

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

NOVĚJŠÍ MOŽNOSTI LÉČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Karolína Boučková

Vedoucí bakalářské práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

Poděkování

Děkuji doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za odborné vedení a pomoc při psaní bakalářské práce a MUDr. Jaroslavě Stejskalové za odborné rady a poskytnutí materiálů potřebných pro zpracování této práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině a příteli za velkou podporu během celého mého studia.

„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 jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Obsah

Obsah	4
Abstrakt.....	7
Abstract	8
Cíl práce.....	9
1. Úvod	10
2. Teoretická část	11
2.1 Diabetes mellitus.....	11
2.1.1 Základní informace o diabetu	11
2.1.2 Klasifikace.....	11
2.1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu	12
2.1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu	13
2.1.2.3 Ostatní specifické typy diabetu.....	14
2.1.2.4 Gestační diabetes mellitus	17
2.2 Diabetes mellitus 2. typu	17
2.2.1 Epidemiologie.....	17
2.2.2 Patofyziologie.....	18
2.2.2.1 Fyziologie vzniku a sekrece inzulínu.....	18
2.2.2.2 Patogeneze.....	19
2.2.3 Rizikové faktory	20
2.2.4 Algoritmus vyšetření DM 2. typu	22
2.2.5 Klinický obraz	22
2.2.6 Standardní terapie	23
2.2.6.1 Nefarmakologická terapie.....	23
2.2.6.2 Farmakologická terapie.....	24
2.2.6.2.1 Perorální antidiabetika.....	25
2.2.6.2.1.1 Biguanidy (BG).....	26

2.2.6.2.1.2 Thiazolidindiony (glitazony)	28
2.2.6.2.1.3 Deriváty sulfonylurey (SU)	31
2.2.6.2.1.4 Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy).....	33
2.2.6.2.1.5 Inhibitory střevních α -glukosidáz.....	34
2.2.6.2.1.6 Inhibitory DPP-4 (gliptiny).....	35
2.2.6.2.2 Inzulin.....	37
2.2.7 Novější možnosti léčby.....	39
2.2.7.1 Endoskopická miniinvazivní metoda	39
2.2.7.2 Nové inhibitory DPP-4.....	39
2.2.7.3 Inkretinová analoga (GLP-1 agonisté)	41
2.2.7.4 Glifloziny.....	43
2.2.8 Komplikace diabetu.....	43
2.2.8.1 Akutní komplikace.....	43
2.2.8.2 Chronické komplikace	46
2.2.9 Prevence-edukace.....	49
2.3 Diagnostika diabetu	49
2.3.1 Laboratorní diagnostika diabetu.....	49
2.3.2 Screening diabetu	50
2.3.3 Sledování kompenzace diabetu	51
2.3.4 Další laboratorní metody používané k diagnostice a klasifikaci.....	52
3. Praktická část	53
3.1 Charakteristika vyšetřovaného souboru.....	53
3.2 Jednotlivé kazuistiky	53
Pacient č. 1	53
Pacient č. 2	54
Pacient č. 3	55
Pacient č. 4	56
Pacient č. 5	58

Pacient č. 6	59
Pacient č. 7	60
Pacient č. 8	61
4. Diskuze	63
5. Závěr.....	65
6. Použité zkratky	66
7. Seznam tabulek	67
8. Seznam obrázků	67
9. Použitá literatura.....	68

Abstrakt

Bakalářská práce se zabývá civilizačním onemocněním diabetes mellitus, charakterizuje jednotlivé druhy, laboratorní diagnostiku a komplikace. Práce je zaměřena na diabetes mellitus 2. typu, příčiny jeho vzniku, rizikové faktory a klinický obraz. V současné době tato choroba zaznamenává enormní nárůst, postihuje téměř všechny věkové skupiny a pohlaví, a proto je důležitá volba terapie. Velká pozornost je věnována standardní terapii a novým trendům farmakologické a nefarmakologické léčby. Díky vhodné terapii a dodržování léčebného plánu mohou žít pacienti plnohodnotným životem.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, klinická symptomatologie, terapie

Abstract

The bachelor's thesis is addressed to diabetes mellitus type 2, the lifestyle disease. It characterizes all its kinds, the laboratory diagnostics and complications. The thesis also contains causes of its appearance, risk factors and clinical manifestations. Nowadays the disease is growing enormously, it strikes people of different ages and genders. That is why the selection of therapy is very important. Particular attention is paid to a standard therapy but also to the latest trends within pharmacological and non-pharmacological treatments. Thanks to suitable therapy and upholding the treatment plan patients can live their life to the full.

Key words: diabetes mellitus type 2, clinical symptoms, therapy

Cíl práce

Cílem práce je sepsat teoretické informace o diabetu, klasifikovat jeho jednotlivé druhy a příčiny vzniku. Podrobně se zaměřuje zejména na terapii diabetu 2. typu, a to jak na standardizované postupy, tak i na novinky v léčbě za posledních několik let. V praktické části ukazuje na základě vybraných kazuistik současné trendy terapie a v diskuzi je srovnává s již publikovanými poznatky o této problematice ve snaze dojít k závěru, zda praxe koresponduje s teorií či naopak.

1. Úvod

Diabetes mellitus představuje souhrnný název pro skupinu onemocnění, která se projevují poruchou metabolismu cukrů. Klinicky rozlišujeme několik typů diabetu na základě etiopatogeneze a podle toho se odvíjí i volba terapie.

Z patofyziologického hlediska rozlišujeme dva základní typy diabetu – diabetes 1. typu a diabetes 2. typu. Jedná se buď o absolutní, nebo relativní nedostatek inzulínu. Příznaky obou nemocí jsou podobné, nicméně se liší příčina vzniku a věk, ve kterém člověka převážně postihuje.

Diabetes 2. typu je způsoben sníženou citlivostí tkání na inzulín a obvykle manifestuje po 40. roce života. Slinivka břišní může produkovat i nadbytek inzulínu, ale cílová místa účinku jsou proti němu rezistentní. Terapie se zahajuje perorálními antidiabetiky současně s dodržováním příslušné diety a fyzické aktivity. Pouze v případě špatné kompenzace diabetu se používá kombinovaná terapie inzulínem a perorálními antidiabetiky.

Mezi hlavní rizikové faktory patří nadváha a obezita, nezdravé stravování, ale také nedostatek pohybu. Dodržováním základních zásad zdravé výživy a snížením hmotnosti u obézních lze riziko onemocnění snížit.

V případě ignorování klinických příznaků onemocnění, špatně zvolené medikace nebo nedodržování léčebného režimu dochází k závažným poškozením organismu a vzniku akutních komplikací s nebezpečím předčasného úmrtí.

2. Teoretická část

2.1 *Diabetes mellitus*

2.1.1 Základní informace o diabetu

Diabetes mellitus (DM) tvoří skupinu onemocnění různé etiologie, jejichž společným znakem je hyperglykémie a v důsledku toho glykosurie. (1)

DM se řadí mezi nejčastější chronická onemocnění dětského i dospělého věku. Nedostatek znalostí o nemoci a nedostatečná péče o nemocné s diabetem vede k rozvoji komplikací, které mají vliv na kvalitu života. (2)

Postupně dochází k rozvoji cévních komplikací, které jsou pro diabetes buď specifické (mikrovaskulární: retinopatie, nefropatie, neuropatie), nebo nespecifické (makrovaskulární: urychlená ateroskleróza). (3)

Na vzniku onemocnění se podílí inzulin, jehož množství může být buď plně snižené či v mezích normy. V prvním případě se jedná o snižené množství v důsledku snižené produkce v B buňkách slinivky břišní, v případě druhém je jeho účinek snižený na základě nedostatečné odpovědi cílových tkání. To je způsobeno inzulinovou rezistencí (IR) ve svalech, tukové tkáni a játrech. (4)

K relativnímu nebo absolutnímu nedostatku inzulinu dochází z mnoha důvodů. Může se jednat o tvorbu defektního inzulinu, poruchu uvolňování z B buněk, transportní poruchu k cílovým buňkám (vazba na plazmatické bílkoviny, např. protilátky), porucha působení inzulinu v cílových buňkách nebo porucha odbourávání inzulinu, či naopak zvýšený účinek antagonistů inzulinu (glukagon, adrenalin, noradrenalin, růstový hormon, kortikosteroidy). (5, 6)

2.1.2 Klasifikace

Návrh na novou klasifikaci diabetu podala v roce 1997 Americká diabetologická asociace (ADA). Na jeho znění se podílela řada evropských expertů a institucí. Návrh byl nejprve přijat ve spojených státech (ADA), později i světovou zdravotnickou organizací a je platný s určitými úpravami i v ČR. (3)

Diabetes mellitus

- I. DM 1. typu
 - A. Imunitně podmíněný
 - B. Idiopatický
- II. DM 2. typu
- III. Ostatní specifické typy diabetu
- IV. Gestační DM

Poruchy glukózové homeostázy (Prediabetes)

- I. Zvýšená (hraniční) glykémie nalačno (IFG)
- II. Porušená glukózová tolerance (IGT)

2.1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu je onemocnění, jehož příčinou je nedostatečná až chybějící endogenní produkce inzulínu v B buňkách pankreatických ostrůvků. Rozhodujícím etiologickým faktorem vedoucím k rozvoji nemoci je genetická predispozice. (5)

Tento druh se vyznačuje absolutním nedostatkem inzulínu a celoživotní závislostí na jeho exogenním podávání. Podle příčiny vzniku ho dělíme na imunitně podmíněný a idiopatický. (3)

U imunitně podmíněného diabetu je nejčastější příčinou autoimunitní reakce – autoimunitní inzultida, která probíhá u predisponovaných osob. Podkladem pro vyvolání mechanismu je pravděpodobně virová infekce či styk s exogenním nebo endogenním agens. Genetickou náchyllost k diabetu určuje interakce genů z HLA a non-HLA systémů. O autoimunitním původu svědčí přítomnost cirkulujících protilátek proti autoantigenům, např. proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (izoforma GAD65), proti inzulínu a proinzulínu (IAA), proti buňkám Langerhansových ostrůvků (IZA) či proti izoformám tyrozinové fosfatázy (IA-2 a IA-2á). Tyto protilátky mohou být prokázány již v preklinickém stádiu choroby. Mediátorem autoimunitního procesu jsou však aktivované T lymfocyty reagující s proteiny B buněk (autoantigeny). Ke klinické manifestaci dochází až při zničení 70 % tkáně produkující inzulín. (3)

Onemocnění se může objevit v kterémkoliv věku a jeho klinický obraz závisí na agresivitě autoimunitního procesu. Velmi rychle dochází k destrukci B buněk v dětském a dospívajícím věku, kdy se diabetes manifestuje klasickými příznaky, velmi často rozvojem ketoacidózy. V některých případech může být zánik pomalý a teprve po čase vyústí v úplnou závislost na

inzulinu. Jelikož přetrvává zbytková sekrece inzulinu, mohou zpočátku chybět příznaky ketoacidózy, a to až několik let. Poté může onemocnění klinicky připomínat DM 2. typu. Nemocní zpravidla odpovídají na léčbu dietou a perorálními antidiabetiky. Tento průběh je typický pro manifestaci DM typu 1 v dospělosti a onemocnění je někdy označováno jako LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Takto pomalu probíhající DM tvoří asi 15 % onemocnění, která se manifestovala v dospělosti a byla zprvu klasifikována jako DM 2. typu. (3)

Idiopatický DM 1. typu je onemocnění, které je popsáno u africké a asijské populace. Etiologie není známa. Nemocní jsou závislí na přívodu exogenního inzulinu a mají náchylnost ke ketoacidóze. Příčinou není autoimunitní reakce ani vazba na HLA. (3)

DM 1. typu od počátku vyžaduje léčbu inzulinem, tu provádí diabetolog nebo internista s příslušným vzděláním. Léčebný plán zahrnuje individuální dietní režim (tzv. regulovanou stravu) a vhodný životní styl. Je důležitá každodenní fyzická aktivita (minimálně 3x týdně 30-40 minut, optimálně 5x týdně 30-40 minut, ideálně 7x týdně 30-40 minut) a eliminace kouření. Inzulin je aplikován v intenzifikovaných režimech, nejčastěji typu „bazál-bolus“ (bazální inzulin 1-2x denně, rychle působící inzulin nejméně 3x denně k jídlu) nebo pomocí inzulinové pumpy. Cílem léčby je napodobení fyziologické sekrece inzulinu. Důležitou součástí léčebného režimu je sebekontrola glykémie, kterou si pacient provádí buď sám pomocí glukometru, a to nejméně 3-4x denně, nebo kontinuální monitorace glukózy senzorem. (7)

2.1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu

DM 2. typu je onemocnění s genetickou predispozicí, na jehož manifestaci se podílejí vlivy vnějšího prostředí. Přítomnost hyperglykémie je podmíněna přítomností IR. (5)

Nemocní nejsou životně závislí na podávání exogenního inzulinu, ačkoliv občas vyžadují inzulin k udržení uspokojivé kompenzace hladiny glukózy. Onemocnění se manifestuje obvykle v dospělosti po dosažení 40 let věku, začátek bývá pozvolný, nemocní nemají sklon ke ketoacidóze a chybí klasické příznaky, proto je záchyt často náhodný. Pro tento typ je charakteristický familiární výskyt; v 60-90 % je spojen s nadváhou. Uvedené charakteristiky nemusí být vždy přítomny, hlavním kritériem zůstává pouze hyperglykémie bez životní závislosti na přívodu exogenního inzulinu. Naopak při laboratorním vyšetření může být zjištěna přítomnost kompenzatorní hyperinzulinémie (8)

V některých případech dochází po letech k selhání léčby perorálními antidiabetiky a ke korekci hyperglykémie je nutné zahájit léčbu inzulinem. V tomto případě hovoříme o DM 2. typu léčeným inzulinem. (3)

DM 2.typ je jeden z projevů metabolického syndromu. Nemocní pak mají současně další poruchy (dyslipidemii, hypertenzi, centrální obezitu, endoteliální dysfunkci, vyšší pohotovost k tvorbě trombů, což zvyšuje možnost kardiovaskulárních poruch). (3)

2.1.2.3 Ostatní specifické typy diabetu

Do skupiny DM podmíněných genetickým defektem funkce B buněk byl zařazen typ MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Jedná se o onemocnění s dominantní autozomální dědičností. Manifestuje se ve věku do 25 let a více než 5 let je kontrolovatelné bez nutnosti podávání inzulínu. V současné době bylo definováno šest podskupin MODY. Jednotlivé podtypy mají svojí specifickou klinickou a patofyziologickou charakteristiku a liší se projevy i celkovou prognózou onemocnění. Určení podtypu v konkrétní rodině přináší důležitou informaci potřebnou k rozhodování o optimálním léčebném postupu. Jednotlivé podtypy MODY se geneticky liší, přesto mají mnoho společného. Můžeme je rozdělit do dvou skupin: (3)

- Diabetes transkripčních faktorů

Do této skupiny řadíme MODY3 a vzácné podtypy MODY1, MODY4, MODY5 a MODY6. Společným rysem je genetický defekt některého z transkripčních faktorů, které jsou potřebné pro funkci B buněk. Nositelé těchto defektů mají při narození normální glukózovou toleranci. B buňky začínají selhávat až v pozdním dětském věku, v adolescenci nebo v časně dospělosti. Později dochází ke zhoršení funkce B buněk a rozvíjí se DM, který je nutný léčit inzulínem nebo perorálními antidiabetiky. Velkým rizikem je nástup těžkých forem chronických diabetických komplikací. (3)

Odlišení diabetu transkripčních faktorů od ostatních podtypů je významné. Vzhledem k vysokému riziku nepříznivého průběhu musí nositelé této poruchy velmi pečlivě dodržovat léčebný režim. V České republice je diabetem transkripčních faktorů postiženo nejméně 50 000 pacientů. (3)

- Glukokinázový diabetes

Mezi glukokinázový diabetes řadíme MODY2. Pro tento podtyp je typická mírná hyperglykémie s minimální progresí během života. Hyperglykémie vzniká v důsledku porušení funkce enzymu glukokinázy, který je senzorem B buněk pro glukózu. B buňky pak produkují inzulín až při vyšší hodnotě glykémie, než je obvyklých 5 mmol/l. Zvýšenou glykémii nalačno můžeme zachytit v kterémkoliv věku. Část postižených o své poruše neví, u části je mírná

hyperglykémie pokládána za DM 2. typu; u žen v těhotenství je MODY2 zodpovědný za přibližně 3 % případů gestačního DM. Dieta má minimální vliv na snížení glykémie, pacienti většinou nevyžadují jinou léčbu a jen vzácně dojde ke vzniku diabetických komplikací. Velice zřídka se stává, že mutace postihne obě alely glukokinázového genu, v tom případě vzniká těžká forma permanentního neonatálního DM a je potřebná celoživotní léčba inzulinem. (3)

Mezi monogenní formu dědičnosti patří také permanentní nebo tranzientní novorozenecký diabetes. Toto onemocnění se manifestuje do 6 měsíců po narození. Důvodem je mutace genu KCNJ11 nebo mutace genu ABCC8, což se projeví poruchou sekrece inzulinu a diabetem. (3)

Další klinické jednotky jsou uvedeny v tabulce 1. (3)

Tabulka 1 Ostatní specifické typy diabetu

Genetické defekty funkce B buněk	
1. MODY3, chromozom 12, HNF-1 α 2. MODY2, chromozom 7, glukokináza 3. MODY1, chromozom 20, HNF-4 α 4. MODY4, chromozom 13, IPF-1 5. MODY5, chromozom 17, HNF-1 β 6. MODY6, chromozom 2, NeuroD1	7. novorozenecký diabetes (permanentní nebo tranzitorní) 8. MIDD, mitochondriální DNA 9. ostatní
Genetické defekty účinku inzulínu	
1. typ A inzulínové rezistence 2. leprechaunismus 3. Rabsonův-Mendehallův syndrom	4. lipoafrický diabetes 5. ostatní
Onemocnění exokrinního pankreatu	
1. pankreatitida 2. trauma/pankreatektomie 3. neoplazie 4. cystická fibróza	5. hemochromatóza 6. fibrokalkulózní pankreatopatie 7. ostatní
Endokrinopatie	
1. akromegalie 2. Cushingův syndrom 3. glukagonom 4. feochromocytom	5. hypertyreóza 6. somatostatinom 7. aldosteronom 8. ostatní
Chemikáliemi a léky indukovaný diabetes	
1. vacor (pyrinuron) 2. pentamidin 3. kyselina nikotinová 4. glukokortikoidy 5. tyreoidální hormony 6. diazoxid	7. adrenergní agonisté 8. thiazidy 9. fenytoin (dilantin) 10. interferon 11. ostatní
Infekce	
1. kongenitální rubeola 2. cytomegalovirus	3. ostatní
Neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu	
1. „stiff-man“ syndrom 2. protilátky proti inzulínovému receptoru	3. ostatní
Genetické syndromy občas provázené diabetem	
1. Downův 2. Klinefelterův 3. Turnerův 4. Wolframův (DIDMOAD) 5. Friedreichova ataxie 6. Huntingtonova chorea	7. Laurenceův-Moonův-Bardetův-Biedlův 8. myotonická dystrofie 9. porfyrie 10. Pradera-Williho 11. ostatní

2.1.2.4 Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (GDM) je intolerancí glukózy různého stupně, která se u ženy objevuje v průběhu těhotenství, a to nejčastěji po 20. týdnu těhotenství. Po porodu však mizí. Ženy s GDM představují 2–3 %, v některých zemích až 6 %, popřípadě až 14 % z celkového počtu gravidních žen. (5, 8)

GDM má společné rysy s DM 2. typu. Sekrece inzulínu se často pohybuje v mezích normálu, v některých případech se však vyskytuje hyperinzulinismus a významná inzulínorezistence. Ta v průběhu těhotenství stoupá a maxima dosahuje mezi 24. a 30. týdnem gravidity. Na přítomnost GDM je nutno pomyslet u žen, které mají diabetes v rodinné anamnéze, a to především v rodině matky, dále pak u obézních žen a při těhotenství nad 35 let. Rizikovou skupinu představují také pacientky s opakovanými spontánními potraty, porodem mrtvého plodu v předchozím těhotenství, glykosurií v těhotenství a hypertenzí. V různých státech se diagnostická kritéria liší a rovněž standardy pro diagnostické testy jsou odlišné. (5,8)

V případě zjištění gestačního diabetu je nutno upravit stravu. Doporučuje se dieta s nižším obsahem sacharidů (275-325 g denně). Důležitým faktorem je rozdělení stravy do menších porcí, které jsou rozloženy do celého dne. Dalším krokem v terapii je zvýšení tělesné aktivity. Doporučuje se aerobní cvičení několikrát týdně, při kterém nesmí docházet ke kontrakcím dělohy ani ke vzniku hypertenze matky. Pokud nedojde ke snížení glykémie, je nutná terapie inzulínem. Léčba se zahajuje při opakovaném nález vyšších koncentrací glykémie v glykemických profilech v rozmezí několika dní. Dalším důvodem je opakovaný nález ketolátek v moči. (5)

GDM většinou mizí ihned po porodu i v případech, kdy byl v průběhu těhotenství léčen inzulínem. (8)

2.2 Diabetes mellitus 2. typu

2.2.1 Epidemiologie

Epidemiologie je věda, která se zabývá vznikem a šířením nemocí v lidské populaci. Cílem je identifikace určitého zdravotního problému a jeho řešení. (11)

DM 2. typu je geneticky determinované onemocnění, jehož manifestace je závislá na životním stylu. Studie dokazují, že se zvýšením životní úrovně stoupá i počet postižených DM 2. typu. Rostoucí prevalence DM2 vede celosvětově k označení diabetu za epidemii. (7,11)

Světová šetření ukazují, že existuje i významný rozdíl v prevalenci diabetu 2. typu mezi jednotlivými populacemi a etnickými skupinami. Zatímco u bělochů je prevalence 3-6 %, u obyvatel Mikronésie, Polynésie, kreolů na Mauriciu, australských domorodců, indiánů a obyvatel Malty dosahuje výskyt diabetu až 35 %. Významný vliv na manifestaci má i vnější prostředí. (5, 11)

Počet pacientů s diabetem se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se počet zdvojnásobil a současný přírůstek registrovaných diabetiků je 25-30000 za rok. Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (z roku 2015) trpí z celkového počtu 858 010 diabetiků DM 2. typu 786 587 nemocných. (7,14)

2.2.2 Patofyziologie

2.2.2.1 Fyziologie vzniku a sekrece inzulínu

Inzulin je specifický glykoprotein, který má za úkol udržovat glukózovou homeostázu. Molekula lidského inzulínu je složena ze dvou polypeptidových řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky. (8)

Gen pro inzulin se nachází na krátkém raménku 11. chromozomu a jeho transkripce vzniká v B buňkách Langerhansových ostrůvků inzulín. Prvním krokem v syntéze je vznik preproinzulínu v ribozomech, který je účinkem proteáz přeměňován v endoplasmatickém retikulu na proinzulin. Proinzulin je transportován do sekrečních granulí B buněk, kde je v Golgiho aparátu rozštěpen na inzulin a C-peptid. Proces syntézy inzulínu trvá přibližně 30-120 minut. Důvodem k nastartování syntézy je vzestup ATP, který je navozen glukózou a dalšími nutrienty. (8)

Inzulin spolu s C-peptidem je uvolňován z B buněk procesem exocytózy. Sekrece inzulínu je hlavně řízena koncentrací glukózy v krvi, ale uplatňují se i další živiny, hormony a nervové vlivy. Jako primární stimulatory označujeme nutrienty, protože vedou k sekreci inzulínu nezávisle na ostatních faktorech. Hormonální a nervové faktory jsou označovány jako sekundární stimulatory, neboť jsou účinné pouze v přítomnosti látek primární stimulace. (8)

B buňky Langerhansových ostrůvků uvolňují inzulin do portální krve. Asi 60 % inzulínu se v první pasáži vychytává játry, dalších 40 % je u zdravého jedince vychytáváno ledvinami (8)

Celková denní produkce je asi 20-40 IU, z toho polovina připadá na bazální sekreci a polovina na stimulovanou sekreci inzulínu. Bazální sekrece inzulínu se pohybuje mezi 0,25-1,15 IU za hodinu. Inzulin se uvolňuje nepřetržitě ve dne i v noci, v malých dávkách, nezávisle na

příjmu potravy. Stimulovaná sekrece představuje inzulín, jenž je uvolňován po příjmu potravy a hraje roli v regulaci postprandiální glykémie. Průběh stimulované sekrece můžeme rozdělit do dvou fází – časná a pozdní. Časnou fází rozumíme sekreci během 30 minut po podání glukózy a odpovídá vyplavení zásobního inzulínu, který je v sekrečních granulích. Při pozdní fázi se vyplavuje nově nasyntetizovaný inzulín a trvá se řídí dle doby hyperglykémie. Do 120 minut se hladina inzulínu obvykle normalizuje. (8)

2.2.2.2 Patogeneze

DM 2. typu je chronické onemocnění podmíněné relativním nedostatkem inzulínu. Základem může být jednak zhoršená schopnost B buňky uvolňovat inzulín, tak i snížené působení inzulínu v cílových tkáních (IR). V patogenezi se mohou různě uplatňovat obě složky, často se ale kombinují. (11)

Inzulínová rezistence (IR)

IR je chápána jako porucha účinku inzulínu v cílové tkáni. Normální koncentrace volného plazmatického inzulínu vyvolá sníženou metabolickou odpověď. Morfologickým podkladem pro vznik IR je změna struktury a funkce inzulínového receptoru či porucha postreceptorových pochodů, především nereceptorových kináz. (8, 15)

IR se fyziologicky vyskytuje v pubertě, při stárnutí, v těhotenství, při stresu a hladovění. Projevuje se poruchou regulace jaterní produkce glukózy a poruchou inzulín-dependentního odsunu glukózy do tkání. (8)

Pokud je IR projevem genetické dispozice, mluvíme o primární IR. IR může být též důsledkem hormonální či metabolické změny, pak by se jednalo o sekundární IR. U DM 2. typu není otázka etiologie IR definitivně vyřešena, ale pravděpodobně se uplatňují jak primární, tak sekundární změny. (8)

Porucha sekrece inzulínu

U DM 2. typu je patrná porucha jak bazální, tak i stimulované sekrece inzulínu. V případě stimulované sekrece postupně mizí její časná fáze a je patrná porucha pozdní fáze sekrece. K vzestupu koncentrace inzulínu dochází opožděně a hyperinzulinémie dlouho přetrvává. Bazální sekrece může být z počátku zvýšená, objevuje se hyperinzulinémie nalačno, s prohlubováním defektu se hladina inzulínu snižuje. (2, 8, 15)

Průběh diabetu 2. typu

Obraz stupně diabetické poruchy je dán postupným úbytkem sekrece inzulínu. V případě DM2 nikdy neklesá k nule. V průběhu trvání DM2 se mění obraz převažující poruchy a to od

poruchy s převahou inzulinorezistence k poruše s převahou inzulinodeficiencie. Při změně převažující poruchy je nutná úprava léčby. Počáteční fáze s inzulinorezistencí vyžaduje léčbu dietou, pohybem, redukcí váhy a léčbu perorálními antidiabetiky. Následná fáze s rozvojem inzulinodeficiencie již vyžaduje léčbu inzulinem. (2)

2.2.3 Rizikové faktory

Na manifestaci DM 2.typu se vzájemně podílejí faktory genetické a faktory vnějšího prostředí. (11)

Faktory, podle kterých lze předpovědět riziko vzniku DM 2.typu:

- rodinná anamnéza
- stoupající hmotnost v dospělosti
- závažnost obezity, rozložení tuku s vysokým obvodem pasu
- zvýšená glykémie a inzulinémie
- gestační diabetes v anamnéze
- nízká fyzická aktivita
- výskyt hypertenze a dalších složek metabolického syndromu
- podávání starších typů antihypertenziv
- podávání psychofarmak
- dietní vlivy
- nízká porodní hmotnost
- zvýšené systémové zánětlivé parametry (13)

Mezi nejzávažnější faktory, které přispívají k manifestaci DM2, se řadí věk, obezita, nedostatek pohybu, dieta a IR. (11)

Věk

DM 2.typu je onemocnění, které je závislé na věku. Prevalence tohoto typu významně roste s věkem. Ve vyspělých státech je prevalence do 50 let věku v průměru 1 %, zatímco osoby starší 65 let jsou postiženy diabetem v 10-15 %. (11)

Obezita

Obezita je jedním z nejdůležitějších faktorů, které přispívají ke vzniku DM2. Nezáleží pouze na stupni obezity, a tedy na velikosti BMI, ale na distribuci tuku po těle. Významným rizikem vzniku DM2 a kardiovaskulárních chorob je centrální typ obezity (převážně abdominální uložení tuku). U osob se stejným BMI je rozhodující poměr pas/boky, tj. s význačnější centrální obezitou. Důležitý význam hraje i doba trvání obezity. Čím déle má nemocný vysokou hmotnost, tím je riziko vzniku DM2 pravděpodobnější. (11)

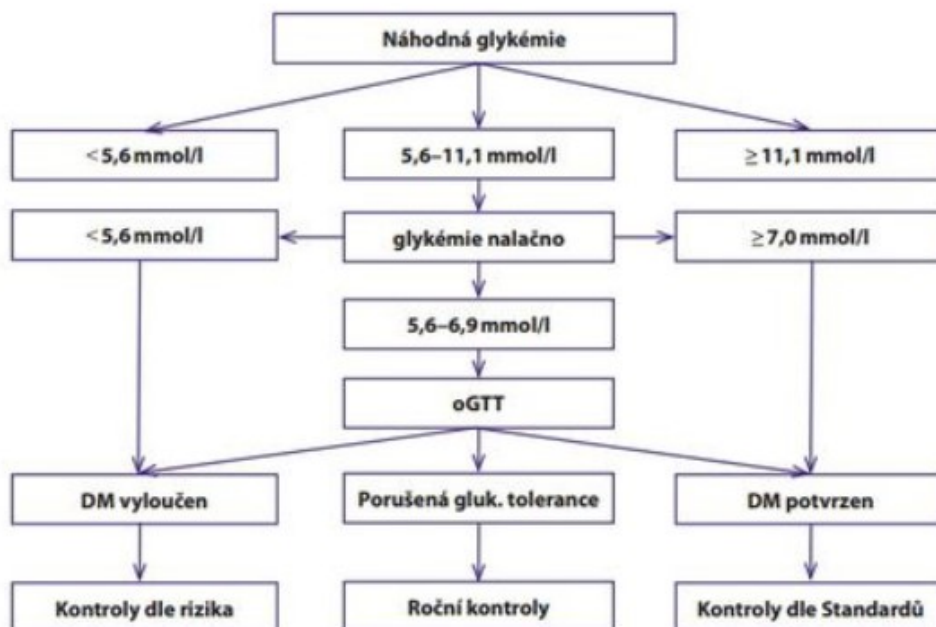
Fyzická aktivita

Fyzická aktivita ovlivňuje glukózový metabolismus. Hladina glykémie a inzulinémie při oGTT u vrcholových sportovců je významně nižší než u osob netrénovaných se srovnatelným věkem a se stejnou hmotností. Fyzická aktivita výrazně zvyšuje citlivost tkání na inzulin. Naopak fyzická inaktivita přispívá k rozvoji inzulinové rezistence. Je prokázáno, že prevalence diabetu je 2x častější u těch, kteří vedou sedavý způsob života, ve srovnání se stejně starými jedinci, se stejným BMI, kteří pravidelně cvičí. (11)

Dieta

Dalším důležitým faktorem je způsob stravy. Stravování pochopitelně souvisí s obezitou. Vysoký energetický příjem v potravě vysoce zvyšuje výskyt DM 2. typu. (11)

2.2.4 Algoritmus vyšetření DM 2. typu



Obrázek 1 Algoritmus vyšetření

Zdroj: *proLékaře.cz*, DIABETES MELLITUS – PREVALENCE, DIAGNOSTIKA, KARDIOMETABOLICKÝ SYNDROM, 2015 (převzato). <http://www.prolekare.cz/kardiovaskularni-rizika-novinky/diabetes-mellitus-prevalence-diagnostika-kardiometabolicky-syndrom-5471>

2.2.5 Klinický obraz

Při nedostatečném působení inzulínu se v extracelulárním prostoru v organismu hromadí glukóza a dochází ke vzniku hyperglykémie. Pokud hyperglykémie nezpůsobuje zvýšené ztráty tekutin ledvinami při osmotické diuréze, nemusí se objevovat žádné klinické příznaky. (11)

Typický klinický obraz rozvinutého diabetu zahrnuje žízeň, polyurii, polydipsii a s těmito příznaky spojenou únavu. Vzestup glykémie u DM2 je často pozvolný, proto mohou být počáteční stádia často bez příznaků, a tudíž onemocnění uniká pozornosti. Diagnóza může být učiněna až v době, kdy už jsou přítomny chronické komplikace diabetu. Na diabetes je potřeba myslet i u jiných onemocnění, například u kožní či močové infekce, vulvovaginitidy či balanitidy. (9, 11)

Mírná hyperglykémie se může projevovat zvýšenou kazivostí zubů, v některých případech je diabetes diagnostikován u oftalmologa při vyšetření očních komplikací, nebo u neurologa při přítomnosti diabetické neuropatie. (9, 11)

2.2.6 Standardní terapie

2.2.6.1 Nefarmakologická terapie

Dietní léčba

Cílem diety je zabezpečit takový energetický přísun, který vede buď k udržení hmotnosti u normosteniků, nebo k optimalizaci hmotnosti u pacientů s nadváhou nebo obezitou. U dětí slouží k normálnímu růstu a vývoji, u těhotných k normálnímu průběhu těhotenství. Důležitým cílem je udržení optimální glykémie v průběhu dne. (16)

Je důležité si uvědomit, že diabetická dieta je dieta racionální. Je zapotřebí omezovat volné sacharidy a celkové množství sacharidů doplnit složenými. Mezi sledované parametry patří celková energie, tuky, sacharidy a bílkoviny. Dieta musí být plnohodnotná i po stránce obsahu stopových prvků a vitaminů. (16)

Ze sacharidů jsou doporučovány hlavně potraviny bohaté na rozpustnou vlákninu, vitaminy a minerály, tedy zelenina, ovoce, luštěniny, celozrnné těstoviny, neloupaná hnědá rýže, celozrnné pečárenské výrobky. (16)

Podle zdroje, ve kterém jsou sacharidy obsaženy, je můžeme rozdělit na mléčné, moučné a pečárenské, ovocné a zeleninové sacharidové jednotky. Po některých sacharidových potravinách se stejným obsahem sacharidů stoupá glykémie rychleji, po jiných pomaleji. Rozdíl je v glykemickém indexu (GI), který udává rychlost využití glukózy z konkrétní potraviny. Potraviny, u kterých dochází k rychlému vzestupu glykémie, mají vysoký GI a naopak. Dieta je založena na příjmu potravin s nízkým GI. U diabetiků, kteří jsou léčeni inzulínem, je důležité rozdělení sacharidů do porcí odpovídajícím dávkám v době podání inzulínu. (16)

Pokud má pacient redukovat hmotnost, je nutné zohlednit obsah tuků. Optimálním zdrojem tuků jsou rostlinné oleje (olivový, slunečnicový, sójový) a ryby. Pacienti by se měli vyvarovat transnenasyčeným mastným kyselinám (ztužené rostlinné oleje) a naopak zařadit omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (ryby). (16)

Pokud pacient v dietě spolupracuje a poskytuje o ní pravdivé informace, není těžké nalézt chyby a případně pomoci s jejich odstraněním. Daleko obtížnější je pomoc nespolupracujícím pacientům. Mezi nejčastější chyby patří vysoká energetická hodnota diety a

špatné rozložení diety v průběhu dne. Pacienti méně často dělají chyby v sacharidech, ale velmi často v tucích. (16)

Pohybová aktivita

Bylo prokázáno, že pohybová aktivita má své místo nejen v prevenci i léčbě obezity, ale také v prevenci DM 2. typu. Pohybová aktivita patří mezi základní léčebná opatření u nemocných s diabetem. (16)

Pohybová aktivita je nefarmakologickým opatřením, které má hypoglykemizující účinek. Vedle vlivu na sacharidový metabolismus je znám i účinek na lipidový metabolismus a na krevní tlak. Pohyb vede k redukci hmotnosti, snižuje riziko kardiovaskulárních komplikací, ale také zlepšuje flexibilitu pohybového aparátu, navozuje pocit zdraví, fyzické kondice a psychické pohody. (16)

Fyzická aktivita u diabetiků 2. typu je velice prospěšná. Metabolicky výhodnější je dlouhodobější pohybová aktivita se střední intenzitou než několikaminutový velmi intenzivní pohyb. Ze znalosti intenzity pohybu vycházejí doporučení pro úpravu terapie. V edukaci o pohybové aktivitě a úpravách terapie souvisejících s pohybovou aktivitou je nutný individuální přístup. (16)

2.2.6.2 Farmakologická terapie

Farmakologická léčba se zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními. Algoritmus farmakologické léčby vychází z kongresu ADA a je upraven podle současných poznatků. Při volbě farmak se dává přednost bezpečným antidiabetikům s nízkým rizikem hypoglykemií (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glifloziny). (24)

Požadované hodnoty při vyšetření jsou uvedeny v tabulce 2 (24)

Tabulka 2 Cíle léčby nemocného s diabetem

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA1c (mmol/mol)	< 45 (< 60)
Glykémie v žilní plazmě nalačno / před jílem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
Nalačno / před jídlem (mmol/l)	4,0-6,0 (< 8,0)
Postprandiální	5,0-7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80 (< 140/90)
Lipidy v krevním séru	
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (< 1,8), nebo snížení o 50 % výchozí hodnoty
HDL cholesterol (mmol/l): muži/ženy	> 1 / > 1,2
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
BMI	19 – 25
Obvod pasu: ženy (cm)/muži (cm)	< 80 / 94
Celková dávka inzulínu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

2.2.6.2.1 Perorální antidiabetika

Perorální antidiabetika (PAD) jsou léčiva s hypoglykemizujícím účinkem, která jsou určena pro léčbu pacientů s DM2. Mezi PAD řadíme látky, které:

- snižují inzulínovou rezistenci (biguanidy, thiazolidindiony)
- snižují postprandiální potřebu inzulínu zpomalením vstřebávání glukózy ze střeva (inhibitory střevních alfa-glukosidáz)
- ovlivňují sekreci inzulínu (deriváty sulfonylurey, nesulfonylureová sekretagoga) (18)

Perorální antidiabetika rozdělujeme do následujících skupin:

- biguanidy
- thiazolidindiony (glitazony)
- deriváty sulfonylurey
- nesulfonylureová sekretagoga (glinidy)
- inhibitory střevních alfa-glukosidáz

- gliptiny (inhibitory dipeptidylpeptidázy)
- ostatní PAD (3)

2.2.6.2.1.1 Biguanidy (BG)

BG jsou látky, které podporují účinek inzulínu v játrech, svalech a tukové tkáni. Nezvyšují vlastní sekreci inzulínu, a proto není jejich podávání spojeno s rizikem hypoglykémie či s přírůstkem hmotnosti. Indikovány jsou zejména u nemocných s DM 2. typu s nadváhou a obezitou. (18)

V současné době je jediným biguanidem užívaným v klinické praxi metformin. Další zástupci (buformin, fenformin) byly staženy z oběhu kvůli vyššímu výskytu nežádoucích účinků. (3)

Metformin

Metformin se dnes u diabetiků 2. typu považuje za antidiabetikum první volby, které je vhodné i pro pacienty s prediabetem. Za hlavní účinek se pokládá inhibice výdeje glukózy z jater. Metformin zvyšuje inhibici glukoneogeneze zprostředkovanou inzulínem a blokuje glukoneogenezi stimulovanou glukagonem. Podporuje transport glukózy do svalů, snižuje oxidaci volných mastných kyselin, snižuje inzulínovou rezistenci a nepřímo zlepšuje funkci B buněk. Na rozdíl od starších, již nepoužívaných biguanidů, nemění koncentraci laktátu po lačnění v krvi. (19)

Mechanismus účinku

Vlastní mechanismus účinku není ještě zcela znám a předpokládá se jeho multifaktoriální působení, kde hlavním efektem je zlepšení utilizace glukózy v periférii. (11)

Fyziologicky snižuje tvorbu jaterní glukózy a přibývá důkazů pro klíčovou úlohu střeva. Působení metforminu závisí na dávce a délce léčby, přičemž je rozdíl mezi akutním a chronickým podáváním. Mechanismus účinku se zdá být zprostředkován jak v závislosti na AMPK (AMP activated protein kinasa), tak i nezávisle na AMPK: inhibicí dýchacího řetězce v mitochondriích, ale také inhibicí mitochondriální dehydrogenázy glycerolfosfátu a aktivitou lysozymů. (25)

Koncentrace metforminu ve střevě je vyšší než v cirkulaci, což může mít důsledek jak lokální, tak celkový. Metformin působí nejen na jaterní tkáň, ale například i na imunitní systém a rakovinnou tkáň. Ve střevě ovlivňuje metabolismus například zvýšením syntézy butyrátu. Může zasahovat i do metabolismu žlučových kyselin, ovlivňovat hladinu hormonu GLP-1 a signální dráhu AMPK v duodenu. (25)

Klinický efekt

Na základě dlouhodobých zkušeností s užíváním je průkazné, že z hlediska snížení glykémie, respektive ve zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu je tato látka v monoterapii stejně efektivní jako sulfonylurea, glinidy, glitazony. Účinnost metforminu není závislá na věku, pohlaví, rase, hmotnosti, inzulinémii ani na délce trvání diabetu. (20)

Při léčbě metforminem se hmotnost nemění, v některých případech dokonce klesá. Byla prokázána redukce celkového tělesného tuku, taktéž viscerálního tuku u žen s preexistující obezitou. (20)

V řadě studií má podání metforminu vliv na snížení systolického a diastolického krevního tlaku. V některých případech nebyla nalezena žádná změna tlaku. (20)

Nežádoucí účinky

Nejvyšší incidenci mají gastrointestinální potíže, dyspepsie, nauzea, někdy průjem. Příčinou je nahromadění metforminu ve střevní stěně, které vyvolává lokální nadprodukcí laktátu. Incidenci potíží můžeme snížit pozvolným podáváním vyšší dávky. U části osob již po několika týdnech potíže odezní a lze pokračovat v léčbě bez problémů, u některých pacientů je však nutné léčbu přerušit. (20)

Při dlouhodobém užívání metforminu se může vyskytnout malabsorpce vitamínu B12. (20)

Nejzávažnějším, naštěstí vzácným, nežádoucím účinkem je laktátová acidóza. Metformin redukuje oxidační i neoxidační metabolismus laktátu. Rozvoj této často fatální komplikace je podmíněn přítomností selhávání některého orgánu s následnou hypoxií či tendencí k metabolické acidóze. Dalším důvodem vzniku je požití alkoholu. Laktátová acidóza se poměrně často vyskytuje i u diabetiků, kteří nepožívají metformin, tudíž může jít o náhodnou koincidenci, ne o kauzální vztah mezi podáním metforminu a případy laktátové acidózy. S ohledem na bezpečnost pacientů je ale důležité, aby se nepodceňovalo nebezpečí rozvoje této komplikace v souvislosti s podáváním metforminu. (20)

Metformin v monoterapii nevede k hypoglykémii. Je to dáno tím, že neovlivní sekreci inzulínu ve smyslu zrušení funkce zpětné vazby (pokles sekrece při poklesu glykémie), což je zásadní rozdíl oproti sulfonylureovým derivátům, respektive glinidům. (20)

Kombinace s ostatními antidiabetiky

Metformin lze kombinovat se sulfonylureou, rychlými inzulínovými sekretagogy (glinidy), glitazony a inzulínem. Metformin je ideální preparát, kterým lze léčbu u obézních nemocných nejen začít, ale lze ho i s výhodou použít pro kombinovanou léčbu při selhání monoterapie. (20)

Kontraindikace

Absolutní kontraindikací podání metforminu je renální insuficience, srdeční selhávání, respirační insuficience, poruchy jaterních funkcí a požívání alkoholu. (20)

Metformin je vhodné vysadit před operací, neboť pokles tlaku během jakéhokoli druhu anestezie s následnou hypoperfúzí tkání, včetně ledvin, může vést k akumulaci laktátu s následnou acidózou. (20)

Metformin je kontraindikován v těhotenství a při laktaci. Opatrnosti je potřeba i u osob vyššího věku. (20)

Indikace

K podání metforminu jsou indikováni diabetici 2. typu po selhání režimových opatření, v monoterapii i v kombinaci s ostatními antidiabetiky. (20)

Zprvu se podávají malé dávky a během 14 dnů až 4 týdnů se zvyšují na plnou terapeutickou dávku, která je individuální pro daného pacienta. Účinek metforminu je úměrný dávce, ale se zvýšením dávky nedochází ke zvýšení incidence nežádoucích účinků. (20)

2.2.6.2.1.2 Thiazolidindiony (glitazony)

Deriváty thiazolidindionů nazývané glitazony jsou třídou perorálních antidiabetik, které zlepšují účinek inzulínu v tukové tkáni a ve svazech přímým ovlivněním nukleárních receptorů. Mají řadu dalších pozitivních účinků v regulaci krevního tlaku, ovlivnění endoteliální dysfunkce a dalších klinických a biochemických markerů syndromu inzulínové rezistence. (18, 20)

Mechanismus účinku

Thiazolidindiony (TZD) působí na nukleární úrovni jako selektivní agonisté nukleárních receptorů γ (PPAR- γ - peroxisome proliferator activated receptors γ). Po navázání na tyto receptory TZD stimulují tvorbu proteinů, které jsou na inzulínu závislé a zvýší působení inzulínu v játrech, svalové tkáni a tukové tkáni. (20)

Mechanismus působení v různých tkáních je popsán v tabulce 3 (23)

Tabulka 3 Mechanismus působení glitazonů v různých tkáních

Tuková tkáň
<ul style="list-style-type: none"> • Remodelace a diferenciacie nových adipocytů • Ovlivnění genové exprese v adipocytech • Ovlivnění sekrece adipocytárních hormonů s následnou modulací inzulínové senzitivity v jaterní a svalové buňce • Snížení cirkulujících mastných kyselin v důsledku zvýšeného ukládání lipidů v tukové tkáni
Svalová tkáň
<ul style="list-style-type: none"> • Přímý vliv na inzulínovou senzitivitu pomocí aktivace PPAR-γ • Zvýšení inzulínové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce svalových lipidů do tukové tkáně
Jaterní tkáň
<ul style="list-style-type: none"> • Přímý vliv na inzulínovou senzitivitu pomocí aktivace PPAR-γ • Regulace ukládání lipidů (úloha při vzniku steatózy) • Zvýšení inzulínové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce lipidů z jater do tukové tkáně
Pankreas
<ul style="list-style-type: none"> • Ochranný vliv na B buňky
Cévní stěna
<ul style="list-style-type: none"> • Snížení cytoadhezivních molekul, protizánětlivý efekt

Deriváty TZD

Troglitazon

První byl na trh uveden troglitazon. Po třech letech užívání byl stažen z trhu pro možnou hepatotoxicitu. Léčba troglitazonem vedla také ke snížení hypertenze u diabetiků 2. typu. Velice úspěšné bylo podávání troglitazonu ženám s diabetem a inzulínovou rezistencí v rámci onemocnění syndromem polycystických ovarií. Po několikaměsíčním podávání došlo ke snížení hyperinzulinémie a ke zlepšení citlivosti na inzulín. Hyperandrogenismus a snížená fertilita se zlepšily. (20)

Rosiglitazon

Pro klinické používání byl uveden v květnu 1999. Při léčbě rosiglitazonem (na rozdíl od troglitazonu) dochází jen zcela výjimečně k indukci edémů a negativnímu ovlivnění srdečních

funkcí. Je také mírnější nárůst hmotnosti po srovnatelně dlouhé době léčby. Dochází ke snížení hladiny LDL-cholesterolu a ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu. (20)

Pioglitazon

Pro terapeutickou potřebu je dostupný od července 1999. Pioglitazon, stejně jako rosiglitazon, má významně lepší bezpečnostní profil, pokud jde o ovlivnění jaterních funkcí, než měl troglitazon. Pioglitazon neovlivňuje LDL-cholesterol, ale snižuje triacylglyceroly a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. (20)

Vedlejší (nežádoucí) účinky

Vedlejší účinky
<ul style="list-style-type: none">• retence vody (krevní diluce, snížení hematokritu, hemoglobinu)• edémy• anémie• zvýšení BMI (podkožní tuk, retence vody)• (hypoglykémie)
Kontraindikace
<ul style="list-style-type: none">• selhání srdce• porucha funkce jater• (hypersenzitivita)

Mírné přibývání na váze je vysvětlováno možnou retencí vody v organismu a redistribucí tukové tkáně z oblasti viscerální do periferního podkoží. Retence vody může být také příčinou anémie. Přestože nebyla prokázána hepatotoxicita u obou aktuálně dostupných TZD, doporučuje se pravidelně kontrolovat hladiny jaterních testů alespoň v prvním půlroce léčby glitazony. (20)

Indikace

Indikace při léčbě TZD v Evropě jsou následující:

- DM 2. typu s neuspokojivou kompenzací při monoterapii sulfonylureovými deriváty nebo metforminem
- DM 2. typu – nelze zvýšit dávky metforminu
- DM 2. typu – nelze podat kombinaci sulfonylurea + metformin (20)

2.2.6.2.1.3 Deriváty sulfonylurey (SU)

Mezi sulfonylureová perorální antidiabetika řadíme tyto látky:

- Glibenclamid
- Glipizid
- Gliclazid
- Gliquidon
- Glimepirid

Tyto léky jsou indikovány až v druhé volbě po metforminu. V případě, že je metformin kontraindikován, lze zahájit léčbu sulfonylurey. (6)

Mechanismus účinku

Pro výběr správného preparátu je nezbytné znát a orientovat se v patogenetických procesech diabetu 2. typu. Jestliže se v léčbě zvolí vysoké dávky sulfonylureového antidiabetika nebo inzulínu, zvyšuje se tím dále hyperinzulinémie a prohlubuje se inzulínová rezistence. (20)

SU zvyšují hladiny plazmatického inzulínu tím, že zvyšují jeho uvolňování z B buněk pankreatu. (20)

Sulfonylureové receptory jsou součástí ATP-dependenčního kaliového kanálu v pankreatických B buňkách. Vazba sulfonylurey na receptor inhibuje tyto kanály, změní se klidový potenciál buňky, zvýší se přísun vápníku do buňky a stimulace sekrece inzulínu. Citlivost B buněk na glukózu se zvýší a B buňky uvolňují do oběhu více inzulínu bez ohledu na aktuální stav glykémie. Deriváty sulfonylurey lze využívat u pacientů, kteří mají dostatečnou zbytkovou sekreci inzulínu. (17)

Nežádoucí účinky

S obecnými nežádoucími účinky se setkáváme jen zřídka. Nežádoucí účinky se zpravidla objevují do dvou měsíců od zahájení léčby. Patří mezi ně kožní projevy, gastrointestinální nesnášenlivost, poruchy krvetvorby, granulomatózní hepatitida, cholestáza, retence vody a vazomotorické projevy. Pacienti mají sklon přibývat na váze, protože tato antidiabetika podporují vylučování inzulínu. (20)

Nejzávažnější nežádoucí účinek je hypoglykémie, která se může objevit kdykoliv během léčby. Častěji se vyskytuje na začátku léčby, jestliže podáváme vysoké dávky sulfonylurey. (20)

Kontraindikace

Léčba SU je kontraindikována u DM 1. typu a při deficitu inzulínu, v těhotenství, při těžkých infekcích a úrazech, při poškození ledvin a jater, při nedostatečném příjmu potravy a při

alergii na sulfonamidy. SU jsou neúčinná u diabetiků 2. typu s výraznou hyperglykemií, která je provázená ketonurií. (20)

Selhání léčby

Primární selhání

Pokud nedojde u nemocného ke zlepšení kompenzace diabetu v prvních 2-3 týdnech užívání SU, jedná se o primární selhání. Za většinu případů primárního selhání je zodpovědný sám pacient, pokud nedodržel dietu a diabetický režim, či lékař, který nesprávně indikoval léčbu SU. (11)

Sekundární selhání

Dlouhodobým užíváním SU se může jejich účinek u řady nemocných snížit, nebo zcela vymizet. (11)

Pravé sekundární selhání postihuje sotva polovinu nemocných, u kterých byla léčba původně účinná. Pravé selhání je vysvětlováno ztrátou citlivosti B buněk na stimulaci 1. fáze sekrece inzulínu SU. (11)

Nepravé sekundární selhání se objevuje u druhé poloviny diabetiků a je způsobeno spíše selháním spolupráce nemocného, nebo přítomností jiného závažného interkurentního onemocnění či zahájením léčby některého z diabetogenních léků. (11)

SU deriváty

- SU deriváty 1. generace

Tolbutamid (Dirastan)

První SU antidiabetikum, které se k léčbě DM2 používá již od roku 1995. Jedná se o derivát s nízkou účinností, rychlým nástupem a jen krátkým trváním účinku. Kompletně se metabolizuje na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány ledvinami. (11, 21)

Chlorpropramid

V porovnání s tolbutamidem se velmi pomalu absorbuje a má nejdelší poločas vylučování ze všech derivátů SU (24-48 hodin). Kvůli hepatotoxickým účinkům se v řadě zemí užívání omezilo a u nás se prakticky nepoužívá. (11)

- SU deriváty 2. generace

Glibenklamid

Glibenklamid je prvním preparátem SU 2. generace a zároveň nejrozšířenějším SU antidiabetikem na celém světě, s vysokou účinností, středně rychlým nástupem účinku a s dlouhým trváním. Glibenklamid je komplexně metabolizován a jeho hydroxylované metabolity mají hypoglykemizující účinek. Polovina metabolitů je vylučována žlučí a polovina ledvinami, poločas metabolitů je v průměru 20 hodin. (11, 21)

Gliklazid (Diaprel)

Derivát se střední účinností a se středně rychlým nástupem účinku, který se zpomaluje u starších lidí. Je kompletně metabolizován a jeho metabolity nejsou aktivní. Vzhledem k malému stupni vylučování ledvinami je možné podání i u těžší poruchy funkce ledvin. (11, 21)

Glipizid (Minidiab)

Patří mezi rychle působící deriváty s krátkým poločasem účinku. Je kompletně metabolizován na neaktivní metabolity a rychle vylučován z těla. Vylučuje se s poločasem 1-5 hodin, s věkem není prodlužován. (11)

Gliquidon (Glurenorm)

Je silně vázán na plazmatické bílkoviny. Je kompletně metabolizován a jeden z metabolitů je slabě aktivní. Poločas vylučování je 24 hodin. Vylučován je převážně žlučovými cestami, a proto je možné ho použít i u mírného stupně ledvinové nedostatečnosti. (11)

2.2.6.2.1.4 Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy)

Glinidy jsou odvozeny od derivátů sulfonylurey. Skupinu představují dva léky – repaglinid a nateglinid. Obecně platí, že se u nás používají poměrně málo. Léky jsou vhodné k léčbě časných stádií, kde se předpokládá zachovalá inzulinová sekrece. (19)

Mechanismus účinku

Glinidy se vstřebávají velmi rychle ze zažívacího traktu, vážou se na specifické receptory B buněk, což vede k uzavření kaliových kanálů senzitivních na ATP. Dojde k depolarizaci buněčné membrány, influxu vápenatých iontů, a to způsobí uvolnění inzulinu. (20)

Mají velmi krátký poločas účinku okolo 30 minut, doba vazby na receptor je také velmi

krátká. Metabolismus probíhá zejména v hepatocytech, kde se přeměňují na neaktivní metabolity. Většina je vylučována stolicí, minimum močí v podobě neaktivních metabolitů. (20)

U osob se sníženou funkcí jater je vhodné snížit dávku. Glinidy nemají hepatotoxický účinek, poškození jater zpomaluje metabolismus. (20)

Nežádoucí účinky

Glinidy lze považovat za bezpečné léky. Nejzávažnější nežádoucí účinek je hypoglykémie, výskyt je však podstatně nižší než u SU derivátů. Klinické studie prověřily bezpečnost těchto léků i u starších osob. Taktéž nebyly popsány žádné interakce s jinými běžně užívanými léky. (20)

Kombinace s ostatními PAD

Výhodná a účinná kombinace je s metforminem nebo s glitazony. Racionální je kombinace s inzulinem podávaným na noc. Naopak kombinace s deriváty SU nepřináší žádné výhody. (20)

2.2.6.2.1.5 Inhibitory střevních α -glukosidáz

Před vstřebáním musí být složité cukry a disacharidy rozloženy na základní jednotky – monosacharidy. Štěpení zajišťuje enzymová výbava epitelu tenkého střeva - α -glukosidázy. U diabetika, kterému selhává postprandiální sekrece inzulínu, nebo chybí časná fáze inzulínové sekrece, je pak důsledkem rychlé absorpce prudký vzestup postprandiální glykémie. Aktivitu α -glukosidáz můžeme inhibovat. Zpomalí se rychlost hydrolýzy sacharidů a sníží se množství vstřebaných monosacharidů. Látek, které dovedou inhibovat střevní α -glukosidázy, je k dispozici více, ale na našem trhu je registrována pouze jediná – akarbóza. (20)

Akarbóza

Akarbóza je inhibitor střevní glukosidázy a obvykle se podává v kombinační léčbě. Hlavní indikací je snížení postprandiální glykémie. Hladinu cukru v krvi snižuje tím, že blokuje enzym α -glukosidázu. Blokáci enzymu dojde ke zpomalení vstřebávání cukrů ze střeva a inhibitory α -glukosidázy tak potlačují postprandiální zvýšení hladiny glukózy v krvi. (19)

Kombinuje se nejčastěji s SU deriváty, metforminem nebo inzulinem. Při monoterapii nehrozí hypoglykémie, ale v kombinaci například se sulfonyleou či inzulinem se může hypoglykémie rozvinout. (19, 20)

Častými nežádoucími účinky je nadýmání a zvýšený odchod plynů. Problém spočívá ve

správné indikaci akarbózy. Pokud je podávána v přiměřené dávce u osob, které dodržují diabetickou dietu s omezením sacharidů, pak jsou potíže minimální. (19, 20)

2.2.6.2.1.6 Inhibitory DPP-4 (gliptiny)

Gliptiny jsou v současné době běžně používanými perorálními antidiabetiky. Inhibují dipeptidylpeptidázu-4 (DPP-4), a tím blokují inaktivaci inkretinových hormonů. Za poslední léta se do klinického užívání dostalo postupně pět látek – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Látky jsou ve svém efektu minimálně odlišné a používají se v kombinační léčbě s dalšími PAD, oblíbená je např. fixní kombinace s metforminem. Gliptiny lze považovat za velmi bezpečná antidiabetika. (19)

Mechanismus účinku

Gliptiny jsou léky, které fungují na inkretinovém principu. Fyziologicky se po jídle uvolňují přirozené peptidy (inkretiny) glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP), které stimulují uvolňování inzulinu. Oba inkretinové hormony snižují glykémii, zvyšují glukózo-dependentní sekreci inzulinu, zvyšují odpověď, expresi, diferenciaci a přežívání B buněk. GLP-1 potlačuje sekreci glukagonu a somatostatinu a zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje také pocit sytosti. (19)

Gliptiny se podávají perorálně v tabletové formě, na rozdíl od inkretinů. Celosvětově jsou považovány za jednu z nejperspektivnějších skupin PAD a lze je kombinovat s mnoha dalšími PAD včetně inzulinu. Tvorbu inzulinu zvyšují pouze při hyperglykémii a snižují jaterní glukoneogenezi, sekrece inzulinu je tedy úměrná glykémii. (19)

Sitagliptin

Jedná se o selektivní inhibitor, který byl na český trh uveden v roce 2008. Je to nejdéle používaný gliptin, se kterým jsou zatím nejdelší a nejbohatší klinické zkušenosti. Účinnost a bezpečnost byla prověřována řadou klinických studií, kdy se lék podával pacientům s DM2 jak v monoterapii, tak v kombinaci s ostatními PAD i inzulinem. (22)

Indikace

Sitagliptin je indikován u pacientů s DM 2. typu v monoterapii, u kterých úprava stravy a cvičení neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný v důsledku kontraindikací nebo nesnášenlivosti. (22)

V dvojkombinační perorální terapii se podává s metforminem a to v případě, kdy úprava

stravy a cvičení při současném užívání metforminu nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. Se sulfonylureou se podává v případě, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky sulfonylurey samostatně nezajistí dostatečnou úpravu glykémie a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. S glitazonem se volí v případě, kdy metformin není vhodný a úprava stravy, cvičení a samotný glitazon neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie. (22)

V trojkombinaci se podává spolu se sulfonylureou a metforminem nebo s glitazonem a metforminem v případě, kdy úprava stravy a cvičení v dvojkombinační terapii nezajistí dostatečnou kompenzaci. (22)

Sitagliptin je i doplňková terapie k léčbě inzulinem (s metforminem nebo bez něho), pokud úprava stravy a cvičení plus stabilní dávka inzulinu neposkytují odpovídající kontrolu glykémie. (22)

Vildagliptin

Vildagliptin je selektivní inhibitor DPP-4, který byl na český trh uveden v roce 2009. Účinnost a bezpečnost tohoto léku byla prověřena řadou klinických studií, kdy se podával pacientům s DM 2. typu jak v monoterapii, tak v kombinaci s ostatními PAD. (22)

Indikace

Vildagliptin je indikován do kombinace s metforminem, nebo v kombinaci se sulfonylureou u pacientů, kteří mají nesnášenlivost k metforminu. Možná je i kombinace s glitazonem u pacientů s neuspokojivou kompenzací a u kterých je vhodné užívání glitazonu. (22)

Saxagliptin

Saxagliptin je selektivní inhibitor DPP-4, který byl v ČR registrován v roce 2009. Vzhledem k farmakologickému profilu je možné ho podávat 1x denně. Je vhodný do kombinační léčby tam, kde monoterapie perorálními antidiabetiky selhává. Saxagliptin má po přidání ke stávající léčbě metforminem srovnatelné účinky jako sulfonylurea přidaná ke stávající léčbě metforminem, a to za příznivějšího vývoje hmotnosti a výrazně menšího výskytu hypoglykemií. Saxagliptin proto představuje významné antidiabetikum rozšiřující léčebné možnosti u pacientů s DM 2. typu. (17, 22, 26)

V budoucnosti se očekává rozšíření indikace v monoterapii. Gliptiny by teoreticky měly působit již v časných fázích rozvoje diabetického syndromu. Je velmi pravděpodobné, že by se

gliptiny mohly stát antidiabetikem první volby při léčbě DM 2. typu, tomu ale zatím brání cena. (19)

2.2.6.2.2 Inzulín

Molekula inzulínu

Inzulín je hormonálně aktivní polypeptid. Molekula inzulínu se skládá ze dvou polypeptidových řetězců (A a B), které jsou spojené disulfidickými můstky a dohromady mají 51 aminokyselin. Po mnoho let se používal zvířecí inzulín – vepřový či hovězí, později purifikovaný a dnes se u nás používá jen biosyntetický humánní (HM) inzulín. Molekula humánního inzulínu je totožná s molekulou lidského inzulínu. (19)

Inzulínová terapie DM 2. Typu

K léčbě inzulínem u DM 2. typu přistupujeme jednak krátkodobě – dočasně v těhotenství nebo ke zvládnutí akutního stavu či komplikací, jako jsou septické stavy, akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, příprava k operaci a jednak jako k trvalému definitivnímu řešení – pokud selhává dietní i režimová opatření a ostatní antidiabetická terapie, případně pokud pacient je k terapii kontraindikován, nebo ji netoleruje. (6)

Důvodem volby dočasné inzulínové terapie u DM 2. typu je nejen zhoršení kompenzace diabetu, ale také rychlejší efekt a flexibilita zejména intenzifikované inzulínové terapie při nestabilitě nemocného. Z intenzivní terapie nemocný profituje tehdy, pokud je dočasně monitorována jeho glykémie. V opačném případě u pacienta hrozí vyšší riziko hypoglykemických stavů, které mohou prognózu zhoršovat, čímž se efekt snažení vytrácí. (6)

Nejčastěji v klinické praxi přichází potřeba inzulínové terapie jako definitivního řešení při neuspokojivé kompenzaci diabetu s využitím dietních i režimových opatření a farmakoterapie PAD. Dekompenzace je víceméně důsledkem přirozeného průběhu DM 2. typu, při kterém dochází k úbytku B buněk a snížení jejich funkce. Proto čím déle DM 2. typu trvá, tím více přibývá nemocných, kteří inzulínovou terapii potřebují. (6)

Inzulíny se podle původu a výroby dělí na:

- Zvířecí inzulíny (u nás se již nepoužívají)
- Lidské inzulíny (humánní) – vyráběné biosynteticky
- Inzulínová analogá – nevyskytují se v přírodě a jsou připravená změnou aminokyselin nebo dalšími substitucemi (19)

Inzuliny a inzulínová analoga dělíme podle nástupu účinku a jeho délky na:

- Rychle působící – podávají se před jídlem, účinek nastupuje do 10 až 30 minut, maximum nastává za 30 až 90 minut, délka trvání je 2-6 hodin; tyto inzuliny lze podávat i do žíly (Humalin R, Acrapid, Insuman Rapid, Humalog, NovoRapid, Apidra)
- Středně rychle působící – navázány na zinečnaté ionty nebo protamin, doba účinku je obvykle 10-12 hodin i více (Humulin N, Insulatard, Insuman Basal)
- Premixované inzuliny – směsi rychle působícího a středně rychle působícího inzulínu, účinek je 10-24 hodin s podáním obvykle dvakrát denně (Humulin M3, Insuman Comb 15, 25, 30, 50, Mixtard 10, 20, 30, 40, 50, Humalog Mix 25 nebo 50, NovoMix 30, 50, 70)
- Dlouho působící – účinek 24 hodin i déle (glargin, detemir, degludek)

Inzulínová analoga působí rychleji než humánní inzulín a je možné je podávat těsně před jídlem. (19)

Tabulka 4 Rozdělení inzulínu používaných v současnosti ČR a jejich charakteristika (6)

	Nástup účinku	Doba max. působení	Celková doba působení	Preparáty
Krátkodobě působící HM inzuliny	0,5-1 hod.	2-5 hod.	5-8 hod.	Humulin R, Acrapid, Insuman Rapid
Ultrakrátká analoga	5-15 min.	1 hod.	3-5 hod.	Humalog, Novorapid, Apidra
Středně dlouze působící HM inzuliny	1-3 hod.	6-8 hod.	12-20 hod.	Humulin N, Insulatard
Dlouze působící HM inzuliny	2-4 hod.	8-12 hod.	18-28 hod.	Ultralente
Dlouhodobá analoga	1-2 hod.	Bez vrcholu	24 hod.	Lantus
	1- 1,5 hod.	Bez vrcholu	16-22 hod.	Levemir

Výhodou inzulínu je, že má okamžitý účinek po aplikaci a také prakticky neomezený potenciál hypoglykemizujícího účinku. Díky velkému množství preparátů, včetně kombinací léčby s PAD, lze nalézt vhodnou léčbu pro každého spolupracujícího nemocného. Je možné upravovat způsob podání, dobu i velikost dávky a aktuálně přizpůsobovat změnám v dietě, pohybové aktivitě pacienta a také různým situacím, které mají na metabolickou kompenzaci vliv. Aplikace inzulínu může mít pozitivní vliv i na B buňky, protože je šetrná a uvádí je do pomyslného klidu, a tím se může sekrece inzulínu zlepšit. (6)

2.2.7 Novější možnosti léčby

2.2.7.1 Endoskopická miniinvazivní metoda

IKEM představil novinku nefarmakologické terapie, která je pro nemocné s DM 2. typu unikátním řešením. V současné době je ve fázi klinického testování. (35)

Jedná se o miniinvazivní metodu, která se provádí při částečné anestezii. Způsob provedení spočívá v zavedení speciálního katetru s laserem DiaGone do dvanáctníku. Následně laser zacílí na nervové buňky, které se nachází ve stěně tenkého střeva, přičemž dojde k oslepení nervových buněk. Tyto buňky jsou odpovědné za metabolismus sacharidů. Tím, že se 50-80 % nervových buněk oslepe, dojde ke zmatení organismu a následné snížení cukru v krvi. Zákrok, který bude trvat přibližně 15 minut může představovat i úplné vyléčení diabetu. (35)

2.2.7.2 Nové inhibitory DPP-4

Nové inhibitory DPP-4 budou vstupovat do ostré konkurence sitagliptinu, vildagliptinu a saxagliptinu. Ve vývoji je až 20 látek ze skupiny gliptinů. (22)

Denagliptin

Denagliptin byl schválen do fáze III studií v roce 2006 v dávce 5 mg 1x denně, ale nábor do studie byl zatím pozastaven. (22)

Alogliptin

Alogliptin představuje nový lék pro léčbu DM 2. typu, který je nově registrován i v České republice. Účinnost a bezpečnost alogliptinu byla prokázána klinickými studiemi. Alogliptin je určen do kombinací k metforminu, thiazolidindionům, derivátům sulfonylurey nebo inzulinu či k léčbě trojkombinací s metforminem a thiazolidindiony nebo s inzulinem. Alogliptin je registrován i ve dvou fixních lékových kombinacích – s metforminem nebo s pioglitazonem. (27, 28)

Carmegliptin

Carmegliptin je nově objevenou látkou, která má pravděpodobně delší blokádu DPP-4. Látka je v III. fázi klinického zkoušení. (22)

Linagliptin

Linagliptin je nový, vysoce selektivní inhibitor DPP-4, který byl v ČR registrován v roce 2011. Od ostatních preparátů ze skupiny gliptinů se odlišuje především unikátní metabolizací umožňující jeho podávání i pacientům jak s renální, tak s jaterní insuficiencí bez nutnosti změny dávky. (26)

Indikace

Linagliptin je indikován jako monoterapie u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením, u kterých je léčba metforminem nevhodná z důvodu kontraindikace či nesnášenlivosti. Je možná kombinace s metforminem, jestliže samotná dieta a tělesné cvičení spolu s metforminem nepostačují k přiměřené kontrole glykémie, nebo v kombinaci se sulfonyleureou a metforminem, jestliže dieta a tělesné cvičení spolu s kombinovanou terapií těmito léčivými přípravky nestačí ke vhodné kompenzaci diabetu. (26)

Teneligliptin

Teneligliptin je nedávno vyvinutý perorální inhibitor DPP-4 indikovaný pro léčbu DM 2. typu u dospělých spolu s dietou a cvičením. Teneligliptin byl v nedávné době k dispozici v Japonsku, Argentině a Indii za relativně přijatelnou cenu. (29, 30)

Teneligliptin byl hodnocen jako monoterapie s dietou a cvičením a v kombinaci s metforminem, glimepiridem, pioglitazonem a inzulinem v krátkodobých (12 týdnů) a dlouhodobých studiích (52 týdnů). Studie prokázaly snížení hladiny HbA1c o 0,8 % -0,9 % během 12 týdnů léčby. Dvě 52týdenní studie uváděly trvalé zlepšení glykemické kontroly s teneligliptinem. Bylo zjištěno, že teneligliptin je dobře snášen a jeho bezpečnost je podobná ostatním inhibitorům DPP-4. Hlavními nežádoucími účinky jsou hypoglykémie a zácpa. Teneligliptin může být podáván pacientům s mírným, středně těžkým, ale také s těžkým poškozením ledvin nebo s renálním onemocněním v konečné fázi bez úpravy dávky. Podobně může být použita u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater. Teneligliptin je účinný a dobře snášenlivý a může mít důležitou roli při léčbě DM 2. typu. (29)

Dutogliptin

Dutogliptin je nový, orálně dostupný, účinný a selektivní inhibitor DPP-4. Podle studie, která probíhala u 423 pacientů s DM 2. typu, byl podáván dutogliptin v dávce 200 a 400 mg. Léčba dutogliptinem po dobu 12 týdnů zlepšila glykemickou kontrolu u pacientů s DM 2. typu, kteří byli léčeni metforminem, TZD nebo metforminem plus TZD. Dávka 400 mg dutogliptinu měla za následek větší změny HbA1c a větší změnu hladiny glukózy v plazmě. (31)

2.2.7.3 Inkretinová analoga (GLP-1 agonisté)

Podání GLP-1 vede po navázání na receptory v A a B buňkách pankreatu ke zvýšení postprandiální sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu. U diabetiků 2. typu je postprandiální sekrece inzulínu snížena a zpomalena a nedostatečná je naopak inhibice sekrece glukagonu, jehož zvýšené hladiny přispívají k nedostatečné inhibici jaterní produkce glukózy. Prvním mechanismem účinku GLP-1 agonistů je snížení posprandiálních vzestupů glykémie. Podání GLP-1 rovněž vede ke zpomalení vyprázdnění žaludku a ke snížení pocitu hladu a příjmu potravy. (22)

Exenatid

Exenatid je inkretinové mimetikum, které vykazuje řadu shodných účinků s endogenním GLP-1. Tento lék byl vyvinut z přírodní látky exendinu-4, která je obsažena ve slinách ještěra korovce jedovatého (*Heloderma suspectum*). (22)

Exenatid (Byetta) je u nás podáván téměř 10 let. Je indikován k léčbě DM 2. typu v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony a v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, nebo metforminem a thiazolidindionem. Byetta je také indikována jako doplňková léčba k bazálnímu inzulínu s metforminem nebo bez metforminu a k pioglitazonu u dospělých, u kterých nebylo dosaženo dostatečné kontroly glykémie při léčbě těmito léčivy. (19)

Přípravek Byetta může být podán v libovolnou dobu, nicméně v časovém intervalu 60 minut před ranním a večerním jídlem, nebo před jakýmkoliv dvěma hlavními jídly během dne, oddělenými intervalem alespoň 6 hodin. Přípravek nesmí být podán po jídle. (19)

Exenatid ER

Na trh byl uveden nový depozitovaný exenatid podávaný 1x týdně – Bydureon. Bydureon je suspenze pro injekční podání s prodlouženým uvolňováním exenatidu. Je indikován

k léčbě DM 2. typu v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony, nebo v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, s metforminem a sulfonylureou. (19)

Přípravek je určen k podání přímo pacientem. Dávka musí být podána subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo zadní části paže ihned po přípravě suspenze. (19)

Exenatid podávaný 1x týdně má komplexní efekt na metabolický syndrom a rizikové faktory aterosklerózy – snižuje nejen glykémii, ale i hmotnost a krevní tlak a upravuje dyslipidemii. (19)

Liraglutid

Druhým inkretinovým analogem, který vstoupil na český trh, byl liraglutid (Victoza). Poločas liraglutidu je 13 hodin, což umožňuje jeho podávání 1x denně. (19, 22)

Po subkutánním podání liraglutidu dochází ke zvýšení sekrece inzulínu z B buněk pankreatu. Tato sekrece je závislá na hladině glykémie, k sekreci nedochází při normálních nebo nižších hodnotách glykémie. (22)

Semaglutid

Semaglutid je nový inkretinový analog, který zatím není v Evropě schválen ke klinickému použití. FDA schválil injekčně podávaný přípravek Ozempic (semaglutid), který bude v USA během prvních tří měsíců roku 2018. (32)

Podle výsledků studie SUSTAIN 6 je semaglutid bezpečný a účinný agonista GLP-1 receptoru. Došlo ke snížení tělesné hmotnosti a HbA1c i výskytu nové či progredující nefropatie. Podobně jako ve studii LEADER se i zde objevilo mírné zvýšení retinopatie. Bezpečnostní profil a výskyt nežádoucích účinků je srovnatelný s jinými agonisty GLP-1 receptoru. Studie SUSTAIN 6 tak přinesla další lék s prokázanou bezpečností a s jednoduchým aplikačním režimem 1x týdně. (25)

Lixisenatid

Lixisenatid je selektivní prandiální agonista receptoru GLP-1. Příznivě ovlivňuje glukózový metabolismus, zvyšuje sekreci inzulínu, potlačuje sekreci glukagonu a ovlivňuje zejména postprandiální glykémii. (33)

Výhodou je podávání jednou denně, snížení chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti a velmi malé riziko hypoglykemií. Podává se formou podkožní injekce do oblasti stehna, břicha nebo paží. Nesmí se podávat intravenózně nebo intramuskulárně. V praxi je indikován obzvláště pro kombinovanou terapii. (33)

Dulaglutid

Dulaglutid je novinka, která vstoupila na trh v roce 2016. Efekty na hmotnost, krevní tlak i lipidy jsou podobné jako u dalších inkretinových analog. Výhodou dulaglutidu je aplikace 1x týdně s velmi jednoduchým aplikátorem. (19)

2.2.7.4 Glifloziny

Mechanismus účinku

Glifloziny jsou blokátory renální reabsorpce glukózy (blokátory SGLT-2). Glifloziny jsou novou skupinou antidiabetik, která zvyšují renální ztráty glukózy. U nás jsou od roku 2014 zastoupeny 3 přípravky – depagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin. Všechny glifloziny vedou k redukci hmotnosti v monoterapii. V kombinační léčbě záleží na tom, s jakými léky se kombinují. K redukci hmotnosti dochází i v kombinaci s inzulinem. (19)

Indikace

Glifloziny lze podávat se všemi skupinami antidiabetik. Výhodná je kombinace s inzulinem, kdy dochází k poklesu inzulínu až o 30 % a současně i k poklesu hmotnosti. (19)

Komplikace

U některých pacientů užívajících inhibitory SGLT-2 byla zjištěna diabetická ketoacidóza. Diabetická ketoacidóza bývá obvykle provázena vysokou hladinou cukru v krvi. V některých případech hladina cukru v krvi byla zvýšena jen mírně. (34)

2.2.8 Komplikace diabetu

2.2.8.1 Akutní komplikace

Hypoglykémie

Hypoglykémie je laboratorní a klinický pojem, který je charakterizován nálezem snížené koncentrace glukózy v krvi a přítomností klinických projevů. Hypoglykémie je stav, který může akutně ohrozit postiženého jedince. (5)

Odpověď organismu na nízkou glykémii je komplexní a zahrnuje soubor neuroendokrinních změn. Zvýšení hladin kontraregulačních hormonů zaznamenáváme již při

poklesu krevního cukru na 4,0-3,3 mmol/l. Při těchto hodnotách bývají přítomny neurofyzilogické a psychomotorické projevy. Změny na EKG nacházíme při hladině krevního cukru pod 3 mmol/l. (11)

Nejčastější subjektivní příznaky hypoglykémie jsou třes, nejistota, neklid, slabost bušení srdce, brnění kolem úst, hlad a pocení. Činnost mozku je vysoce energeticky náročná, a proto je tolik citlivá na pokles hladiny glukózy. (11)

K hypoglykémii dochází ve všech případech, kdy je v krvi více inzulínu, než organismus potřebuje k zachování fyziologické glukózové toleranci. U diabetiků nastává při neadekvátní dávce inzulínu nebo při vysoké dávce sulfonylureového antidiabetika vzhledem k aktuální potřebě organismu. (11)

- hypoglykémie a léčba inzulínem

U diabetiků 2. typu s deficitem vlastního inzulínu a s mírným stupněm IR je incidence hypoglykemických příhod stejná jako u diabetiků 1. typu. Diabetici s výraznou IR mívají hypoglykémii velice vzácně. Mezi nejčastější příčiny vzniku patří: omylem aplikovaná vyšší dávka inzulínu, vynechání jídla, zvýšená fyzická aktivita, nadměrná konzumace alkoholu. Nebezpečným nočním hypoglykemiím lze předcházet konzumací malé porce jídla před spaním. (11)

- hypoglykémie při léčbě sulfonylureou

Hypoglykémie je nejzávažnější komplikací u diabetiků 2. typu, kteří jsou léčeni sulfonylureou. Riziko těžkých hypoglykemií roste s věkem, přítomností interkurentního onemocnění a se zhoršením výživy. Příznaky hypoglykémie bývají méně výrazné než při léčbě inzulínem, omezují se většinou na mentální poruchy. Diabetici 2. typu s hypoglykemickým kómatem mohou být hospitalizováni na psychiatrickém, interním nebo neurologickém oddělení s chybnou diagnózou například demence, iktu a kardiovaskulárního selhání. (11)

Při nástupu příznaků je nutné okamžité podání sladkého jídla nebo nápoje. V případě zmatenosti je nemocný odkázán na pomoc druhých. Nemocnému v bezvědomí podáváme buď 20-40% roztok glukózy intravenózně nebo 1 mg glukagonu intramuskulárně. (11)

Hyperglykémie

- hyperglykemické neketoacidotické kóma

Hyperglykemické neketoacidotické kóma (HNKK) je akutní komplikace u starších nemocných s DM 2. typu, průměrný věk postižených je mezi 50 až 70 lety. Může se vyvinout kdykoliv během již léčeného diabetu, ale může být i známkou manifestace diabetu. (11)

Mezi nejčastější vyvolávací momenty patří akutní infekční onemocnění, kardiovaskulární choroby, operační stres, agresivní léčba diuretiky, nebo zahájení léčby glukokortikoidy. Vlastní příčinou ze strany nemocného může být přerušení léčby PAD nebo inzulinem, případně i chronické přejídání. (11)

Klasickým laboratorním nálezem je výrazná hyperglykémie (i nad 40 mmol/l) a hyperosmolarita krve s nízkým stupněm ketoacidózy. Důvod, proč nedochází ke ketoacidóze se vysvětluje tím, že je zde pravděpodobně zachovalá endogenní sekrece inzulinu, která neumí zajistit využití glukózy v periférii a zabránit hyperglykémii, avšak stačí na potlačení vystupňované lipolýzy. U nemocných vždy nacházíme vysoké hladiny glukagonu, které stimulují glukoneogenezi a glykogenolýzu. Zvýšený počet volných mastných kyselin v játrech vede spíše ke zvýšené glukoneogenezi a nedochází k oxidaci na ketolátky. Dehydratace a hyperosmolarita potlačuje lipolýzu a tvorbu ketolátek. (11)

- Hyperglykemické ketoacidotické kóma

Diabetická ketoacidóza je definována jako triáda hyperglykémie, acidóza a ketóza. Přestože frekvence hyperglykemického ketoacidotického kómatu (HKK) klesá, mortalita je stále vysoká, dosahuje 5-10 %. (11)

HKK se většinou vyvíjí 2-3 dny. Nemocný si stěžuje na polyurii, žízeň a nauzeu. Pokud se ketoacidóza neléčí včas, vyvíjí se u jedince apatie, spavost, až hluboké bezvědomí. Nemocný má suchou kůži a sliznice a trpí hypotonií. Laboratorně nacházíme glykosurii a ketonurii. Hladina ketolátek je zvýšená, pH klesá a jsou přítomny změny v iontech, zvýšené hladiny močoviny a leukocytóza. (11)

Léčba HKK i HNKK je vždy nemocniční, nejlépe na specializovaném oddělení. Základním principem léčby je rehydratace, inzulinová terapie, náhrada kaliových iontů a korekce acidózy. (11)

2.2.8.2 Chronické komplikace

Tabulka 5 Rozdělení chronických komplikací (2)

Rozdělení		
Specifické	Mikroangiopatie	diabetická retinopatie diabetická nefropatie
	Neuropatie	
Nespecifické	Makroangiopatie	ischemická choroba srdeční cévní onemocnění mozku ischemická choroba dolních končetin

1. Specifické:

Diabetická mikroangiopatie

Chronicky zvýšené množství glukózy v tělesných tekutinách podmiňuje vyšší tvorbu neenzymově glykovaných proteinů. Takto jsou postiženy různé tělesné proteiny, které mění vlastnosti. Dochází ke ztlušťování bazálních membrán a je postiženo pojivo. Neenzymová glykace vysvětluje odchylky v morfologii a funkci cévní stěny. Celý proces je závislý na stupni dekompozice diabetu. Stupeň glykace určuje průměrná výše a doba trvání glykémie společně s biologickým poločasem zúčastněných proteinů. Hůře kompenzovaný diabetes je provázen vyšší tvorbou produktů glykace, a tím i větším rizikem vývoje cévních změn. Stav kompenzace diabetu je hlavním určujícím faktorem pro rozvoj pozdních cévních komplikací diabetu. (11)

- Diabetická retinopatie

Projevem diabetické retinopatie je postižení sítnicových cév. Klinický obraz je podmíněn morfologickými změnami kapilár sítnice, což je oblast velice citlivá na hypoxii. Rozlišujeme dva typy – neproliferativní a proliferativní. (11)

Neproliferativní retinopatie je charakterizována tvorbou mikroaneuryzmat, tečkovitých krvácení, exsudátů a edémem sítnice, a pokud postihuje oblast makuly, vede k poruše zraku.

Proliferativní retinopatie zahrnuje novotvorbu cév a fibrózní tkáň jako důsledek hypoxie sítnice. Změny se rozvíjejí po 8-10 letech trvání diabetu. (11)

Zraková neostrost může mít kolísavou intenzitu, která je způsobena nepravidelným bobtnáním čočky při kolísání glykémie. Na počátku terapie, kdy dochází k poklesu glykémie, může pacient uvádět přechodné zhoršení zraku, které později mizí. Bylo zjištěno zhoršení nálezu retinopatie u diabetiků, kteří začali být léčeni inzulinem a došlo u nich k rychlému poklesu

glykémie, a tudíž výborné kompenzaci diabetu. Tato porucha byla přechodná a došlo ke zlepšení stavu. U DM2 je onemocnění často objeveno se zpožděním řady měsíců, ba i let. (2, 11)

- Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je charakteristická postižením bazální membrány glomerulů a mesangia. Klinickému obrazu dominuje proteinurie (propouštění bílkovin do moče), hypertenze a postupný zánik ledvinových funkcí. Proteinurie je odrazem mikrovaskulárních a makrovaskulárních patologií a odpovídá vysokému kardiovaskulárnímu riziku. V případě postižení ledvin je důležitá časná detekce změn, protože správně zvolenou léčbou je možné vývoj nefropatie zpomalit, nebo omezit, ale jen v počáteční reverzibilní fázi. (2, 11)

U DM 2. typu bývá progresse nefropatie podpořena opakovanou infekcí močových cest. Menší procento výskytu u DM 2. typu je dáno vyšším věkem nemocných, jejichž život je ohrožen kardiovaskulárním onemocněním dříve, než se po 10-30 letech trvání diabetu diabetická nefropatie rozvine. (2)

Důležitým indikátorem je albuminurie, která indikuje pokročilost změn. Přítomnost mikroalbuminurie v noční moči signalizuje počínající stádium nefropatie, která je ještě reverzibilní. (11)

U diabetu 2. typu bylo zjištěno, že přítomnost mikroalbuminurie má vztah k rozvoji makrovaskulárních změn, a především kardiovaskulárního systému. Z preventivního hlediska je proto důležité pravidelné vyšetření albuminurie (mikroalbuminurie). (11)

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je difuzní nezánětlivé poškození funkce a struktury periferních nervů. Podle lokalizace poškození se dělí do dvou skupin – somatická (periferní) a vegetativní (autonomní). (2)

U DM 2. typu je periferní nervový systém stejně často postižen jako oční sítnice a ledviny. Neexistuje jediná klasifikace diabetické neuropatie a nejsou přesvědčivě vyjádřeny subjektivní příznaky. (11)

K rizikovým faktorům patří věk, doba trvání DM, stupeň jeho kompenzace a alkohol. Poškození neuronů vlivem hypertenze a alkoholu má kumulativní charakter. (11)

2. Nespecifické:

Makroangiopatie

Makroangiopatie je souhrnné označení pro aterosklerotické změny ve velkých cévách. Jedná se o jednu z příčin vysoké mortality diabetiků. Nejsou žádné specifické morfologické změny, které by odlišily makroangiopatii u diabetiků od aterosklerotických změn u nediabetiků. (2)

Základem cévních změn je usazení aterosklerotického plátu na vnitřní stěně cévy a postupné zužování až uzávěr cévy. V etiopatogenezi se především u diabetiků 2. typu uplatňuje kumulace rizik (hyperinzulinémie, hypertenze, hyperlipidemie, poruchy fibrinolýzy a hyperglykémie), která souvisí s inzulínovou rezistencí. (2)

V klinickém obraze převládají projevy postižení koronárních cév (ischemická choroba srdeční), mozkových cév (cévní mozkové příhody) či končetinových cév (ischemická choroba dolních končetin), i když ateroskleróza je lokalizovaná i v jiných částech cévního řečiště. (11)

- Diabetická noha

U diabetiků vyžaduje velkou pozornost péče o dolní končetiny. Pojem diabetická noha se používá při různém postižení nohou u diabetiků. Klinicky dělíme diabetickou nohu dle příčiny na:

1. Neuropatickou
2. Angiopatickou
3. Neuroischemickou (smíšenou)

Všechny typy jsou doprovázeny hlubšími ulceracemi, které jsou většinou infikovány. Smíšená etiologie zahrnuje různé druhy bolesti, tepelné a trofické změny na kůži, postižení kloubů. (8, 11)

Přítomná neuropatie může snížit vnímání subjektivních potíží, takže se pacient často dostavuje až s pokročilým nálezem. Při známkách zánětu s kožním defektem nebo bez něho je třeba zahájit léčbu antibiotiky. Důležitá je současná imobilizace postižené končetiny. Pokud je kompenzace diabetu u ambulantního pacienta dobrá, není léčba antibiotikem důvodem ke změně terapie z PAD na inzulín. Při těžším průběhu během hospitalizace je však intenzivní léčba inzulínem důležitá. (11)

Nejdůležitějším požadavkem je soustavná péče o nohy ze strany pacienta. Pravidelná péče zahrnuje ošetření nohou při koupeli, péče o otlaky, a především pohodlná a netlačící obuv. Tato opatření spolu s cílenou terapií vzniklých změn mohou snížit výskyt amputací. (11)

2.2.9 Prevence-edukace

Pojem edukace znamená výchova, vzdělávací proces, předávání informací nemocnému, výuka nových návyků a stereotypů. Cílem je pozitivně modifikovat chování nemocného takovým způsobem, aby byla léčba co nejvíce úspěšná, a právě edukace je prostředkem k dosažení tohoto cíle. (11)

Dobrá metabolická kompenzace je jednou ze základních podmínek prevence pozdních komplikací DM. Existují celé soubory léčebných postupů, které se snaží o dosažení. Kvalitně prováděná edukace vede u diabetiků ke zlepšení dlouhodobé metabolické kompenzace (snížení glykovaného hemoglobinu, snížení cholesterolemie), poklesu hmotnosti, snížení krevního tlaku, snížení incidence hypoglykemických příhod, počtu hospitalizací a jejich délky. (11)

2.3 Diagnostika diabetu

2.3.1 Laboratorní diagnostika diabetu

Diagnostika diabetu je založena na měření glykémie v žilní krvi. K definitivní diagnostice nelze použít hodnoty získané glukometrem z kapilární krve, ani hodnoty glykovaného hemoglobinu. Patologický výsledek naměřený glukometrem by měl vést k přeměření glykémie v žilní krvi. Při hraničním výsledku se provádí orální glukózový toleranční test. (oGTT) (5, 9)

Při podezření je potřeba podle standardů potvrdit diagnózu. Pro diagnózu diabetu svědčí:

- a) **Přítomnost klinických příznaků** (žízeň, polyurie, noční močení, hubnutí při normálním příjmu potravy, malátnost, poruchy zrakové ostrosti, poruchy vědomí až kóma, dech páchnoucí po acetonu)
Náhodná glykémie vyšší než 11 mmol/l
Glykémie v žilní plazmě nalačno vyšší nebo rovna 7 mmol/l
- b) Nález **glykémie v žilní plazmě nalačno** (po osmihodinovém lačnění) vyšší nebo rovna 7 mmol/l (i při nepřítomnosti klinických příznaků), nutno ověřit alespoň dvakrát
- c) **Glykémie ve 120. minutě oGTT**

Po stanovení diagnózy diabetu je vhodná spolupráce praktického lékaře s diabetologem. Pokud jsou pochybnosti o typu a terapii diabetu, doporučuje se přenechat vedení diabetologovi. (9)

Kromě diagnózy DM se může naměřená glykémie pohybovat v hraničních hodnotách definovaných jako **zvýšená glykémie nalačno** nebo **porucha glukózové tolerance**. Diagnóza diabetu by měla být potvrzena nebo vyloučena pomocí oGTT. (9)

oGTT znamená stanovení glykémie nalačno a po zátěži orálně podanými 75 g glukózy. Validita výsledků a stanovení DM závisí na dodržení všech zásad:

1. test se provádí ráno a nemocný má sedět;
2. nejméně 3 dny před testem nesmí být nemocnému nasazena redukční dieta (příjem glycidů má být nejméně 150 g za den);
3. nejméně 3 dny před testem nemá nemocný měnit obvyklou fyzickou aktivitu;
4. stanovení nalačno znamená stanovení po 10-14 hodin lačnění;
5. nemocný se musí před a během testu vyvarovat kouření;
6. glukóza (75 g) má být rozpuštěna ve 250-300 ml vody a doba vypití roztoku nesmí přesáhnout 5 minut;
7. oGTT nikdy neprovádíme při akutním onemocnění, psychickém stresu nebo při léčbě diabetogenními léky. (11)

Je-li lačná glykémie vyšší nebo rovna 7 mmol/l, je diagnóza diabetu potvrzena a v oGTT se nemusí pokračovat. Je-li lačná glykémie nižší než 7 mmol/l, rozhoduje hodnota 2 hodiny po vypití 75 g glukózy. Pacient je klasifikován buď jako nediabetik (glykémie < 7,8 mmol/l), jako pacient s porušenou glukózovou tolerancí ($\geq 7,8$ mmol/l až < 11 mmol/l), nebo pacient s diabetem (≥ 11 mmol/l). (9)

Zvýšená glykémie nalačno ani porucha glukózové tolerance nesplňují podle současných kritérií diagnózu diabetu, pouze identifikují jedince se zvýšeným rizikem vzniku diabetu. (9)

2.3.2 Screening diabetu

Z důvodu včasné diagnostiky a prevence je důležité u vybraných skupin pacientů provádět aktivní screening diabetu. Stejně jako k diagnóze, i ke screeningu se používá vyšetření glykémie v plné kapilární krvi nebo v žilní plazmě. Podle doporučení České diabetologické společnosti se vyšetřuje:

- jednou za dva roky (u nerizikových pacientů nad 40 let v rámci preventivní prohlídky)

- jednou za rok u osob se zvýšeným rizikem (nemocní s kardiovaskulární příhodou v anamnéze, diabetes v rodinné anamnéze, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg)
- okamžitě u osob s klinickými příznaky

Při nové diagnóze je nutné provést komplexnější vyšetření, které vede k odhalení přidružených onemocnění a dlouhodobých komplikací diabetu. (9)

2.3.3 Sledování kompenzace diabetu

Ke sledování průběhu diabetu a také jako ukazatel terapeutické úspěšnosti se využívá hladina **glykovaného hemoglobinu** (HbA1c). Procento HbA1c odráží hladiny glykémie, umožňuje posoudit dlouhodobou vyrovnanost diabetu, a tím posoudit i riziko rozvoje komplikací diabetu. HbA1c dává přehled průběžně o všech glykemiích, které pacient naměřil za posledních 6-8 týdnů (tato doba odpovídá poločasů života červených krvinek). (9, 10)

HbA1c vzniká tak, že krevní cukr (glukóza) se navazuje na barvivo červených krvinek (hemoglobin). Podle hladiny glykémie kolísá i množství glykovaného hemoglobinu. Cukr se může navázat buď dočasně, pokud netrvá hyperglykémie dlouho, nebo se naváže trvale, je-li hyperglykémie dlouhodobá. HbA1c je ukazatelem toho, co se děje v cévní stěně, kde probíhá rovněž vazba cukrů na struktury cévní stěny. Pod vlivem glykace mění cévní stěna svou strukturu a vznikající cévní změny mohou poškodit orgány. (10)

V České republice se používá kalibrace IFCC. Podle této kalibrace je za normální hodnotu považována hladina glykovaného hemoglobinu pod 4 %, optimální kompenzace do 4,5 %. (9)

HbA1c se nemusí nabírat nalačno a po odběru do vhodného roztoku je možné hodnoty stanovovat i za 14 dnů. Z tohoto důvodu je možné zasílat vzorek i do vzdálenějších laboratoří. (10)

HbA1c je vhodným ukazatelem úspěšnosti zahájení léčby PAD nebo inzulinem, dodržování předepsané diety a spolupráce nemocného a jeho dodržování celého diabetického režimu. (10)

2.3.4 Další laboratorní metody používané k diagnostice a klasifikaci

U pacientů, kteří mají podezření na DM typu LADA, může být užitečné vyšetření specifických protilátek spojených s autoimunitním procesem. Jedním ze základních diagnostických kritérií je pozitivita protilátek anti-GAD. (9)

Za zvláštní zmínku v diferenciální diagnostice DM 2. typu stojí MODY diabetes. Diagnózu MODY diabetu má v České republice přibližně 3-5 % pacientů z celkového počtu diagnostikovaných diabetiků. Výskyt je v naší populaci o dost častější než jeho diagnostika. MODY diabetes má autosomálně dominantní dědičnost, což znamená, že potomci nositele mají 50% pravděpodobnost na vznik tohoto typu diabetu. MODY diabetes se diagnostikuje pomocí genetického vyšetření DNA. (9)

Existuje odlišnost klinického obrazu u DM 1. typu a DM 2. typu. Klinický obraz manifestace DM 1. typu především ve středním věku nemusí být tak dramatický jako v dětském nebo mladém věku. Vystává otázka, zda se jedná o DM 1. typu (LADA), nebo DM 2. typu. V těchto případech je užitečné **vyšetření C-peptidu**. C-peptid představuje spojovací můstek mezi řetězcí molekuly inzulínu a je vedlejším produktem štěpení proinzulínu, který se tvoří v B buňkách pankreatu. Vyloučený proinzulin se rozštěpí na inzulín a C-peptid. C-peptid na rozdíl od inzulínu není vychytáván v játrech, a proto lze měření hladiny C-peptidu v krvi nalačno, případně po jídle, použít k posouzení schopnosti pankreatu tvořit vlastní inzulín. U pacientů s DM2. typu bývá hodnota C-peptidu normální (to znamená mezi 200-600 pmol/l), ale při výrazné inzulínové rezistenci a v počátečních stádiích DM 2. typu, zejména po dvouhodinové stimulaci, může být hodnota 2-4násobně zvýšená. S progresí DM 2. typu hodnota C-peptidu klesá. U časných stádií DM 1. typu může být hladina C-peptidu bazálně v normě nebo jen lehce snížena, ale je patrná jeho nedostatečná stimulace po příjmu potravy. S postupem autoimunitního zánětu a destrukcí B buněk se sekrece C-peptidu snižuje i bazálně. Při pokročilém stádiu DM 1. typu je velmi nízká až nulová i hodnota bazálního C-peptidu. (7, 9, 11, 12)

3. Praktická část

3.1 Charakteristika vyšetřovaného souboru

Vyšetřovanou skupinu představovalo 8 pacientů – 4 ženy a 4 muži různého věku. Společným znakem všech jedinců byly určité klinické projevy, které je vedly k vyhledání odborného specialisty se zaměřením na léčbu DM. Pohovorem a následným vyšetřením s pacienty byla u všech jmenovaných diagnostikována výše uvedená choroba a zahájena terapie s doporučením dodržování diabetického režimu.

Data potřebná k porovnání byla získána retrospektivně od specializovaného lékaře, který se dlouhodobě zabývá léčbou diabetu. Informace a údaje, které nejsou pro tuto práci stěžejní, byly vynechány. Anonymní data byla především čerpána z karet zmíněných pacientů, rozborem výsledků z laboratorních vyšetření a z konzultací s ošetřujícím lékařem.

3.2 Jednotlivé kazuistiky

Pacient č. 1

Věk: 34

Pohlaví: žena

Hodnoty při vstupním vyšetření 9. 5. 2016

- HbA1c: 65 mmol/mol
- Glukóza: 10,4 mmol/l
- BMI: 32,1
- eGF: 1,91 ml/s
- Terapie: Metformin xR (0-0-1)

Diabetická kontrola – roční 3. 4. 2017

- HbA1c: 41 mmol/mol
- Glukóza: 6,1 mmol/l
- BMI: 27,0
- eGF: 1,98 ml/s
- Terapie: Metformin xR (0-0-1)

Žena, 34 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 32 letech. Pacientka důsledně dodržuje diabetickou dietu a pohyb. Kompenzace diabetu je uspokojivá. Terapie zahájena metforminem – lék 1. volby.

Pacient č. 2

Věk: 66

Pohlaví: žena

Hodnoty při vstupním vyšetření 10. 3. 2014

- HbA1c: 57,4 mmol/mol
- Glukóza: 7,4 mmol/l
- BMI: 33,3
- eGF: 1,15 ml/s
- Terapie: Glucophage (1-0-2)

Diabetická kontrola – roční 10. 11. 2015

- HbA1c: 56 mmol/mol
- Glukóza: 8,7 mmol/l
- BMI: 33,3
- eGF: 1,10 ml/s
- Terapie: Metformin xR (2-0-2)

Diabetická kontrola – roční 27. 10. 2016

- HbA1c: 59 mmol/mol
- Glukóza: 9,1 mmol/l
- BMI: 33,8
- eGF: 1,15 ml/s
- Terapie: Metformin xR (2-0-2)

Diabetická kontrola – roční 25. 9. 2017

- HbA1c: 55 mmol/mol
- Glukóza: 6,9 mmol/l
- BMI: 32,8
- eGF: 1,14 ml/s
- Terapie: Metformin xR (2-0-2)

Žena, 66 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 62 letech. Pacientka nedodrží dŕsledně diabetickou dietu. Je léčena perorálními antidiabetiky, které patří do skupiny biguanidů – Glucophage, retardovaná forma metforminu. Kompenzace diabetu je přijatelná.

Pacient č. 3

Věk: 94

Pohlaví: žena

Hodnoty při vstupním vyšetření 11. 3. 2014

- HbA1c: 70 mmol/mol
- Glukóza: 8,5 mmol/l
- BMI: 29,2
- eGF: 1,10 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-1)

Diabetická kontrola – roční 4. 3. 2015

- HbA1c: 65 mmol/mol
- Glukóza: 7,2 mmol/l
- BMI: 29,6
- eGF: 1,10 ml/s
- Terapie: Metformin xR (0-0-1)

Diabetická kontrola – roční 3. 3. 2016

- HbA1c: 45 mmol/mol
- Glukóza: 5,7 mmol/l
- BMI: 30
- eGF: 0,8 ml/s
- Terapie: Metformin xR (0-0-1)

Diabetická kontrola – roční 2. 3. 2017

- HbA1c: 43 mmol/mol
- Glukóza: 5,9 mmol/l
- BMI: 30,0
- eGF: 0,8 ml/s
- Terapie: Metformin xR (0-0-1)

Žena, 94 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 90 letech. Pacientka je léčena biguanidy. Vzhledem k vysokému věku pacientky je nutné při volbě terapie přihlížet na onemocnění jater a ledvin. Kompenzace diabetu je přijatelná.

Pacient č. 4

Věk: 68

Pohlaví: žena

Hodnoty při vstupním vyšetření 7. 11. 2011

- HbA1c: 108 mmol/mol
- Glukóza: 14,6 mmol/l
- BMI: 47,1
- eGF: 1,50 ml/s
- Terapie: Eglymad 2mg (0,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1)

Diabetická kontrola – roční 6. 11. 2012

- HbA1c: 78,3 mmol/mol
- Glukóza: 14,3 mmol/l
- BMI: 47,6
- eGF: 1,2 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1-0-0), Glucophage 1000 (2-1-1)

Diabetická kontrola – roční 15. 10. 2013

- HbA1c: 78,3 mmol/mol
- Glukóza: 14,3 mmol/l
- BMI: 45, 8
- eGF: 1,45 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1), Lantus (0-0-10 jednotek)

Diabetická kontrola – roční 6. 10. 2014

- HbA1c: 94,8 mmol/mol
- Glukóza: 14,8 mmol/l
- BMI: 45, 5
- eGF: 1,35 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1), Lantus (0-0-20 jednotek)

Diabetická kontrola – roční 25. 9. 2015

- HbA1c: 112 mmol/mol
- Glukóza: 14,3 mmol/l
- BMI: 45, 0
- eGF: 1,35 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1), Lantus (0-0-20 jednotek)

Diabetická kontrola – roční 21. 9. 2016

- HbA1c: 112 mmol/mol
- Glukóza: 19,0 mmol/l
- BMI: 46, 8
- eGF: 1,42 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1), Lantus (0-0-30 jednotek), Jardiance 10mg (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 7. 9. 2017

- HbA1c: 78 mmol/mol
- Glukóza: 11,7 mmol/l
- BMI: 45, 9
- eGF: 1,21 ml/s
- Terapie: Eglymad 4mg (1,5-0-0), Glucophage 1000 (1-1-1), Lantus (0-0-45 jednotek), Jardiance 10mg (1-0-0)

Žena, 68 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 61 letech. Pacientka je velmi obézní. I přes důslednou edukaci pacientky a intenzifikaci antidiabetické léčby není diabetes zcela kompenzován pro noncompliance pacientky. Terapie byla zahájena PAD a poté přidán inzulin, i přesto jsou však hodnoty neuspokojivé.

Pacient č. 5

Věk: 45

Pohlaví: muž

Hodnoty při vstupním vyšetření 17. 2. 2014

- HbA1c: 46 mmol/mol
- Glukóza: 7,3 mmol/l
- BMI: 27,3
- eGF: 1,78 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-2)

Diabetická kontrola – roční 6. 3. 2015

- HbA1c: 35 mmol/mol
- Glukóza: 5,7 mmol/l
- BMI: 27,6
- eGF: 1,82 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-2)

Diabetická kontrola – roční 1. 4. 2016

- HbA1c: 31 mmol/mol
- Glukóza: 5,5 mmol/l
- BMI: 27,6
- eGF: 1,78 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-2)

Diabetická kontrola – roční 10. 3. 2017

- HbA1c: 36 mmol/mol
- Glukóza: 5,0 mmol/l
- BMI: 27,6
- eGF: 1,71 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-2)

Muž, 45 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 41 letech. Terapie zahájena PAD ze skupiny biguanidů. Pacient dodržuje diabetickou dietu, pravidelně sportuje, jedná se o vynikající kompenzaci diabetu.

Pacient č. 6

Věk: 65

Pohlaví: muž

Hodnoty při vstupním vyšetření 7. 1. 2014

- HbA1c: 55 mmol/mol
- Glukóza: 7,0 mmol/l
- BMI: 29,1
- eGF: 0,91 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (1-0-2), Glimepirid 2mg (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 6. 1. 2015

- HbA1c: 73 mmol/mol
- Glukóza: 9,6 mmol/l
- BMI: 29,1
- eGF: 0,96 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (1-0-2), Glimepirid 2mg (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 5. 1. 2016

- HbA1c: 57 mmol/mol
- Glukóza: 8,6 mmol/l
- BMI: 28,7
- eGF: 0,95 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (2-0-2), Glimepirid 3mg (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 27. 3. 2017

- HbA1c: 42 mmol/mol
- Glukóza: 5,0 mmol/l
- BMI: 28,8
- eGF: 1,13 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (2-0-2), Glimepirid 3mg (2-0-0)

Muž, 65 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 61 letech. I přesto, že pacient pracuje ve vysoké manažerské funkci a toto postavení se promítá do jeho psychického stavu, kompenzace diabetu je přijatelná díky zvýšené dávce v medikaci, dodržování diabetické diety a sportu.

Pacient č. 7

Věk: 85

Pohlaví: muž

Hodnoty při vstupním vyšetření 16. 1. 2014

- HbA1c: 45 mmol/mol
- Glukóza: 5,3 mmol/l
- BMI: 27,6
- eGF: 1,18 ml/s
- Terapie: Glucophage xR (0-0-1)

Diabetická kontrola – roční 12. 1. 2015

- HbA1c: 37 mmol/mol
- Glukóza: 4,4 mmol/l
- BMI: 27, 6
- eGF: 1,28 ml/s
- Změna terapie: Diaprel MR (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 12. 1. 2016

- HbA1c: 34 mmol/mol
- Glukóza: 4,3 mmol/l
- BMI: 27,6
- eGF: 1,27 ml/s
- Terapie: Diaprel MR (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 10. 1. 2017

- HbA1c: 33 mmol/mol
- Glukóza: 3,8 mmol/l
- BMI: 28,0
- eGF: 1,21 ml/s
- Terapie: Diaprel MR (1-0-0)

Muž, 85 let, diabetes diagnostikován v 72 letech. U pacienta došlo ke změně ošetřujícího lékaře. Hodnoty ze vstupního vyšetření neodpovídají hodnotám při diagnostikování diabetu, pacient byl již léčen jiným lékařem. Vzhledem k věku je pacient fyzicky zdatný, vykonává pohybovou aktivitu

a diabetes je ve vynikající kompenzaci. Pro velké množství nežádoucích účinků Glucophage xR proběhla výměna terapie za Diaprel MR.

Pacient č. 8

Věk: 73

Pohlaví: muž

Hodnoty při vstupním vyšetření 25. 2. 2014

- HbA1c: 80 mmol/mol
- Glukóza: 10,1 mmol/l
- BMI: 31,7
- eGF: 1,10 ml/s
- Terapie: Diaprel MR (2-0-2), Siofor 1000 (1-1-1), Actos 30 (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 20. 2. 2015

- HbA1c: 73 mmol/mol
- Glukóza: 9,2 mmol/l
- BMI: 31,7
- eGF: 0,97 ml/s
- Terapie: Diaprel MR (2-0-2), Siofor 1000 (1-1-1), Actos 30 (1-0-0)

Diabetická kontrola – roční 21. 3. 2016

- HbA1c: 66 mmol/mol
- Glukóza: 9,3 mmol/l
- BMI: 31,4
- eGF: 0,77 ml/s
- Terapie: Actos 30 (1-0-0), Metformin 1000 (1-1-1), Glyclada 60 (1-0-1)

Diabetická kontrola – roční 16. 3. 2017

- HbA1c: 51 mmol/mol
- Glukóza: 8,0 mmol/l
- BMI: 29,9
- eGF: 0,83 ml/s
- Terapie: Metformin 1000 (1-1-1), Glyclada 60 (1-0-1), Humulin M3 (8-0-6 jednotek)

Muž, 73 let, diabetes 2. typu diagnostikován v 50 letech. Jedná se o pacienta s dlouholetým diabetem, který byl již léčen. Údaje o předchozí terapii nebyly poskytnuty. Hodnoty při vstupním vyšetření neodpovídají hodnotám ze začátku terapie. Vzhledem k neurologickým komorbiditám je u pacienta nedostatečný pohyb a kompenzace diabetu je neuspokojivá. Terapie zahájena PAD a bylo nutné přidat léčbu inzulinem.

4. Diskuze

V předložených kazuistikách jsou porovnány teoretické poznatky s léčbou DM 2. typu v praxi. Soubor pacientů byl sestaven cíleně s různou věkovou skladbou. Vzorek tvoří 4 muži a 4 ženy, z nichž dva jsou léčeni za užití inzulínu.

Při každé kontrole diabetika 2. typu má být posouzena kompenzace diabetu, zvaženo dosažení terapeutických cílů, upraveno dietní a medikamentózní opatření a prováděna individuální edukace pacienta.

Frekvence návštěv je závislá na dosažené metabolické kompenzaci, změnách terapeutického režimu, zda jsou přítomny komplikace a jak se pacient celkově cítí. Pacienti, kteří začínají léčbu, mohou potřebovat kontroly častěji, a to i jednou týdně, dokud není dosaženo uspokojivé kompenzace. Další kontroly u stabilizovaných nemocných léčených inzulínem mají být za 2-3 měsíce, u pacientů léčených perorálními antidiabetiky se doporučuje kontrola za 3-6 měsíců. Minimálně jedenkrát ročně se provádí komplexní vyšetření k posouzení přítomnosti dlouhodobých komplikací diabetu. Ve zvolených kazuistikách byly použity hodnoty z ročních kontrol.

Srovnáním vzorku 8 osob byl pozorován vývoj nemoci u žen a u mužů. Bylo zjištěno, že výskyt této nemoci je zaznamenán již před 40. rokem věku zejména u žen. U mužů se choroba ve sledované skupině projevila až po 40. roku života. Dalšími sledovanými ukazateli jsou: glykémie, HbA1c, BMI, eGF.

Jedním z nejdůležitějších faktorů pro stanovení diagnózy je hodnota glykémie nalačno. Tato hodnota musí být pro potvrzení diagnózy ≥ 7 mmol/l. Počáteční hodnoty glykémie u žen byly 7,4 až 14,6 mmol/l. U mužů počáteční hodnota byla 7,0 mmol/l (u pacienta č. 6) a 7,3 mmol/l (u pacienta č. 5). U pacienta č. 7, 8 se nejedná o hodnoty z počátku terapie.

Pomocným ukazatelem pro diagnostiku je hodnota HbA1c ≥ 48 mmol/mol. Ženy měly větší počáteční hodnoty HbA1c než muži. Hodnota HbA1c je především důležitá ke sledování kompenzace diabetu v průběhu léčby. U diabetiků hodnota HbA1c do 40 mmol/mol je vynikající kompenzace diabetu, do 60 mmol/mol přijatelná a nad 60 mmol/mol neuspokojivá.

Mezi rizikové faktory, které vedou ke vzniku diabetu, patří obezita. Všichni ze sledované skupiny měli hodnotu BMI nad 25 (optimální hodnota BMI je 18,5–25). U žen byly hodnoty při diagnostice vyšší než u mužů. Nejnižší hodnota byla 29,2 a nejvyšší 47,1. U pacientky č. 4 s hodnotou BMI 47,1 byla následně nasazena léčba inzulínem, která trvá do současnosti. Počáteční hodnota BMI u pacienta č. 5 byla 27,3 a u pacienta č. 6 hodnota 29,1. BMI pacienta č. 7 a 8 udává hodnoty již z průběhu terapie.

Pro zvolení správného postupu léčby a výběr medikace je nutná hodnota eGF. Metformin je kontraindikovaný u pacientů s chronickým srdečním selháním a při těžké renální insuficienci (eGF < 0,5 ml/s). U hodnot pod 1 ml/s není vhodná léčba metforminem v monoterapii zahajovat.

Nejčastěji předepisovanými léčivými přípravky byly Metformin a Glucophage ze skupiny biguanidů, které obsahují účinnou látku metformin hydrochlorid. Dále do této skupiny patří Siofor, který byl zaznamenán pouze u jednoho pacienta. Tím se potvrzuje, že metformin, pokud není kontraindikován, je lékem první volby. Dalšími přípravky byly deriváty sulfonylurey s účinnou látkou gliclazid – Glyclada a Diaprel, které mají středně rychlý nástup účinku a vzhledem k malému množství vylučování ledvinami je možné podání i u těžších poruch funkce ledvin. Mezi deriváty sulfonylurey s účinnou látkou glimepirid patří Eglymad a Glimepirid. Jedná se o deriváty II. generace s relativně rychlým nástupem účinku a jeho dlouhým trváním. Účinnou látku pioglitazon má Actos patřící do skupiny glitazonů. Léčivý přípravek Jardiance je novější možností terapie s účinnou látkou empagliflozin patřící do skupiny gliflozinů (inhibitory SGLT2).

Porovnáním všech hodnot a rizikových faktorů u sledovaného vzorku pacientů byl diagnostikován DM 2. typu. Edukací pacientů a zvolením optimální medikace došlo ke stabilizaci nemoci. Pouze u dvou pacientů nebylo zaznamenáno zlepšení, protože pacienti nedodržovali léčebný proces, diabetickou dietu, ani fyzickou aktivitu, a proto bylo nutné doplnit stávající terapii inzulínem.

5. Závěr

Diabetes mellitus představuje závažné civilizační onemocnění, jehož nárůst výrazně stoupá, což je především způsobeno nezdravým životním stylem, absencí fyzické zátěže a enormní psychickou zátěží.

V dnešní době je na trhu již řada nových přípravků určených k léčbě diabetu a přidružených nemocí. Dále jsou zaváděny i nové způsoby nefarmakologické léčby, které jsou ve fázi klinického testování a do budoucna představují možnost velkého přínosu z hlediska kvality života. Důležitou roli v terapii hraje včasná diagnostika a nasazení správné medikace, popřípadě úprava nebo výměna léčiv na základě vývoje nemoci. Skutečný úspěch nespočívá pouze na lékařích, ale neméně důležitá je edukace pacienta a dodržování zásad léčebného procesu.

Za předpokladu, že nemocný vyhledá lékařskou pomoc relativně včas již při zjištění prvních obtíží, dojde ke včasné diagnostice onemocnění a nasazení vhodné medikace, pak může být diabetes dobře kompenzován a pacient žije aktivním a plnohodnotným životem bez obtíží. Velký význam nepochybně má orientační vyšetření glykémie u rizikových pacientů při rutinním lékařském vyšetření.

Porovnáním teoretické části se skupinou pacientů je patrné, že publikované poznatky korespondují se získanými daty z praxe s minimální odchylkou u individuálních jedinců.

6. Použité zkratky

ADA	Americká diabetická asociace
BG	biguanidy
BMI	body mass index
ČR	Česká republika
DM	diabetes mellitus
DPP-4	dipeptidylpeptidáza-4
eGF	glomerulární filtrace
GDM	gestační diabetes mellitus
GI	glykemický index
GIP	glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid
GLP-1	glukagon-like peptid-1
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HKK	hyperglykemické ketoacidotické kóma
HNKK	hyperglykemické neketoacidotické kóma
ID	inzulinový deficit
IFCC	International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Impaired Fasting Glucose (zvýšená glykémie nalačno)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (porušená glukózová tolerance)
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IR	inzulinová rezistence
IU	mezinárodní jednotka
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults
MODY	Maturity-onset type diabetes of the young
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
SU	deriváty sulfonylurey
TZD	thiazolidindiony

7. Seznam tabulek

Tabulka 1 Ostatní specifické typy diabetu	16
Tabulka 2 Cíle léčby nemocného s diabetem.....	25
Tabulka 3 Mechanismus působení glitazonů v různých tkáních	29
Tabulka 4 Rozdělení inzulínu používaných v současnosti ČR a jejich charakteristika (6)	38
Tabulka 5 Rozdělení chronických komplikací (2)	46

8. Seznam obrázků

Obrázek 1 Algoritmus vyšetření	22
--------------------------------------	----

9. Použitá literatura

- 1 ANDĚL, Michal. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Praha: Galén, c2001. ISBN 80-7262-047-9.
- 2 BĚLOBRÁDKOVÁ, Jana a Ludmila BRÁZDOVÁ. *Diabetes mellitus*. V Brně: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013-446-1.
- 3 PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2011. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.
- 4 PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus v kostce: [průvodce pro každodenní praxi]*. Praha: Maxdorf, 2012. Současná diabetologie. ISBN 978-80-7345-303-9.
- 5 ŠKRHA, Jan. *Diabetologie*. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-607-6.
- 6 KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. *Diabetes mellitus v primární péči*. 2., rozš. vyd. Praha: Axonite CZ, 2014. Asclepius. ISBN 978-80-904899-8-1.
- 7 KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. *Diabetes mellitus a komorbidity: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2015. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-83-1.
- 8 BARTOŠ, Vladimír a Terezie PELIKÁNOVÁ. *Praktická diabetologie*. 3. rozš. vyd. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2003. ISBN 80-85912-69-4.
- 9 HALUZÍK, Martin. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. Praha: Mladá fronta, 2011. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2405-1.
- 10 JIRKOVSKÁ, Alexandra. *Jak (si) kontrolovat a léčit diabetes: manuál pro edukaci diabetiků*. Praha: PANAX, 1999. ISBN 80-902-126-6-2.
- 11 PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus 2. typu: praktická rukověť*. Praha: Galén, 1996. ISBN 80-85824-33-7.
- 12 EDELSBERGER, Tomáš. *Encyklopedie pro diabetiky*. Praha: Maxdorf, 2009. Jessenius. ISBN 978-80-7345-189-9.
- 13 SVAČINA, Štěpán. *Prevence diabetu*. Praha: Galén, c2003. ISBN 80-7262-165-3.
- 14 Anonymous. *Diabetická asociace ČR* [online]. Data o diabetu v ČR. [cit. 2017-11-16]. Dostupné z: www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/data-o-diabetu-v-cr/

- 15 RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.
- 16 OLŠOVSKÝ, Jindřich. *Diabetes mellitus 2. typu: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, c2012. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-277-3.
- 17 Svačina Š. Saxagliptin – nová data z klinických studií. *Remedia* [online], 2011; 21: 93–95. [cit. 2017-12-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Saxagliptin-nova-data-z-klinickyh-studii/6-E-127.magarticle.aspx>
- 18 PELIKÁNOVÁ, Terezie, ŘEHÁK, Vratislav a Štefan ALUŠÍK, ed. *Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu: postgraduální klinický projekt*. Praha: Triton, 2003. Vnitřní lékařství. ISBN 807254358x.
- 19 SVAČINA, Štěpán. *Antidiabetika: historie, současnost a perspektivy*. Praha: Axonite CZ, 2016. Asclepius. ISBN 9788088046097.
- 20 PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Perorální antidiabetika*. Praha: Galén, 2003. ISBN 807262217x.
- 21 SUCHOPÁR, Josef. *Remedia Compendium*. 3. přeprac. a rozš. vyd. Praha: PANAX, 1999. ISBN 8090212654.
- 22 HALUZÍK, Martin a Štěpán SVAČINA. *Inkretinová léčba diabetu*. Praha: Mladá fronta, 2010. Aeskulap. ISBN 9788020422477.
- 23 *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*. Tigis, spol., 2017, **20(2)**. ISSN 1211-9326.
- 24 *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*. Tigis, spol., 2017, **20(3)**. ISSN 1211-9326.
- 25 *DIABETOLOGY NEWS*. 2018, **9(1)**. ISSN 1804-1647.
- 26 Haluzík M, Suchopár J, Šťastná Koblihová H. Linagliptin. *Remedia* [online], 2011; 21: 356–363. [cit. 2018-01-11]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profily/Linagliptin/6-I-1ag.magarticle.aspx>
- 27 Prázdny M. Alogliptin a jeho fixní kombinace v léčbě diabetu 2. typu. *Remedia* [online], 2014; 24: 329-332. [cit. 2018-01-12]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Alogliptin-a-jeho-fixni-kombinace-v-lecbe-diabetu-2-typu/6-E-1IZ.magarticle.aspx>

- 28 Edelsberger T. Alogliptin ve fixní kombinaci v léčbě diabetes mellitus 2. typu. *Remedia* [online], 2016; 26: 18–20. [cit. 2018-01-11]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Aktuality/Alogliptin-ve-fixni-kombinaci-v-lecbe-diabetes-mellitus-2-typu/6-E-20q.magarticle.aspx>
- 29 Sharma SK, Panneerselvam A, Singh KP, Parmar G, Gadge P, Swami O., Teneligliptin in management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [online]; 2016;9 251–260. [cit. 2018-01-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993264/pdf/dmso-9-251.pdf>
- 30 A. Kumar et al., Therapeutic molecules against type 2 diabetes: What we have and what are we expecting?. *Pharmacological Reports* [online]; 69 (2017), 959-970. [cit. 2018-01-23]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114017300105>
- 31 Pattzi, H. M. R., Pitale, S., Alpizar, M., Bennett, C., O'Farrell, A. M., Li, J., Cherrington, J. M., Guler, H.-P. and PHX1149-PROT202 Study Group (2010), Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online], 12: 348–355. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01195.x. [cit. 2018-01-12]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01195.x/abstract>
- 32 Ben Pallant, Payal Marathe. FDA Approves Ozempic, A Powerful Once-Weekly Type 2 Diabetes Medication. *diaTribe Learn, making sense of diabetes* [online], 12/2017. [cit. 2018-01-18]. Dostupné z: <https://diatribe.org/fda-approves-ozempic-powerful-once-weekly-type-2-diabetes-medication>
- 33 Alena Adamíková, Lixisenatid. *Remedia* [online], 2014; 24: 68–72. [cit. 2018-02-02]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-profily/Lixisenatid/6-I-1DT.magarticle.aspx>
- 34 Anonymous. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], Glifloziny (inhibitory SGLT-2) – potvrzeno riziko vzniku diabetické ketoacidózy, Publikováno 18. 3. 2016. [cit. 2018-02-02]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/glifloziny-inhibitory-sgl2-potvrzeno-riziko-vzniku>
- 35 MUDr. Marek Beneš. *IKEM* [online]. Světově unikátní způsob léčby diabetu 2. typu v IKEM – endoskopická, miniinvazivní metoda zlepší cukrovku za 15 minut. Tisková zpráva 25.5.2017. [cit. 2018-03-23]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/svetove-unikatni-zpusob-lecby-diabetu-2-typu-v-ikem/a-3073/>