývalými kuřáky. 1 z nich zanechala kouření kvůli diagnóze DM nebo zhoršení zdravotního stavu při již známém diabetu, 2 z jiných důvodů. 7 osob nepije alkohol, 5 osob přiznává příležitostnou konzumaci vína nebo piva a 3 osoby denní konzumaci vína nebo piva.

Všichni pacienti si od počátku onemocnění aplikují inzulín, resp. inzulínový analog. Nikdo z dotázaných neužívá PAD. V minulosti byl u jednoho z pacientů zkoušen efekt metformin hydrochloridu 1000 mg (dávkování neuvedl). Muž užíval lék

cca 3 měsíce současně s inzulinem, důvod vysazení přípravku není známý. Nikdo z pacientů se neseťkal s nežádoucím účinkem (kromě hypoglykemie) vyvolaným inzulinem. 13 pacientů si nemyslí, že by inzulin měl vliv na jejich hmotnost. 2 ženy uvedly, že u všech inzulinů, které si kdy aplikovaly, přibraly.

10 diabetiků je léčeno pomocí inzulinové pumpy, ostatní pacienti používají jednorázová inzulinová pera (1 pacient má pero s vyměnitelnou cartridge pro bolusový inzulin a jednorázové pero pro bazální inzulin). 2 pacienti používající inzulinovou pumpu si jejím prostřednictvím aplikují analog lispro (u obou dosahuje glykovaný hemoglobin hodnot 54-60 mmol/mol), zbylých 8 pacientů má analog aspart (jejich hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou následující: 2x 45-53 mmol/mol, 3x 54-60 mmol/mol, 1x 61-70 mmol/mol, 1x 71-80 mmol/mol a 1x > 80 mmol/mol). Všichni shodně uvedli, že jim inzulinová pumpa vyhovuje. Někteří svůj názor na pumpu okomentovali následovně: „*pohodlí při aplikaci, blíží se stavu zdravého člověka*“, „*posun od inzulinových per*“, „*lepší kompenzace, nepíchám si 5x denně*“, „*je to jednodušší*“, „*lepší přizpůsobení dennímu režimu, možnost úpravy bazálu v noci*“, „*jednodušší život*“, „*zlepšení glykemií*“, „*daleko klidnější život, kompenzace se zlepšila*“. 1 pacientka dále napsala, že ji pumpa hodně pomáhá, avšak ohodnotila i negativní stránku věci: „*pumpa je velká a je vidět, nejde moc schovat*“. Všechny 10 diabetiků, používajících inzulinovou pumpu, si v minulosti aplikovalo inzulin pery. Kromě popisovaného zvýšení životního komfortu pacienti zaznamenali příznivý vliv na kompenzaci diabetu. U 7 pacientů se kompenzace po nasazení inzulinové pumpy (v porovnání s dobou, kdy aplikovali inzulin pery) trvale zlepšila, u 2 osob bylo zlepšení přechodné, u 1 pacienta je zatím na závěry brzy (viz Tab. 8).

Tab. 8 Subjektivní hodnocení změny kompenzace diabetu po nasazení inzulínové pumpy v porovnání s dobou, kdy pacient aplikoval inzulín pery

doba trvání diabetu (v letech)	doba používání inzulínové pumpy	kompenzace se po nasazení inzulínové pumpy (v porovnání s dobou, kdy pacient aplikoval inzulín pery)	aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)
26	8 let	trvale zlepšila	45-53
41	neuvedeno	trvale zlepšila	71-80
36	17 let	trvale zlepšila	54-60
36	15 let	trvale zlepšila	54-60
10	1/2 roku	přechodně zlepšila	54-60
24	13 let	trvale zlepšila	54-60
9	6 let	trvale zlepšila	45-53
9	6 let	přechodně zlepšila	61-70
29	15 let	trvale zlepšila	54-60
16	2 měsíce	trvale zlepšila*	> 80

* pacient používá inzulínovou pumpu velmi krátce

Dávkování inzulínu podle množství sacharidů přijatých v potravě samostatně upravuje 9 pacientů z 10, dle plánované fyzické aktivity 8 pacientů z 10. Osoby, které nezhledňují fyzickou aktivitu tvrdí, že jsou fyzicky aktivní (alespoň 150 minut týdně rozložených minimálně do 3-4 dnů za týden). 1 z nich udává výskyt mírných hypoglykemií 3x týdně a častěji, druhá ne častěji než 1x měsíčně, těžkou hypoglykemickou epizodu neprodělaly, hodnota glykovaného hemoglobinu obou se pohybuje v rozmezí 54 a 60 mmol/mol.

5 pacientů používá k aplikaci inzulínová pera. Všichni jsou léčeni bazálním analogem glargin (ve 3 případech v koncentraci 100 U/ml, ve 2 případech 300 U/ml). 3 si aplikují pro pokrytí prandiální potřeby inzulínu aspart, 1 glulisin a 1 lispro (100 U/ml). 3 pacienti uvedli, že si upravují dávkování bolusového inzulínu dle množství sacharidů přijatých v potravě, 1 pacient tak nečiní a 1 pacientka na otázku neodpověděla. Všichni pacienti korigují dávky dle plánované fyzické aktivity. Někteří diabetici si vybavují inzulíny, kterými byli léčeni v minulosti. Pacient aplikující si analog aspart napsal, že dříve používal humánní inzulín, chtěl však „rychlejší inzulín“, nyní je se svou terapií spokojenější a kompenzace diabetu se zlepšila. Další pacientka mívala při terapii krátkodobě působícím humánním inzulínem a analogem glargin o koncentraci 100 U/ml ranní hyperglykemie. Nyní používá analog aspart + glargin v koncentraci 300 U/ml, je spokojenější a kompenzace DM lepší. Žena,

kteřá byla převedena z analoga glargin 100 U/ml na glargin 300 U/ml (důvod změny neuvádí), je spokojenější a má lepší kompenzaci onemocnění.

Zajímavé byly názory pacientů, kteří si aplikují inzulín pery, na inzulínovou pumpu. Nikdo z těchto osob v minulosti pumpu neměl a vyzkoušet by ji nikdo nechtěl. V dotazníku se objevily následující argumenty: „*pero mi vyhovuje*“, „*pumpa by mi vadila na těle*“, „*mám obavy z hypoglykemií*“ a „*je to závislost*“.

Opakované těžké hypoglykemické epizody prodělaly 2 osoby (1 pacient s inzulínovými pery, 1 pacient s inzulínovou pumpou – není známo, zda tyto epizody proběhly v době kdy, pacient používal pera nebo pumpu). Jednu těžkou hypoglykemickou příhodu zažilo 6 diabetiků 1. typu (1 pacient s pery, 5 pacientů s inzulínovou pumpou – opět není známo, kdy se tato příhoda stala). Celkem se v tomto stavu někdy ocitlo 8 diabetiků z 15. 7 osob bylo někdy hospitalizováno z důvodu vysoké glykemie nebo ketoacidotického kómatu (2 osoby bylo nutné hospitalizovat opakovaně). Jedná se o pacienty používající jak inzulínová pera (2 osoby), tak inzulínovou pumpu (5 osob).

Všichni pacienti poznají hypoglykémii. U 14 osob z 15 se projevuje pocením, u 10 třesem, u 6 sníženou psychickou výkonností, u 5 poruchou jemné motoriky, u 4 zamlženým viděním, u 3 hladem a u 3 bolestí hlavy. Jednotlivci dále popsali následující příznaky: nevolnost, bušení srdce, „*pocit na močení*“, „*jsem nervózní, budím se*“. 4 pacienti bez změření glukometrem nepoznají, že mají hyperglykémii, ostatní ano. 5 osob uvádí, že má žízeň, 2 pociťují únavu, další 2 sucho v ústech, další projevy jsou značně individuální: „*jsem hodně v pohodě*“, „*pnutí v nohách*“, „*otupělost*“, „*časté močení*“, „*chuť k jídlu*“, „*suché rty a paty*“, „*bušení srdce*“, „*bolest hlavy*“, „*tepló*“.

3 pacienti uvedli, že v případě výskytu hypoglykemie nebo hyperglykemie vždy znají vyvolávající příčinu, 11 osob tuto příčinu většinou ví, 1 pacient většinou důvod výkyvu glykemie neví. V 18. otázce dotazníku (viz Příloha) měli pacienti zapsat, zda některý z faktorů u nich v minulosti vyvolal hypoglykémii či hyperglykémii. Výsledky byly následující: konzumace alkoholu vyvolala u 4 pacientů hypoglykémii, u 2 pacientů hyperglykémii a 1 muž se setkal s hypoglykemií i s hyperglykemií způsobenou konzumací alkoholu. Stres uvedli jako příčinu hypoglykemie 2 pacienti a jako příčinu hyperglykemie 6 pacientů. U 1 ženy se hyperglykemie objevovala v období menstruace. Infekci uvedli jako důvod hyperglykemie 4 diabetici, horečku další 4. Zvracení navodilo u 1 osoby hypoglykémii, u jiné hyperglykémii. Stejně to bylo

u průjmu. 1 pacient uvedl jako příčinu hyperglykemie „*obstřík ramene*“. Jiný faktor nikdo nevyzpozoroval. 3 pacienti nezaznamenali žádné faktory, které by u nich vedly k hypoglykémii nebo hyperglykémii. Jednalo se o osobu, která většinou nezná důvod výkyvu glykemie, osobu, která většinou důvod zná a osobu, která zná důvod vždy.

Frekvence měření glykemií je velmi individuální. Znázorňuje ji Tab. 9, ve které jsou zároveň zaznamenány obvyklé naměřené hodnoty glykemií nalačno, 90 minut po jídle a ve 2h ráno ve vztahu k terapii.

Tab. 9 Četnost měření a obvyklé naměřené hodnoty glykemií u diabetiků 1. typu ve vztahu k medikaci

používaný/á inzulinový/á analog/a	četnost měření glykemií	hodnoty glykemií (v mmol/l)		
		nalačno	90 minut po jídle	ve 2h ráno
aspart (pumpa)	"podle pocitu, minimálně 1x denně + profil"	-	-	-
aspart (pumpa)	"1x cca 5 dní, 4-8x denně"	4,0 - 10	6,0 - 11	6,0 - 9,0
lispro (pumpa)	"1x za týden 8x denně + při pocitu hypoglykemie"	3,0 - 7,0	8,0 - 12	6,0 - 7,0
aspart (pumpa)	"1x týdně 8x denně, 2x týdně 4x denně, ráno každý den"	8,6	10	8,6
aspart (pumpa)	"1x týdně malý profil, různě podle pocitu, minimálně 1x měsíčně velký profil"	6,0 - 12	7,0 - 10	9,0
aspart (pumpa)	"dle glykemií, většinou cca 7-9x denně 2 dny v týdnu, ostatní dny 3-4x denně"	6,5	9,0	6,0
aspart (pumpa)	4x denně (před hlavními jídly a před spaním)	6,0 - 7,0	10 - 12	-
aspart (pumpa)	jednou za týden 8x denně + ostatní dny 4x denně	8,0	10	5,0
lispro (pumpa)	jednou za týden 4x denně + ostatní dny 1x denně	6,0	8,0 - 9,0	6,0
aspart (pumpa)	6x denně (před hlavními jídly a 90 minut po hlavních jídlech)	8,0 - 10	7,0 - 10	8,0
aspart + glargin 100 U/ml	"1x denně + 8x denně za 3 týdny"	6,0 - 7,0	11 - 12	7,0
glulisin + glargin 100 U/ml	jednou za týden 4x denně + ostatní dny 1x denně	6,4	7,0	9,2
aspart + glargin 300 U/ml	jednou za týden 4x denně + ostatní dny 1x denně	6,0 - 8,0	8,0 - 10	8,0 - 12
lispro 100 U/ml + glargin 300 U/ml	"2x denně"	7,0	7,0	-
aspart + glargin 100 U/ml	4x denně (před hlavními jídly a před spaním)	5,8 - 6,2	10 - 11	10

- neuvedeno

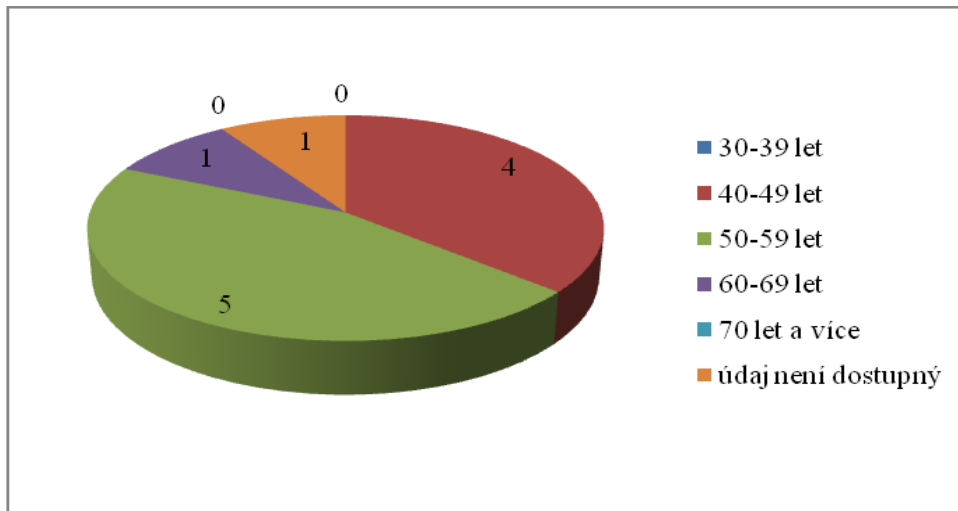
Tab. 10 shrnuje četnost výskytu mírné hypoglykemie s ohledem na používaný/á inzulinový/á analog/a a způsob aplikace (inzulinová pumpa x pero), v této tabulce je také uvedena aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu v mmol/mol. Z tabulky vyplývá, že 3 pacienti mívají mírné hypoglykemie 3x týdně a častěji, 4 pacienti 1-2x týdně, 2 osoby maximálně 3x do měsíce, 5 osob ne častěji než 1x měsíčně a 1 pacient vzácně, ne častěji než 1-2x ročně.

Tab. 10 Četnost výskytu mírné hypoglykemie u diabetiků 1. typu ve vztahu k medikaci a aktuální hodnotě glykovaného hemoglobinu v mmol/mol

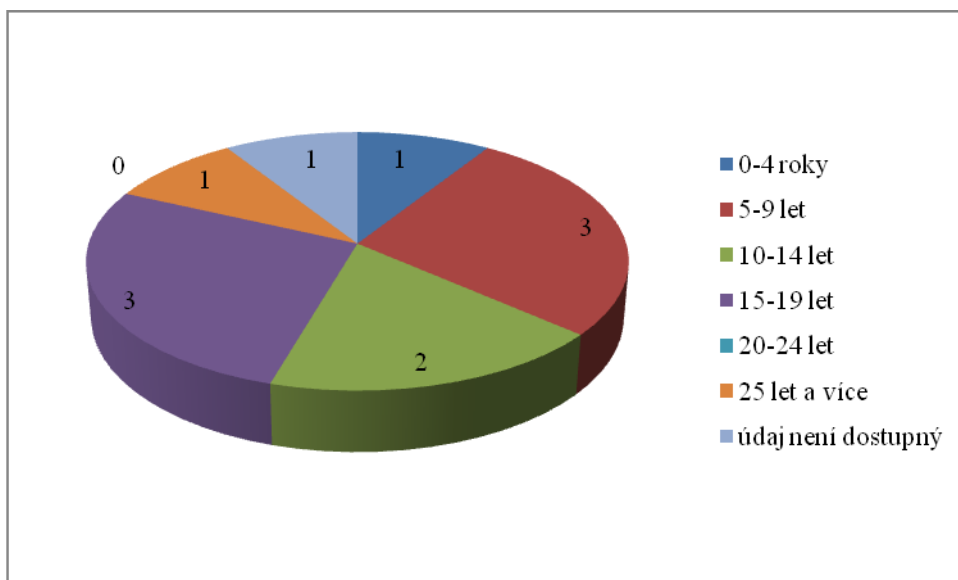
používaný/á inzulinový/á analog/a	četnost výskytu mírné hypoglykemie	aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)
aspart (pumpa)	1x až 2x týdně	45-53
aspart (pumpa)	ne častěji než 1x měsíčně	71-80
lispro (pumpa)	3x týdně a častěji	54-60
aspart (pumpa)	maximálně 3x do měsíce	54-60
aspart (pumpa)	1x až 2x týdně	54-60
aspart (pumpa)	3x týdně a častěji	54-60
aspart (pumpa)	1x až 2x týdně	45-53
aspart (pumpa)	maximálně 3x do měsíce	61-70
lispro (pumpa)	ne častěji než 1x měsíčně	54-60
aspart (pumpa)	3x týdně a častěji	> 80
aspart + glargin 100 U/ml	ne častěji než 1x měsíčně	54-60
glulisin + glargin 100 U/ml	ne častěji než 1x měsíčně	71-80
aspart + glargin 300 U/ml	1x až 2x týdně	61-70
lispro 100 U/ml + glargin 300 U/ml	ne častěji než 1x měsíčně	71-80
aspart + glargin 100 U/ml	vzácně, ne častěji než 1-2x ročně	54-60

6. 2. 2. Diabetici 2. typu

Obr. 30 zobrazuje věk, ve kterém byl u pacientů zachycen diabetes 2. typu. Onemocnění bylo diagnostikováno většinou mezi 40. a 59. rokem života. Doba, po kterou se respondenti se svou nemocí léčí, se pohybuje v intervalu od 4 do 25 let (viz Obr. 31).

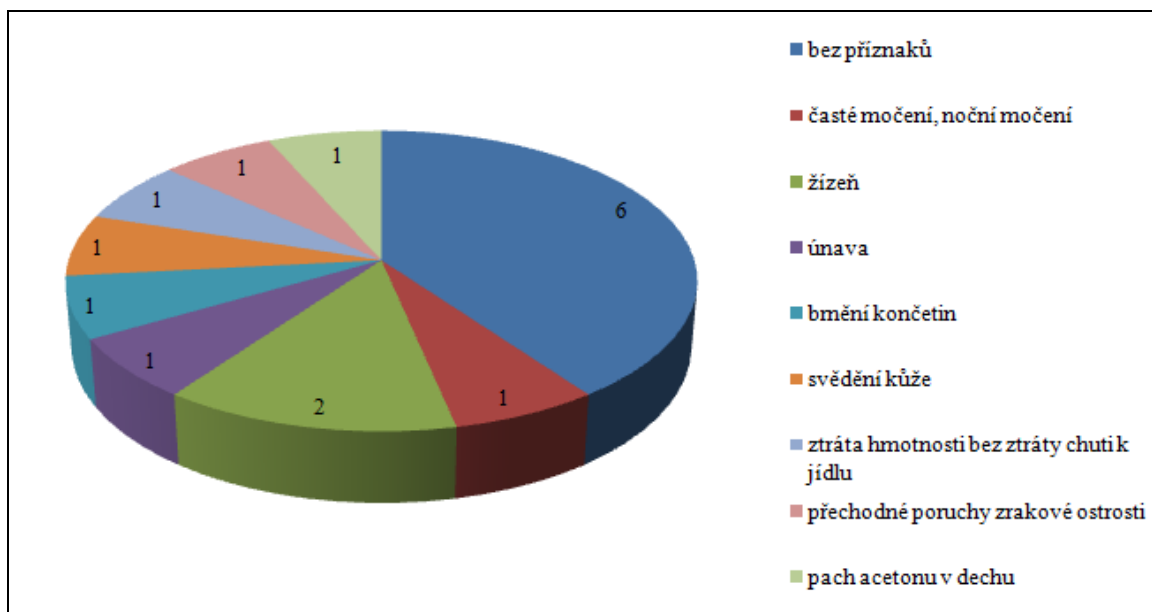


Obr. 30 Věk při stanovení diagnózy u diabetiků 2. typu (dotazník)



Obr. 31 Doba trvání diabetu 2. typu u jednotlivých pacientů (dotazník)

U většiny diabetiků 2. typu se na onemocnění přišlo náhodně (u 6 osob při preventivní prohlídce, u 2 osob při hospitalizaci pro jiné potíže, u další po prodělaném infarktu myokardu). Jedna respondentka navštívila lékaře pro obtěžující svědění kůže a byl jí diagnostikován diabetes, jiné ženě byl zjištěn diabetes při cíleném vyšetření v těhotenství. 6 pacientů nezaznamenalo žádné příznaky, 1 pacientka uvedla únavu, 1 žízeň a brnění končetin a další časté močení, noční močení a žízeň a žena s gestačním diabetem v anamnéze zpozorovala ztrátu hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu, přechodné poruchy zrakové ostrosti, pach acetonu v dechu (viz Obr. 32). 10 pacientů neprodělalo před manifestací diabetu virové onemocnění, 1 pacientka odpověď tuto otázku nevyplnila.



Obr. 32 Symptomy zpozorované diabetiky 2. typu v době manifestace onemocnění (dotazník)

5 diabetiků 2. typu má negativní rodinnou anamnézu, 6 pozitivní. Ve třech případech se jedná o jednoho z rodičů pacienta, v dalších dvou případech o sourozence, jedna žena uvedla, že diabetes mají/měli oba rodiče a prarodiče.

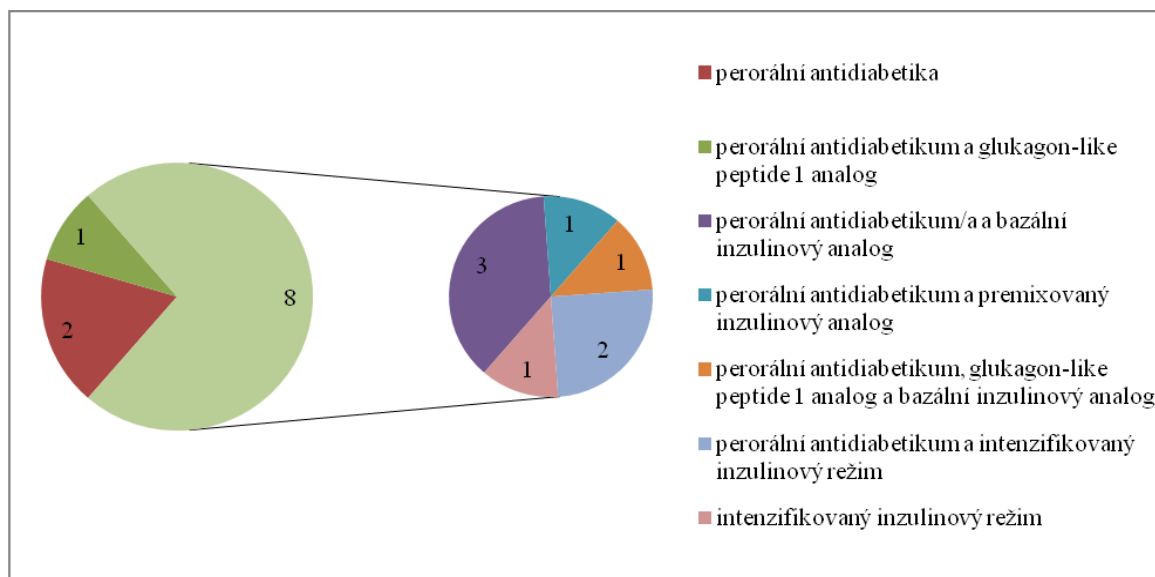
Stejně jako u diabetiků 1. typu, nemá osobní a farmakologická anamnéza diabetiků 2. typu vysokou výpovědní hodnotu. Pouze dva respondenti odpověděli „ano“ na 21. otázku dotazníku „Užíváte ještě další léčivé přípravky kromě výše uvedených (v částech B, C, D)?“ a vyplnili, že užívají přípravky s obsahem 1. telmisartanu, amiloridu + chlortalidonu, amlodipinu, atorvastatinu a kyseliny ursodeoxycholové a 2. bisoprololu, ramiprilu, ezetimibu, rosuvastatinu, kyseliny acetylsalicylové + glycinu. 5 pacientů uvedlo, že neužívá další léčivé přípravky (3 z nich však v otázce 5. z dotazníku (viz Příloha) zakřížkovali některé diagnózy). Další 4 nechali 21. otázku nezodpovězenou. Celkem 8 pacientů uvedlo, že má hypertenzi, 5 pacientů má vysoký LDL cholesterol + 1 pacient užívá atorvastatin (může být indikován z důvodu prevence kardiovaskulárních onemocnění), 2 ženy mají hypothyreózu, 2 muži „vyšší obsah tuku v játrech“, 1 žena má anginu pectoris a v minulosti prodělala infarkt myokardu. Nikdo z respondentů neodpověděl, že by měl „vysoké triacylglyceroly“, hyperurikemii nebo dnu, zvýšenou srážlivost krve, celiakii, ICHDK, prodělanou CMP, onemocnění pohybového aparátu nebo jakékoliv mikrovaskulární diabetické komplikace.

Vypočítané hodnoty BMI ukazují, že 3 diabetičky a 2 diabetici 2. typu mají nadváhu. Ostatní pacientky a pacienti jsou obézní (2 ženy mají obezitu I. stupně, 1 žena II. stupně, další žena III. stupně. BMI 2 mužů odpovídá hodnotám patřícím do kategorie obezita I. stupně).

V porovnání s dobou před zjištěním diabetu se hmotnost 3 osob nezměnila, 4 osoby přibraly (1 o 10 kg, ostatní nevedly kolik), 2 osoby zhubly (3 kg a 10 kg) a další 2 na tuto otázku neodpověděly.

3 pacienti připustili, že diabetickou dietu spíše nedodržují a 2 z nich nemají ani dostatek fyzické aktivity. Dva pacienti neznají hodnotu svého glykovaného hemoglobinu, třetí nechal odpověď na tuto otázku nevyplněnou. 1 pacient se přiznal, že dietu dodržuje pouze před kontrolou u lékařky. Tento muž je fyzicky aktivní a jeho glykovaný hemoglobin leží v intervalu od 71 do 80 mmol/mol. 3 osoby dodržují dietu, ale občas (max. 2x do týdne) ji poruší. Jedna z nich uvedla, že není fyzicky aktivní a má glykovaný hemoglobin 61-70 mmol/mol. Druhá je fyzicky aktivní a nevyplnila, jaká je hodnota jejího glykovaného hemoglobinu. U třetí osoby není známá odpověď ani na otázku týkající se fyzické aktivity, ani glykovaného hemoglobinu. Diabetickou dietu striktně dodržují 3 pacienti, 2 jsou zároveň fyzicky aktivní, 3. neodpověděl. Glykovaný hemoglobin jednoho z nich dosahuje hodnoty 71-80 mmol/mol, další dva pacienti hodnotu neví. 1 diabetička neodpověděla na otázku týkající se diabetické diety a glykovaného hemoglobinu, je však fyzicky aktivní. 8 diabetiků uvádí, že jí pravidelně, 3 nikoli. 3 pacienti napsali, že užívají/užívali doplňky stravy přispívající k udržení normální glykemie – blíže nespecifikovaný čaj + Dia Plus stabil (devitalizované pivovarské kvasnice, trojmocný chróm, zinek, selen), čaj z borůvkové nati, Dialevel (kyselina alfa-lipoová, extrakt ze skořice, chróm). Uživatel přípravku Dialevel uvedl, že došlo k mírnému poklesu hladiny cukru v krvi, uživatelka čaje a přípravku Dia Plus stabil nezpozorovala změnu v kompenzaci oproti době, kdy tyto doplňky stravy neužívala. Pacient konzumující čaj z borůvkové nati efekt neoznámil. 3 z 11 pacientů nemají pravidelný spánkový režim. Hodnoty glykovaného hemoglobinu těchto osob nejsou známy. 7 osob nekouří, 2 pacienti zanechali kouření kvůli diagnóze DM nebo zhoršení zdravotního stavu při již známém diabetu, desátý a jedenáctý pacient jsou také bývalými kuřáky, důvod, proč přestali kouřit, nevedli. 8 osob nepije alkohol, 2 pijí příležitostně víno nebo pivo, 1 muž konzumuje denně víno.

Způsob léčby diabetiků 2. typu je zachycen na Obr. 33. Všichni pacienti, až na jednu výjimku, užívají PAD a to buď samostatně, nebo v kombinaci s inzulínovým/i analogem/y, případně s GLP-1 analogem.



Obr. 33 Způsob léčby diabetu 2. typu jednotlivých pacientů (dotazník)

Z PAD je v terapii nejčastěji zastoupen metformin. 5 pacientů užívá metformin jako jediné PAD, 3 užívají metformin v kombinaci s DPP-4 inhibítorem (vildagliptinem, sitagliptinem nebo linagliptinem), 1 žena užívá glimepirid a další kombinaci glimepiridu a sitagliptinu. Před zahájením antidiabetické terapie se u 2 diabetiček zkusil stav zkorigovat diabetickou dietou. U jedné pacientky byla farmakoterapie zahájena po 6 měsících od doby stanovení diagnózy, u druhé pacientky není časový interval známý. U 5 osob byla nasazena antidiabetika rovnou při zjištění onemocnění. 4 osoby na otázku B3. (viz Příloha) neodpověděly. U ženy léčené glimepiridem byl jako první volba nasazen metformin. Ten však netolerovala (potíže blíže nespecifikovala). Se současnou terapií je spokojenější, nemá problémy a kompenzace diabetu se zlepšila. Žádný další respondent se neseťkal s nežádoucím účinkem vyvolaným PAD. Změnu hmotnosti v souvislosti s užíváním PAD zaregistroval jeden pacient, který během léčby přípravkem Jardiance (empagliflozin) zhubnul 4 kg. Současná hodnota BMI tohoto pacienta je 34 kg/m². Nyní již pacient není léčen přípravkem Jardiance, důvod vysazení léku není známý.

2 ženy s 9 a 6letým trváním diabetu jsou léčeny výhradně PAD. V prvním případě se jedná o kombinaci metformin hydrochloridu 1000 mg a vildagliptinu 50 mg 2x denně, ve druhém případě o metformin hydrochlorid 1000 mg 2x denně a sitagliptin

100 mg 1x denně. 1. žena v minulosti užívala metformin, akarbózu a linagliptin. Se současnou terapií je spokojenější, kompenzace diabetu se nezměnila. Hodnotu glykovaného hemoglobinu nezná. 2. žena neuvedla, zda v minulosti užívala jiná PAD. Na 19. otázku dotazníku „Jaká je Vaše aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} v mmol/mol)?“ neodpověděla.

2 osoby mají zkušenosti s GLP-1 analogy. 1 žena (4leté trvání diabetu) si aplikuje 1x denně 1,2 mg Victozy (liraglutidu) a užívá 2x denně 1000 mg metformin hydrochloridu. Není známo, jak dlouho liraglutid používá, v minulosti u ní efekt jiného GLP-1 analoga nebyl zkoušen. V porovnání s původní terapií (sitagliptin 50 mg + metformin hydrochlorid 1000 mg v dávce 2x1) je pacientka nyní spokojenější. Změnu kompenzace diabetu však nezaregistrovala. Aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu je 61-70 mmol/mol. Žádné nežádoucí účinky se neobjevily. Během doby používání přípravku Victoza zhubla 5 kg. BMI této ženy je téměř 40 kg/m².

Druhým pacientem je muž léčený 50 dávkovacími jednotkami přípravku Xultophy (50 U analoga degludek a 1,8 mg liraglutidu denně) a metformin hydrochloridem 1000 mg v dávce 2x1. Tento pacient se s diabetem léčí 10 let. Od stanovení diagnózy užívá PAD. 2 roky si aplikuje bazální inzulínový analog (uvedl, že před Xultophy měl jiný „inzulín“, není známo jaký). V minulosti používal Victozu (liraglutid). V souvislosti s aplikováním inzulínu nebo GLP-1 analoga nezpozoroval změnu hmotnosti ani nežádoucí účinky. Jeho spokojenost se po poslední úpravě terapie nezměnila, kompenzace zůstala stejná, hodnotu svého glykovaného hemoglobinu pacient neuvedl. Hodnota BMI tohoto pacienta činí 34 kg/m². Není známo, jak dlouho si pacient Xultophy aplikuje. Nicméně přípravek je částečně hrazen osobám, u nichž došlo po 6 měsících terapie k poklesu HbA_{1c} alespoň o 10%. Obdobné omezení platí i pro Victozu. Zde je však požadováno zlepšení kompenzace minimálně o 7% HbA_{1c} (SÚKL 2018).

3 osoby jsou léčeny kombinací PAD a bazálního inzulínového analoga. 1 žena (18leté trvání nemoci) užívá glimepirid, sitagliptin (u obou léčiv není známé dávkování) a 18 U analoga glargin o koncentraci 100 U/ml. Inzulínový analog si aplikuje již několik let. Efekt jiného inzulínu u této pacientky nebyl zkoušen. Dávku pacientka samostatně netitruje. Během léčby glarginem nezaznamenala změnu hmotnosti ani nežádoucí účinek. Hodnotu glykovaného hemoglobinu pacientka neví.

Další pacient, jemuž byl diabetes diagnostikován před 15 lety, užívá 2x denně 1000 mg metformin hydrochloridu a 1x denně 5 mg linagliptinu. Posledních 6 měsíců si aplikuje analog glargin o koncentraci 100 U/ml (aktuálně v dávce 20 U). Počet aplikovaných jednotek pacient samostatně nekoriguje. Se současnou terapií se muž cítí spokojenější (původní medikaci do dotazníku nezaznamenal), kompenzace diabetu se nezměnila. Glykovaný hemoglobin dosahuje hodnoty 71-80 mmol/mol.

Žena se 7letým trváním diabetu je léčena glimepiridem v neznámé síle a dávce. Před 2 měsíci byla terapie intenzifikována bazálním analogem glargin 100 U/ml. Počet aplikovaných jednotek pacientka nevedla. Dávkování neupravuje. Se současnou terapií je spokojenější, uvedla, že kompenzace se zlepšila. Hodnotu HbA_{1c} nezná. V souvislosti s aplikací inzulínového analoga nezaznamenala nárůst hmotnosti ani jiný nežádoucí účinek.

72letá pacientka, u níž byl diabetes zachycen v těhotenství, užívá 2x denně 1000 mg metformin hydrochloridu a aplikuje si premixovaný inzulínový analog aspart 100 U/ml + protamin-zink-aspart v poměru 30/70 v dávce 14-0-2 U. Do dávkování nezasahuje. V minulosti zkoušela Insulatard (humánní protamin-zink inzulín). Dopad změny léčby na kompenzaci nevedla. Subjektivně jí však současná terapie vyhovuje více. Myslí si, že léčba nemá vliv na její hmotnost, nežádoucí účinky nezaregistrovala.

Diabetička s 19letým trváním DM je léčena intenzifikovaným inzulínovým režimem (aspart + glargin v koncentraci 300 U/ml) a metformin hydrochloridem 1x1 (síla není známá). Předchozí terapii ani hodnotu glykovaného hemoglobinu pacientka nevedla. Zmínila však, že se současnou terapií je spokojenější než s předchozí. Ke změně kompenzace diabetu nedošlo.

Další pacient (14leté trvání diabetu) aplikuje Toujeo v dávce 0-0-0-40 (analog glargin o koncentraci 300 U/ml), Humalog 200 U/ml (lispro) 28-20-18 jednotek a užívá metformin hydrochlorid 1000 mg (dávkování není známo). Počet jednotek inzulínových analog dle množství sacharidů přijatých v potravě ani dle plánované fyzické aktivity neupravuje. Nežádoucí účinky léčiv se u tohoto pacienta nevyskytly. Změnu hmotnosti v souvislosti s užíváním/aplikací některého z přípravků nezaznamenal. Pacient uvedl, že v minulosti aplikoval jiné inzulíny, nenapsal však jaké. Nevedl, zda se změnila kompenzace onemocnění nebo jeho spokojenost s terapií. Aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu pacienta je 71-80 mmol/mol.

Jeden z respondentů (diabetiků 2. typu) je léčen pomocí inzulínové pumpy. Tomuto pacientovi byl zjištěn diabetes před 25 lety. Inzulín si aplikuje od počátku

onemocnění a 22 let používá inzulinovou pumpu. Muž si samostatně upravuje dávkování analogu aspart dle množství sacharidů přijatých v potravě i dle plánované fyzické aktivity. Pacient si v minulosti aplikoval jiný inzulin (nevedl jaký), PAD nikdy neužíval. S nežádoucími účinky inzulinů se neseťkal a nemyslí si, že by tyto léky měly vliv na jeho hmotnost. S inzulinovou pumpou je muž velmi spokojen, kompenzace diabetu se trvale zlepšila. Hodnotu glykovaného hemoglobinu pacient nevyplnil.

Součástí dotazníku byly i otázky týkající se četnosti měření glykemií a zkušeností pacientů s hypoglykemiemi a hyperglykemiemi. Nikdo z respondentů nezažil těžkou hypoglykemií ani nebyl hospitalizován pro vysokou glykemií či hyperosmolární kóma. Žádný pacient nevypoznal faktory (konzumace alkoholu, stres, menstruace, infekce, horečka, zvracení, průjem, užívání léků, jiné), které by u něj vyvolaly hypoglykemií či hyperglykemií (viz otázka 18. dotazníku). 8 osob v dotazníku uvedlo, že nikdy nezažilo hypoglykemií. 1 z těchto 7 pacientů však v následující otázce napsal, že při hypoglykemií pociťuje hlad. Jedná se o pacienta, který je léčen IIR a metforminem. 1 žena odpověděla, že hypoglykemií zažívá vzácně, ne častěji než 1-2x ročně (je léčena IIR a metforminem), příznaky pozorované při hypoglykemií nepopsala. Další žena užívající glimepirid, sitagliptin a glargin 100 U/ml na otázku četnosti mírné hypoglykemie zakřížkovala odpověď 3x týdně a častěji. U této pacientky se hypoglykemie projevuje pocením a hladem. Poslední pacientka na terapii glimepiridem a inzulinovým analogem glargin 100 U/ml mívá mírné hypoglykemie maximálně 3x do měsíce. Tyto stavy pozná dle třesu, pocení a nevolnosti.

5 diabetiků hyperglykemií bez změření glukometrem nepoznají, 1 na tuto otázku neodpověděl. Zbývají pacienti hyperglykemií poznají. U 1 se projevuje pocitem horka, u 2. suchostí v ústech a nutností nočního močení, 3 pacienti příznaky hyperglykemie nezapsali.

4 osoby většinou znají příčinu vzniku hyperglykemie nebo hypoglykemie, 4 osoby důvod neznají a 3 osoby na otázku neodpověděly.

Frekvence měření glykemií, obvyklé naměřené hodnoty nalačno, 90 minut po jídle a ve 2h ráno ve vztahu k terapii shrnuje tabulka (viz Tab. 11).

Tab. 11 Četnost měření a obvyklé naměřené hodnoty glykemií u diabetiků 2. typu ve vztahu k medikaci

medikace	četnost měření glykemií	hodnoty glykemií (v mmol/l)		
		nalačno	90 minut po jídle	ve 2h ráno
metformin + vildagliptin	"občas"	5,6	8,7	neuveдено
metformin + sitagliptin	1x denně	11	12	12
metformin + liraglutid	jednou za týden 8x denně + ostatní dny 4x denně	7,0	9,0	7,0
metformin + liraglutid + degludek	6x denně (před hlavními jídly a 90 minut po hlavních jídlech)	8,0	11	8,0
glimepirid + sitagliptin + glargin 100 U/ml	jednou za týden 8x denně + ostatní dny 4x denně	7,6	8,2	6,0
glimepirid + glargin 100 U/ml	jednou za týden 4x denně + ostatní dny 1x denně	6,0-7,0	9,0	neuveдено
metformin + linagliptin + glargin 100 U/ml	1x denně	7,5-8,0	neuveдено	8,5
metformin + aspart + protamin- -zink-aspart v poměru 30/70	jednou za týden 8x denně + ostatní dny 4x denně	neuveдено	neuveдено	neuveдено
metformin + glargin 300 U/ml + aspart	neuveдено	neuveдено	neuveдено	neuveдено
metformin + glargin 300 U/ml + lispro 200 U/ml aspart	"denní profil 1x za 14 dní" 4x denně (před hlavními jídly a před spaním)	neuveдено	neuveдено	neuveдено
		6,0	12	8,0

6. 2. 3. Pacient s některým z ostatních specifických typů diabetu

Před 19 lety byla 54letému diabetikovi oznámena diagnóza. Na onemocnění se přišlo náhodně při preventivní prohlídce. Jediný příznak, který pacient v té době zaznamenal byla únava. Virové onemocnění nemoci nepředcházelo. Mezi pokrevními příbuznými se diabetes nevyskytuje. Pacient nevedl, čím byl diabetes vyvolán nebo s jakým onemocněním je spojený. V otázce 5. dotazníku nezakřížkoval žádnou chorobu, v 21. otázce týkající se farmakologické anamnézy uvedl pouze ramipril. Lék může být indikován z důvodu hypertenze, diabetické nefropatie nebo kardiovaskulární prevence.

Hodnota BMI tohoto muže činí 27 kg/m². Jeho hmotnost je stabilní (v porovnání s dobou před zachycením diabetu se nezměnila). Pacient jí pravidelně, dietu dodržuje, ale občas (max. 2x do týdne) ji poruší. Je fyzicky aktivní, pokouší se přestat kouřit, alkohol nepije, doplňky stravy, které přispívají k udržení normální glykemie neužívá ani neužíval. Hodnotu svého glykovaného hemoglobinu nezná.

10 let je pacient léčen inzulinem Humulin R (krátkodobě působící lidský inzulin). Aktuálně si aplikuje 10-20-10 jednotek denně. Dávky inzulinu upravuje dle plánované fyzické aktivity. Na otázku, zda si upravuje dávky bolusového inzulinu (inzulin aplikovaný před hlavními jídly) dle množství sacharidů přijatých v potravě, odpověděl, že bolusový inzulin nepoužívá. Jiný inzulin ani PAD v minulosti neměl. Nežádoucí účinky vyvolané inzulinem (včetně negativního vlivu na tělesnou hmotnost) nezaznamenal.

Glykemie si pacient měří jednou za týden 4x denně, ostatní dny 1x denně. Nalačno obvykle dosahují hodnoty 5,6 mmol/l, 10 mmol/l po jídle a 5,8 mmol/l ve 2h ráno. Mírnou hypoglykemií mívá vzácně, ne častěji než 1-2x ročně. Těžkou hypoglykemií nikdy nezažil. Při hypoglykemií se potí. Pocením a žízní se u něj projevuje hyperglykemie. V případě, že má hyperglykemií nebo hypoglykemií, většinou zná příčinu jejího vzniku. Faktory (18. otázka dotazníku), které by u něj vyvolaly hyperglykemií nebo hypoglykemií nezaregistroval.

7. Diskuse

Z výsledkové části práce vyplývá, že každý diabetik má své individuální potřeby. Průběh onemocnění není u všech pacientů stejný a tomu odpovídá i rozmanitost terapie a nastavení cílů.

Existuje mnoho faktorů, které ovlivňují kompenzaci diabetiků a komplikují tedy už tak poměrně složitou léčbu (viz např. příčiny hyperglykemií a hypoglykemií uváděné zejména diabetiky 1. typu v podkapitolách 6. 1. 1. a 6. 2. 1.). Z posledních naměřených hodnot glykovaného hemoglobinu je zřejmé, že velká část pacientů nedosahuje optimálních výsledků. 9 respondentů z celkových 27 nezná/ neuvedlo svou hodnotu HbA_{1c} (jednalo se o 8 diabetiků 2. typu a pacienta s některým z ostatních specifických typů diabetu). Otázkou zůstává, do jaké míry je při zhoršování stavu na vině prostá progresse způsobená podstatou onemocnění a do jaké míry noncompliance pacientů.

V některých případech byly ve zdravotních dokumentacích také zaznamenány diskrepance mezi hodnotami glykovaného hemoglobinu a glykemickými profily dodanými pacientem. Pokud tyto profily odpovídají skutečným naměřeným hodnotám glykemií, pak to může znamenat, že dieta (popř. i režimová opatření) jsou v době měření profilů zcela odlišné od běžného stavu. Takové výsledky nemají žádnou výpovědní hodnotu a nelze dle nich upravovat terapii. Další překážkou mohou být např. pacientovy obavy z hypoglykemií, kdy diabetik sám úmyslně udržuje glykemie na vyšší úrovni a při poklesu glykemie k normálním hodnotám (nebo i při mírné hyperglykemii) obvykle pocítuje hypoglykemické příznaky (domnělé hypoglykemie).

Vzhledem k rozsáhlosti problematiky se další část diskuse zaměřuje na současnou strategii farmakoterapie diabetu, určité výhody plynoucí z terapie konkrétními léčivy, případně některé kontroverzní otázky.

7. 1. Terapie perorálními antidiabetiky a inkretinovými mimetiky

„Metformin je léčbou první linie pro nemocné s DM2, protože prokazatelně redukuje mortalitu nemocných! (Perušičová 2013)“

Z výsledků shrnutých v podkapitolách 6. 1. 2. a 6. 2. 2. je patrný praktický význam tohoto léčiva. Metformin užívají téměř všichni diabetici 2. typu. Výjimku tvoří pacienti s intolerancí, kontraindikací, případně starší osoby s polypragmazií.

Pouze 2 muži nebyli nikdy léčeni metforminem. Jedná se o diabetiky na intenzifikovaném inzulinovém režimu. Jeden z nich v minulosti užíval preparáty s obsahem DSU. V jejich zdravotní dokumentaci není zmínka o nesnášenlivosti metforminu a osobní anamnéza nepoukazuje na možnost kontraindikace. Kompenzace těchto pacientů je na výborné a relativně uspokojivé úrovni (HbA_{1c} 40 mmol/mol a 57 mmol/mol). Aplikují si 0,28 a 0,62 jednotky inzulinu/kg tělesné hmotnosti denně. V případě druhého pacienta tedy metformin představuje potenciální terapeutickou cestu ke zlepšení kompenzace diabetu. Kombinaci metforminu s inzulinem navíc podporuje i tvrzení Janíčkové Žďárské a Kvapila (2017) – současným podáváním metforminu a inzulinu dochází ke snížení potřeby denní dávky inzulinu až o třetinu.

MUDr. Dresslerová v určitých případech nasazuje metformin i prediabetikům (Prediabetes je definován glykemií v žilní plazmě nalačno 5,6-6,9 mmol/l, glykemií v žilní plazmě ve 120. minutě perorálního glukózetolerančního testu 7,8-11 mmol/l nebo kombinací obojího (Perušičová et al. 2012)). Tento postup je v souladu s doporučeními České diabetologické společnosti i celosvětovými guidelines a opírá se zejména o výsledky studie DPP (Diabetes Prevention Program). Podávání metforminu u osob s porušenou glukózovou tolerancí oddaluje nástup diabetu a snižuje kardiovaskulární riziko. Nejedná se však o indikaci schválenou a uváděnou v SPC. (Inpharmex 2018, Ondřichová 2017b, Perušičová et al. 2012)

Kromě samotného antidiabetického účinku metformin snižuje srdeční ischemii a působí příznivě na lipidové spektrum – redukuje hladinu LDL cholesterolu a triacylglycerolů a zvyšuje HDL cholesterol (Perušičová 2013). Jeho využití v antidiabetické medikaci je tedy velmi žádoucí s ohledem na fakt, že dyslipidemií trpí 98% a ICHS 34% diabetiků 2. typu ze sledovaného 50členného vzorku.

Dále je zdokumentována pleiotropní antikancerogenní aktivita metforminu. Kombinací metforminu s inzulinem/ inzulinovým analogem se neutralizuje zvýšené riziko vzniku nádorů, které je v souvislosti s inzulinoterapií často diskutováno (Svačina 2016b). U diabetiků léčených touto látkou bylo konkrétně vyzorováno snížení rizika rozvoje hepatocelulárního karcinomu, karcinomu prsu (u žen), endometria (u obézních žen) a prostaty (Perušičová 2013). Svačina (2016b) uvádí redukcí výskytu nádorů slinivky břišní a tlustého střeva. Kromě toho se zdá, že užívání metforminu má pozitivní vliv na vyhlídky diabetiků 2. typu s diagnostikovaným karcinomem (Perušičová 2013).

Kontroverzní otázku představují kontraindikace tohoto léčiva. V roce 2017 bylo ukončeno přehodnocení bezpečnosti přípravků obsahujících metformin. Výsledkem tohoto přezkoumání bylo rozšíření indikace o pacienty se středně sníženou renální funkcí (tj. osoby s glomerulární filtrací 30-59 ml/min), kteří mohou z užívání metforminu profitovat (Redakce FI 2018). Navíc to vypadá, že metformin má antioxidační účinky a tím ledviny naopak chrání (Perušičová 2013). U cirhotiků zase zabraňuje rozvoji jaterní encefalopatie a u osob se srdečním selháním je také při užívání metforminu pozorováno spíše zlepšení stavu. (Perušičová 2013). Závěry rozsáhlých metaanalýz neprokázaly kauzalitu mezi užíváním metforminu a rozvojem laktátové acidózy (Haluzík et al. 2016, Perušičová 2013). Avšak kontraindikace zmíněné v teoretické části práce jsou stále v platnosti (Inpharmex 2018).

Perušičová (2013) píše o metforminu nejen jako o antidiabetiku, ale také jako antiobezitiku. Svačina (2016b) zase označuje metformin za váhově neutrální antidiabetikum. K redukci tělesné hmotnosti podle něj dochází u „*prediabetiků a zcela lehkých diabetiků 2. typu (Svačina 2016b)*“. Z experimentální části této práce také nevyplýval antiobezitický efekt metforminu. Respondenti užívající toto léčivo nezaznamenali ani pozitivní, ani negativní vliv na tělesnou hmotnost. Znovu jsem podrobně prošla 10 náhodně vybraných zdravotních dokumentací diabetiků, kteří jsou/byli léčeni metforminem. U pěti osob nedošlo ke změnám hmotnosti v souvislosti s nasazením, úpravou dávky, případně vysazením metforminu. U dalších pěti pacientů se zdá, že změna hmotnosti (v rozsahu 1 až 4 kg) nesouvisela s podáváním metforminu (např. po nasazení metformin hydrochloridu 1000 mg v dávce 1x1 pacient zhubnul 4kg, při navýšení dávky léčiva na 2x1 však došlo k nárůstu hmotnosti o 2 kg a po vysazení metforminu pacient opět zredukoval 3 kg).

Vzhledem k tomu, že metformin je inzulínový senzitizer, nikoli inzulínové sekretagogum, při jeho užívání nedochází k hypoglykemickým epizodám. Probandi užívající metformin jako jediné antidiabetikum hypoglykemie nemají (jeden z pacientů si 1x v životě naměřil hodnotu glykemie 3,4 mmol/l).

Diskutované argumenty jednoznačně hovoří pro léčbu metforminem. Diabetes však obvykle má progresivní charakter, monoterapie se po určité době stává nedostatečnou a onemocnění vyžaduje kombinovanou léčbu. U 16 diabetiků 2. typu, u nichž byl v 1. kroku použit metformin, je dostupná informace, po jaké době bylo třeba zintenzifikovat terapii (ať už pomocí jiného PAD, GLP-1 analoga nebo bazálního inzulínu). U 7 osob bylo přidáno 2. antidiabetikum v tomtéž roce jako byla zahájena

lčba metforminem, u 5 pacientů po 1 roce, u 1 diabetika po 2 letech, u 2 osob po 3 a u posledního pacienta po 4 letech. Z toho u 2 osob bylo v dokumentaci uvedeno, že pacient netoleruje vyšší dávky metforminu, proto se přistoupilo ke dvojkombinaci léčiv. Diabetici, kteří jsou v současné době na terapii „pouze“ metforminem a nefarmakologickými opatřeními užívají tento lék čtvrt roku, rok, 3 roky, 5, 8 a 10 let. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013)

Doporučený postup vydaný Českou diabetologickou společností přímo neříká, které antidiabetikum vybrat ve 2., případně dalším kroku léčby diabetiků 2. typu. Tímto se liší např. od USA, kde existuje schéma znázorňující preferované pořadí volby léčiv. V Americe jsou k metforminu na prvním místě doporučována GLP-1 analoga a následně SGLT-2 inhibitory. Tuto volbu podporuje objev tzv. DeFronzova oktetu, jenž popisuje osm mechanismů, které se různou mírou podílejí na patogenezi diabetu 2. typu (*„snížená sekrece inzulínu, nadprodukce jaterní glukózy, zvýšení sekrece glukagonu, dysfunkce systému neurotransmiterů, snížení vychytávání glukózy ze svalů, zvýšení reabsorpce glukózy v ledvinách, zvýšení lipolýzy a snížený inkretinový účinek (Svačina 2016b)“*). Právě GLP-1 analoga přímo ovlivňují 7 ze zmíněných 8 poruch. (Svačina 2016b, Škrha et al. 2017)

Autoři českého doporučeného postupu připomínají, že liraglutid a empagliflozin mají *„k dispozici data dokládající jejich příznivý vliv na dlouhodobou prognózu nemocného (Škrha et al. 2017)“*. A upřednostňují antidiabetika s nízkým hypoglykemizujícím potenciálem, která by zároveň neměla negativním způsobem ovlivňovat pacientovu hmotnost. (Škrha et al. 2017)

Nebezpečí hypoglykemie narůstá při současném podávání více druhů antidiabetik. Nejmenší riziko provází léčbu tvořenou kombinací metforminu s inhibitory DPP-4, GLP-1 analogy, glifloziny a glitazony (Janičková Žďárská a Kvapil 2017). Ve vybraném vzorku pacientů byly osoby užívající kombinaci metforminu a inhibitoru DPP-4 (linagliptinu, sitagliptinu, vildagliptinu) nebo GLP-1 analoga (liraglutidu). Tito diabetici negují výskyt hypoglykemií, stejně tak respondenti léčení toutéž kombinací antidiabetik. Naopak několik pacientů užívajících glimepirid (v kombinaci s metforminem či metforminem a DPP-4 inhibitorem) oznámilo mírnou hypoglykémii (nebo „těsnou“ glykémii $\leq 4,0$ mmol/l) po fyzické aktivitě nebo při přísnějším dodržování diety. Hypoglykemizující potenciál DSU navíc může být teoreticky zesílen celou řadou běžně užívaných léčiv např. alopurinolem, inhibitory angiotensin

konvertujícího enzymu, některými antidepresivy, antibiotiky atd. Prakticky však nebyly tyto lékové interakce pozorovány. (Inpharmex 2018)

Z výše psaného textu vyplývají jisté výhody použití moderních antidiabetik v porovnání se staršími DSU. V klinické praxi je však třeba zohlednit další důležitý faktor, a to finanční náročnost terapie. Zejména proto mají levné a zároveň dobře tolerované DSU v terapii diabetu stále své místo. Užívá je 8 diabetiků 2. typu z celkových 50 a další 2 diabetici 2. typu z 11 respondentů. Ve všech případech se jedná o přípravky s obsahem glimepiridu.

Společně s metforminem a akarbózou patří DSU mezi jediná antidiabetika, na která se nevztahují preskripční omezení. Ostatní léčiva jsou hrazena ze zdravotního pojištění za podmínky, že je předepíše diabetolog, eventuálně internista či endokrinolog. Stejně tak jmenované skupiny léčiv nemají na rozdíl od moderních antidiabetik indikační omezení. (SÚKL 2018)

V určitých případech představují vhodnou alternativu léčby DSU glinidy. V porovnání s deriváty sulfonylurey dochází při užívání repaglinidu méně často k hypoglykemickým epizodám. Zároveň má menší riziko nárůstu tělesné hmotnosti. Repaglinid tedy lze využít i u obézních nemocných, u kterých není nasazení DSU zcela žádoucí. Jistou výjimku mezi DSU však tvoří právě glimepirid, u něhož byl v některých studiích zjištěn hmotnostní úbytek (Svačina 2011). Ve skupině pacientů aktuálně léčených glimepiridem byla pozorována pravděpodobná spojitost mezi nasazením, úpravou dávky nebo přechodným vysazením glimepiridu a změnou tělesné hmotnosti u 2 osob (1x šlo o zvýšení a 1x o snížení hmotnosti). U ostatních případů mírný výkyv ve váze zřejmě nesouvisel s terapií tímto léčivem. (Janičková Žďárská a Kvapil 2017)

Výhodou glimepiridu a retardovaného gliklazidu v porovnání s repaglinidem je dávkování 1x denně (repaglinid se obvykle podává 3x denně – před hlavními jídly). Menší frekvence dávkování je pro pacienta jednodušší a podporuje compliance. Na druhou stranu diabetik užívající repaglinid má větší možnost flexibility. V případě, že nemá hlad, vynechá dávku léku a nemusí se najíst. Je však nutno připomenout, že repaglinid snižuje postprandiální glykémii. U pacientů, kteří trpí lačnou hyperglykemií a vzestup postprandiální glykémie je u nich pouze relativní, není tedy relevantní nahrazovat DSU repaglinidem. Haluzík et al. (2016) doporučují upřednostnit repaglinid v dávce 1x1 u osob, které mají výraznější postprandiální hyperglykémie po jednom denním jídle. Tento způsob léčby nezvyšuje riziko vzniku hypoglykémie

v průběhu dne. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013, Škrha et al. 2017)

V době konání výzkumu nebyl nikdo z diabetiků 2. typu léčen repaglinidem, což odpovídá i tvrzení Haluzíka et al. (2016), že glinidy jsou spíše výjimečně využívanou skupinou. Jejich nepřilíš velkému rozšíření zřejmě přispívají i vyšší náklady na léčbu v porovnání s DSU a zároveň absence přesvědčivých důkazů o benefitech terapie u běžného DM 2. typu (Haluzík et al. 2016).

Akarbóza také nepatří mezi hojně užívaná PAD. Důvodem jsou zejména časté intolerance. Gastrointestinální nežádoucí projevy přitom souvisejí s přítomností nerozštěpených sacharidů ve střevě (vyvolávají průjmy, tvoří se plyny). Při poctivém dodržování diety se proto nežádoucí účinky nemusí objevit. V praxi je užitečné dávku akarbózy postupně titrovat. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Na druhou stranu výhodou terapie akarbózou je fakt, že je minimálně systémově metabolizována a v monoterapii nezpůsobuje hypoglykemii. Efekt akarbózy byl také testován u osob s prediabetem (studie STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). Ukázalo se, že podávání akarbózy snižuje riziko vzniku DM 2. typu o 25%. Dále byl prokázán příznivý vliv na kardiovaskulární systém (ve smyslu redukce rizika hypertenze, obezity a glykemické variability) a endoteliální dysfunkce (Perušičová 2013). (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011)

Dle posledních zápisů ve zdravotní dokumentaci žádný ze souboru 100 pacientů, ani nikdo z respondentů neužívá akarbózu. Dle lékové anamnézy byla akarbóza v minulosti podávána 3 diabetikům 1. typu a 4 diabetikům 2. typu. U 3 osob byla důvodem ukončení terapie intolerance přípravku. U jedné pacientky byla akarbóza vysazena pro polypragmazii, u ostatních nebyl důvod zaznamenán. 1 diabetička 2. typu napsala do dotazníku, že užívala akarbózu, proč došlo ke změně léčby, není známo.

Léčba pioglitazonem byla provázena četnými kontroverzemi. Jedním z nejdiskutovanějších témat byla asociace mezi podáváním pioglitazonu a rizikem karcinomu močového měchýře. Toto téma bylo uzavřeno – nebyla prokázána žádná statisticky významná souvislost. Přesto se nedoporučuje kombinovat pioglitazon s dapagliflozinem, který byl podezřelý ze zvyšování stejného rizika (toto tvrzení také nebylo prokázáno). (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Perušičová 2015)

Výsledky dalších studií přinesly pozitivní zprávy. Kromě antidiabetického účinku byl doložen příznivý vliv léčiva na aterotrobocké děje (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Pelikánová et al. 2011, Perušičová 2013). Studie PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) potvrdila kardiovaskulární bezpečnost pioglitazonu (vyjma nebezpečí srdečního selhání) (Škrha et al. 2017). Pioglitazon je sice kontraindikován při jaterních onemocněních („*ALT > 2,5násobek horní hranice normy nebo s jinými příznaky onemocnění jater (Inpharmex 2018)*“ (ALT – alaninaminotransferáza)), avšak určité skupiny pacientů mohou z terapie profitovat – látka totiž redukuje jaterní steatózu a nealkoholovou jaterní steatohepatitidu (Pelikánová et al. 2011). Pioglitazon také snižuje hladiny triacylglycerolů (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017). Jelikož byl u tohoto léčiva potvrzen ochranný vliv na β -buňky (Haluzík et al. 2016), je diskutováno jeho použití u pacientů ve stadiu prediabetu (Pelikánová et al. 2011). S ohledem na skutečnost, že se na přípravky s obsahem pioglitazonu vztahují indikační a preskripční omezení (SÚKL 2018), si však osobně nemyslím, že by došlo k masovému rozšíření tohoto léčiva mezi pacienty porušenou glukózovou tolerancí.

Ani u diabetiků 2. typu není pioglitazon příliš využíván. Je jím léčen pouze 1 pacient z 50. V minulosti jej užívalo 6 osob ze sledované skupiny. 2 ženy pioglitazon netolerovaly, ostatní diabetici nedosahovali uspokojivých terapeutických výsledků. Žádný z respondentů neuvedl pioglitazon ve své lékové anamnéze.

Naopak hojně předepisovány jsou gliptiny (je jimi léčeno 15 diabetiků 2. typu z 50členného vzorku a 4 respondenti z 11) a to hned z několika důvodů. Jak již bylo naznačeno v teoretické části, inkretinová léčiva sama o sobě nevyvolávají hypoglykemii. Inhibitory DPP-4 mají neutrální vliv na tělesnou hmotnost. Už jen proto jsou pro většinu diabetiků vhodnější než DSU. Dále bylo popsáno jejich příznivé působení na krevní tlak, dysfunkci endotelu, redukci oxidačního stresu, agregace trombocytů a mikroalbuminurie. Zatím však nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy o potenciálních kardioprotektivních vlastnostech gliptinů. Sitagliptin, alogliptin a saxagliptin jsou kardiovaskulárně bezpečné. Výsledky studií SAVOR-TIMI se saxagliptinem a EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) s alogliptinem však poukázaly na možné riziko srdečního selhání (v případě alogliptinu se jednalo o nesignifikantní zvýšení rizika). Studie s linagliptinem zatím nebyly uzavřeny. Ekvivalentní studie s vildagliptinem stále chybí. Žádný z 50 diabetiků 2. typu ani nikdo z respondentů v době sběru dat neužíval

saxagliptin. Nejčastěji je podáván sitagliptin, který je zároveň nejdelší dobu na našem trhu. U osob, u nichž došlo k výměně jednoho inhibitoru DPP-4 za jiný, nebyl zaznamenán významnější rozdíl v hodnotách glykovaného hemoglobinu. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Perušičová 2013, Svačina 2017, SÚKL 2018)

GLP-1 analoga zpomalují vyprazdňování žaludku, potlačují chuť k jídlu a napomáhají snížení tělesné hmotnosti. Přípravek Saxenda (obsahující účinnou látku liraglutid) dokonce byl v roce 2015 registrován jako antiobezitikum. V SPC přípravku Victoza (rovněž liraglutid) není tato indikace uvedena. Saxenda zatím není dostupná na našem trhu. Jak ukazují kazuistiky v podkapitole 6. 1. 2., pacienti z vybrané poradny dosahují při terapii GLP-1 analogy různých výsledků, ať už je řeč o vlivu na tělesnou hmotnost nebo primárním účinku na kompenzaci diabetu. Literatura dále uvádí, že tyto látky přispívají k poklesu krevního tlaku a zlepšení hodnot HDL a TAG (triacylglycerolů). Autoři také zmiňují protektivní vliv na β -buňky pankreatu a neuroprotektivní efekt. (Haluzík et al. 2016, Janíčková Žďárská a Kvapil 2017, Perušičová 2013, Pelikánová et al. 2011, SÚKL 2018)

Studie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) přinesla důkaz o pozitivním působení liraglutidu na kardiovaskulární riziko u diabetiků 2. typu s vysokým rizikem vzniku srdeční nebo mozkové příhody. Zároveň nebyl prokázán negativní vliv látky na srdeční selhání. Dalším významným zjištěním bylo potlačení rozvoje postižení ledvin. Mezi skupinou pacientů léčenou liraglutidem a skupinou, které bylo podáváno placebo, nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl z hlediska incidence akutní pankreatitidy nebo nádorů. (Ondřichová 2016a)

Kardiovaskulární benefit byl dále doložen u semaglutidu studií SUSTAIN 6 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) (Ondřichová 2016b). Toto léčivo však u nás zatím není dostupné. Studie REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes), jejímž cílem je ověřit případné snížení kardiovaskulárního rizika dulaglutidem, zatím nebyla dokončena (Bartášková 2018).

Inhibitory DPP-4 se podávají v jedné nebo dvou denních dávkách. Dávkování jednotlivých GLP-1 analog se liší. Bydureon (exenatid s prodlouženým uvolňováním) a Trulicity (dulaglutid) se aplikují 1x týdně, Victoza (liraglutid) a Lyxumia (lixisenatid) 1x denně a Byetta (exenatid) 2x denně. (Inpharmex 2018)

Z výše uvedených důvodů by se mohlo zdát, že léčba GLP-1 analogy je v porovnání s léčbou gliptiny výhodnější. Důležité je však zohlednit i lékovou formu, cenu přípravků, indikační omezení zvýšené úhrady a nežádoucí účinky. Mnoho pacientů má obavy z aplikace injekcí, proto je pro ně léčba gliptiny akceptovatelnější než léčba pomocí GLP-1 analog. Terapie přípravky, které obsahují GLP-1 analoga, vychází přibližně 3x draže než léčba perorálními tabletami s obsahem gliptinů. Nárok na zvýšenou úhradu léčby GLP-1 analogy mají pouze obézní diabetici s BMI nad 35 kg/m², u nichž se 3měsíční terapií perorálními antidiabetiky nepodařilo dosáhnout HbA_{1c} < 60 mmol/mol. Pojišťovny pokračují v hrazení této nákladné léčby pouze v případě, že je terapie efektivní (po půl roce léčby musí dojít k poklesu HbA_{1c} minimálně o 10% a zároveň nesmí nastat nárůst hmotnosti). (Kaminská 2017)

Gliptiny by také teoreticky měly být lépe tolerovány než GLP-1 analoga. Literatura popisuje minimální výskyt nežádoucích účinků DPP-4 inhibitorů. Jak je však uvedeno v podkapitole 6. 1. 2., na gastrointestinální potíže si stěžovaly i osoby léčené gliptiny. V SPC přípravku Victoza (liraglutid) je např. výskyt nauzey označen jako „velmi častý“ a zvracení jako „častý“ nežádoucí účinek. Frekvence výskytu nauzey v SPC přípravku Januvia (sitagliptin) není uvedena, u zvracení „není známá“. Dále v textu však stojí, že nevolnost a zvracení byly často pozorovány v kombinaci s metforminem (Inpharmex 2018).

Podávání DPP-4 inhibitorů/ GLP-1 analog společně s metforminem je však více než vhodné. Metformin totiž působí up-regulaci GLP-1 receptorů β-buněk (Perušičová 2013) a blokuje možnou proliferaci extrapankreatických vývodů vyvolanou inkretinovou léčbou (Svačina 2016b). Picková a Rušavý (2017) zase podporují kombinaci DPP-4 inhibitorů/ GLP-1 analog s inzulinem v časně fázi diabetu, kdy inzulin zlepšuje funkci β-buněk, které následně lépe reagují na inkretinovou léčbu, a tak je možné snížit dávky aplikovaného inzulinu. Pokles denních dávek inzulinu při terapii GLP-1 analogem jsem pozorovala i u pacientky, která se s diabetem léčila 11 let. Žena užívala metformin hydrochlorid 2x1000 mg, linagliptin 1x5 mg, glimepirid 1x2 mg a aplikovala si 30 jednotek detemiru denně. Při této medikaci měla hodnotu glykovaného hemoglobinu 73 mmol/mol. Linagliptin byl nahrazen exenatidem s prodlouženým uvolňováním. Po cca měsíční terapii byla ukončena léčba glimepiridem a snížena denní dávka detemiru o 4 jednotky z důvodu častých „těsných“ glykemií, které již vnímala jako hypoglykemie a jedné „laboratorní“ hypoglykemie. Po uplynutí dalšího měsíce byla dávka detemiru opět snížena až na 20 jednotek/den. Hodnota

glykovaného hemoglobinu tehdy činila 50 mmol/mol (následně postupně vzrůstala, poslední zaznamenaná hodnota HbA_{1c} je 61 mmol/mol). Na popisovaném efektu se tedy zřejmě bude podílet i jiný mechanismus (viz dále podkapitola 7. 1. 1.).

Haluzík et al. (2016) označují léčbu kombinací GLP-1 analoga a bazálního inzulínu za určitou alternativu IIR (případně konvenčního režimu premixovanými inzulíny/ analogy). Jak ukazují studie provedené s přípravkem Xultophy (degludek + liraglutid), tyto 2 druhy látek se velmi dobře doplňují. Nejen, že se kombinací docílí vyšší účinnosti (v porovnání s jednotlivými složkami), ale také vyšší bezpečnosti (Kvapil 2016b). Při terapii přípravkem Xultophy klesá variabilita glykemií, což je pravděpodobně příčinou nižšího rizika vzniku hypoglykemie (Kvapil 2016b). Mj. fixní kombinace látek (Xultophy; Suliqua = glargin 100 U/ml + + lixisenatid) navyšuje pacientův komfort a přispívá k lepší compliance – obě léčiva si diabetik vpraví do těla v rámci jedné injekce. Lékaři jsou však vázáni předem daným poměrem obsažených složek, což může být v určitých případech limitující.

Xultophy používala v době sběru dat 1 pacientka z celkových 50. 3 osoby byly léčené liraglutidem a 3 exenatidem s prodlouženým uvolňováním. Až na jednu výjimku se ve všech případech jednalo o diabetiky na terapii kombinací PAD, GLP-1 a bazálního inzulínového analogu. Vybrané údaje o těchto pacientech jsou shrnuty v Tab. 3 v podkapitole 6. 1. 2.. Z tabulky je vidět, že skupina je malá a poměrně heterogenní, nelze tedy vyvozovat závěry, zda přináší lepší výsledky terapie exenatidem s prodlouženým uvolňováním či liraglutidem. Odpověď na tuto otázku však našli McAdam-Marx et al. (2016), kteří srovnali změny glykovaného hemoglobinu a hmotnosti 808 pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 4333 pacientů léčených liraglutidem v retrospektivní kohortové studii. Závěrem studie byl prakticky stejný pokles HbA_{1c} i hmotnosti v obou skupinách (McAdam-Marx et al. 2016). V dotaznících uvedli 2 pacienti, že používají GLP-1 analoga. V jednom případě se jedná o přípravek Xultophy, ve druhém o liraglutid.

Zavedení gliflozinů do praxe přineslo inovativní možnost v terapeutickém přístupu. SPC povoluje použití těchto látek jak v monoterapii, tak v kombinaci s jinými antidiabetiky (Inpharmex 2018). Monoterapie SGLT-2 inhibitory však není hrazena ze zdravotního pojištění (SÚKL 2018). Jak bylo uvedeno výše, není doporučeno současné podávání dapagliflozinu a pioglitazonu. Naopak ideální se zdá být kombinace metforminu, DPP-4 inhibitoru a gliflozinu, jejichž účinky se hezky doplňují (Janičková

Žďárská a Kvapil 2017). Pro specifický mechanismus působení lze glifloziny využít prakticky v kterékoli fázi onemocnění (Janíčková Žďárská a Kvapil 2017).

Některé studie naznačují, že vyšší účinnosti lze teoreticky dosáhnout terapií kanagliflozinem v maximální dávce 300 mg oproti léčbě empagliflozinem či dapagliflozinem. K tomuto výsledku se dopracovali např. autoři srovnávací studie se sitagliptinem. Antidiabetický efekt kanagliflozinu x sitagliptinu však byl hodnocen po 52 týdnech od zahájení podávání medikace, v případě ostatních gliflozinů trvala studie pouhých 26 týdnů. Zároveň byl při terapii kanagliflozinem zjištěn častější výskyt nežádoucích účinků. Potenciální vyšší účinnost kanagliflozinu by mohla být způsobena jeho lehce nižší selektivitou vůči kotransportérům. Na rozdíl od ostatních gliflozinů kanagliflozin přechodně inhibuje také střevní SGLT-1 a zpomaluje tak vstřebávání glukózy na úrovni trávicího traktu (Adamíková 2016). (Haluzík et al. 2016, Svačina 2016b)

Další zásadní otázkou léčby glifloziny je jejich vliv na kardiovaskulární riziko. Rozsáhlá randomizovaná studie EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose) přinesla důkaz o superioritě empagliflozinu oproti placebo u diabetiků 2. typu s ICHS, ICHDK a po CMP. U uživatelů empagliflozinu signifikantně poklesla celková mortalita, mortalita z kardiovaskulárních příčin i počet hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Vliv terapie na incidenci infarktu myokardu a CMP nebyl statisticky významný. Obdobné výsledky poskytl i program CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) prováděný s kanagliflozinem. Studie dále přinesly pozitivní zprávy týkající se nefroprotektivního vlivu empagliflozinu a kanagliflozinu. Mechanismus zpomalení nebo zastavení progresu nefropatie zatím není objasněn. Na výsledky studie s dapagliflozinem se zatím čeká. Někteří autoři předpokládají, že se jedná o class effect, nicméně vztah mezi kardiovaskulárním rizikem, renoprotektivitou a terapií dapagliflozinem doposud nebyl doložen. (Haluzík et al. 2016, Szabó 2017, Šmahelová 2015, Vachek a Tesař 2018)

Sledována je také spojitost mezi terapií SGLT-2 inhibitory a snížením kostní denzity nebo zvýšením rizika amputací na dolních končetinách. (Adamíková 2016, Haluzík et al. 2016, SÚKL – Oddělení farmakovigilance 2017)

Janíčková Žďárská a Kvapil (2017) ve své publikaci uvádějí, že „na glifloziny budou reagovat i nemocní s horší compliance nedodržující dietní doporučení“. Toto tvrzení však neplatí absolutně. Ke zlepšení kompenzace diabetu došlo u 3 osob, které

užívají/užívaly glifloziny. 1 z nich byla léčena empagliflozinem pouze 3 měsíce. Další 2 pacienti reagovali na nasazení kanagliflozinu nebo dapagliflozinu dobře. Po úvodním poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu a v 1 případě i tělesné hmotnosti však opět došlo ke zhoršení kompenzace a nárůstu váhy. U 1 z pacientů byl patrný přínos léčby dapagliflozinem i přes nárůst hodnot HbA_{1c}. U 2. pacienta se HbA_{1c} vyšplhal prakticky na výchozí hodnotu. Další pacient při léčbě dapagliflozinem nezredukoval hmotnost, ani nedošlo ke zlepšení kompenzace diabetu. U jiné diabetičky se kompenzace po zahájení léčby empagliflozinem dokonce zhoršila.

Haluzík et al. (2016) také upozorňují na možnost nárůstu sekrece glukagonu a tedy i tvorby glukózy v důsledku glykosurie vyvolané glifloziny. Z tohoto důvodu doporučují kombinaci s GLP-1 analogy nebo DPP-4 inhibitory, které sekreci glukagonu potlačují. Pro zajímavost uvádím, že muž, který byl léčený dapagliflozinem a nedošlo u něj k poklesu hmotnosti ani HbA_{1c}, zároveň užíval metformin a dále si aplikoval liraglutid a bazální inzulínový analog glargin 100 U/ml. Tato kazuistika tedy poukazuje na fakt, že ani (teoreticky) ideální kombinace antidiabetik sama o sobě nedokáže zkompenzovat diabetes, pokud pacient sám nebude vyvíjet snahu a dodržovat dietní a režimová opatření.

7. 1. 1. Perorální antidiabetika a inkretinová mimetika u diabetiků 1. typu

V současné době dostupná perorální antidiabetika jsou dle SPC vyhrazena pro léčbu DM 2. typu. Někteří autoři uvádějí jako výjimku akarbózu, která je indikována i u DM 1. typu (Svačina 2016b). Po přezkoumání tohoto tvrzení jsem zjistila, že SPC jednotlivých preparátů se v tomto ohledu liší. V SPC přípravku Akarboza Mylan 100 mg se píše, že „*je určen k léčbě pacientů s non-inzulín dependentním diabetem, pokud úprava životosprávy a cvičení nevede samo o sobě k adekvátní kontrole glykemie (Inpharmex 2018)*“. V SPC přípravku Glucobay 100 jsou indikace následující: „*Doplňková léčba ve spojení s dietou u pacientů s diabetes mellitus. Prevence vzniku diabetu typu 2 u jedinců s porušenou tolerancí glukózy, ve spojení se cvičením a dietou. (Inpharmex 2018)*“ Indikace Glucobay 100 tedy skutečně není limitována typem diabetu.

Brunerová a Brož (2017) uvádějí výsledky půlroční studie s akarbózou. Při podávání této látky diabetikům 1. typu došlo k příznivému ovlivnění postprandiálních glykemií, kompenzace diabetu a počet hypoglykemických epizod

zůstaly nezměněny. Zároveň se ale zvýšil počet nežádoucích účinků na úrovni trávicího traktu.

U diabetičky 1. typu, jež byla rok a čtvrt léčena akarbózou, došlo po nasazení přípravku k přechodnému zlepšení kompenzace diabetu ve smyslu snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu, která však po krátké době opět vzrostla. Glykemické profily byly v té době velmi nestálé, nelze tedy dobře zhodnotit vliv léku na korekci postprandiálních hyperglykemií. Na hypoglykemie ani jiné nežádoucí účinky si pacientka nestěžovala. Na dočasném poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu se jistě podílelo více faktorů, spíše tedy nešlo o efekt samotné akarbózy.

Další potenciální možnost zlepšení zdravotního stavu diabetiků 1. typu představuje léčba metforminem. V roce 2018 byla publikována metaanalýza 13 randomizovaných klinických studií, která srovnávala efekt metforminu versus placebo přidaného k inzulinoterapii. Do analýzy bylo zapojeno celkem 1183 diabetiků 1. typu. Výsledkem bylo zjištění, že metformin snižuje BMI, velikost denní dávky inzulínu, celkový cholesterol a LDL cholesterol. Pozitivní vliv na HbA_{1c}, TAG a HDL cholesterol nebyl doložen. Ve větvi léčené metforminem byl mírně vyšší výskyt hypoglykemií a hlavně gastrointestinálních nežádoucích účinků. Riziko diabetické ketoacidózy nebylo zvýšeno. (Meng et al. 2018)

Při porovnání celkových denních dávek inzulínu aplikovaných v době, kdy byl u diabetiků 1. typu nasazen metformin a v době, kdy byl vysazen, lze u 3 osob docházejících do poradny MUDr. Dresslerové vidět pokles o 5,0 (na 38); 9,2 (na 66) a 11 (na 67) jednotek. U pacienta s intolerancí nedošlo (v průběhu krátkého časového intervalu) ke změně dávky inzulínu. Další diabetička měla v průběhu terapie metforminem zachované dávkování inzulínu, avšak při první kontrole po vysazení léku bylo nutné celkový počet aplikovaných jednotek zvýšit o 4,0 denně.

Klinické studie s pioglitazonem přinášejí nejednotné výsledky. Závěry několika studií dokládají příznivý vliv podávání pioglitazonu u osob s DM 1. typu z důvodu poklesu hodnot HbA_{1c} v porovnání s placebem. Jiné studie podobný benefit nepotvrdily a naopak zaznamenaly riziko nárůstu BMI ve skupině léčené pioglitazonem. (Brunerová a Brož 2017, Vlček et al. 2011)

Efektivita inkretinové terapie (redukce HbA_{1c} a celkové denní dávky inzulínu) byla prokázána u C-peptid negativních i C-peptid pozitivních (majících částečně zachovalou funkci β -buněk) pacientů s DM 1. typu, kteří si aplikovali liraglutid nebo

exenatid s prodlouženým uvolňováním. Hladina vlastního C-peptidu nebyla léčbou GLP-1 analogy zvýšena. (Rutter a Zac-Varghese 2016)

Metaanalýza 3 randomizovaných kontrolovaných studií čítajících celkem 212 pacientů léčených liraglutidem po dobu 12 týdnů potvrdila pokles HbA_{1c} o 3,16 mmol/mol. Dále došlo k signifikantnímu snížení bolusových i bazálních dávek inzulínu a tělesné hmotnosti. V porovnání s placebem byl v liraglutidové větvi zvýšený výskyt nauzey. Zlepšení kompenzace je připisováno snížení chuti k jídlu a redukcii postprandiální sekrece glukagonu. (Panta et al. 2017)

V případě gliptinů rozsáhlejší studie prokazující efekt u diabetiků 1. typu chybí. Brunerová a Brož (2017) zmiňují výsledky studií se sitagliptinem, které ukazují na potenciál snížit HbA_{1c}, glykemie i dávky inzulínu. Při užívání tohoto léku se však častěji objevily epizody závažných hypoglykemií. Jedna ze studií také upozornila na riziko nárůstu BMI. Při podávání vildagliptinu došlo rovněž ke zlepšení kompenzace diabetu, zároveň však nebyl zaznamenán vyšší výskyt hypoglykemií. (Brunerová a Brož 2017)

Ve sledovaném souboru pacientů žádný diabetik 1. typu neužívá/ si neaplikuje DPP-4 inhibitor nebo GLP-1 analog.

Velkou nadějí pro diabetiky 1. typu představoval objev gliflozinů, jejichž účinek není závislý na inzulínu. Případné praktické využití SGLT-2 inhibitorů u těchto pacientů však zastavilo zjištění nebezpečí vzniku atypických diabetických ketoacidóz, které mohou nastat i při mírné hyperglykémii (označují se jako euglykemické ketoacidózy). Výskyt těchto stavů je u osob s diabetem 2. typu vzácný. Omezená data u pacientů s diabetem 1. typu ukazují, že při použití gliflozinů mohou být ketoacidózy časté. (Haluzík et al. 2016, Inpharmex 2018).

V současné době nejsou k dispozici spolehlivé důkazy, které by jednoznačně podporovaly široké využití PAD u diabetiků 1. typu. K tomuto způsobu léčby se přistupuje pouze u vybraných pacientů (obvykle obézních osob s výraznou inzulínovou rezistencí) s vědomím, že se jedná o off-label indikaci (vyjma akarbózy). Dle výsledků jednotlivců (uvedených v podkapitole 6. 1. 1. a zde v diskusi) se však zdá, že i tito pacienti mohou z léčby PAD profitovat. Zároveň však byl v textu několikrát zdůrazněn efekt nefarmakologické léčby a motivace. Nabízí se proto otázka, do jaké míry tito nemocní dbají na režimová a dietní opatření. Při striktním dodržování diabetické diety a pravidelném pohybu by PAD asi nepotřebovali.

7. 2. Terapie inzuliny a inzulinovými analogy

U diabetiků 1. typu, kteří trpí absolutním nedostatkem sekrece vlastního inzulínu, je indikace inzulínoterapie naprosto zřejmá. V případě osob majících diabetes 2. typu bývá situace složitější. Dle doporučeného postupu je možné zahájit léčbu inzulínem/ inzulínovým analogem již při zjištění diagnózy (pokud má pacient „subjektivní obtíže, glykémie nad 15 mmol/l či HbA_{1c} nad 75 mmol/mol (Škrha et al. 2017)“). Ze zdravotních dokumentací je patrné, že tento přístup byl zvolen u 6 pacientů z 50 (všichni splňovali jednu či více z výše uvedených podmínek). 3 osoby následně přešly na léčbu PAD (1 z nich byla po 5 letech převedena opět na intenzifikovaný inzulínový režim a 1 aktuálně užívá kombinaci PAD a k nim aplikuje v jedné denní dávce glargin v koncentraci 300 U/ml), u 2 osob se pokračovalo v inzulínoterapii (1 z nich má diabetickou neuropatii), 6. osoba je dlouhodobě léčena kombinací bazálního inzulínového analogu a PAD. Závěry některých vědeckých prací poskytují informaci, že diabetici, u nichž byla hyperglykémie zpočátku zkorigována inzulínem, z tohoto postupu profitují. Inzulín totiž (v porovnání ostatními antidiabetiky) podstatně rychleji upraví glykemický profil k normálním hodnotám (Picková a Rušavý 2017). Dochází k potlačení glukolipotoxicity, jež poškozuje β -buňky a inzulínoterapie případně může vést i k remisi diabetu (Picková a Rušavý 2017). Picková a Rušavý (2017) uvádějí příklad studie, v níž byli diabetici po diagnóze léčeni inzulínovou pumpou, injekcemi inzulínu nebo PAD – gliklazidem, metforminem či kombinací obou. Po dosažení normoglykémie byla terapie ukončena a onemocnění bylo korigováno pouze nefarmakologickými opatřeními. Po uplynutí jednoho roku stav 51,1% pacientů léčených inzulínovou pumpou, 44,9% pacientů léčených injekcemi inzulínu a 26,7% pacientů, kterým byla podávána PAD, nevyžadoval nasazení antidiabetické medikace (Picková a Rušavý 2017). Rybka (2017) a Šmahelová (2017) podporují včasné nasazení inzulínu také z důvodu možného zastavení progresu aterosklerózy a tedy i cévních komplikací. Šmahelová (2017) však zároveň připomíná, že vysoké, nefyziologické dávky inzulínu mohou (v kombinaci s dalšími rizikovými faktory – např. hypertenzí, dyslipidemií) naopak působit proaterogenně z důvodu zvýšení lipémie.

V situaci, kdy pacient nepocítuje subjektivní příznaky a nemá vstupní glykémie 15 mmol/l či vyšší nebo $HbA_{1c} > 75$ mmol/mol, se zpravidla zahajuje léčba pomocí PAD. Ta se však obvykle (vzhledem k prohlubující se poruše sekrece inzulínu,

přítomné inzulínové rezistenci a narůstající produkci glukagonu) po určité době stává nedostatečnou (Pelikánová et al. 2011, Vlasáková 2013). Kvůli častému strachu pacientů z injekční aplikace inzulínu a obavám ze vzniku hypoglykemií a nárůstu hmotnosti se v praxi mnohdy inzulínoterapie oddaluje. Riziko vzniku makrovaskulárních komplikací přitom narůstá již od hodnoty lačné glykemie 5,6 mmol/l, riziko komplikací mikrovaskulárních pak od hodnoty 7,0 mmol/l (Janičková Žďárská a Kvapil 2017).

Jak již však bylo v práci několikrát zmíněno, každý diabetik vyžaduje individuální přístup. Vždy je potřeba vyhodnotit poměr rizika a benefitů zejména s ohledem na prognózu nemocného. Těsná kompenzace onemocnění si žádá odpovídající edukaci. Pacient musí akceptovat léčbu a s ní spojená opatření (např. při terapii intenzifikovaným inzulínovým režimem musí provádět častý selfmonitoring glykemií). Včasné nasazení inzulínu (tj. před selháním léčby PAD) bývá u diabetiků 2. typu obvykle velmi přínosné (Vlasáková 2013), avšak neplatí to absolutně. Např. u seniorů kardiaků, kteří nemají subjektivní obtíže, bolestivou formu diabetické neuropatie nebo syndrom diabetické nohy se upřednostňuje bezpečnost terapie před těsnou kompenzací a tolerují se vyšší hodnoty glykemií a glykovaného hemoglobinu (Pelikánová et al. 2011).

Vlasáková (2013) uvádí, že inzulínoterapie je průměrně zahajována po šesti až devítiletém průběhu DM 2. typu. Ve vybraném vzorku diabetiků byla doba mezi stanovením diagnózy a nasazením inzulínu různě dlouhá. Pacienti si v průměru začali aplikovat inzulín po $8,3 \pm 5,2$ letech trvání onemocnění. Medián této hodnoty činí 7,0 let. Polovina respondentů nevěděla, jak dlouho používá inzulín, 1 pacient si jej aplikuje od počátku onemocnění, u 3 osob byla terapie zahájena po 6,0; 8,0 a 14 letech od doby oznámení diagnózy. Jako první je zpravidla podáván bazální inzulín (78% případů), premixovaný inzulín byl zvolen u 13% osob, u 8,7% osob byla zahájena terapie intenzifikovaným inzulínovým režimem. Americká diabetologická asociace i Evropská asociace pro studium diabetu považují iniciaci inzulínoterapie dlouhodobě působícím inzulínem za optimální (Haluzík et al. 2016). Tento typ terapie je v porovnání s ostatními inzulínovými režimy jednoduchý, nese s sebou nižší riziko vzniku hypoglykemie a zvýšení hmotnosti. Na druhou stranu však nedostačuje u pacientů s výraznou postprandiální hyperglykemií. (Kvapil 2013)

Celá řada možností různých inzulínových schémat je vyjmenována v teoretické části práce. U diabetiků 1. typu je ve 100% sledovaných případů používán

intenzifikovaný inzulínový režim a to buď ve formě aplikace krátkodobě působících inzulínových analog inzulínovou pumpou, nebo kombinace dlouhodobě působícího inzulínového analoga s krátkodobě působícím inzulínovým analogem, humánním inzulínem či oběma. Prostým srovnáním průměrných hodnot HbA_{1c} uživatelů inzulínových pump a per vycházejí lepší výsledky ve skupině léčené inzulínovou pumpou (65 ± 12 mmol/mol vs. 70 ± 12 mmol/mol). Uvedené skupiny však nelze takto jednoduše porovnávat. Pacienti na terapii inzulínovou pumpou bývají obvykle více motivováni, většina z nich si častěji měří glykemie a umí si lépe zkorigovat dávkování inzulínu (Jankovec et al. 2008).

U diabetiků 2. typu se prakticky využívají tyto režimy: 1) podávání dlouhodobě působícího inzulínového analoga (15 případů + 4 respondenti), 2) podávání premixovaného inzulínového analoga ve dvou nebo třech denních dávkách (3 případy + 1 respondent), 3) podávání dlouhodobě působícího inzulínového analoga a krátkodobě působícího humánního inzulínu nebo inzulínového analoga (14 případů + 2 respondenti). 1 diabetik 2. typu v dotazníku uvedl, že je léčen inzulínovou pumpou, indikace však není známá.

Léčba premixovanými inzulínovými analogy představuje jistý kompromis. Je vhodná u pacientů, u nichž je léčba bazálním inzulínem nedostatečná pro vysoké vzestupy glykemie po jídle a zároveň u nich není vyžadována těsná kompenzace diabetu. V porovnání s IIR je riziko hypoglykemie a hmotnostních přírůstků nižší, zároveň však pacient na této terapii nemá možnost flexibilního režimu a naopak se musí přizpůsobit terapii. (Kvapil 2013)

Při pohledu na Tab. 2 až 7 v podkapitole 6. 1. 2. lze obecně říct, že s dobou trvání diabetu roste počet aplikací injekcí inzulínu za den a zpravidla narůstá i průměrné množství podávaného inzulínu (což zřejmě souvisí s progresí choroby). Nabízí se proto otázka, jaká je maximální denní dávka inzulínu. V doporučených postupech je uvedeno, že diabetik (1. i 2. typu) by měl být léčen „*co nejnižšími účinnými dávkami inzulínu*“ (Škrha et al. 2017)“. (Škrha et al. 2016) Nadměrné dávky inzulínu totiž vedou k hmotnostním přírůstkům, které prohlubují inzulínovou rezistenci (Pelikánová et al. 2011, Škrha et al. 2016). Pokud pacient po léčbě přibírá, obvykle je i demotivován k pohybové aktivitě. Stav nemocného se potom ocitá „v začarovaném kruhu“. Maximální denní dávka inzulínu obecně není stanovena. Dle Tab. 1 by však optimálně neměla překročit 0,6 U/kg tělesné hmotnosti. U špatně kompenzovaných diabetiků, kteří

jsou obézní a mají vysoké denní dávky inzulínu je tedy prakticky jediným východiskem trvalá redukce hmotnosti.

V rámci intenzifikovaného inzulínového režimu mohou být využívány humánní inzulíny a/nebo inzulínová analoga. Jejich výhody a nevýhody byly uvedeny v teoretické části práce. Vzhledem k vylepšeným farmakologickým vlastnostem dlouhodobě působící inzulínová analoga z terapie prakticky vytěsnila NPH inzulíny. Nikdo ze 100členného souboru pacientů ani nikdo z respondentů nepoužívá NPH inzulín. Důvodem byly zejména časté noční hypoglykemie a krátké trvání účinku. Ráda bych však na tomto místě konstatovala, že na dlouhodobě působící inzulínová analoga a některá premixovaná inzulínová analoga se vztahují indikační omezení úhrady (SÚKL 2018).

V rámci sledovaného vzorku je nejčastěji používaným bazálním inzulínem analog glargin. V podkapitole 6. 1. 1. je uveden poněkud paradoxní výsledek – průměrný HbA_{1c} diabetiků 1. typu používajících glargin 100 U/ml je nižší než průměrný HbA_{1c} diabetiků 1. typu léčených glarginem 300 U/ml. Při přezkoumání tohoto jevu jsem zjistila, že terapie glarginem 300 U/ml byla zahájena u osob, které byly předtím léčené glarginem 100 U/ml (15 diabetiků) nebo inzulínovou pumpou (1 diabetik). V 5 případech vyvolala změna analoga zhoršení kompenzace (ve srovnání s posledním výsledkem HbA_{1c} na původní terapii), ve zbylých 11 případech však došlo k poklesu hodnoty glykovaného hemoglobinu. Horší hodnoty HbA_{1c} při terapii glarginem 300 U/ml jsou tedy pouze relativní a u většiny pacientů přinesla tato změna očekávané zlepšení.

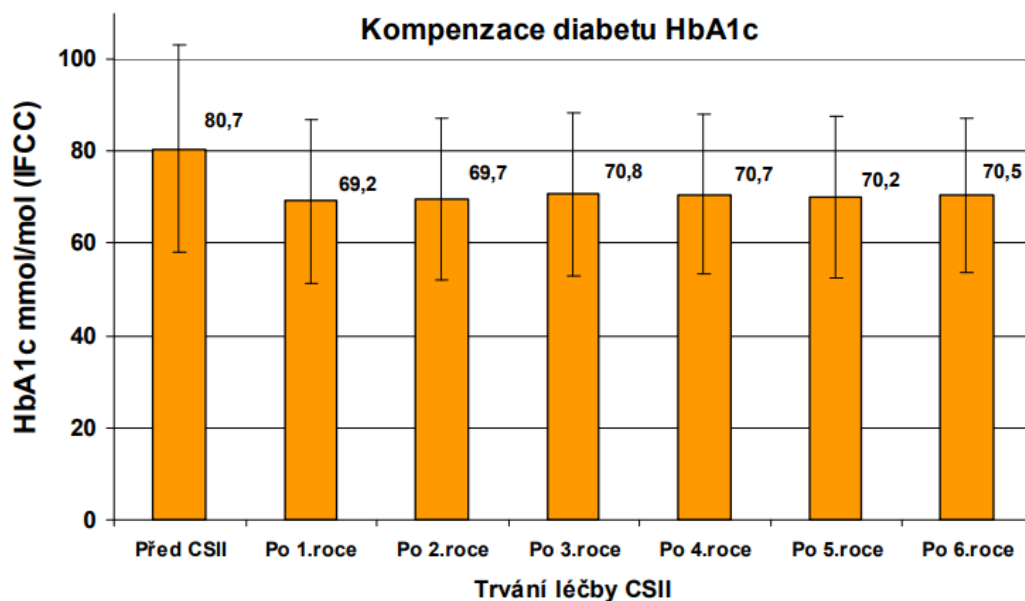
Co se týče prandiální substituce inzulínu, ve většině případů jsou používána krátkodobě působící inzulínová analoga. Humánní inzulín používá 6 diabetiků 1. typu a 4 diabetici 2. typu. U převážné části těchto pacientů byl v minulosti vyzkoušen efekt léčby analogy. Někteří byli převedeni zpět na humánní inzulíny z důvodu zhoršení kompenzace, jednomu diabetikovi 1. typu analog nevyhovoval, protože musel „dopichovat“ bolusy ke svačinám, u jiného pacienta se objevila hyperglykemie před dalším jídlem.

7. 2. 1. Terapie inzulínovou pumpou

Terapie inzulínovou pumpou nabízí v porovnání s léčbou pomocí inzulínových per výraznější flexibilitu. Představuje vhodné řešení pro pacienty, jejichž bazální potřeba inzulínu v průběhu dne velmi kolísá. Umožňuje také pružnou reakci na změnu

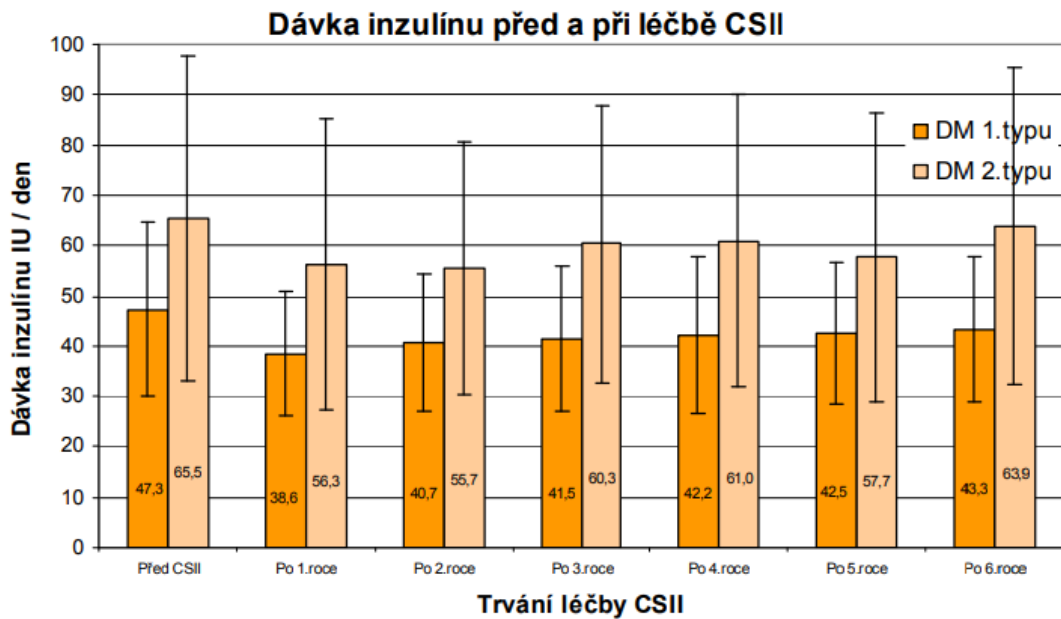
požadavku bazální dávky např. při fyzické aktivitě nebo stresu. Díky možnosti aplikace mikrodávek inzulínu klesá u citlivých osob riziko hypoglykemie. Malé zásoby inzulínu v podkoží snižují variabilitu vstřebávání a tím pádem i účinku inzulínu. S inzulínovou pumpou roste kvalita života diabetiků, kteří si navíc nemusí „píchat“ inzulín několikrát denně. Obdobné závěry lze vyvodit i z dotazníkového šetření. Všech 11 uživatelů inzulínové pumpy vyjádřilo svou spokojenost s tímto druhem terapie (viz podkapitola 6. 2. 1.). (Jankovec 2012, Pelikánová et al. 2011, Rušavý 2012, Rušavý et al. 2015, Šmahelová 2008)

Z údajů, které shromažďuje národní Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice, vyplývá, že tato léčba je skutečně efektivní a přináší zlepšení kompenzace diabetu (Jankovec et al. 2008). K 31.12.2012 bylo v Registru evidováno 4383 diabetiků. 87,9% tvořili pacienti s diabetem 1. typu a 8,8% pacienti s diabetem 2. typu (Jankovec 2013). Z Obr. 34 je patrné, že po nasazení inzulínové pumpy dochází k významnému poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu. Klesá i celková denní dávka inzulínu, která však s časem opět mírně narůstá (viz Obr. 35).



Obr. 34 Kompenzace diabetu po nasazení inzulínové pumpy

Převzato z: Jankovec (2013)



Obr. 35 Celková denní dávka inzulínu před nasazením inzulínové pumpy a v průběhu léčby

Převzato z: Jankovec (2013)

V podkapitole 6. 1. 1. je uvedeno 8 kazuistik popisujících změnu kompenzace diabetu po nasazení inzulínové pumpy. Údaje o těchto pacientech shrnuje následující tabulka (viz Tab. 12). Z tabulky lze vyčíst dobu trvání DM, dobu používání inzulínové pumpy, hodnotu glykovaného hemoglobinu před zahájením léčby pumpou a poslední hodnotu glykovaného hemoglobinu. Dále je tabulka rozšířena o celkovou denní dávku inzulínu před nasazením pumpy, velikost poslední celkové denní dávky, typ inzulínových analog aplikovaných perou a následně pumpou. V posledním sloupci tabulky je uveden důvod zahájení léčby inzulínovou pumpou.

Tab. 12 Diabetici léčení pomocí inzulinové pumpy – data z doby před zahájením léčby pumpou a z poslední kontroly u lékařky

pacient	doba trvání nemoci (v letech)	doba trvání léčby inzulinovou pumpou (v letech)	hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol) před zahájením léčby inzulinovou pumpou	poslední hodnota glykovaného hemoglobinu (v mmol/mol)	celková denní dávka inzulinu před nasazením inzulinové pumpy (v jednotkách)	poslední celková denní dávka inzulinu (v jednotkách)	inzulinová analoga používaná před nasazením inzulinové pumpy	inzulinový analog používaný v inzulinové pumpě	důvod zahájení léčby inzulinovou pumpou
1	6,0	3,0	70	63	31	34	detemir + aspart	aspart	neuspokojivá kompenzace
2	19	6,0	64	52	46	34	glargin 100 U/ml + aspart	aspart	dawn fenomén, ne zcela uspokojivá kompenzace, prekoncepční příprava
3	19	11	70	92	50	47	glargin 100 U/ml + aspart	lispro	labilní průběh DM
4	27	6,0	73	71	38	74	glargin 100 U/ml + lispro	lispro	ranní hyperglykemie
5	15	4,0	48	49	33	26	glargin 100 U/ml + lispro	lispro	labilní průběh DM, dawn fenomén
6	10	2,0	47	67	54	57	glargin 100 U/ml + aspart	aspart	labilní průběh DM s ranními hyperglykemiemi i hypoglykemiemi
7	9,0	5,0	74	66	40	37	glargin 100 U/ml + aspart	aspart	neuspokojivá kompenzace, kolísavé glykemie
8	28	9,5	45	65	34	44	glargin 100 U/ml + aspart	aspart	opakované hypoglykemie

Těchto 8 diabetiků má průměrně $11 \pm 6,0$ leté trvání onemocnění. Pumpu používají průměrně $5,8 \pm 2,9$ let. Za tuto dobu u nich v průměru došlo ke zvýšení glykovaného hemoglobinu o $4,3 \pm 13$ mmol/mol (u 3 osob se hodnoty snížily, u 3 zvýšily a u 2 zůstaly přibližně stejné). Celková denní dávka inzulinu v průměru vzrostla o $3,4 \pm 14$ jednotek (u 2 osob klesla, u 2 vzrostla a u 4 se téměř neliší od dávky původní). Hodnota glykovaného hemoglobinu však není absolutním ukazatelem

„dobré“ či „špatné“ kompenzace diabetu. Zlepšení či zhoršení stavu je nutné posuzovat globálně, zejména s ohledem na důvod indikace léčby pumpou. U pěti pacientů z celkových osmi byla v podstatě naplněna očekávání od změny léčby. U pacienta 8 sice ubylo hypoglykemických epizod, došlo však k významnému zhoršení glykovaného hemoglobinu. U pacientů 3 a 6 vzrostly hodnoty glykovaného hemoglobinu a vytyčené cíle nebyly dosaženy. U těchto osob však není problémem selhání terapie pumpou jako takové, nýbrž prostá noncompliance. Z těchto kazuistik je patrné, jak obrovský vliv na kompenzaci diabetu má spolupráce pacienta. Opačným příkladem může být kazuistika pacientky 2, která byla díky těhotenství velmi motivovaná a dosáhla vynikajících výsledků.

Léčba inzulinovou pumpou však nepřináší pouze pozitiva. Pokud dojde k přerušení přívodu inzulinu, hrozí rychlý nástup hyperglykemie, případně ketoacidózy (v podkoží je utvořeno pouze malé depo inzulinu). Novější studie však přicházejí s informací, že výskyt diabetické ketoacidózy při terapii inzulinovou pumpou je srovnatelný s jejím výskytem při léčbě IIR pomocí per nebo je dokonce nižší. Závažné technické problémy inzulinových pump, které bývaly příčinou těchto stavů, jsou v současné době ojedinělé. Může však dojít k ucpaní, zalomení či odpojení kanyly nebo ke vzniku zánětu v místě vpichu. Popsané komplikace byly zaznamenány i ve zdravotních dokumentacích pacientů. (Jankovec 2012, Pelikánová et al. 2011, Šmahelová 2008)

Některé zdroje uvádějí, že výskyt mírných hypoglykemických epizod může být při terapii inzulinovou pumpou s ohledem na zlepšení kompenzace a snížení glykemií čtenější (Pelikánová et al. 2011), jiné naopak píšou o snížení výskytu hypoglykemií v důsledku redukce denní dávky inzulinu (Jankovec 2012). Oba autoři se shodují v informaci, že riziko těžkých hypoglykemií při léčbě inzulinovou pumpou klesá.

Další nevýhodou spojenou s používáním inzulinové pumpy může být nárůst tělesné hmotnosti. Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou ukazuje na fakt, že u diabetiků 1. typu dochází od zahájení terapie k trvalému postupnému růstu hodnoty BMI. Příčina vzestupu hmotnosti může spočívat i v jednoduchosti opakované aplikace inzulinu (např. ke konzumaci sladkostí), která nevyžaduje „píchnutí“ další injekce. Naopak bylo zjištěno, že *„čím je větší BMI při zahájení léčby CSII, tím nižší je hmotnostní přírůstek nebo naopak dochází k poklesu BMI (Jankovec et al. 2008)“*. (Jankovec et al. 2008, Jankovec 2013, Štechová 2013)

Někteří pacienti pumpu odmítají z důvodu nutnosti trvalého připojení na přístroj a tedy určitého dyskomfortu. Jiní uvádějí pocit závislosti na zařízení. Viz podkapitola 6. 2. 1.

Jak již bylo zmíněno, terapie inzulinovou pumpou je nákladná. Na druhou stranu přináší průkazné zlepšení kompenzace diabetu. Nedostatečně kompenzované onemocnění vede k rozvoji pozdních diabetických komplikací, které tvoří nejvyšší část výdajů za péči o diabetiky. (Šmahelová 2008)

Diskutabilní je použití inzulinových pump u pacientů s diabetem 2. typu. Inzulinová pumpa má potenciál, z léčby mohou profitovat např. osoby, které nejsou dostatečně kompenzované na inzulinu podávaném pery. Nicméně v současnosti neexistují jednoznačné důkazy, které by potvrzovaly dlouhodobý pozitivní vliv léčby pumpou u dostatečného počtu diabetiků 2. typu. V roce 2014 byla publikována randomizovaná kontrolovaná studie OpT2mise, která srovnávala bezpečnost a účinnost léčby inzulinovou pumpou s mnohočetnými dávkami inzulinových analog u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu. Po 2měsíčním období, během kterého byli pacienti edukováni a bylo optimalizováno dávkování inzulinu, došlo k náhodnému rozdělení vybraných pacientů do 2 skupin. 168 lidem byla nasazena inzulinová pumpa MiniMed, 163 osob pokračovalo v aplikaci inzulinu pery. Průměrná vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu v obou skupinách činila 75 mmol/mol. Výsledkem 6měsíční terapie byl průměrný pokles glykovaného hemoglobinu o 12 mmol/mol ve skupině léčené inzulinovou pumpou a 4 mmol/mol ve skupině používající pera. Na konci studie pacienti denně průměrně aplikovali 97 jednotek inzulinu pumpou a 122 jednotek pery. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve změně tělesné hmotnosti. 1 osoba používající inzulinová pera a 2 osoby s inzulinovou pumpou byly hospitalizovány pro vzniklou hyperglykémii nebo ketózu bez acidózy. Těžká hypoglykemická epizoda nastala u 1 pacienta, který si inzulin aplikoval pery. Studii financovala společnost Medtronic – výrobce inzulinových pump. (Jankovec 2012, Reznik et al. 2014)

8. Závěr

Terapii diabetu ve vybrané poradně hodnotím jako moderní. Léčba probíhá v souladu s doporučeními České diabetologické společnosti i s celosvětovými guidelines. Základ léčby diabetu 2. typu tvoří sice 61 let staré (Ondřichová 2017b), ale stále vynikající léčivo – metformin, které svými vlastnostmi konkuruje nejnovějším přípravkům. Druhou nejpoužívanější skupinou perorálních antidiabetik jsou gliptiny. Výjimku netvoří ani pacienti léčení GLP-1 analogy nebo glifloziny (i když v případě SGLT-2 inhibitorů byla léčba v několika případech pro nežádoucí účinky ukončena). Naopak od terapie repaglinidem, akarbózou a pioglitazonem se spíše upouští. Z DSU je prakticky využíván pouze glimepirid, který dosud patří mezi doporučovaná léčiva a v porovnání s dalšími látkami ze skupiny není tak rizikový. Efekt PAD (zejména metforminu) je někdy zkoušen i u diabetiků 1. typu, kromě akarbózy se však vždy jedná o off-label indikaci.

U pacientů, jejichž zdravotní stav vyžaduje inzulinoterapii, jsou z důvodu výhodnějších farmakologických vlastností preferována inzulinová analoga před humánními inzuliny. Velkou část dispenzarizovaných osob představují diabetici léčení pomocí inzulinové pumpy. Z dotazníkového šetření vyplynulo, že právě tato skupina pacientů nejlépe rozumí svému onemocnění i jeho terapii. Přičemž např. adekvátní úpravy dávkování inzulinu pacientem, znalost příčin a příznaků hypoglykemie a hyperglykemie a schopnost na tyto stavy reagovat odpovídajícím způsobem jsou jedněmi z předpokladů dosažení výborné kompenzace diabetu.

Značná rozmanitost v používaných kombinacích léčiv odráží fakt, že každý diabetik vyžaduje individuální přístup. Terapie se pacientům „šije na míru“ s ohledem na jejich potřeby, komorbidity, kontraindikace, výsledky, dobu trvání onemocnění, věk atd. Ani teoreticky optimální kombinace látek však obvykle nedokáže zázraky, pokud pacient nebude dbát na nefarmakologická opatření. Asi nejmarkantnější změny v glykovaném hemoglobinu lze pozorovat u žen, které plánují těhotenství nebo otěhotní. Zpravidla i diabetičky, které byly před graviditou špatně kompenzované, jsou v tomto období velmi motivované, často si měří glykemii, dodržují dietní a režimová opatření a dosahují vynikajících výsledků.

Významnou roli v terapii diabetu a volbě medikace hraje (podobně jako v jiných odvětvích) také ekonomický faktor. Moderní léčba je v porovnání se starší

několikanásobně dražší. Lékaři jsou proto v praxi limitováni četnými indikačními a preskripčními omezeními.

9. Literatura

Adamíková A. Kanagliflozin – inhibitor SGLT2 v terapii diabetes mellitus. *Interní medicína pro praxi* 2016;18(2):103-6.

Bartášková D. Dulaglutid: průlom v injekční léčbě pacientů s diabetem. *Medical Tribune* 2018;3:B4.

Brunerová L, Brož A. Diabetes mellitus 1. typu a perorální antidiabetika. In: Kvapil M, eds. *Diabetologie* 2017. Praha: Triton, 2017:161-6.

Haluzík M. Novinky a perspektivy v léčbě inzulinem. *Interní medicína pro praxi* 2015a;17(4):192-5.

Haluzík M. Fenomén hyperglykemie nalačno a možnosti jejího ovlivnění novými bazálními inzuliny. *Acta Medicinae* 2015b;3:54-6.

Haluzík M. Nové inzuliny a jejich fixní kombinace v diabetologii. *Acta Medicinae* 2016;2:24-6.

Haluzík M, Rychlík I, Franěk M. Ledviny a léčba diabetu: současnost a perspektivy terapie glifloziny. 1. vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2016:45-127.

Janíčková Žďárská D, Kvapil M. Klinické aspekty hodnocení kompenzace diabetu. *Postgraduální medicína* 2010;4:380-3.

Janíčková Žďárská D, Kvapil M. *Moderní diabetologie: Teorie v kasuistikách léčby diabetes mellitus 2. typu*. 1. vyd. Praha: Current Media s.r.o., 2017:123-169.

Janíčková-Žďárská D, Piřhová P, Kvapil M. Možnosti terapie inzulinem v roce 2015. *Klinická farmakologie a farmacie* 2015;29(1):30-4.

Jankovec Z. Možnosti léčby inzulinovými pumpami. *Interní medicína pro praxi* 2012;14(3):116-8.

Jankovec Z, et al. Národní registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa* 2008;2:80-4.

Jirkovská A. Současné možnosti kontinuální monitorace glykémie u pacientů s diabetem. *Remedia* 2009;2:94-100.

Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus a komorbidity. 1. vyd. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2015:1-29.

Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2014;122(7):384-6.

Kvapil M. Hodnocení kompenzace diabetu – Význam glykovaného hemoglobinu. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2009;4:127-130.

Kvapil M. Premixované inzuliny v léčbě diabetu. *Remedia* 2013;5:345-353.

Kvapil M. Limity terapie diabetu 2. typu. *Acta Medicinae* 2015a;3:49-50.

Kvapil M. Jak změni nová farmaka léčbu diabetu?. *Klinická farmakologie a farmacie* 2015b;29(1):22-4.

Kvapil M. Doporučený postup ČDS pro léčbu diabetu 2. typu: změny v roce 2016. *Acta Medicinae* 2016a;2:8.

Kvapil M. Antidiabetika, která mě zaujala. *Interní medicína pro praxi* 2016b;18(3):125-9.

Kvapil M. TOUJEO: inzulínový analog glargin v koncentraci 300 j./ml. In: Kvapil M, eds. *Diabetologie 2017*. Praha: Triton, 2017:148-160.

Mašková E, Kubová K. Subkutánní aplikace léčiv – přehled a výhody podání. *Remedia* 2014;6:503-9.

Matoulková P, Pavlatová J, Selke Krulichová I. Postoje a adherence diabetiků 2. typu k farmakologické léčbě – pilotní projekt. *Klinická farmakologie a farmacie* 2012;26(3):113-6.

McAdam-Marx C, et al. Glycemic Control and Weight Outcomes for Exenatide Once Weekly Versus Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes: A 1-Year Retrospective Cohort Analysis. *Clinical Therapeutics* 2016;38(12):2642-2651.

Ondřichová L. Nová data ze studie LEADER ukazují na nefroprotektivitu liraglutidu. *Medical Tribune* 2016a;20:C6.

Ondřichová L. SUSTAIN 6 – další ze studií, kterým se tleská. Medical Tribune 2016b;20:C7.

Ondřichová L. Ultrarychle působící inzulin potvrdil svůj potenciál u diabetu 1. typu. Medical Tribune 2017a;19:B4.

Ondřichová L. Metformin je i po šedesáti letech v plné síle. Medicína po promoci 2017b;3:301.

Panta, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in use of GLP1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus (Abstract). Endocrine Practice 2017; 23(Suppl 3):37.

Pelikánová T, et al. Praktická diabetologie. 5. vyd. Praha: Maxdorf, 2011:13-709.

Perušičová J. Perorální léčba diabetu 2013. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2013:13-145.

Perušičová J. Kontroverze v diabetologii. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2015:56.

Perušičová J, Pelikánová T, Škrha J, Kvapil M, Šmahelová A. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa 2012;15(1):20-2.

Picková K, Rušavý Z. Inzulinová pumpa u diabetu 2. typu: léčba zaměřená na B-buňku. Vnitřní lékařství 2017;63(6):441-5.

Pitřhová P. Inzulinové režimy z klinického pohledu. Interní medicína pro praxi 2010;12(11):531-4.

Račická E. Novinky v inzulinoterapii. Interní medicína pro praxi 2017;19(2):66-71.

Redakce FI. Metformin – rozšíření indikace a dotazník v souvislosti s nežádoucím účinkem laktátová acidóza. Farmakoterapeutické informace 2018;4:3-4.

Reznik Y, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. The Lancet 2014;384(9950):1265-1272.

Rušavý Z. Doporučený postup léčby inzulinovou pumpou (guidelines for treatment of patients with continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa* 2012;15(2):108-110.

Rušavý Z. Non-adherence pacienta k léčbě diabetu. *Medical Tribune* 2014;12:B6.

Rušavý Z, Honěk P, Dušek L, Pavlík T, Janíčková Žďárská D, Kvapil M. Monitorování kompenzace diabetu u pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(Suppl 3):39-43.

Rutter GA, Zac-Varghese S. *Incretin Biology – A Practical Guide*. 1st ed. London: Imperial College Press, 2016:13-4.

Rybka J. Monitoring glykemického stavu – základní kámen kontroly kompenzace diabetu v ordinaci PL. *Medicína pro praxi* 2008;5(10):362-6.

Rybka J. Ateroskleróza a diabetes mellitus – čas na pochodu. In: Kvapil M, eds. *Diabetologie 2017*. Praha: Triton, 2017:21-36.

Svačina Š. Obézní pacient v ordinaci praktického lékaře. *Medicína po promoci* 2011;1:75-9.

Svačina Š. Nový pohled na antidiabetika vzhledem ke klinickému účinku a k tzv. DeFronzovu oktetu. *Medicína po promoci* 2016a;2:117-121.

Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy. 1. vyd. Praha: Axonite CZ, 2016b:14-139.

Svačina Š. Kardiovaskulární benefit gliflozinů – jaké máme důkazy?. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2017;2:36-40.

Svačina Š, et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa* 2013;16(2):82-9.

Szabó M. *Diabetologie – obor nových možností*. Interní medicína pro praxi 2017;19(2):54-6.

Šmahelová A. Přenosné zevní inzulinové pumpy. *Medicína pro praxi* 2008;5(1):15-8.

Šmahelová A. Glifloziny – součást moderní léčby diabetu. *Medicína po promoci* 2015;3:237-240.

Šmahelová A. Inzulinová citlivost jako důležitý faktor strategie inzulinové léčby. In: Kvapil M, eds. *Diabetologie 2017*. Praha: Triton, 2017:102-115.

Štechová K. Léčba inzulinovou pumpou. *Interní medicína pro praxi* 2013;15(2):64-8.

Štechová K. Moderní technika v léčbě diabetu – aktuální novinky. *Interní medicína pro praxi* 2017;19(1):23-7.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Péče o nemocné cukrovkou 2012*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2013:8.

Vachek J, Tesař V. Renoprotektivní účinky gliflozinů. *Klinická farmakologie a farmacie* 2018;32(1):20-1.

Vlasáková Z. Moderní pohled na inzulinoterapii. *Postgraduální medicína* 2013;4:66-73.

Vlček J, Šmahelová A, Hendrychová T. Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu. *Remedia* 2011;1:26-32.

Friedecký B, Kratochvíla J, Springer D, Prázný M, Zima T. Diabetes mellitus – – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. In: *Česká společnost klinické biochemie*. 2015. Dostupné na URL: http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/DM_dop_201601.pdf. Přístup 10. 5. 2018

Inpharmex. Mikro-verze AISLP – 2018.1 stav k 1. 1. 2018. [CD-ROM] Praha:MT Brevíř, 2018.

Jankovec Z. Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou (CSII) – výsledky za období 1998-2012. In: *Česká diabetologická společnost ČLS JEP z.s.* 2013. Dostupné na URL: http://www.diab.cz/dokumenty/registr_csii_2012.pdf. Přístup 1. 5. 2018

Kaminská A. Rozhodnutí. In: *SÚKL*. 2017. Dostupné na URL: <http://www.sukl.eu/modules/procedures/doc.php?id=174818361>. Přístup 13. 6. 2018

Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *PubMed*. 2018. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351716>. Přístup 2. 7. 2018

Odborná redakce MeDitorial. Adherence pacientů k léčbě diabetu mellitu. In: *proLékaře.cz*. 2016. Dostupné na URL: <http://www.prolekare.cz/kardiovaskularni-rizika-novinky/adherence-pacientu-k-lecbe-diabetu-mellitu-6580>. Přístup 15. 2. 2018

SÚKL – Oddělení farmakovigilance. Glifloziny (inhibitory SGLT2) – nelze vyloučit zvýšené riziko amputací. In: *SÚKL*. 2017. Dostupné na URL: <http://www.sukl.cz/glifloziny-inhibitory-sgl2-nelze-vyloucit-zvysene-riziko>. Přístup 16. 6. 2018

SÚKL. Databáze léků. In: *SÚKL*. 2018. Dostupné na URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Přístup 14. 3. 2018 – 9. 8. 2018

Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. In: *Česká diabetologická společnost ČLS JEP z.s.* 2017. Dostupné na URL: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf. Přístup 10. 5. 2018

Škrha J, Šumník Z, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu. In: *Česká diabetologická společnost ČLS JEP z.s.* 2016. Dostupné na URL: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_DM_I.pdf. Přístup 10. 5. 2018

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007-2015. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.* 2016. Dostupné na URL: http://www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_K1_09_16_A004diabet_endokrin.pdf. Přístup 23. 2. 2017

10. Přílohy

DOTAZNÍK PRO DIABETIKY

Vážená paní, vážený pane,

chtěla bych Vás poprosit o vyplnění následujícího dotazníku, který se týká onemocnění diabetes mellitus. Vaše upřímné odpovědi a zkušenosti mi pomohou zhodnotit současnou problematiku této nemoci a její léčby v rigorózní práci. Dotazník je anonymní.

Mnohokrát Vám děkuji za Váš čas a ochotu.

Mgr. Hana Bradová

- Pohlaví:** žena (jsem nejsem těhotná) muž
- Věk:** let **Výška:** cm **Hmotnost:** kg
- Kterým typem diabetu trpíte?**
 - diabetes 1. typu nebo LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých)
 - diabetes 2. typu
 - gestační diabetes (zjištěný v průběhu těhotenství)
 - některý z ostatních specifických typů diabetu (*např. diabetes vyvolaný chronickým zánětem nebo nádorem slinivky břišní, hemochromatózou, léčivý; diabetes po chirurgickém odstranění slinivky, diabetes spojený s cystickou fibrózou apod.*) – jaký?
 - nevím
- Léčí /léčil se někdo další z Vaší rodiny (pokrevních příbuzných) s diabetem?**
 - ano V jakém je/byl s Vámi příbuzenském vztahu?
 - ne
- Máte některé/á z následujících onemocnění? Pokud ano, prosím, označte nemoc křížkem, uveďte, jak dlouho trvá, a zhodnoťte, zda je stabilní (S), či se zhoršuje (Z).**

nemoc	doba trvání nemoci	stabilní x zhoršuje se
vysoký krevní tlak		
vysoký LDL („zlý“) cholesterol		
vysoké TAG (triacylglyceroly)		
hyperurikemie (zvýšená hladina kyseliny močové v krvi), dna		
zvýšená srážlivost krve		
nemoc štítné žlázy - jaká?		
celiakie		
onemocnění jater – jaké?		
ischemická choroba dolních končetin		

nemoc	doba trvání nemoci	stabilní x zhoršuje se
angina pectoris (bolesti na hrudi)		
prodělaný srdeční infarkt	před..... (měsíci/lety)*	1x v životě/opakovaně*
prodělaná cévní mozková příhoda (mrtvice)	před.....(měsíci/lety)*	1x v životě/opakovaně*
diabetická nefropatie (onemocnění ledvin)		
diabetická retinopatie (onemocnění očí)		
diabetická neuropatie (onemocnění nervů)		
diabetická noha		
onemocnění pohybového aparátu		

*nehodící se škrtněte

6. V jakém věku Vám byl diagnostikován diabetes? Bylo mi let.

7. Za jakých okolností byl diabetes diagnostikován?

- náhodně, při preventivní prohlídce
 náhodně, při hospitalizaci pro jiné potíže
 při cíleném vyšetření v těhotenství
 měl/a jsem níže uvedené příznaky (viz otázka 8.), proto jsem šel/šla k lékaři
 prodělal/a jsem ketoacidotické nebo hyperglykemické (hyperosmolární) kóma
 za jiných okolností – jakých?

8. Jaké jste pozoroval/a příznaky v době, kdy u Vás propukl diabetes?

- žádné
 časté močení, noční močení
 ztráta hmotnosti bez ztráty chuti k jídlu
 přechodné poruchy zrakové ostrosti
 špatné hojení ran
 časté infekce močových cest/genitálií
 jiné – jaké?
- žízeň
 únava
 poruchy vědomí
 pach acetonu v dechu
 brnění končetin
 průjmy

9. Předcházelo diagnóze diabetu virové onemocnění? ano ne

10. Jak často si měříte glykemii?

- 1x denně
 4x denně (před hlavními jídly a před spaním)
 jednou za týden 4x denně + ostatní dny 1x denně
 6x denně (před hlavními jídly a 90 minut po hlavních jídlech)
 8x denně (před hlavními jídly, 90 minut po hlavních jídlech, před spaním a ve 2h)
 jednou za týden 8x denně + ostatní dny 4x denně
 neměřím se
 jinak – jak?

11. Jaké obvykle míváte hodnoty glykemií nalačno, 90 minut po jídle a ve 2h ráno?

..... nalačno, po jídle, ve 2h

12. Jak často míváte mírnou hypoglykémii (glykemie $\leq 3,3$ mmol/l, kterou zvládnete sám/sama)?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> nikdy jsem nezažil/a hypoglykémii | <input type="checkbox"/> vzácně, ne častěji než 1-2x ročně |
| <input type="checkbox"/> ne častěji než 1x měsíčně | <input type="checkbox"/> maximálně 3x do měsíce |
| <input type="checkbox"/> 1x až 2x týdně | <input type="checkbox"/> 3x týdně a častěji |

13. Zažil/a jste někdy těžkou hypoglykémii, která vyžadovala pomoc druhé osoby?

- ano, opakovaně ano, 1x v životě ne

14. Pokud míváte hypoglykemie, jaké při nich pocítujete příznaky? Pokud nemíváte hypoglykemie, prosím, pokračujte další otázkou.

- | | | |
|--|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> žádné příznaky nepocítuji | <input type="checkbox"/> třes | <input type="checkbox"/> pocení |
| <input type="checkbox"/> bušení srdce | <input type="checkbox"/> hlad | <input type="checkbox"/> nevolnost |
| <input type="checkbox"/> snížená psychická výkonnost | <input type="checkbox"/> křeče | <input type="checkbox"/> zamžené vidění |
| <input type="checkbox"/> porucha jemné motoriky | <input type="checkbox"/> bolest hlavy | <input type="checkbox"/> jiné – jaké? |

15. Poznáte bez změření glukometrem, že máte hyperglykémii (zvýšenou glykémii)?

- ano, poznám Jak se u Vás hyperglykemie projevuje?
- ne, nepoznám

16. Byl/a jste někdy hospitalizován/a kvůli vysoké glykémii/ ketoacidotickému kómatu/ hyperosmolárnímu kómatu?

- ano, opakovaně ano, 1x v životě ne

17. Když se u Vás vyskytne hyperglykemie nebo hypoglykemie, znáte její příčinu?

- ano, vždy většinou ano většinou ne ne

18. Vyvolal u Vás některý z následujících faktorů v minulosti hypoglykémii či hyperglykémii?

Pokud ano, prosím, udělejte do příslušné kolonky křížek.

faktor	hypoglykemie (nízká glykemie)	hyperglykemie (vysoká glykemie)
konzumace alkoholu		
stres		
menstruace		
infekce		
horečka		
zvracení		
průjem		
užívání léků – jakých?.....		
jiný – jaký?		

19. Jaká je Vaše aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} v mmol/mol)?

- <45 45-53 54-60 61-70 71-80 >80 nevím

20. Léčba diabetu:

Část A – dieta a režimová opatření

A1. Dodržujete poctivě diabetickou dietu?

- ano, striktně ano, ale občas (max. 2x do týdne) ji poruším
 dodržuji ji jen před kontrolou u lékařky ne, dietu spíš nedodržuji

A2. Jíte pravidelně? ano ne

A3. Užíváte/užíval/a jste nějaké doplňky stravy, čajové směsi apod., jež přispívají k udržení normální glykemie?

- ano Jaké?.....
Jak se změnila kompenzace diabetu/ hodnoty glykemií oproti době, kdy jste daný přípravek neužíval/a?
- ne

A4. Jste fyzicky aktivní (alespoň 150 min týdně rozložených minimálně do 3-4 dnů za týden)?

- ano ne

A5. Jak se změnila Vaše hmotnost v porovnání s dobou před zachycením diabetu? *Pokud Vám byl diabetes zjištěn před 18. rokem života nebo v těhotenství, tak na tuto otázku, neodpovídejte.*

- nezměnila se přibral/a jsem kg zhubnul/zhubla jsem kg

A6. Máte pravidelný spánkový režim? ano ne

A7. Kouření:

- kuřák Kolik cigaret denně vykouříte?
- bývalý kuřák Zkoušíte přestat kouřit? ano ne
Zanechal/a jste kouření kvůli diagnóze diabetu mellitu nebo zhoršení Vašeho zdravotního stavu při již známém diabetu? ano ne
- nekuřák

A8. Alkohol:

- piji Jak často pijete jaký druh alkoholu a v jakém množství?
.....
- nepiji

Část B – perorální antidiabetika (léčivé přípravky k terapii diabetu podávané ústy) – prosím, nevyplňujte, pokud tyto přípravky neužíváte a přejděte na část C

B1. V následující tabulce, prosím, vyberte přípravek/přípravky, který/é aktuálně užíváte, zakroužkujte sílu přípravku/ů (pokud jich existuje více) a uveďte jeho/jejich dávkování.

účinná látka	přípravek	dávkování
metformin (pokračování na následující straně)	Glucophage 500 mg, 850 mg, 1000 mg	
	Glucophage XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg	
	Metfogamma 850 mg, 1000 mg	

účinná látka	přípravek	dávkování
metformin	Metformin Zentiva 500 mg, 850 mg, 1000 mg	
	Meformin Vitabalans 500 mg	
	Metformin Teva 500 mg, 850 mg, 1000 mg	
	Metformin Teva XR 500 mg	
	Normaglyc 500 mg, 850 mg, 1000 mg	
	Siofor 500, 850, 1000	
	Stadamet 500, 850, 1000	
metformin + pioglitazon	Competact 15 mg/850 mg	
metformin + vildagliptin	Eucreas 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg	
metformin + sitagliptin	Janumet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg	
metformin + linagliptin	Jentadueto 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1000 mg	
metformin + saxagliptin	Komboglyze 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1000 mg	
metformin + alogliptin	Vipdomet 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1000 mg	
metformin + glibenklamid	Glibomet	
metformin + empagliflozin	Synjardy 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg	
metformin + dapagliflozin	Xigduo 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg	
metformin + kanagliflozin	Vokanamet 50 mg/1000 mg	
glimepirid	Amaryl 2 mg, 3 mg	
	Eglymad 2 mg, 3 mg, 4 mg	
	Glimepirid Mylan 2 mg, 3 mg, 4 mg	
	Glimepirid Sandoz 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg	
	Glimepirid-Ratiopharm 2 mg, 3 mg	
	Glymexan 3 mg, 4 mg	
	Oltar 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg	
gliklazid	Diaprel MR, MR 60 mg	
	Gliclazid Mylan 30 mg	
	Gliklazid Actavis 30 mg	
	Glyclada 30 mg, 60 mg	
gliquidon	Glurenorm	
glibenklamid	Maninil 5	
glipizid	Minidiab	
pioglitazon (<i>pokračování na následující straně</i>)	Actos 15 mg, 30 mg	
	Pioglitazon Actavis 15 mg, 30 mg	
	Pioglitazon Mylan 15 mg, 30 mg	
	Pioglitazone Accord 15mg, 30 mg, 45 mg	

účinná látka	přípravek	dávkování
pioglitazon	Pioglitazone Teva 15 mg, 30 mg	
pioglitazon + alogliptin	Incesync 12,5 mg/30 mg, 25 mg/30 mg	
akarbóza	Akarboza Mylan 100 mg	
	Glucobay 100	
vildagliptin	Galvus 50 mg	
alogliptin	Vipidia 12,5 mg, 25 mg	
saxagliptin	Onglyza 5 mg	
sitagliptin	Januvia 100 mg	
linagliptin	Trajenta 5 mg	
dapagliflozin	Forxiga 10 mg	
kanagliflozin	Invokana 100 mg	
empagliflozin	Jardiance 10 mg	
repaglinid	Dibetix 1 mg, 2 mg	
	Enyglid 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	
	Novonorm 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	
Jiný – jaký?		

B2. Užíval/a jste v minulosti jiný/é perorální lék/y na cukrovku?

ne

ano

O jaký/é lék/y se jednalo? *Pokud jste užíval/a více léků, prosím, zkuste je seřadit chronologicky a odlište, zda byly léky užívány současně či zvlášť (např. užíval/a jste nejprve Glucophage 500, následně Vám lékařka přidala k terapii Galvus 50 mg a poté byly tyto léky vysazeny a nasazen byl Eucreas 50 mg/850 mg, situaci prosím, popište např. takto: 1. Glucophage 500, 2. Glucophage 500 + Galvus 50 mg, 3. Eucreas 50 mg/850 mg).*

Pokud víte důvod konkrétní změny terapie, uveďte jej (např. hyperglykemie po jídle při užívání (název léku), alergie na (lék), výpadek ... (léku) na trhu apod.).

Jste se současnou terapií spokojenější než s původní?

ano, jsem spokojenější

ne, jsem méně spokojený

ani spokojenější, ani méně spokojený

Proč?

Kompenzace diabetu se po poslední změně terapie:

zlepšila

zhoršila

nezměnila, zůstala stejná

B3. Předtím než jste začal/a užívat tyto léky, zkoušel/a jste stav korigovat diabetickou dietou?

- ne, léky užívám od počátku onemocnění
 ano Jak dlouho jste byl/a pouze na diabetické dietě než jste začal/a užívat léky?

B4. Vyskytl se u Vás nějaký nežádoucí účinek vyvolaný lékem z této skupiny?

- ne
 ano O jaký přípravek se jednalo a jak se nežádoucí účinek projevoval?

.....

Byl tento nežádoucí účinek dočasný nebo Vám lékařka změnila terapii?

- nežádoucí účinek byl dočasný terapie se změnila

Pokud došlo ke změně léčby, odezněly Vaše potíže po vysazení příslušného léku?

- ano ne

B5. Pozorujete změnu hmotnosti v souvislosti s užíváním některého léku na diabetes?

- ano, při užívání (název léku) jsem zhubnul/zhubla kg
 ano, při užívání (název léku) jsem přibral/a kg
 ne, nemyslím si, že by tyto léky měly vliv na mou hmotnost

Část C – injekčně aplikované léčivé přípravky kromě inzulinů (Bydureon, Byetta, Lyxumia, Victoza, Trulicity) – prosím, nevyplňujte, pokud si tyto léky neaplikujete a přejděte na část D

C1. V následující tabulce, prosím, vyberte přípravek, který si aktuálně aplikujete, zakroužkujte sílu přípravku (pokud jich existuje více) a uveďte jeho dávkování.

účinná látka	přípravek	dávkování
exenatid	Bydureon 2 mg	
	Byetta 5 µg, 10 µg	
lixisenatid	Lyxumia 10 + 20 µg, 20 µg	
liraglutid	Victoza 6 mg/ml	
dulaglutid	Trulicity 0,75 mg	
Jiný – jaký?		

C2. Jak dlouho si tento přípravek aplikujete?

C3. Jak se změnila kompenzace diabetu/ hodnoty glykemií po nasazení tohoto přípravku?

C4. Aplikoval/a jste si v minulosti jiný lék z této skupiny?

- ne
 ano Jaký?
Pokud víte důvod změny terapie, uveďte jej.

C5. Vyskytl se u Vás nějaký nežádoucí účinek vyvolaný lékem z této skupiny?

ne

ano O jaký lék se jednalo a jak se nežádoucí účinek projevoval?

Byl tento nežádoucí účinek dočasný nebo Vám lékařka změnila terapii?

nežádoucí účinek byl dočasný terapie se změnila

Pokud došlo ke změně léčby, odezněly Vaše potíže po vysazení příslušného léku?

ano ne

C6. Pozorujete změnu hmotnosti v souvislosti s aplikováním některého léku z této skupiny?

ano, při aplikování..... (název léku) jsem zhubnul/zhubla kg

ano, při aplikování..... (název léku) jsem přibral/a kg

ne, nemyslím si, že by tyto léky měly vliv na mou hmotnost

Část D – inzuliny, inzulínová analogá (dále zjednodušeně „inzuliny“) – prosím, nevyplňujte, pokud si tyto léčivé přípravky neaplikujete a přejděte na otázku 21.

D1. Jak dlouho si aplikujete inzulín?

od počátku onemocnění měsíců/ let (nehodící se škrtněte)

D2. V následující tabulce, prosím, vyberte inzulín/y, který/é si aktuálně aplikujete, zakroužkujte jej/je a uveďte dávkování.

inzulín	dávkování
Abasaglar	
Actrapid	
Apidra	
Humalog 100 U/ml	
Humalog 200 U/ml	
Humalog MIX25	
Humalog MIX50	
Humulin M3	
Humulin N	
Humulin R	
Insulatard	
Insuman Basal	
Insuman Comb 25	
Insuman Rapid	
Lantus	
Levemir	

inzulin	dávkování
Mixtard 30	
Novomix 30	
Novorapid	
Toujeo 300 U/ml	
Xultophy (inzulin degludek + liraglutid)	
Jiný – jaký?	

Názvy léčivých přípravků jsou zjednodušeny.

D3. Upravujete si dávky bolusového inzulínu (inzulin aplikovaný před hlavními jídly) dle množství sacharidů přijatých v potravě?

ano ne bolusový inzulín nepoužívám

D4. Upravujete si dávky inzulínu dle plánované fyzické aktivity?

ano ne

D5. Aplikoval/a jste si v minulosti jiný/é inzulín/y?

ne

ano O jaký/é inzulín/y se jednalo? *Pokud jste používal/a více inzulínů, prosím, zkuste je seřadit chronologicky (např. aplikoval/a jste nejprve Insulatard a Actrapid, následně Vám lékařka vysadila Insulatard a nasadila Lantus, situaci prosím, popište např. takto: 1. Insulatard + Actrapid, 2. Actrapid + Lantus).*

Pokud víte důvod konkrétní změny terapie, uveďte jej (např. ranní hyperglykemie při terapii ... (název inzulínu), noční hypoglykemie, kolísavé glykemie, přechod z pera na pumpu, výpadek inzulínu na trhu apod.).

Jste se současnou terapií spokojenější než s původní?

ano, jsem spokojenější ne, jsem méně spokojený

ani spokojenější, ani méně spokojený

Proč?

Kompenzace diabetu se po poslední změně terapie:

zlepšila zhoršila nezměnila, zůstala stejná

D6. Užíval/a jste v minulosti perorální léky (léky podávané ústy) na diabetes? Pokud v současné době užíváte perorální léky (vyplnil/a jste část B), tak na tuto otázku, prosím, neodpovídejte.

ne

ano Jaké?

Kolik let jste užíval/a tyto léky než jste byl/a převeden/a na inzulín?

D7. Vyskytl se u Vás nějaký nežádoucí účinek vyvolaný inzulinem (kromě hypoglykemie)?

ne

ano O jaký inzulín se jednalo a jak se nežádoucí účinek projevoval?

D8. Pozorujete změnu hmotnosti v souvislosti s aplikováním některého inzulínu?

ano, při aplikování..... (název přípravku) jsem zhubnul/zhubla

ano, při aplikování..... (název přípravku) jsem přibral/a

ne, nemyslím si, že by tyto léky měly vliv na mou hmotnost

D9. Jakou/ými pomůckou/ami si v současné době aplikujete inzulín/y?

jednorázovým/i perem/y

inzulínovou pumpou

perem/y s vyměnitelnou cartridge

D10. Jaké jsou Vaše zkušenosti a názory na inzulínovou pumpu? Pumpu

používám, vyhovuje mi, protože

používám, nevyhovuje mi, protože

jsem používal/a, ale nevyhovovala mi, protože

nepoužívám, ale měl/a bych o ni zájem, protože

nepoužívám a nemám o ni zájem, protože

D11. Pokud používáte nebo jste v minulosti používal/a inzulínovou pumpu, uveďte, jak dlouho.

Pokud jste inzulínovou pumpu nikdy nepoužíval/a, prosím, přejděte na otázku 21.

Pumpu mám/měl/a jsem let.

D12. Jak se změnila kompenzace diabetu po nasazení pumpy v porovnání s dobou, kdy jste si inzulín aplikoval/a pery?

kompenzace se při používání pumpy trvale zlepšila

kompenzace se při používání pumpy přechodně zlepšila

kompenzace se při používání pumpy nezměnila

kompenzace se při používání pumpy zhoršila

nemohu porovnat, pera jsem nikdy nepoužíval/a

21. Ostatní užívané léky:

Užíváte ještě další léčivé přípravky kromě výše uvedených (v částech B, C, D)?

ano Jaké?

.....

.....

.....

.....

ne