Diabetes mellitus v primární péči

2. rozšířené vydání

Igor Karen
Štěpán Svačina
a kol.

Generální partner

Hlavní partner

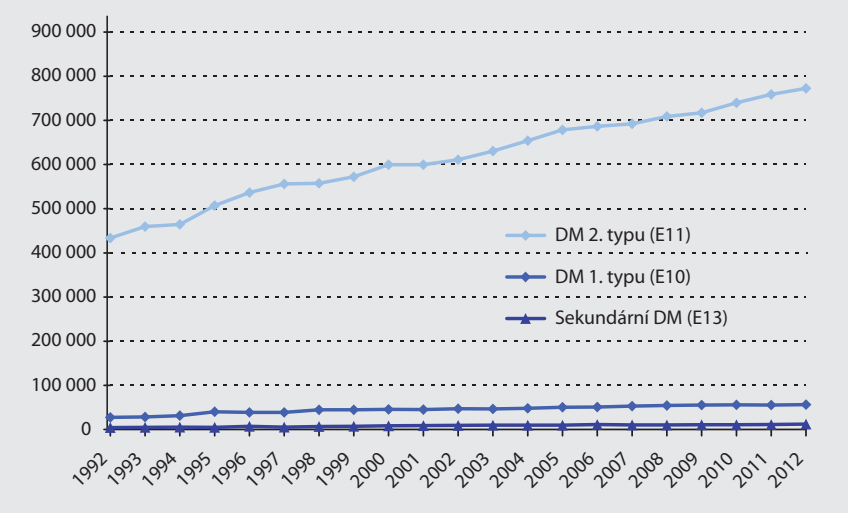
1 Epidemiologie diabetu

Z. Hamouz

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je považován za metabolickou pandemii 21. století. Vzhledem k narůstající industrializaci spojené s klesající fyzickou aktivitou a díky dobré dostupnosti potravin dochází k explozi obezity centrálního typu a s ní spojeného metabolického syndromu, který lze považovat za předstupeň pro rozvoj DM2. V roce 1955 trpělo v Čechách diabetem 0,5 % obyvatel, v roce 1983 již 2,6 % obyvatel (375 262 nemocných v celém tehdejším Československu). Podle počtu nemocných a při současném počtu obyvatel v ČR činí aktuální prevalence 7,99 %.

V ČR bylo k 31. 12. 2012 léčeno pro diabetes celkem 841 227 osob, z toho 393 839 mužů a 442 388 žen. V roce 2012 bylo evidováno o 40 000 více osob než v roce 2010! Nově diagnostikováno bylo 37 534 žen a 34 529 mužů. Nejvyšší počet nových záchytů na 1000 obyvatel byl v Praze (8,6) a nejméně na Pardubicku (5,0). V průběhu roku zemřelo 23 886 diabetiků, přičemž jako příčina smrti

Obr. 1.1 – Vývoj počtu léčených diabetiků podle typu onemocnění (obě pohlaví)



Tab. 1.1 – Prevalence roste s věkem

Věk	Prevalence diabetu
20–39	3,2 %
40–59	11,5 %
≥ 60	20,4 %

Tab. 1.2 – Prevalence roste s BMI

BMI	Prevalence diabetu
< 18,5	4,5 %
18,5–24,9	7,6 %
25–29,9	12,8 %
≥ 30	18,5 %

byl diabetes uveden v 2247 případech. Z toho je přítomen DM1 v 7 %, DM2 v 91,6 % a zbytek (1,4 %) tvoří ostatní formy diabetu. Vrchol incidence DM2 je u mužů mezi 45–65 lety a u žen mezi 50–55 lety. Vývoj počtu diabetiků a změny v jejich léčbě v posledních 30 letech ukazuje obrázek 1.1 (zdroj: údaje ÚZIS ČR).

Prevalence v Evropě se nyní blíží 10 % u osob do 70 let věku, stejné číslo platí pro USA. Zde je rovněž uváděno, že až 26 % populace trpí dalšími poruchami metabolismu glukózy.

V roce 2011 bylo na světě zhruba 360 milionů nemocných diabetem, z toho 95 % s DM2. Je předpoklad, že do roku 2030 stoupne počet nemocných na 552 milionů. Ještě nedávno byl zvažován počet diabetiků v roce 2025 ve výši 380 milionů.

Tab. 1.3 – Diabetologické ordinace – pracovníci a činnosti

		2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Počet diabetologických ordinací		490	486	481	485	502	513	510
Počet odevzdaných výkazů		485	481	474	475	482	487	487
Lékaři	Fyzické osoby	603	603	602	637	634	652	648
	Úvazky včetně smluvních pracovníků	313,84	323,39	323,37*	333,14*	346,64*	358,00*	360,83*
ZPBD	Fyzické osoby	573	561	552	565	580	590	586
	Úvazky včetně smluvních pracovníků	365,55	364,45	368,11*	373,30*	384,96*	394,44*	396,51*
Počet ošetření a vyšetření (počet návštěv)	celkem – absolutně	2 150 656	2 132 384	2 099 662	2 121 121	2 156 638	2 233 003	2 204 822
	na 1000 obyvatel	210	207	201	202	205	213	210
	na 1 úvazek lékaře	6853	6594	6493*	6376*	6222*	6237*	6110*
	na 1 léčeného pacienta	2,9	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6

** Od roku 2008 průměrný roční přepočtený počet pracovníků včetně smluvních*

(intenzivnější terapie) diabetu vliv na oddálení manifestace a zpomalení progrese mikrovaskulárních komplikací, bylo jednoznačně prokázáno v dlouhodobých prospektivních studiích. Pro diabetes mellitus 1. typu to prokázala studie DCCT a pro diabetes mellitus 2. typu potom studie UKPDS na počátku onemocnění a například studie ADVANCE i po několika letech trvání onemocnění.

Jak už bylo řečeno, **zásadním faktorem v rozvoji cévních komplikací je dlouhodobá hyperglykemie.** U pacientů s DM 2. typu se však značnou mírou podílejí také dyslipidemie, obezita, arteriální hypertenze a kouření. Dlouhodobá hyperglykemie se podílí na rozvoji cévních změn hlavně dvěma mechanismy, a to oxidačním stresem a neenzymovou glykací proteinů. Dále se uplatňuje aktivace polyolové cesty, aktivace proteinkinázy C a aktivace hexosaminové cesty. Oxidační stres představuje nerovnováhu mezi antioxidačními mechanismy a tvorbou reaktivních forem kyslíku. Mezi antioxidační systémy patří řada složek – enzymy kataláza, superoxiddismutáza, glutathionreduktáza, vitaminy C, E a další. Tyto systémy se při oxidačním stresu aktivují, ale pokud k jejich aktivaci nedojde nebo je nedostatečná, potom se oxidační stres zvyšuje a vede ke tkáňovému poškození. Ke tvorbě reaktivních forem kyslíku (superoxidový anion a hydroxylový radikál) dochází intracelulárně, zejména v mitochondriích.

Závažnost mikrovaskulárních komplikací je ovlivněna stavem kompenzace diabetu, krevního tlaku, dyslipidemie, délkou trvání diabetu a také genetickou predispozicí pacientů. U pacientů s DM 2. typu mohou být mikrovaskulární komplikace přítomny již při záchytu diabetu s ohledem na často dlouhodobý latentní průběh. Proto je potřeba aktivně po nich pátrat, provést vyšetření cílená na časnou detekci při manifestaci diabetu a periodicky je potom opakovat. Do komplexní péče o pacienta s diabetem 2. typu tak patří nejen komplexní ovlivnění všech metabolických odchylek (hyperglykemie, dyslipidemie), obezity, hypertenze a hyperkoagulačního stavu, ale také cílené pátrání po přítomnosti i těchto komplikací. Toto je potřebné nejen pro další intenzifikaci terapie, ale má i vliv také na prognózu pacienta, je důležité k posouzení pracovní schopnosti atd.

Triádě mikrovaskulárních komplikací, tedy diabetické nefropatii, diabetické retinopatii a diabetické neuropatii, bude věnována pozornost následně v samostatných kapitolách. Přítomnost těchto komplikací významně ovlivňuje kvalitu života, ale také prognózu nemocných.

7.2.1 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je nejčastější příčinou slepoty produktivního věku prakticky ve všech industriálně vyspělých zemí. Přes veškeré pokroky, které byly učiněny v diagnostice i léčbě, je nárůst slepoty následkem DR stálý. V roce 2012 bylo v České republice evidováno 100 662 diabetiků s DR. Z toho nejzávažnější,

proliferativní forma DR (PDR) byla zjištěna u 25 % diabetiků postižených DR. V témže roce bylo registrováno 2230 slepých diabetiků.
Zvládnutí DR je založeno především na její prevenci, tedy optimální kompenzaci diabetu i dalších rizikových faktorů.

Patofyziologie onemocnění

Společným patogenním agens DR pro oba typy diabetu je kolísání hladiny cukru, ale především hyperglykemie. Zvýšení koncentrace hexózy v krvi diabetika podporuje biochemickou teorii o hyperglykemii jako základním článku vzniku DR. Buněčná membrána je pro sorbitol prakticky neprostupná, což vede k jeho tkáňové akumulaci a patologickým změnám onkotického tlaku. Excesivní hromadění pokročilých produktů glykace (advanced glycation endproducts – AGE) přispívá také k mikrovaskulárním změnám sítnicových cév. Tyto produkty mohou svým přímým působením měnit cévní rigiditu, ale i poškodit pojivovou tkáň. Oxidační stres, který provází hyperglykemii, má za následek nerovnováhu mezi volnými radikály a buněčným antioxidačním obranným mechanismem. Vznikající pseudohypoxie může porušit buněčnou membránu denaturací proteinů, poškozením DNA, přeměnou glukózy na toxický peroxid a oxoaldehyd. Na podkladě dlouhodobé hyperglykemie snížené množství glukózového transportéru 1 vede k paradoxnímu buněčnému glukózovému hladovění a následné buněčné apoptóze. Diacylglycerol (DG) spolu s Ca^{2+} a dalšími látkami tvoří komplex aktivující proteinkinázu C (PKC). DG je prekurzorem při syntéze prostaglandinů. Enzymová aktivita PKC a DG je zřetelně vyšší právě u diabetiků. Je zjištěno, že PKC významně ovlivňuje nejenom cévní permeabilitu, ale i kontraktilitu, krevní průtok i angiogenezi. Ovlivňuje též intracelulární adhezivní molekuly a cytokiny jako transforming growth factor-ß (transformační růstový faktor – PKC-ß). Pro vaskulogenezi důležitý vascular endothelial growth factor (vaskulární endotelový růstový faktor – VEGF) je aktivován také PKC při těžké hypoxii.
Hemoreologické změny. Dlouhodobá hyperglykemie vede dalšími mechanismy k poruše sítnicové mikrocirkulace. Ta je provázena kapilární hyperpermeabilitou. Hyperglykemie zvyšuje krevní viskozitu a mění koncentraci plazmatických proteinů. Současně se zvyšuje trombocytární agregace, na které se podílí výrazně i leukocyty, leukostázou. Změny rigidity a flexibility erytrocytů způsobují mikrotraumatizaci endotelu kapilár.
Histopatologické změny. První neurodegenerativní změny v sítnici se projevují již ve velmi raných stadiích diabetu. Je zvýšena buněčná apoptóza a změněná gliální reaktivita vedoucí k zániku Müllerových buněk neuroepitelu. Primární histopatologické změny nacházíme v kapilárním řečišti. Tyto změny se týkají především zanikajících pericytů, buněk endotelu a bazální membrány.

Dynamika patogenetických změn. Dlouhodobá hyperglykemie vede k pozdním mikrocirkulačním změnám. Projevují se kapilární dilatací, kapilární hyperpermeabilitou a vaskulární okluzí. Tato triáda rozvíjí DR. Ta je charakterizována vznikem typických klinických projevů na sítnici.

Klinické projevy DR

První známkou DR je tvorba mikroaneurysmat (MA). Jejich dekompenzací či prasknutím změněných kapilár sítnice vznikají mikrohemoragie (MH) a větší hemoragie (HM), které bývají uloženy v různých vrstvách sítnice. Inkompetence MA, ale i kapilární stěny vede k prosakování séra a ke vzniku exsudátů, které obsahují převážně lipoproteiny. Tyto změny však nejsou specifické pro DR. Nacházíme je i u jiných systémových onemocnění. Rozdíl je však v jejich dynamice a distribuci. Pokračující DR vede na cévách k převážně venózním změnám, které nazýváme diabetická flebopatie. Vzniku nejzávažnější formy – proliferativní formy DR – většinou předchází rozvoj intraretinálních mikrovaskulárních abnormalit (IRMA). Změny jsou charakterizovány dilatovanými a teleangiektatickými, tortuózními kanály mezi diabetem poškozenými arteriolami a venulami. Následná ischemie střední periferie vede k rozvoji neovaskularizací (o**br. 7.4 až 7.6).**
Podle jejich lokalizace je dělíme na neovaskularizace na papile zrakového nervu (NVD) či na sítnici (NVS). Oba typy může doprovázet fibrózní tkáň. Ta trakcí vede k masivnímu krvácení do sklivce – hemoftalmu či k odchlípení sítnice. Jak již bylo řečeno, proliferace cév sítnice je zcela specifický jev, který se nevyskytuje u jiných orgánů v těle.
Diabetický retinální edém. Základní dělení diabetického retinálního edému je na fokální a difuzní, extracelulárání a intracelulární. Podstatou edému je zhroucení zevní, ale i vnitřní hematookulární bariéry. Je řízen Starlingovými silami filtrace a resorpce. V zóně makuly se zvyšuje hydrostatický tlak, klesá onkotický tlak plazmy a zvyšuje se koloidně osmotický tlak, na který mají zásadní vliv bílkoviny v krevní plazmě. Posléze vzniká sterilní zánět s následnou fibrotizací intersticia a s ireverzibilními změnami v oblasti makuly. Pokud edém zasáhne centrální část sítnice, tedy makulární krajinu, hovoříme o diabetické makulopatii, jež je příčinou výrazného poklesu zrakové ostrosti.

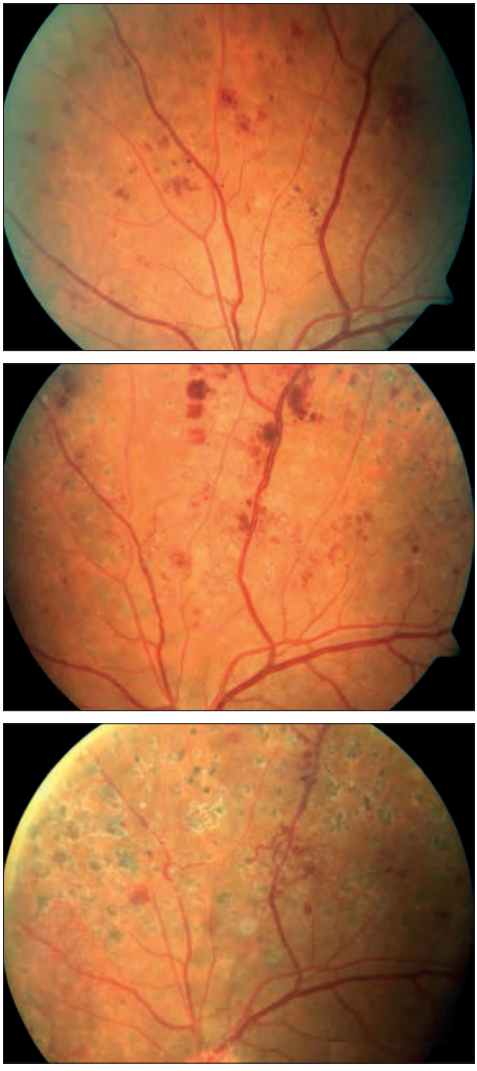
Klasifikace DR

Na základě dynamických sítnicových změn rozlišujeme následující základní klinická stadia a formy DR: **neproliferativní DR** (NPDR), **proliferativní DR** (PDR) a **diabetickou makulopatii** (DMP). NPDR dále v zásadě dělíme na počínající, středně pokročilou a pokročilou formu. Makulární edém je definován jako retinální ztluštění (prosáknutí) či tvrdé exsudáty v dosahu l papilárního průměru

(1500 mikronů) od centra makuly. Klinicky signifikantní makulární edém (KSME) je pak jednoznačně definovaný výraz pro zdůraznění makulárního edému, který bezprostředně ohrožuje foveu a centrální zrakovou ostrost. Ten již je indikací k laserové koagulaci.

Rizikové faktory DR

Kompenzace DM. Naprosto zásadní vliv na diabetickou retinopatii má kompenzace DM. Je jasně doloženo, že časná a těsná kompenzace diabetu je účinná v prevenci rozvoje a progrese DR. Uplatňuje se tzv. metabolická paměť. Nejvyšší nároky na těsnost kompenzace (HbA_{1c} pod 45 mmol/mol) jsou, nezávisle na typu diabetu, v období těsně po záchytu onemocnění a u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem (nemocní s krátce trvajícím diabetem, bez kardiovaskulárních příhod v anamnéze a aktuálními hodnotami HbA_{1c} asi do 70 mmol/mol). U osob s přidruženými závažnými chorobami, u nichž hypoglykemie zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací, je přísnost menší (HbA_{1c} pod 60 mmol/mol). Zásadním požadavkem je bezpečnost léčby, tedy nepřítomnost hypoglykemií. Při snaze o snížení hyperglykemie nezáleží na volbě hypoglykemizují-



Obr. 7.4 až 7.6 – Rozvoj diabetické retinopatie do proliferativní formy u mladého dekompenzovaného diabetika 1. typu s nekorigovanou hypertenzí a nefropatií. Na druhém a třetím obrázku jsou patrné laserové koagulační stopy.

ke specifickým okolnostem u jednotlivých nemocných podle příslušných vyhlášek.

Definice nevidomosti. Nevidomost je ireverzibilní pokles centrální zrakové ostrosti pod 3/60 až na světlocit.

Praktická nevidomost:

a) pokles centrální zrakové ostrosti pod 3/60 do 1/60 včetně,

b) binokulární zorné pole menší než 10°, ale větší než 5° kolem centrální fixace.

Skutečná nevidomost:

a) pokles centrální zrakové ostrosti pod 1/60 až světlocit,

b) binokulární zorné pole 5° a méně i bez porušení centrální fixace.

Plná slepota:

Světlocit s chybnou světelnou projekcí až do ztráty světlocitu (amauróza).

7.2.2 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je závažná mikrovaskulární komplikace diabetu a celosvětově vedoucí příčina chronického selhání ledvin. Významně zhoršuje životní prognózu nemocného, vede ke snížení kvality života a zásadně zvyšuje výskyt dalších komplikací, především kardiovaskulárních. Proto je třeba u diabetiků po onemocnění ledvin aktivně pátrat a pokusit se o přesnější diagnózu a časný terapeutický zásah.

Již v úvodu textu považujeme za nutné zdůraznit, že ne každé onemocnění ledvin u diabetiků se musí nutně vyskytovat v příčinné souvislosti s diabetem. I diabetik může trpět jiným onemocněním ledvin, které nesouvisí s diabetem – může jít např. o chronickou glomerulonefritidu, tubulointersticiální nefritidu, hypertenzní/ischemickou nefropatii, polycystickou chorobu ledvin, poškození ledvin po podání kontrastní látky a další. Nověji se proto můžeme setkat s označením **diabetické onemocnění ledvin (DOL)**, což je širší termín, který zastřešuje kromě diabetické glomerulosklerózy všechna onemocnění ledvin, která se mohou vyskytnout u diabetiků, a to i bez přímé souvislosti s diabetem.

Pokud zvažujeme i jiné onemocnění ledvin než diabetické etiologie, diferenciální diagnóza v těchto případech nebývá jednoduchá a definitivní rozhodnutí přinese pouze renální biopsie, která je však pro pacienta zatěžující a spojena s určitými riziky. Je zřejmé, že v mnoha případech není onemocnění ledvin správně zařazeno. Pro další osud pacienta má však odlišení diabetické nefropatie od jiných onemocnění ledvin zásadní význam, protože terapie jiných nefropatií je zpravidla zcela odlišná. V dalším textu pojmem diabetická nefropatie označujeme podle dosavadních zvyklostí onemocnění ledvin související přímo se zpravidla déletrvajícím diabetem.

Pro **diabetickou nefropatii** v užším slova smyslu svědčí: pozvolný nárůst mikroalbuminurie, přítomnost diabetické retinopatie, delší osobní anamnéza diabetu a pozitivní rodinná anamnéza diabetu. Jiný než očekávaný průběh nemoci a přítomnost neobvyklých nálezů svědčí spíše pro přítomnost jiného onemocnění ledvin než diabetické nefropatie. Například chybění albuminurie/proteinurie prakticky vylučuje diabetickou nefropatii jako příčinu renální insuficience. V případě podezření na jiné onemocnění ledvin než způsobené diabetem je třeba nemocného co nejrychleji předat nefrologovi, který by měl tuto možnost posoudit a event. indikovat renální biopsii nebo jiná speciální vyšetření, například stanovení některých protilátek. K nefrologovi je též třeba odeslat v každém případě pacienta s poklesem glomerulární filtrace; nejpozději při dosažení eGFR 30 ml/min. (0,5 ml/s), což orientačně odpovídá sérovému kreatininu nad 180–200 µmol/l. Při kvalitní nefrologické péči lze oddálit další navazující komplikace chronického onemocnění ledvin, jako např. renální anemii nebo renální kostní nemoc.

Dále je možné stále častěji pacienta indikovat k preemptivní transplantaci ledviny, což mu umožní úplně se vyhnout dialýze. I pokud to není možné, jsou vyhlídky již nefrologicky dispenzarizovaných pacientů vstupujících do dialyzační léčby po náležité přípravě podstatně příznivější než u nemocných přicházejících tzv. z ulice.

Indicie pro přítomnost jiného onemocnění ledvin než diabetické nefropatie shrnuje tabulka 7.12.

Diabetická nefropatie se vyvine u 20–40 % pacientů s diabetem. V její patogenezi se uplatňuje hyperglykemie, která vede ke změnám struktury a funkce glomerulů, tubulárních buněk, cév a intersticia. Při progresi se uplatňuje několik hlavních rizikových faktorů (tab. 7.13).

Tab. 7.12 – Nálezy netypické pro diabetickou nefropatii

- Erytrocyturie, především nález deformovaných erytrocytů nebo válců
- Rychlý vzestup proteinurie
- Velmi vysoká proteinurie (> 6 g/24 h)
- Náhlý vzestup sérového kreatininu
- Výrazný vzestup sérového kreatininu (≥ 20%) po nasazení ACE inhibitorů nebo sartanu
- Abnormální sonografický nález (cysty, svráštělé ledviny, rozdílná velikost ledvin)
- Známky systémového onemocnění
- Doba trvání diabetu méně než pět let
- Nepřítomnost retinopatie, především u DM 1. typu
- Nepřítomnost albuminurie, progrese renální insuficience bez doprovodné mikro- nebo makroalbuminurie

Tab. 7.13 – Rizikové faktory vzniku a progrese diabetické nefropatie

Neovlivnitelné rizikové faktory	Ovlivnitelné rizikové faktory
Mužské pohlaví	Hyperglykemie, resp. nedostatečná kompenzace diabetu
Genetická výbava	Arteriální hypertenze
Doba trvání diabetu	Vysoký příjem bílkovin stravou
Věk	Nikotinismus
Přítomnost retinopatie	Dyslipidemie
Pozitivní rodinná anamnéza	Nadváha/obezita

Diagnózu diabetické nefropatie stanovíme po zjištění nadhraniční albuminurie/proteinurie, popřípadě snížené renální funkce. Kromě toho má mnoho pacientů též hypertenzi a retinopatii. Základními diagnostickými procedurami jsou:

- stanovení albuminurie (nebo proteinurie), k orientačnímu posouzení postačuje jednoduché vyšetření speciálním testačním proužkem (dipstick), pro pacienta rovněž nezatěžující je vyšetření poměru albumin/kreatinin ve vzorku ranní moči,
- měření TK (v ambulanci, domácí měření nebo 24hodinové ambulantní měření – ABPM),
- stanovení úrovně renální funkce pomocí odhadované úrovně glomerulární filtrace (eGFR) na základě hodnoty sérového kreatininu; toto dnes často provádí biochemické laboratoře automaticky, pro validní výsledek je nutné doplnit hmotnost a výšku pacienta. V současnosti jde o preferovaný způsob zjištění úrovně renální funkce, sběr moči je často zatížen chybou na straně pacienta a jde o podstatně méně komfortní způsob vyšetření. K výpočtu se používají různé vzorce, z nichž je v současnosti nejvíce doporučován vzorec CKD-EPI.

Užíváme i další vyšetřovací metody v intervalech doporučených Českou diabetologickou společností, a to: EKG, vyšetření očního pozadí, močový sediment, lipidogram, screening na neuropatii, inspekce dolních končetin s vyšetřením periferních pulzací.

Diabetickou nefropatii tradičně rozdělujeme do pěti stadií podle Mogensena. Ukazuje se však, že ačkoli toto dělení je dobře použitelné u diabetu 1. typu, v případě DM 2. typu neplatí absolutně. Proto bylo navrženo **nové rozdělení** (tab. 7.14).

Prevence a léčba diabetické nefropatie vyžaduje komplexní přístup. Často je zapotřebí péče multidisciplinárního týmu. Základními pilíři terapie jsou těsná kompenzace diabetu, léčba arteriální hypertenze a dieta s omezením bílkovin. Vždy však bereme v potaz i očekávanou životní prognózu pacienta.

Tab. 7.14 – Stadia diabetické nefropatie

Stadium	Definice	Albuminurie [mg/l]	Glomerulární filtrace [ml/min/1,73 m²], v závorce uvedeno v [ml/s/1,73 m²]	Charakteristika
1	**Poškození ledvin se zachovalou filtrační funkcí (bez renální insuficience)**			Sérový kreatinin v normě
				Dyslipidemie
1a	Mikroalbuminurie	20–200	> 90 (> 1,5)	TK – normotenze nebo hypertenze
1b	Makroalbuminurie	> 200		Progrese mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu
2	**Poškození ledvin s poklesem filtrační funkce (přítomnost renální insuficience)**			Sérový kreatinin zvýšený
				Progrese komplikací diabetu, progrese ischemické choroby srdeční
2a	Lehké snížení funkce ledvin	> 200	60–89 (1–1,5)	Rozvoj anemie chronických chorob
2b	Středně těžké snížení funkce ledvin		30–59 (0,5–1)	Rozvoj kostní nemoci
2c	Těžké snížení funkce ledvin, příprava k náhradě funkce ledvin		15–29 (0,25–0,5)	
2d	Konečné selhání ledvin, dialýza/transplantace		< 15 (< 0,25)	

Dobré kompenzace diabetu dosahujeme nefarmakologickými opatřeními (dieta a fyzická aktivita) a farmakologickými prostředky. O těch je pojednáno v příslušné kapitole, zde je však třeba zdůraznit, že při snížené glomerulární filtraci nelze užít metformin, u derivátů sulfonylurey a gliptinů může být nutné redukovat dávku léčiva. U polymorbidních a rizikových pacientů, stejně jako u nemocných s očekávanou krátkou dobou života bereme v úvahu i rizika plynoucí z hypoglykemie a neusilujeme o tak přísnou kompenzaci DM. Z pohledu nefrologa je třeba ještě upozornit na to, že pacienti v pokročilejším stadiu diabetické nefropatie s již přítomným snížením renální funkce mají kratší dobu životnosti erytrocytů, a proto u nich má vyšetření glykovaného hemoglobinu nižší výpovědní hodnotu.

8 Léčba diabetu

Š. Svačina (8.1 Režimová opatření a edukace pacienta, 8.2 Léčba perorálními antidiabetiky, 8.4 Kombinovaná terapie diabetu, 8.5 Lékové interakce u diabetika),
J. Olšovský (8.3. Inzulinová terapie u DM 2. typu),
I. Karen (8.6 Doporučující postup při léčení a dispenzarizaci diabetu),
M. Prázný, I. Karen (8.7 Pacient s diabetem 1. typu v ambulanci praktického lékaře),
M. Prázný (8.8 Technologie v diabetologii),
Z. Hamouz (8.9 Cíle terapie diabetu)

8.1 Režimová opatření a edukace pacienta

8.1.1 Obecné principy edukace

Prakticky u každého onemocnění platí, že poučení o příčinách onemocnění a principech léčby je součástí péče o každého pacienta (tab. 8.1). Edukace diabetika je specifická z několika důvodů:

- Jde o velmi závažné onemocnění, které je bez výrazné spolupráce pacienta samotného prakticky neléčitelné.
- Diabetes „nebolí“ a jeho projevy jsou po poměrně dlouhou dobu jen laboratorní, a proto je motivace pacienta dosažitelná jen opakovanou edukací. U jiných onemocnění nutí pacienta ke spolupráci v léčbě symptomy, jako např. bolest, teplota či jiné subjektivní příznaky onemocnění, jichž by se chtěl nemocný zbavit, a tím je motivován.
- Diabetes je příkladem onemocnění, které je typicky kontinuálně den ode dne monitorováno, ať už např. jde o monitoring glykemií, pohybu, hmotnosti.
- Nemocný zodpovídá za každodenní samostatné rozhodování o léčbě (úpravy diety, úpravy dávek inzulinu apod.). Pacientova rozhodnutí o léčbě jsou vlastně prodloužením působnosti lékaře mimo ordinaci prostřednictvím edukace pacienta.

Tab. 8.1 – Co by měl obsahovat zápis o edukaci v dokumentaci

• Obsah edukace, čemu se edukace věnovala • Individuální zhodnocení edukace u pacienta a co z edukace vyplynulo • Stanovení cíle edukace, resp. cíle léčby • Zhodnocení výsledků minulé edukace

Tab. 8.11 – Základní antidiabetika; možnost použití při chronickém onemocnění ledvin (podle stupňů CKD) na základě SPC jednotlivých přípravků

	Lehká RI (CKD2)	Střední RI (CKD3)	Těžká RI (CKD4)	Selhání ledvin/dialýza (CKD5)
clearance kreatininu [ml/min]	60–90	30–60	15–30	0–15
clearance kreatininu [ml/s]	1,0–1,5	0,5–1,0	0,25–0,5	0–0,25
metformin				
gliclazid MR				
glimepirid				
gliquidon (pouze 5 % ledvinami)				
glibenclamid				
glipizid	Dávkování konzervativní, zvyšování dávky obezřetně			
repaglinid (pouze 8 % ledvinami)	Postupovat opatrně při titraci			
pioglitazon				
sitagliptin		Snížit dávku na 50 mg jednou denně	Snížit dávku na 25 mg jednou denně	
vildagliptin		Snížit dávku na 50 mg jednou denně		
saxagliptin		Snížit dávku na 2,5 mg jednou denně		
linagliptin (pouze 5 % ledvinami)				
exenatid		Dávka 5 µg 2× denně, zvyšování dávky obezřetně		
liraglutid				
akarbóza				
inzulinová analoga		Riziko hypoglykemie – úpravy dávky jsou nutné		
inzulin humánní		Riziko hypoglykemie – úpravy dávky jsou nutné		

Pozn.: RI – renální insuficience
Plná dávka bez úprav
Nutná úprava dávky, upozornění pro použití
Podávání kontraindikováno, případně nedoporučeno pro nedostatek zkušeností

6,25 mg do 25 mg. Jde o vysoce selektivní DPP-4 inhibitory, které zvyšují endogenní hladinu inkretinů GLP-1 a GIP. Stimulace Langerhansových ostrůvků nastává jen u diabetiků. U osob bez diabetu nezvyšují sekreci inzulinu a nesnižují glykemii, a nevyvolávají tedy hypoglykemie. Gliptiny také snižují (modulují) sekreci glukagonu, a zvyšují tak také senzitivitu alfa-buněk ke glukóze. Snižují proto nalačno i po jídle jaterní produkci glukózy. Hlavním efektem je ale především zlepšení funkce a fyziologičtější reaktibilita alfa- a beta-buněk pankreatu a úprava patologicky zvýšené sekrece glukagonu a snížené sekrece inzulinu.

Několik let je již používán i čtvrtý zástupce této lékové skupiny linagliptin, který se nevylučuje renálně, může být proto podáván i u pacientů s renální insuficiencí i při dialýze v neredukovaných dávkách. Lze ho podávat i u pacientů s hepatopatií. Ostatní gliptiny je nutno v renální insuficienci podávat v poloviční dávce. Dávkování antidiabetik při renální insuficienci je uvedeno v tabulce 8.11.

Jak bylo uvedeno, tyto léky se využívají i ve fixní kombinaci s metforminem. V roce 2007 byly zveřejněny analýzy dat z klinických studií, které ukázaly častější elevaci jaterních enzymů (ALT a AST více než 3× nad normu) u pacientů, kteří byli léčeni vildagliptinem v dávce 1× 100 mg denně, proto bylo dávkování upraveno na 2× 50 mg.

Gliptiny při dlouhodobém podávání snižují glykovaný hemoglobin o asi 10 mmol/mol v monoterapii. Pokud jde o kombinace s metforminem, bylo nejprve prokázáno, že léky jsou v účinku na HbA_{1c} prakticky ekvivalentní s metforminem. V dalších studiích bylo u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem v monoterapii prokázáno, že přidání např. linagliptinu, vildagliptinu či sitagliptinu vede k poklesu HbA_{1c} znovu o zhruba 1 % během půlroční léčby. Překvapivým zjištěním bylo, že gastrointestinální vedlejší příznaky byly nejčastější u pacientů léčených samotným metforminem oproti pacientům léčeným kombinací.

Ve studiích SAVOR a EXAMINE byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost saxagliptinu a alogliptinu, očekávají se výsledky dalších studií s ostatními gliptiny, které jsou v těchto prospektivních KV studiích srovnávány s placebem. Linagliptin je navíc jako jediný gliptin porovnáván v prospektivní KV studii se sulfonylureou.

Gliptiny je možno podávat v následujících kombinacích:

- s metforminem u pacientů nedostatečně kompenzovaných při maximální tolerované dávce v monoterapii s metforminem,
- s derivátem sulfonylurey zejména u pacientů s nedostatečnou kompenzací při maximální dávce derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti,
- s thiazolidindionem u pacientů s nedostatečnou kompenzací, u kterých je vhodná léčba thiazolidindiony,
- v kombinaci s inzulinem.

Inkretinová analoga

Endogenní glucagon like peptid-1 se rychle rozkládá endogenní dipeptidylpeptidázou-4. Kromě výše uvedené blokády DPP-4 a prodloužení efektu endogenního GLP-1 je možné podávat látky rezistentní k dipeptidáze a zachovávající si efekt GLP-1. Prvním takovým inkretinovým mimetikem se stal injekčně podávaný

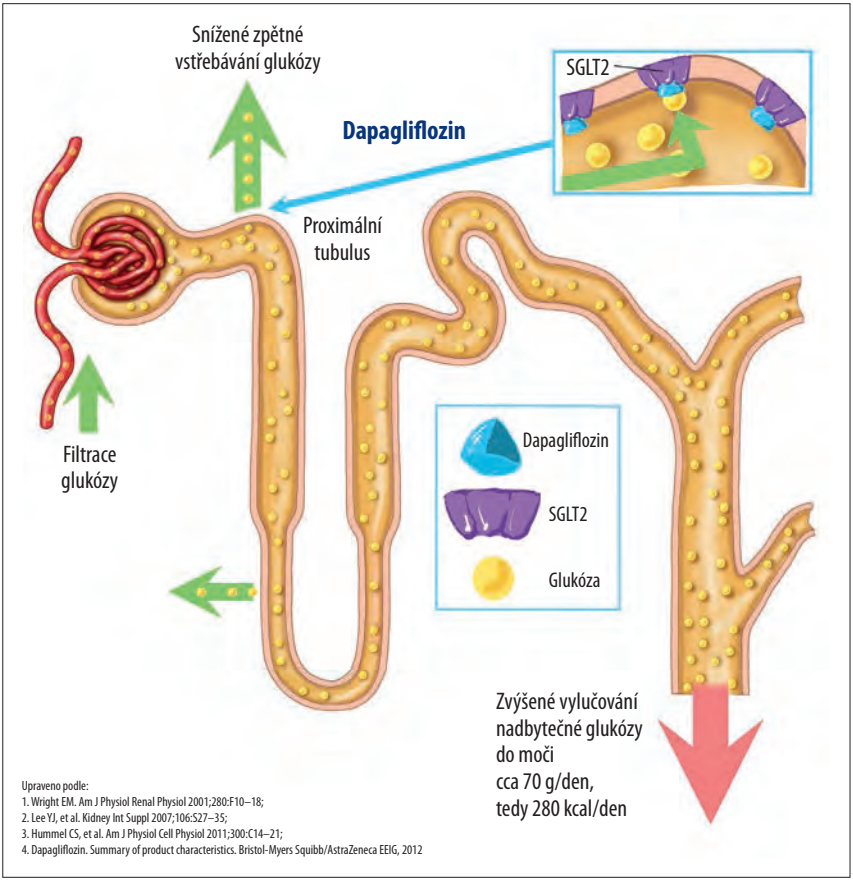
exenatid, následoval liraglutid a v únoru 2014 se dostal na trh i třetí preparát lixisenatid, který má obdobné účinky.
Exenatid (syntetický exendin-4) patří mezi tzv. inkretinová mimetika. Je v klinickém užívání již několik let v USA, od roku 2009 i u nás. Byl zachycen ve slinách americké ještěrky Gila monster, kde pravděpodobně působil jako inkretin. Je dobře tolerován a snižuje nejen výrazně glykemie bez vyvolání hypoglykemie, ale zlepšuje i sekreci endogenního inzulinu.
Liraglutid je inkretinový analog modifikovaný přidáním lipidového řetězce.
Oba léky je nutno podávat injekčně, exenatid 2× denně, liraglutid 1× denně. U přibližně poloviny pacientů vyvolávají dyspeptický syndrom, který však během několika týdnů mizí a jen ojediněle je nutno lék vynechat. Snižují lačné i postprandiální glykemie nejméně čtyřmi mechanismy – inzulinotropním efektem závislým na glukóze, supresí vysokých hladin glukagonu, zpomaleným vyprazdňováním žaludku a snížením příjmu jídla. Na sekreci inzulinu působí jen v případě elevace glykemie. Sekrece inzulinu trvá, pokud je glykemie zvýšena, a pak se ztratí. Ani exenatid, ani liraglutid tak nevyvolávají hypoglykemie a jsou schopny upravit i tzv. časnou fázi sekrece inzulinu, která chybí u diabetika 2. typu.
Zpomalují rovněž kinetiku žaludku – u zdravých i u diabetiků 2. typu prodlužují setrvání stravy v žaludku a snižují tak postprandiální glykemie. S tímto působením souvisí i nejčastější vedlejší účinek nauzea.
Exenatid i liraglutid podle studií snižují příjem potravy až o 20 % a výrazně snižují hmotnost. Efekt na redukci hmotnosti přetrvává a hmotnost klesá i v tříletých studiích s exenatidem na rozdíl od efektu na kompenzaci diabetu, kdy HbA_{1c} po snížení už dále neklesá. Pod vlivem exenatidu dochází k regeneraci a neogenezi beta-buněk a zároveň i snížení jejich apoptózy, čímž se zvětšuje i jejich celková hmotnost. V experimentu na zvířatech byly pečlivě sledovány Langerhansovy ostrůvky a bylo zjištěno, že nedochází ke vzniku jejich nádorů ani k jejich hyperplazii.
V tříleté studii s exenatidem došlo k udržení poklesu HbA_{1c}, který klesl po 12 týdnech o 1,1 % a udržel se po 3 roky na poklesu 1,0 %. Oproti tomu hmotnost dále klesala až na celkový pokles 5,3 ± 0,4 kg za 3 roky.
Za léčby exenatidem nebyly zaznamenány jakékoliv změny kardiopulmonální funkce, EKG ani laboratorních nálezů. Z experimentů na zvířatech se zdá, že exenatid i liraglutid pravděpodobně mají pouze pozitivní kardiovaskulární účinky.
Indikací exenatidu a liraglutidu je léčba diabetu 2. typu v kombinaci s metforminem anebo sulfonylureou, tedy v dvoj- či trojkombinaci u pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykemie při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků.

Léky jsou aplikovány jednorázovým speciálním perem, které je součástí balení. U pacientů, u nichž selhala léčba trojkombinací antidiabetik zahrnující DPP-4 inhibitor (HbA_{1c} je nad 6 % a BMI nad 35 kg/m^2), jsou exenatid a liraglutid podávány se zvýšenou úhradou a pacient doplácí minimálně. Pokles HbA_{1c} však musí být po půlroce nejméně o 10 %. Dostupný je lixisenatid podávaný 1× denně. Na trh byl již uveden depotní exenatid podávaný 1× týdně. Brzy budou dostupné i další léky podávané v dlouhém intervalu.
Ve vývoji je několik dalších léků této skupiny, některé s podáním rovněž v delších intervalech a některé od počátku testované v kombinaci s inzulinem.
Je velmi pravděpodobné, že léky této skupiny budou v budoucnu podávány i v monoterapii v časných fázích rozvoje diabetu 2. typu.

8.2.6 Glifloziny

Novým mechanismem v léčbě diabetu je blokáda reabsorpce glukózy v renálních tubulech. Devadesát procent glukózy se běžně vstřebává transportérem SGLT2 (sodium glukose transporter-2) a jen asi 10 % pomocí SGLT1 (obr. 8.1). SGLT1 se vyskytuje i v dalších orgánech, a proto byly vyvíjeny SGLT-2 inhibitory s větší selektivitou. Takzvané gliflozinyblokují právě selektivně přenašeč glukózy SGLT2 v ledvině. V roce 2014 byl uveden na trh dapagliflozin, který se podává v l tabletě denně a dále empagliflozin a kanagliflozin. V dalších letech budou následovat další léky. Glukóza se běžně za fyziologického stavu kompletně vstřebává a glifloziny vstřebávání blokují. Ztráta činí až 70 g glukózy za den při ztrátě asi 300 kcal/den. Dochází tak nejen k navýšení ztráty glukózy u diabetiků, ale dokonce i k vyvolání ztráty glukózy při normoglykemii u nediabetiků. Nastává jak pokles glykemie, tak i energetický deficit. Ten je srovnatelný s léčbou orlistatem a je přítomný u všech vyvíjených SGLT2 inhibitorů.
Glifloziny lze kombinovat se všemi skupinami antidiabetik. Velmi výhodná je např. kombinace s inzulinem, kdy dochází k poklesu potřeby inzulinu až o 30 % a současně i k poklesu hmotnosti. Tím je vyřešen zásadní problém inzulinové léčby u diabetu 2. typu, a to vzestup hmotnosti. Efekt na hmotnost je u SGLT2 inhibitorů většinou v rozmezí –1,0 kg v monoterapii (ve srovnání s placebem) až –4,5 kg v přímém srovnání se sulfonylureou. Lékaři mají často obavy z uroinfekce při zvýšené glykosurii, výskyt infekcí močových cest a genitálu je jen minimálně zvýšen. Situace je podobná jako u renální glykosurie, kde infekce také častěji nevídáme. Glifloziny dále významně snižují krevní tlak. Ve dvanáctitýdenním sledování krevního tlaku vedlo podávání empagliflozinu k významnému poklesu jak systolického, tak diastolického krevního tlaku ve srovnání s placebem. U dapagliflozinu dokonce existují studie o příznivém poklesu tlaku

Obr. 8.1 – Dapagliflozin selektivně inhibuje SGLT2 v proximálním tubulu ledvin



Upraveno podle:
1. Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10–18;
2. Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl 2007;106:S27–35;
3. Hummel CS, et al. Am J Physiol Cell Physiol 2011;300:C14–21;
4. Dapagliflozin. Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012

u pacientů s hypertenzí rezistentní na kombinaci antihypertenziv. Ztrátu glukózy ledvinou a korekci hyperglykemie lze přirovnat k efektu dialýzy na uremii. Zvýšení reálné ztráty glukózy má tak řadu nepřímých efektů v organismu. Je zvýšena **inzulinová senzitivita**. **Zvyšuje se sekrece GLP-1. Zlepšuje se funkce beta-buněk. Výrazně se zvyšuje utilizace tuku a sekrece mastných kyselin a zmenšuje se suprese lipolýzy**. Využití gliflozinů je tak v diabetologii velmi výhodné z několika důvodů:

- působí novým mechanismem a doplňují tak efekty dalších antidiabetik,
- lze je kombinovat prakticky se všemi antidiabetiky,
- mají velmi komplexní metabolický efekt v organismu.

PAD, a především chybí spolupráce nemocného v dietě a pohybové aktivitě. **Inzulinová terapie patří do rukou diabetologa**.

8.4 Kombinovaná terapie diabetu

8.4.1 Kombinovaná léčba diabetu 1. typu

U diabetu 1. typu dnes prakticky kombinací antidiabetik neléčíme. Základní léčbou je inzulinoterapie. Z antidiabetik je dnes jediným možným lékem indikovaným u diabetu 1. typu akarbóza. Ta blokuje štěpení sacharidů a může snižovat zejména postprandiální glykemie.

Mnoho článků a studií dokládá, že by u diabetiků 1. typu mohly být využity i další dvě skupiny léků: metformin a inkretinová analoga. Oba postupy vedou k snížení dávek inzulinu a tak snižují riziko hypoglykemie. Zatím však není ani jedna z těchto skupin léků schválena pro toto využití v kombinaci s inzulinem.

8.4.2 Kombinovaná léčba diabetu 2. typu

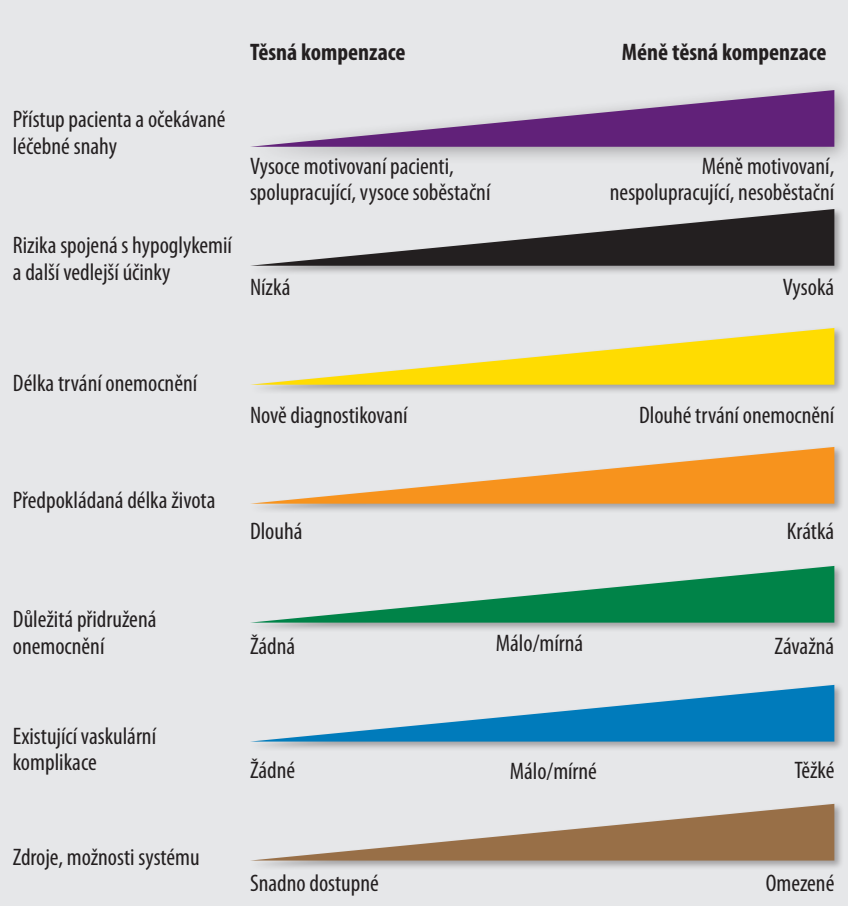
U diabetu 2. typu je kombinovanou léčbou léčena většina pacientů. Dříve se říkávalo, že k léčbě perorálními antidiabetiky přistoupíme vždy, když aplikace dietních a režimových opatření nevede k dosažení výše uvedených cílových hodnot léčby. Dnes naopak platí, že léčba zejména metforminem by měla být indikována prakticky u každého diabetika 2. typu, a dokonce i u rizikových pacientů s porušenou glukózovou tolerancí či zvýšenou glykemií nalačno. Jakmile pacient metformin nesnáší v žádné formě nebo je metformin kontraindikován, přidáváme další léky obvykle do dvoj- a vícekombinací.

Před rokem 2012 platilo několik let tzv Nathanovo schéma pro volbu antidiabetik. Již 2 roky platí nové doporučení pro léčbu perorálními antidiabetiky EASD a ADA (obr. 8.6 a 8.7). Ve druhém kroku můžeme volit kterýkoli z 5 léčebných postupů. Cílové hodnoty kompenzace diabetu volíme individuálně na základě komplexního posouzení přínosů a rizik léčby.

U nemocných s DM 2. typu je lékem volby metformin. Při jeho intoleranci, kontraindikacích či nesplnění stanovených cílů léčby postupujeme k dalšímu kroku. Volba dalšího antidiabetika do dvoj- či trojkombinace je liberální s přihlédnutím k případným nežádoucím účinkům farmaka. Postup při intenzifikaci léčby hyperglykemie a volbě antidiabetika znázorňuje obrázek 8.6.

Obecně platí, že u diabetu 2. typu **je vždy účinnější kombinovat antidiabetika než zvyšovat jedno antidiabetikum do nejvyšších dávek**. Diabetes mellitus 2. typu je totiž z patogenetického hlediska spojen s více poruchami (např. poruchou sekrece inzulinu, inzulinorezistencí a poruchou utilizace glukózy nebo vystupňovanou jaterní glukoneogenezí), na které působí různá antidiabetika, a proto je kombinace léků tak výhodná.

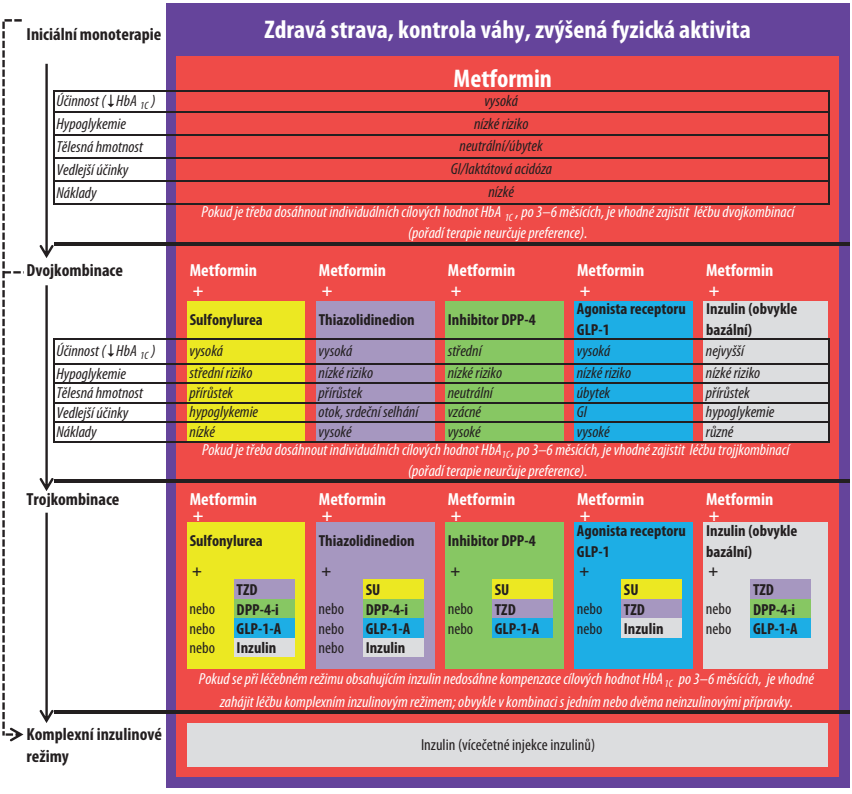
Obr. 8.6 – Volba cíle kompenzace (převzato z doporučení EASD a ADA 2012)



Podrobné analýzy studie ADOPT ukázaly, že léčba jednotlivými perorálními antidiabetiky selhává od 10 do 30 % pacientů během 5 let. Také proto je důležité **při selhání léčby přidávat do kombinací další antidiabetika a neváhat i se zahájením inzulinoterapie**. Ke změně léčby přistoupíme podle Nathanova schématu, není-li do několika týdnů dosažena cílová hodnota HbA_{1c} = 53 mmol/mol. V úvahu je však třeba vzít i délku trvání diabetu – je-li delší, léčíme méně agresivně a omezujeme také léky s rizikem hypoglykemie.

Nejtypičtější kombinací je kombinace léků, které ovlivňují sekreci inzulinu (inzulinová sekretagoga), a léků ovlivňujících citlivost na inzulin.

Obr. 8.7 – Algoritmus léčby hyperglykemie



Typickým sekretagogem jsou deriváty sulfonylurey a glinidy. Typickým lékem ovlivňujícím citlivost na inzulin je metformin. Řada léků má oba efekty. I u thiazolidindionů převažuje vliv na citlivost k inzulinu, u gliptinů vliv na sekreci inzulinu.

Fixní kombinace

Čím více tablet pacient dostává, tím nižší je jeho compliance v léčbě. Diabetici navíc často užívají např. hypolipidemika a antihypertenziva také v kombinaci. Proto je úspora počtu tablet důležitá. Využíváme mnoho fixních kombinací antidiabetik (viz tab. 8.13):

- metformin s deriváty sulfonylurey
- metformin s inzulinovými senzitizéry
- metformin s gliptiny

Fixní kombinace navíc často obsahují i několik variant s různými dávkami léků.

pomocí dostatku pohybu a racionální stravy je proto velmi důležitá i u pacientů s DM 1. typu.

8.7.6 Jak postupujeme ve specifických situacích u pacientů s DM 1. typu?

U akutních horečnatých onemocnění (nejčastěji respiračního rázu, ale i u dalších onemocnění, jako jsou infekce močových cest, zažívacího traktu nebo i kožní infekce, například erysipel) je nutno dbát na častější kontroly glykemií a intenzifikovat režim. Při hyperglykemii je nezbytné stanovit ketolátky v moči nebo krvi k vyloučení ketoacidózy. Současně kromě léčby vlastního akutního onemocnění je žádoucí monitorovat a vhodně doplňovat bilanční rovnováhu tekutin. V případě neustupujícího klinického nálezu či rychlé progrese vlastního akutního onemocnění je nutná kontrola u lékaře, v závažnějších případech hospitalizace s parenterálním podáváním inzulinu, ATB a další podpůrná léčba. Podobná opatření platí rovněž i pro pacienty s DM 2. typu léčených inzulinem, u nich však nehrozí riziko ketoacidózy. Dlouhodobá hyperglykemie však u těchto pacientů přispívá k dehydrataci a k hyperosmolárnímu stavu.

8.7.7 Na co by měl u pacientů s DM 1. typu praktický lékař, ale i dispenzarizující diabetolog myslet a po čem by měl pátrat?

Jednoznačně je nutné kromě selfmonitoringu glykemie a kontrol glykovaného hemoglobinu sledovat také další parametry, které jsou uvedeny v náplni dispenzární prohlídky pacientů s diabetem: měřit krevní tlak a tepovou frekvenci, hmotnost (výpočet BMI), kontrolovat dolní končetiny (pohledem pátrat po defektech, atrofických změnách svědčících pro ischemii, palpačně zjišťovat periferní tepenné pulzace). Z biochemických parametrů minimálně jedenkrát ročně stanovit minerály, ureu, kreatinin, vypočítat eGFR k hodnocení funkce ledvin, zkontrolovat AST, ALT, GGT a kompletní lipidové parametry (se stanovením kardiovaskulárního rizika), vyšetřit moč – chemicky a sediment, mikroalbuminurii (z nativní ranní moči nebo moči sbírané za 24 hodin, pokud je sběr proveden přesně), fakultativně TSH (ve screeningu tyreopatií – u pacientů s DM 1. typu se až ve 30 % případů rozvíjí lymfocytární tyroiditida; u substituovaných pak vyšetření TSH v kombinaci s fT4 umožní úpravu substituční dávky). Z dalších vyšetření: kompletní oční vyšetření včetně očního pozadí v mydriáze, orientační neurologické vyšetření se zaměřením na diabetickou neuropatii dolních končetin (diabetická neuropatie výrazně zvyšuje riziko rozvoje syndromu diabetické nohy a neurodystrofických kostních změn – Charcotovy osteoartropatie), dotaz na erektilní dysfunkci u mužů, u pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi

nebo s podezřením na ně interní vyšetření a záznam EKG. U pacientů s podezřením na ischemii dolních končetin je možné stanovit „kotníkový tlak“ – poměr krevního tlaku na dolních a horních končetinách (ABI – ankle to brachial index). Pokles ABI pod 0,9 svědčí pro ICHDK (TK na DKK je fyziologicky vyšší) a vyžaduje další vyšetření, vyšší hodnota však ICHDK nevylučuje, protože tepny pacientů s DM jsou často méně stlačitelné kvůli mediokalcinóze, což vede k falešně vyšším měřeným hodnotám TK na dolních končetinách.

Anamnéza je tradičně velmi důležitá a dotazy je nutné klást cíleně – je nutné sledovat výskyt příznaků ischemie dolních končetin a ICHS (pozor na němou ischemii myokardu, kvůli neuropatii pacient nemusí cítit stenokardie; jejich ekvivalentem může být dušnost). Přítomnost neuropatických příznaků (včetně erektilní dysfunkce) zvyšuje riziko rozvoje cévních komplikací. Chronické dyspeptické obtíže mohou být známkou gastroparézy při autonomní neuropatii, ale i příznakem celiakie, která se u diabetu 1. typu vyskytuje asi desetkrát častěji než v běžné populaci. Pacienty s diabetem je nutno vést k nekuřáctví.

Další preventivní postupy a prohlídky jsou stejné jako u osob bez diabetu. Otázka **preventivních očkování** do značné míry závisí na preferenci pacienta a na erudici ošetřujícího lékaře. Kompenzovaný a nekomplikovaný pacient s diabetem 1. typu nevyžaduje žádná zvláštní očkování ve srovnání s nediabetickou populací. Nicméně i pacienti s DM 1. typu jsou rizikovější než zdravá populace, proto je žádoucí zvážit vybraná očkování i u těchto pacientů. Pokud jsou přítomny komplikace, které by se mohly při infekčních komplikacích horšit, je výhodnější očkování provést (jde zejména o imunizaci proti chřipce, která je hrazena z veřejného zdravotního pojištění, dále by měl být pacient poučen o vhodné imunizaci proti pneumokokům formou jednorázové aplikace konjugované vakcíny Prevenar 13 s přeočkováním polysacharidovou vakcínou PNEUMO 23). V rámci volnočasových aktivit a režimových pohybových aktivit je vhodná imunizace i proti klíšťové meningoencefalitidě (KME), neboť jsme endemickou oblastí a ČR se řadí ve výskytu onemocnění KME v populaci k nejvyšším ve světě. Vhodná je též imunizace proti virové hepatitidě typu B (i když již část současné populace do 24. roku je v ČR proti VHB imunizována). V každém případě se komplexní očkování provádí u pacientů v predialyzační péči. Podrobnosti viz kapitola 12.

8.8 Technologie v diabetologii

8.8.1 Selfmonitoring glykemie

Selfmonitoring glykemie pomocí osobních glukometrů se stal naprosto běžnou a samozřejmou součástí léčby diabetu ve všech rozvinutých zemích. S rozvojem moderních technologií se přesnost glukometrů významně zlepšuje a přístroje

obsahují i další funkce, které přispívají k lepšímu zvládnutí diabetu pacienty i lékaři. Pro pacienty s diabetem 1. typu je kvalitní selfmonitoring zcela klíčový – přesné dávkování inzulinu jim zajišťují inzulinové aplikátory (inzulinová pera) s přesností 1 nebo 0,5 j. inzulinu nebo inzulinové pumpy, které poskytují dávkování inzulinu v krocích až po 0,05 j. Základním momentem pro určení správné dávky inzulinu ale musí být aktuální hodnota glykemie. I u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou léčení inzulinem (přibližně 20 % pacientů), a zejména u těch, kteří využívají intenzifikované inzulinové režimy (ze všech pacientů léčených inzulinem to je dnes již přes 50 % osob), je vhodné dávkovat inzulin na základě znalosti aktuální glykemie. Význam přesného měření glykemie je zdůrazněn dvěma hlavními fakty: inzulin je antidiabetikum s nejvyšším rizikem iatrogenní hypoglykemie a hypoglykemie je významnou příčinou úmrtí pacientů s diabetem. I u ostatních pacientů neléčených inzulinem je však nutné provádět selfmonitoring v doporučeném individualizovaném rozsahu nalačno i postprandiálně k hodnocení kompenzace diabetu a jako podklad pro rozhodnutí o dalším vedení léčby. Většina glukometrů dnes umožňuje spojení s osobním počítačem a přenos dat, která jsou pak vyhodnocena pomocí různého softwaru. Přenos dat může probíhat přes různé typy propojovacích kabelů nebo bezdrátově pomocí různých adaptérů. Nejnovějším trendem je používání „cloudových“ systémů – pacient nahraje z domova data z glukometru (ale i z inzulinové pumpy, tonometru nebo krokoměru) na centrální server, odkud si je pak může prohlížet lékař nebo další osoby na kterémkoliv počítači. Používání softwarové analýzy a grafického výstupu dat z glukometrů lze jen doporučit, může sice být zejména zpočátku o něco časově náročnější, ale poskytuje informace důležité pro správné vedení léčby a ve finálním výsledku čas šetří. Pomocí grafického zpracování naměřených glykemií můžeme odhalit a znázornit chyby nebo nesprávné postupy, kterých je nutno se vyvarovat.

Diabetes mellitus 1. typu a selfmonitoring glykemie

Selfmonitoring glykemie pomocí osobních glukometrů (SMBG) významně zlepšuje kompenzaci pacientů s diabetem 1. typu a míra tohoto zlepšení je závislá na frekvenci měření glukometrem. Časté měření glykemie umožňuje přesné dávkování inzulinu a určitou predikci hladiny glukózy v krvi v následujícím období. U některých pacientů, zejména těch s vysokou glykemickou variabilitou, je však obtížné předvídat budoucí vývoj glykemie. Nepřesnosti v substituci inzulinu pak často vedou k hyperglykemii nebo hypoglykemii. Hypoglykemie jsou v současné době hlavní překážkou při dosažení cílového rozmezí glykemie a jsou také významnou přímou příčinou mortality. Strach z hypoglykemie je dalším nežádoucím fenoménem, který naopak brání opti-

mální kompenzaci diabetu. Je často přítomen u pacientů s opakovanými závažnými hypoglykemiemi a může negativně ovlivnit kvalitu jejich života. Někteří pacienti, zejména s opakovanými závažnými hypoglykemiemi, jsou vybaveni aplikační sadou s glukagonem, kontraregulačním hormonem, který po parenterální aplikaci rychle zvyšuje glykemii. Souprava obsahuje v suché formě glukagon a v sadě je schematicky zobrazen způsob jeho rozpuštění a aplikace do svalu; nemá příliš velký význam pro pacienty, kteří nemají závažné hypoglykemie – pokud si je pacient sám schopen aplikovat glukagon, zvládne se většinou sám i napít a najíst. Naopak je určen pro pacienta s anamnézou opakovaných závažných hypoglykemií, který poučí další osoby, že u sebe má injekční sadu s glukagonem a jak ji použít, pokud u něho dojde ke ztrátě vědomí.

8.8.2 Selfmonitoring ketolátek

Selfmonitoring ketolátek je důležitý u pacientů s diabetem 1. typu, kde slouží k prevenci a léčbě ketoacidózy. Ketolátky lze stanovit i v domácích podmínkách, orientačně semikvantitativně pomocí testovacích proužků pro stanovení ketolátek v moči. Přesněji je možné stanovit ketolátky pomocí glukometru FreeStyle Optium (nebo FreeStyle Optium Neo, obr. 8.9). Je však nutno použít speciální ketonové proužky pro měření ketolátek v krvi. Tyto proužky jsou částečně hrazeny zdravotními pojišťovnami pro dětské pacienty, gravidní pacientky s diabetem a pro pacienty léčené inzulinovou pumpou. Zakoupit si je však může každý pacient s diabetem. Pokud je množství ketolátek nad 1,5 mmol/l, měl by pacient konzultovat lékaře a při hodnotách nad 3 mmol/l je zpravidla nutná hospitalizace.

Obr. 8.9 – Glukometr FreeStyle Optium Neo. Glukometr signalizuje žlutou šipkou opakovaně vyšší hodnoty glykemie (trend) v aktuálním časovém úseku a zároveň doporučuje zkontrolovat ketolátky (signalizace KET)

8.8.3 Kalkulátory bolusu

Při určování správných dávek inzulinu je možné orientačně vycházet z některých parametrů vypočítaných podle celkové denní dávky inzulinu. Jedním z těchto parametrů je tzv. faktor inzulinové senzitivity. Je definován jako pokles glykemie po podání jedné jed-

9 Terapie přidružených onemocnění u DM 2. typu

M. Souček (9.1 Diabetes mellitus a hypertenze),
M. Vrablík (9.2 Diabetes mellitus a dyslipidemie)

9.1 Diabetes mellitus a hypertenze

Hypertenze u pacientů s diabetes mellitus (DM) dramaticky zvyšuje riziko vzniku a progresi mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu. Její včasná diagnostika a léčba jsou zásadní pro prognózu pacientů s DM.

9.1.1 Diabetes mellitus 1. typu

U nemocných s DM 1. typu je rozvoj hypertenze úzce spjat s rozvojem diabetické nefropatie. K pozvolnému zvyšování krevního tlaku (TK) dochází již u pacientů ve stadiu počínající nefropatie současně s rozvojem mikroalbuminurie. Není jasné, zda zvýšení TK předchází počínající nefropatii a podílí se na jejím vzniku, nebo je jejím důsledkem.

9.1.2 Diabetes mellitus 2. typu

Vznik hypertenze u DM 2. typu není na rozdíl od DM 1. typu vázán na rozvoj nefropatie. Vyskytuje se až ve 40–80 % a představuje samostatný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy, jejíž důsledky jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných. Přítomnost hypertenze zvyšuje úmrtnost diabetiků asi čtyřnásobně. Předpokládá se společný genetický mechanismus obou klinických jednotek a obě poruchy jsou součástí metabolického syndromu.

9.1.3 Etiologické faktory vzniku hypertenze u diabetu

Vznik hypertenze je výsledkem souhry genetické predispozice, faktorů vnějšího prostředí a řady patofyziologických mechanismů spouštěných hyperglykemií

10 Metabolická chirurgie v léčbě obézních diabetiků

P. Sucharda

10.1 Obezita a diabetes

Na začátku 21. století je zcela jasné, že obezita je civilizačním fenoménem. Jestliže technologický a ekonomický rozvoj většiny států světa umožňuje většině populace získávat téměř neomezené množství energeticky bohaté stravy, aniž by bylo nutné vynaložit odpovídající (či dokonce vůbec nějakou) energii, stává se obezita zákonitě celosvětovou hrozbou, srovnatelnou s dopady infekcí či nádorových onemocnění. Po dlouhou dobu, zhruba do poloviny 20. století, byla obezita výsadou bohatých jedinců různých stavů a společenských vrstev, ale v posledních pěti desetiletích se situace mění a všechny průzkumy potvrzují, že obezitou jsou více postiženi lidé chudí, s nízkou mírou vzdělání a sociální a ekonomické úspěšnosti. Nadváha a obezita se stávají natolik běžnými, že průměrná relativní hmotnost dospělé populace (nejčastěji vyjadřovaná jako BMI) se dostává nad horní hranici normálního rozmezí – tedy že osob s nadváhou a obezitou je více než jedinců s normální hmotností.

Souvislost mezi obezitou a diabetem 2. typu je velmi těsná, jak bylo uvedeno ve 4. kapitole o metabolickém syndromu. Uvádí se, že nadváhou či obezitou trpí asi 85 % diabetiků 2. typu. Teoreticky by se toto číslo mělo blížit 100 %, ale zvýšené viscerální ukládání tuků nemusí vždy znamenat, že BMI přesáhne hodnotu 25. Jinými slovy, „abdominální obezita“ může být přítomna i u osob s relativní hmotností blízko normy. Navíc zavedené kategorie tělesné hmotnosti podle BMI budou zřejmě muset být diferencovány pro různé světové populace, podobně jako tomu je u obvodu pasu.

Údaje z USA ukazují, že největší počet nediagnostikovaných diabetiků je mezi obézními osobami (27,4 %). Prevalence diabetu se zvyšuje s rostoucí hmotností: mezi osobami s BMI < 25 je 8 % diabetiků, mezi obézními 3. stupně již více než

12 Očkování u diabetiků

I. Karen

Pacienti s DM jsou velmi rizikoví nejen z pohledu KV rizika, ale i z pohledu imunokompromitace organismu. Podle literárních zdrojů se u pacientů s DM vyskytují ve větší míře oportunní bakteriální respirační, močové, ale i kožní infekce. Opakovaně je popisován vyšší výskyt sekundárních bakteriálních komplikací při onemocnění virovými respiračními infekty. Je pozorován vyšší výskyt i mykotických infekcí, zejména u pacientů s hůře kompenzovaným diabetem. Lékař, který dispenzarizuje pacienty s DM, by měl být schopen tuto problematiku svým pacientům nejen vysvětlit, ale také by ji měl umět realizovat. Co vše by mohlo být pacientovi s DM nabídnuto a realizováno v ambulantní praxi?

12.1 Očkování proti chřipce

Pacientům s farmakologicky léčeným DM je doporučeno každoroční očkování jednou dávkou vakcíny proti sezonní chřipce, které je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Pro úplnost uvádím citaci z Věstníku MZ ČR, který každoročně vyjmenovává všechna onemocnění, na něž se tato vakcinace zdarma vztahuje. Zákon číslo 369/2011 Sb. ze dne 6. listopadu 2011, kterým se mění zákon číslo 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, stanoví, že očkování proti chřipce je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění (§ 30 odst. 2):

- u pojištěnců nad 65 let věku,
- u pojištěnců po splenektomii nebo po transplantaci krvetvorných buněk,
- u pojištěnců, kteří trpí závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév, dýchacích cest, ledvin nebo diabetem,
- u pojištěnců umístěných ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory anebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem.

Imunizace. Vzhledem k poklesu hladin ochranných protilátek a průběžně probíhající změně cirkulujících kmenů viru je třeba přeočkovávat každoročně jednou dávkou vakcíny v období před předpokládaným výskytem epidemie chřipky, tj. nejlépe od září do poloviny prosince. Přehled registrovaných očkovacích protilátek je uveden v tabulce 12.1. Vakcína se aplikuje intramuskulárně, nejlépe do deltového svalu.

Indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky. Bližší informace jsou uvedeny v příslušných SPC jednotlivých přípravků.

12.2 Očkování proti pneumokokům

Dalším doporučeným očkováním pro tuto skupinu pacientů je očkování proti pneumokokovým onemocněním. Lze aplikovat jednu dávku pneumokokové konjugované vakcíny (Prevenar 13) či jednu dávku pneumokokové polysacharidové vakcíny (PNEUMO 23). V případě kombinace vakcín je doporučeno jako první aplikovat konjugovanou vakcínu a přeočkování polysacharidovou vakcínou provést následně za 2–6 měsíců. Pokud pacient již byl očkován vakcínou polysacharidovou, pak je doporučeno dodržet delší časový odstup až 5 let. *(Americké doporučení ACIP připouští aplikaci konjugované vakcíny po polysacharidové již po 1 roce.)* Výhodou aplikace konjugované vakcíny Prevenar 13 je vyšší imunogenita a nepřítomnost hyporesponsivity u vyšších věkových skupin (nad 65 let věku) a u osob s chronickými onemocněními a sníženou funkcí imunitního systému. Nevýhodou je nižší sérotypové pokrytí ve srovnání s polysacharidovou vakcínou, proto se doporučuje kombinace Prevenaru 13 s PNEUMO 23. Vakcínu Prevenar 13 lze aplikovat již od dětského věku od 6 týdnů do 17 let a dále u dospělých pacientů, samozřejmě od 18. roku věku života.
Registrované očkovací látky. *PNEUMO 23* (PPV23; balení 1× 0,5 ml), *Prevenar 13* (PCV13; v USA Prevnar; balení 1 a 10 dávek po 0,5 ml).
Aplikace. Vakcínu aplikujeme do deltoidní oblasti hluboko intramuskulárně.
Indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky. Bližší informace jsou uvedeny v příslušných SPC jednotlivých přípravků.

12.3 Očkování proti hepatitidě typu A (VHA)

Hepatitida typu A (VHA) je příčinou řady každoročních epidemií po celém světě. Regiony s nejvyšším výskytem jsou zejména Afrika, Střední a Jižní Amerika, Blízký východ, jižní a jihovýchodní Asie, Oceánie. V ČR je spíše setrvalý výskyt každoročně v řádech stovek onemocnění, zejména importovaných v rámci cestovní turistiky. Nicméně v roce 2008 došlo k epidemii v ČR, která postihla spíše dospělou populaci. Bohužel je postupný posun vnímavosti více k dospělým a starším osobám.
Očkovací látky. *Havrix* (proti VHA) či kombinovaná očkovací látka *Twinrix* (proti VHA a VHB), *Avaxim* (proti VHA), *Vaqta* (proti VHA).
Dávkování. Havrix – jedna dávka a za 6 až 18 měsíců druhá dávka. Twinrix – 3 dávky v intervalu 0, 1 a 6 měsíců.
Aplikace. Vakcínu aplikujeme do deltoidní oblasti hluboko intramuskulárně.
Imunizace. Obecně platí, že nutnost přeočkování u obou uvedených schémat u zdravých jedinců nebyla dosud prokázána.

16 Psychologické aspekty diabetu

Š. Slabá, E. Kravarová

16.1 Úvod

Diabetes mellitus (DM) je komplexní onemocnění, které se netýká pouze tělesných symptomů, ale má významný dopad na psychiku, sociální a rodinné vztahy nemocného. DM jako chronické onemocnění přináší do života nemocného mnohé změny. Přizpůsobit se nemoci vyžaduje změnit životní styl, měřit si glykemie, brát léky či si aplikovat inzulin, pravidelně navštěvovat odborné lékaře atd. Právě aktivní role pacienta je pro dlouhodobou prognózu nemoci zcela zásadní. Zachování dobré kvality života závisí na zvládnutí mnoha psychosociálních faktorů, kterými jsou získání dostatečných informací o léčbě a dovednosti tyto informace vnést do léčebného režimu, emoční a kognitivní přijetí nemoci, zacházení s diabetem a jeho možnými důsledky ve všech oblastech života a v různých fázích nemoci (akutní a dlouhodobé komplikace diabetu). Neméně podstatná je také schopnost modifikace chování, což je základ k dodržování léčebného režimu a zvládání krizí spojených s nemocí (např. deprese, úzkost, poruchy příjmu potravy). Vztah onemocnění a psychiky je oboustranný, samotný fakt onemocnění je pro psychiku nemocného bezesporu zatěžující, stabilizovaný psychický stav zase pozitivně ovlivňuje další kompenzaci diabetu. Psychologická problematika tak pokrývá oblasti od přijetí diagnózy až po zvládání dlouhodobých komplikací DM. Mezi těmito dvěma krajními body leží přijetí nemoci pacientem, obava z měření glykemií, z aplikace inzulinu, strach z hypoglykemií, očekávání komplikací diabetu, deprese, úzkost, poruchy příjmu potravy, rodinné poradenství související s nemocí a další.

16.2 Sdělení diagnózy

„Máte cukrovku." Takové sdělení zapůsobí takřka na každého jako blesk z jasného nebe. Postiženému se zdá, že jeho dosavadní život skončil a nic už nebude tak, jako to bylo dříve. Mnohé se určitě změní, i nadále však pacient může vést plnohodnotný život. To si ale často lidé v prvních chvílích po sdělení diagnózy neuvědomují.

18 Perspektivy léčby DM

Š. Svačina

Léčba diabetu se významně mění. Druhé vydání této knihy se od minulého liší právě ve farmakoterapii. Léčba diabetu se vyvíjí ze dvou hledisek. Z hlediska aktivity se dnes pokládá za významné u nově zjištěného diabetika rychle korigovat hyperglykemii. Dokonce připadá v úvahu i krátkodobá intenzivní inzulinová léčba či použití inzulinové pumpy. Na hyperglykemii je tedy dnes pohlíženo skoro jako na akutní infekci a čím dříve se hyperglykemie koriguje a diabetes vymizí, tím lepší je prognóza nemocného a tím větší je naděje na dlouhodobou remisi diabetu. Při delším trvání diabetu, jak bylo uvedeno, léčíme méně aktivně a cílové hodnoty HbA_{1c} jsou vyšší. Podobně je tomu u starších nemocných s krátkou životní prognózou. Jaký vývoj léčby diabetu lze dále očekávat:

Biologická léčba – využití protilátek proti receptorům, hormonům či interleukinům a dalším regulátorům metabolických a zánětlivých dějů – je běžná např. v léčbě revmatoidní artritidy, psoriázy či v onkologii. Diabetologii se tento trend zatím vyhýbal. Již před několika lety byla takto navozena remise diabetu 2. typu. U diabetu 1. typu se některé principy ukázaly neúčinné, jiné typy protilátek ukazují, že by mohla být tato léčba úspěšná. Je tedy nadějné, že do několika let by bylo možné léčit diabetes 2. typu, 1. typu a možná i obezitu injekcemi s protilátkami, jako dnes léčíme třeba revmatoidní artritidu.

Nové typy antidiabetik působící novými mechanismy jsou ve vývoji. Půjde např. o nová inkretinová analoga, která bude možno podávat injekčně v intervalu i několika týdnů. Zcela jistě budou podávány i nové typy inkretinů a jejich analog. Ve Spojených státech jsou již několik let podávány 3 nové skupiny antidiabetik (analoga amylinu, bromokriptin, sekvestranty žlučových kyselin). Již dva roky jsou zde schválena i dvě nová centrálně působící antiobezitika.

Změní se i inzulinová léčba. Budou využívány zcela krátce a rychle působící nové inzuliny a zároveň dojde k rozvoji několik dní působících dlouhodobých inzulinových analog. Z technologických principů je nejperspektivnější subkutánní podání inzulinu vázaného na nosič, ze kterého se bude inzulin uvolňovat podle glykemie. Podobně nadějné je plné uplatnění zpětné vazby, tedy aplikace senzorů současně s inzulinovou pumpou. Těžko lze tak odhadnout, zda v příštích 10 let bude více užívána nová farmakoterapie, či zda zvítězí spíše technologické principy. V každém případě se určitě oba typy diabetu stanou lépe léčitelnými než dnes.