

Diabetes mellitus – současná farmakoterapie

MUDr. František Musil, Ph.D.

Diabetes mellitus je skupinou etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykemie.

U diabetu 1. typu je přítomen absolutní deficit inzulínu způsobený autoimunitním zánětem, který postihuje B-buňky pankreatu. V léčbě diabetu 1. typu se snažíme co nejtěsněji napodobit fyziologickou sekreci inzulínu (bazál – bolus) pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu nebo inzulínové pumpy. U diabetu 2. typu je vedle inzulínové rezistence pravidelně přítomna také porucha sekrece inzulínu s relativním deficitem inzulínu. Při léčbě diabetu 2. typu je třeba opakovaně hodnotit vzájemný poměr inzulínové rezistence a poruchy sekrece inzulínu s maximální snahou o individualizaci léčby.

Léčbu diabetu nelze omezit jen na léčbu symptomatické hyperglykemie. Je nutno léčit hypertenzi, dyslipidemii, obezitu, ovlivňovat koagulační poruchy.

Klíčová slova: diabetes mellitus, klasifikace, diagnostika, léčba, dyslipidemie.

Úvod

Nové informace o vzniku, vývoji, progresi diabetu a jeho komplikací vedly ke změně v klasifikaci, diagnostických kritériích a cíli léčby diabetu. Prevalence diabetu v současnosti ve vyspělých zemích stoupá hlavně vlivem konzumního stylu života. Například v USA je prevalence diabetu odhadována až na 10 % veškeré populace USA.

Nově není rozlišován diabetes mellitus 2. typu s obezitou a diabetes mellitus 2. typu bez obezity. Ke čtyřem základním skupinám diabetu byl navíc zaveden nový pojem „hraniční poruchy glukózové homeostázy“ pro hraniční stavy představující zvýšené riziko vzniku diabetu (tabulka 1).

Patogeneze diabetu

Diabetes mellitus je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykemie. Hyperglykemie vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Patogenezi diabetu 1. typu charakterizuje postupná destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků, které produkují inzulín, autoimunitním zánětem. Autoimunitní zánět postihuje geneticky predisponované jedince a je aktivován spouštěcím mechanismem (například virová

infekce). U diabetu 1. typu je tedy přítomen absolutní deficit inzulínu.

V patogenezi diabetu 2. typu se uplatňují dva hlavní mechanismy. Prvním je inzulínová rezistence (IR) a druhým je porucha sekrece inzulínu. Oba uvedené mechanismy se v patogenezi diabetu navzájem dynamicky doplňují. V době klinické manifestace diabetu 2. typu bývají vždy přítomny jak IR, tak i porucha sekrece inzulínu. Diabetes mellitus 2. typu má svůj přirozený průběh (obrázek 1). Vrozná IR (která je u drtivé většiny diabetiků výrazně zhoršována přítomnou obezitou) snižuje účinky inzulínu ve tkáních. Tímto mechanismem zvyšuje IR nároky na sekreci inzulínu a vede ke kompenzačnímu hyperinzulinizmu (zvýšené hladině inzulínu v krvi). Kompenzační hyperinzulinismus je schopen udržet normální hladinu glykémie jen po určitou dobu (obrázek 1). V průběhu let až desetiletí dojde k vyčerpání B-buněk pankreatu s poruchou sekrece inzulínu a relativním deficitem inzulínu. Porucha sekrece inzulínu a IR mají za následek hyperglykémii.

Hyperglykemie se zásadně podílí na dlouhodobých cévních komplikacích diabetu. Dlouhodobé cévní komplikace diabetu jsou rozdělovány na pro diabetes specifické (mikrovaskulární komplikace: retinopatie, nefropatie, neuropatie) a pro diabetes nespecifické (makrovaskulární komplikace: urychlená ateroskleróza).

Klasifikace diabetu

Současná klasifikace diabetu (používaná od r. 1999) se liší od původní klasifikace vypracované Světovou zdravotnickou organizací. Podle této nové klasifikace je diabetes rozdělován na základní čtyři skupiny (tabulka 1). Názvy inzulín dependentní diabetes mellitus (IDDM) a non-inzulín dependentní diabetes mellitus (NIDDM) byly nahrazeny pojmy diabetes mellitus typ 1. a diabetes mellitus typ 2.

Diagnostika diabetu

Diagnóza diabetu je založena na průkazu hyperglykémie (tabulka 2) ve venózní plazmě a na přítomnosti klinických známek diabetu (tabulka 3). K potvrzení diagnózy diabetu nelze použít hodnotu glykémie získanou nestandardní metodou (např. měřením glukometrem). Konečnou diagnózu diabetu je nutné potvrdit nejméně dvěma měřeními glykémie ve dvou různých dnech. Diagnózu diabetu nelze rovněž stanovit v průběhu akutního onemocnění, kdy může být stresová hyperglykemie přítomna také u jedinců, kteří diabetem netrpí.

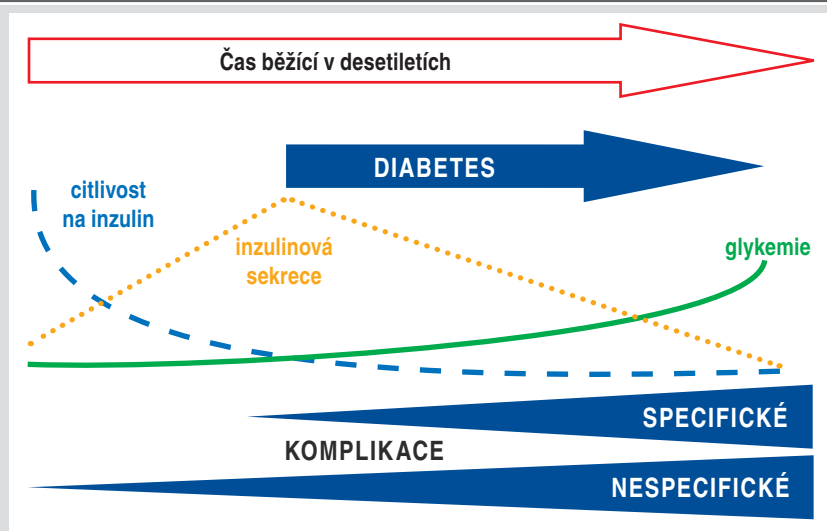
Léčba diabetu

Cílem léčby diabetu je pacientovi umožnit prožít normálně dlouhý a naplněný život. To znamená zabránit zkrácení života pacienta a snížení jeho kvality. V léčbě diabetu 1. typu se snažíme co nejtěsněji napodobit fyziologickou sekreci inzulínu (bazál – bolus) pomocí

Tabulka 1. Klasifikace diabetu a poruch glukózové homeostázy

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
I. Diabetes mellitus typ 1	DM typ 1 (dříve IDDM)
A. imunitně podmíněný	
B. idiopatický	
II. Diabetes mellitus typ 2	DM typ 2 (dříve NIDDM)
III. Ostatní specifické typy diabetu	
IV. Gestační diabetes mellitus	
Hraniční poruchy glukózové homeostázy	HPGH
I. Zvýšená glykémie nalačno	IFG (impaired fasting glucose)
II. Porušená glukózová tolerance	PGT

Obrázek 1. Přírozený průběh diabetu 2. typu



Tabulka 2. Kritéria pro diagnózu diabetu a hraničních poruch glukózové homeostázy (podle Mezinárodní diabetologické federace – IDF)

Diabetes mellitus – tři různé způsoby diagnózy:

1. přítomnost klinických příznaků diabetu + náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l
2. glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l
3. glykemie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l (provedení oGTT: pacient nalačno vypije 75 g glukózy ve 250 ml vody)

Hraniční poruchy glukózové homeostázy

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. zvýšená glykemie nalačno | glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l |
| 2. porucha glukózové tolerance | glykemie ve 120. min. oGTT 7,8–11,0 mmol/l |

Normální hodnoty

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. normální glykemie nalačno | glykemie nalačno $< 5,6$ mmol/l |
| 2. normální glukózová tolerance | glykemie ve 120. min. oGTT $< 7,8$ mmol/l |

Tabulka 4. Základní kroky v léčbě diabetu 2. typu

			terapie inzulinem
	kombinace perorálních antidiabetik	kombinace perorálních antidiabetik a inzulínu	
dieta a pohyb + metformin			

intenzifikovaného inzulinového režimu nebo inzulinové pumpy. Při léčbě diabetu 2. typu je třeba si stále uvědomovat dvě základní skutečnosti. Diabetes mellitus 2. typu se během svého trvání přirozeně vyvíjí (obrázek 1). Navíc IR a porucha sekrece inzulínu jsou u každého pacienta zastoupeny v jiném poměru. Dále je nutné brát v úvahu skutečnost, že asi 7 % diabetiků, u kterých se diabetes manifestuje po 30. roce života, trpí diabetem 1. typu nazývaným také latentní autoimunitní diabetes dospělých (latent autoimmune diabetes in adults – LADA). LADA je charakterizován pozvolným zánikem B-buněk pankreatu bývá proto často v klinické praxi zaměňován s diabetem 2. typu.

Algoritmus léčby diabetu 2. typu se v základním principu neliší od algoritmu léčby doporučeného v minulosti. Současný algoritmus léčby diabetu je založen na postupném přidávání jednotlivých terapeutických

prostředků do léčby (tabulka 4). Dle nového konsenzu léčby diabetu 2. typu (5) je dieta a pohyb provázena prakticky okamžitým zahájením léčby perorálními antidiabetiky, lékem volby je metformin, který by měl mít dle nového konsenzu každý diabetik 2. typu hned při stanovení diagnózy (samozřejmě kromě těch pacientů, u kterých je kontraindikován nebo ho nesnášejí).

Při volbě terapeutických prostředků se řídíme snahou o dobrou metabolickou kompenzaci diabetu (tabulka 5). V současné době již není cílem léčby diabetu 2. typu jen korekce glykemií. Cílem léčby diabetu je nyní dobrá metabolická kompenzace v širším slova smyslu, která efektivně zabraňuje vzniku akutních a chronických komplikací diabetu 2. typu. V souvislosti s biochemickými ukazateli kvality léčby diabetu je třeba připomenout novou metodu stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), která je od 1. 1. 2004 závazná

Tabulka 3. Klinické příznaky diabetu

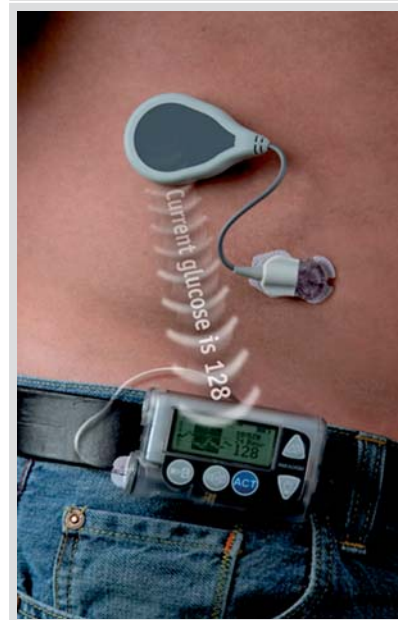
Klasické příznaky

- žízeň a polydipsie, polyurie, noční močení
- hubnutí při normální chuti k jídlu
- únavnost a malátnost
- porucha vědomí až kóma
- dech páchnoucí po acetonu

Další projevy diabetu

- recidivující infekce urogenitálního ústrojí a kůže
- zvýšená kazivost chrupu, předčasná parodontóza
- stenokardie, klaudikace
- trvalé poškození zraku při diabetické retinopatii
- noční bolesti a parestézie dolních končetin
- poruchy vyprazdňování žaludku, průjmy
- poruchy potence

Obrázek 2. Zavedený systém kontinuálního monitorování glykemie komunikující s inzulinovou pumpou poskytuje přehled o hodnotách glykemie v reálném čase (Paradigm Real – Time, Medtronic®)



pro všechny laboratoře klinické biochemie. Důvodem je větší přesnost nové metody stanovení HbA_{1c} .

V souvislosti s novou metodou stanovení HbA_{1c} došlo i ke změnám referenčních hodnot a rozhodovacích limitů pro hodnoty HbA_{1c} (tabulka 6).

Lékem první volby v léčbě diabetu 2. typu je výše uvedený metformin: Siofor, Glucophage, dále deriváty sulfonylurey – glimepirid: Oltar, Amaryl, gliklazid: Diaprel, glipizid: Minidiab, glibenklamid: Maninil, Glucobene, gliquidon: Glurenorm. Škála perorálních antidiabetik byla obohacena o léky zvyšující citlivost tkání na inzulin (thiazolidindiony). Do skupiny thiazolidindionů patří rosiglitazon: Avandia a pioglitazon: Actos. Pioglitazon lze nově kombinovat i s inzulinem. Nejčastějším nežádoucím účinkem

Obrázek 3. Registrační zařízení systému pro kontinuální monitorování glykemie je součástí inzulínové pumpy. Na displeji inzulínové pumpy se tak zobrazí aktuální hodnota glykemie a graf zobrazující kontinuální záznam glykemií za zvolené časové období (Paradigm Real – Time, Medtronic®)



thiazolidindionů je přírůstek tělesné hmotnosti a retence tekutin s otoky.

Nejnovějšími léky v léčbě diabetu 2. typu jsou analoga inkretinů a zvyšovače inkretinů. Zástupcem inkretinových analog je exenatid: Byetta inj. Exenatid je syntetický analog glukagon-like peptidu 1 (GLP-1). Exenatid je určen k subkutánnímu podávání. V klinické praxi se podává 2x denně během 60 minut před raním a večerním jídlem v kombinaci s jinými antidiabetiky. Exenatid zvyšuje, v závislosti na glykemii, sekreci inzulínu, potlačuje sekreci glukagonu a zpomaluje vyprazdňování žaludečního obsahu. Nejčastějším nežádoucím účinkem exenatidu je nauzea, zvracení a průjem. Zástupcem zvyšovačů inkretinů je sitagliptin: Januvia tbl. Sitagliptin je inhibitor dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4). Inhibitor DPP-4 zabraňuje sitagliptin hydrolyze inkretinů. Zvyšuje tak koncentrace GLP-1 a glukózo-dependentního inzulintropního peptidu (GIP). Sitagliptin se podává perorálně 1x denně před raním jídlem v kombinaci s jinými antidiabetiky. Glykemii snižuje podobným mechanismem jako exenatid. V porovnání s exenatidem má sitagliptin podstatně méně nežádoucích gastrointestinálních účinků. K antidiabetikům lze v širším slova smyslu řadit pro jejich vliv na snížení IR i antiobezitika. Antiobezitika se rozdělují na inhibitory střevní lipázy snižující vstřebávání tuků z potravy (orlistat: Xenical) a na anorektika snižující centrálně chuť k jídlu (sibutramin: Meridia, Lindaxa). Orlistat je tedy vhodný pro nemocné přijímající potravu bohatou na tuky. Naproti tomu sibutramin je vhodný pro nemocné, kteří se snaží dodržovat zásady diabetické diety, ale mají velkou chuť k jídlu.

Indikací terapie inzulínem je hlavně neuspokojivá kompenzace diabetu 2. typu při stávající terapii a diabetes 1. typu. Indikací k převodu na inzulín je vždy akutní stres (operace, úraz, infekce) a těhotenství. Při rozvaze o nutnosti léčby inzulínem je možné použít doplňkových laboratorních vyšetření (C-peptid v plazmě, imunore-

Tabulka 5. Klinické a biochemické ukazatele dobré kvality léčby diabetu (dobré metabolické kompenzace diabetu)

subjektivní obtíže	nepřítomny
glykemie nalačno/před jídlem	4–6 mmol/l (kapilární krev)
glykemie za 1–2 hodiny po jídle	5–7,5 mmol/l (kapilární krev)
ketolátky v moči (semikvantitativně)	nepřítomny
glykovaný hemoglobin (HbA _{1c})	<4,5 %
celkový cholesterol	<4,5 mmol/l
LDL-cholesterol	<2,5 mmol/l
HDL-cholesterol	>1,1 mmol/l
triacylglyceroly	<1,7 mmol/l
body mass index	20–25 kg/m ² (nebo pokles BMI o 5–10 %)
krvní tlak	<130/85 mm Hg
celková dávka inzulínu	<0,8 jednotek/kg ideální hmotnosti/den

Tabulka 6. Kritéria kompenzace diabetu – srovnání dosavadní a nové metody stanovení HbA_{1c}

Kompenzace diabetu	Meze platné pro dosavadní metodu stanovení HbA _{1c}	Meze platné pro novou metodu stanovení HbA _{1c} (platná od r. 2004)
výborná	<6,5 %	<4,5 %
uspokojivá	6,5–7,5 %	4,5–6,0 %
neuspokojivá	>7,5 %	>6,0 %

aktivní inzulín v plazmě, ketolátky v moči). Léčba inzulínem byla v posledních letech obohacena o několik nových prostředků. Jsou to analoga humánního inzulínu a léčba kontinuální subkutánní infuzí inzulínu inzulínovou pumpou (continuous subcutaneous inzulín infusion – CSII). Analoga inzulínu jsou biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které rozdělujeme na rychle a dlouze působící. Rychle působící inzulínová analoga (inzulín lispro: Humalog, inzulín aspart: Novorapid a nově inzulín glulisin: Apidra) se vyznačují rychlejším nástupem účinku oproti humánním krátce působícím inzulínům. Rychlejší nástup účinku dovoluje aplikaci inzulínu těsně před nebo po jídle a efektivněji ovlivňuje postprandiální glykemii. Dlouze působící inzulínová analoga reprezentují inzulín glargin: Lantus a inzulín detemir: Levemir, které se uvolňují do podkoží bez vrcholu účinku v průběhu až 24 hodin. Vlivem konstantní rychlosti uvolňování dochází při terapii inzulínem glarginem a detemirem ve srovnání se středně dlouze a dlouze působícími humánními inzulíny k nižšímu výskytu hlavně nočních hypoglykemií.

Léčba inzulínovou pumpou napodobuje nejlépe fyziologickou sekreci inzulínu. Spočívá v trvalém podávání mikrodávek inzulínu podle algoritmu napodobujícím bazální a prandiální (bolusovou) sekreci. Inzulín je aplikován kanylou, která je spojena s pumpou, do podkoží břicha (obrázek 2). K detailnímu záznamu průběhu glykemií lze použít systém pro kontinuální měření hladiny glukózy v intersticiu podkoží (obrázek 2–3), kterým lze kontinuálně sledovat glykemii po dobu 72 hodin.

Většina nemocných s diabetem umírá v důsledku kardiovaskulárních komplikací.

Klinická studie Oxfordské univerzity s názvem Heart Protection Study (uveřejněna v roce 2001) přinesla výsledky, které byly impulzem pro změnu strategie v ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem. V Heart Protection study bylo sledováno po dobu šesti let 20 536 osob s vysokým rizikem vzniku komplikací aterosklerózy (z toho bylo 5 963 diabetiků). Osoby byly léčeny simvastatinem v dávce 40 mg denně nebo placebem. Bylo prokázáno významné snížení výskytu infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a revaskularizace o 25 % a snížení kardiovaskulární mortality o 18 %. Pozitivní efekty léčby simvastatinem byly shodné u diabetiků i u nediabetiků. Navíc efekt simvastatinu nebyl závislý na výchozích koncentracích LDL cholesterolu (byl pozorován i u osob se vstupním cholesterolem <3,0 mmol/l). Závěry Heart Protection Study přispěly k přijetí nových indikačních kritérií pro léčbu dyslipidemie u pacientů s diabetem. V současné době jsou statiny indikovány u pacientů s diabetem s hypercholesterolemií v primární prevenci komplikací aterosklerózy. V budoucnu lze ale očekávat, že statiny budou do základního schématu léčby pacientů s diabetem 2. typu zařazeny standardně bez ohledu na koncentraci LDL cholesterolu nebo na přítomnost komplikací aterosklerózy.

Klinické studie uveřejněné v druhé polovině devadesátých let prokázaly, že snížení krevního tlaku pod 135/85 mm Hg významně prodlouží diabetikům život. Za antihyperten-



živum první volby u pacienta s diabetem jsou v současné době považovány inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany). V klinické praxi je však většinou nutné antihypertenziva kombinovat a při jejich volbě je nutné také přihlídnout k dalším onemocněním. Léčbu hypertenze je u pacienta s diabetem 2. typu vhodné doplnit antiagregační léčbou kyselinou acetylsalicylovou.

glykemie. Je nutno léčit hypertenzi, dyslipidemii, inzulinovou rezistenci, obezitu, ovlivňovat koagulační poruchy, psychické poruchy (deprese). Při léčbě diabetu 2. typu je třeba opakovaně hodnotit vzájemný poměr IR a deficitu inzulinu s maximální snahou o individualizaci léčby. V léčbě diabetu je k dispozici řada efektivních postupů, které umožňují pacientovi prožít normálně dlouhý a naplněný život.

Závěr

V současné době již není léčba diabetu omezena jen na léčbu symptomatické hyper-

MUDr. František Musil, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
e-mail: musil@fnhk.cz

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie, Praha: Maxdorf, 2000.
2. Doležal T. Krátkodobá analoga inzulinu. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa. 2001, 4(2): 110–118.
3. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti o změně kalibrace hemoglobinu HbA1C a referenčních mezí. www.cskb.cz.
4. Kvapil M. Doba po Heart Protection Study – změníme algoritmus léčby diabetu? Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2003, 6(3): 136–138.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2008 Jan; 31(1): 173–175.
6. Svačina Š. Obezita a diabetes, Praha: Maxdorf, 2000.

WWW.