

**Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře**



DIABETES MELLITUS

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

Diabetologická společnost ČLS JEP

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Diabetologická společnost ČLS JEP

MUDr. Otto Herber

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2009



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

DIABETES MELLITUS

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře

Autoři:

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Diabetologická společnost ČLS JEP
doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., Diabetologická společnost ČLS JEP
MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Zdeněk Hamouz, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., Diabetologická společnost ČLS JEP
MUDr. Dana Moravčíková, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
MUDr. Bohumil Seifert, PhD., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je v posledních letech narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak i rozvojových státech světa.

Rostoucí výskyt zejména pozdních komplikací DM podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace a určuje také hlavní cíle: časnou diagnostikou, účinnou léčbou a prevencí snížit výskyt chronických komplikací. Tyto komplikace výrazně zvyšují nároky na poskytovanou léčbu a její nákladnost, kdežto správnou léčbou diabetu od jeho zjištění lze naopak rizika komplikací zřetelně snížit. Diabetik by měl být léčen v zařízení nebo na pracovišti, které mu může podle typu diabetu a jeho závažnosti, složitosti a náročnosti léčby i s ohledem na přítomné komplikace poskytovat léčbu na patřičné úrovni. Léčbu a dispenzarizaci nekomplikovaného pacienta s DM 2. typu zajišťuje ordinace praktického lékaře nebo ordinace diabetologa či internisty. Sledování a léčba by měla být v souladu s doporučenými standardními postupy.

MUDr. Igor Karen

Koordinátor a spoluautor doporučeného postupu

OBSAH

EPIDEMIOLOGIE	3
DEFINICE ONEMOCNĚNÍ	3
KLASIFIKACE DIABETES MELLITUS	3
DIAGNÓZA DIABETU	3
KLINICKÝ OBRAZ	4
DM V TĚHOTENSTVÍ	5
KOMPLIKACE DM	5
TERAPIE	6
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA (PAD)	6
INZULINOVÁ ANALOGA	7
ALGORITMUS LÉČBY A DISPENZARIZACE DM 2.TYPU	8
CÍLE TERAPIE DIABETU	8
TERAPIE PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ U DM 2. TYPU	9
NÁPLŇ DISPENZÁRNÍ PROHLÍDKY U DM 2. TYPU	9
LITERATURA	12

EPIDEMIOLOGIE

V současné době je v České republice registrováno cca 7–8 % diabetiků z celkové populace. Podle posledních údajů z roku 2007 se jednalo o více než 750 000 pacientů, kdežto další část pacientů s diabetem zůstává stále ještě nediodagnostikována (více než 2 % obyvatel). Výskyt diabetu s věkem narůstá, takže v populaci nad 65 let lze očekávat více než 20 % diabetiků. Počet diabetiků se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil a současný roční přírůstek registrovaných diabetiků je asi kolem 25 000–30 000.

Rostoucí prevalence zejména DM 2. typu vede celosvětově k označení výskytu diabetu za epidemii. Podle Světové zdravotnické organizace je v současnosti na světě diabetem postiženo asi 200 milionů obyvatel a očekává se, že v roce 2025 to bude více než 330 milionů.

Metabolický syndrom, jehož součástí bývá často diabetes mellitus 2. typu, může zahrnovat až 25%–30% dospělé populace.

DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Organismus pak není schopen zacházet s glukózou jako za fyziologických podmínek, takže dochází k hyperglykémii.

K nedostatku inzulínu může dojít z mnoha příčin:

- při chybění tvorby inzulínu v β -buňkách ostrůvků pankreatu
- při snížené produkci inzulínu v β -buňkách ostrůvků pankreatu či při tvorbě defektního inzulínu
- při poruše uvolňování inzulínu z β -buněk
- při transportní poruše inzulínu (vazba na plazmat. bílkoviny, např. protilátky)
- při poruše působení inzulínu v cílovém orgánu (při poruchách vazby inzulínu na receptor nebo působení inzulínu uvnitř buňky)
- při poruše odbourávání inzulínu
- při zvýšeném účinku antagonistů inzulínu (glukagon, adrenalin, noradrenalin, růstový hormon, kortikoidy)

KLASIFIKACE DIABETES MELLITUS

Současná klasifikace zahrnuje čtyři skupiny diabetu a dvě skupiny označované jako hraniční poruchy glukóзовé homeostázy (viz tabulka).

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	GDM
Hraniční poruchy glukóзовé homeostázy	HPGH
Zvýšená (hraniční) glykémie nalačno	IFG (impaired fasting glucose)
Porušená glukóзовá tolerance	PGT

DIAGNÓZA DIABETU

Diagnóza diabetu je založena na průkazu hyperglykémie za stanovených podmínek. Přítomnost klinické symptomatologie je nekonstantní, a proto její absence diagnózu diabetu nevylučuje.

Diagnóza diabetu a hraničních poruch glukóзовé homeostázy (HPGH) se určuje na základě měření **glykémie** (= koncentrace glukózy) **ve venózní plazmě** standardními metodami.

Rozeznává se:

- glykémie nalačno (nejméně 8 hod po příjmu poslední potravy)
- náhodná glykémie (kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy)
- glykémie ve 120. minutě orálního glukóзовého tolerančního testu (oGTT) se 75 g glukózy

Diabetes mellitus může být diagnostikován třemi různými způsoby:

- a) Přítomnost klasických příznaků cukrovky + náhodná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l
- b) Glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l
- c) Glykémie ve 120. minutě oGTT $\geq 11,1$ mmol/l

Hraniční porucha glukózové homeostázy

Zvýšená (hraniční) glykémie nalačno je charakterizovaná glykemií nalačno 5,6–6,9 mmol/l
 Porušená glukózová tolerance se vyznačuje glykemií ve 120. minutě při oGTT 7,8–11,0 mmol/l

Normální hodnoty

Normální glykémie nalačno jsou hodnoty 3,8–5,6 mmol/l
 Normální glukózová tolerance znamená glykémii ve 120. min. oGTT $< 7,8$ mmol/l
 při normální glykémii nalačno

Náhodná glykémie **vyšší než 11,0 mmol/l** v kapilární krvi u symptomatického jedince vede k diagnóze diabetu, kterou je třeba potvrdit nálezem glykémie nalačno vyšší než 6,9 mmol/l. Nejsou-li přítomny příznaky, provede se vyšetření glykémie nalačno za standardních podmínek.

Glykémie nalačno opakovaně **nižší než 5,6 mmol/l** vylučuje diabetes.

Glykémie nalačno **opakovaně vyšší než 6,9 mmol/l** svědčí pro diagnózu diabetu.

Glykémie **mezi 5,6 a 6,9 mmol/l** (tzv. hraniční glykémie nalačno) vyžaduje vyšetření pomocí **oGTT**.

Při oGTT pro diagnózu DM svědčí nález glykémie za 2 hodiny **vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l**.

Vyšetření glykémie při diagnostice diabetu je třeba jednou opakovat a vycházet ze dvou stanovení.

K diferenciální diagnóze mezi 1. a 2. typem diabetu lze využít stanovení C-peptidu jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu, pokud vzniknou nejasnosti v klinickém obrazu. Doporučuje se vyšetření za bazálních podmínek nalačno a po stimulaci obvykle standardní snídaní. U diabetiků 1. typu bývá již jeho bazální hodnota snížena někdy až k nule. U diabetiků 2. typu bývá jeho hodnota normální, ale při přítomné inzulínové rezistenci i zvýšená. S progresí diabetu 2. typu však hodnota C-peptidu klesá.

KLINICKÝ OBRAZ

Typické příznaky jako **žízeň, polydipsie a polyurie (spolu s nykturií)** se vyskytují u rozvinutého onemocnění. Jindy si pacient všimne hubnutí při normální chuti k jídlu, únavy, nevykonnosti, malátnosti, případně kolísání zrakové ostrosti. Při těžké dekompenzaci může dojít až k poruše vědomí. Velmi často však na počátku diabetu zejména 2. typu příznaky zcela chybějí a nález hyperglykémie může být překvapením.

Jiné projevy již často souvisejí s přítomností mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací a vyskytují se tudíž až po několikaletém trvání diabetu. Sem patří parestézie a noční bolesti dolních končetin při periferní neuropatii, poruchy vyprazdňování žaludku, průjmky, zácpa, poruchy vyprazdňování močového měchýře, erektilní dysfunkce a další – např. projevy autonomní neuropatie příslušných orgánů, poruchy zraku při retinopatii. Také projevy ischemické choroby srdeční (stenokardie, známky srdečního selhávání) nebo ischemické choroby dolních končetin (klaudikace) jsou známkou akcelerované aterosklerózy při déle trvajícím diabetu, i když u řady diabetiků s pokročilou aterosklerózou mohou příznaky chybět. Vedle toho je u diabetiků častý sklon k recidivujícím infekcím, především kůže a urogenitálního systému, a podobně jsou častější i paradontopatie.

Stanovení diagnózy diabetes mellitus předchází kratší (u diabetu 1. typu) či delší (u diabetu 2. typu) období, které je asymptomatické. Už v tomto období mírná hyperglykémie podmiňuje vznik mikro- a makrovaskulárních komplikací, které mohou být zejména u nemocného s diabetem 2. typu přítomny již v době stanovení diagnózy DM. V případě makrovaskulárních komplikací u DM 2. typu se toto riziko ještě několikanásobně zvyšuje při kumulaci rizikových faktorů aterosklerózy (obezity, arteriální hypertenze, dyslipidémie, hyperkoagulačního stavu), které provázejí stav charakterizovaný inzulínovou rezistencí a označovaný též jako mnohočetný metabolický syndrom (MMS), metabolický syndrom X či Reavenův syndrom.

DM V TĚHOTENSTVÍ

Diabetes v těhotenství je speciální problematikou, která patří do péče diabetologa spolupracujícího s gynekologicko-porodnickým oddělením. Podrobnosti viz www.diab.cz.

KOMPLIKACE DM

AKUTNÍ

- a) hypoglykémie
- b) hyperglykémické kóma s ketoacidózou či hyperosmolární kóma bez ketoacidózy
- c) laktacidotické kóma

Ketoacidotické kóma se může v ordinaci praktického lékaře vyskytnout a jeho časná diagnostika je velmi důležitá. Může být prvním projevem diabetu 1. typu u pacientů, kteří zanedbali klinické známky diabetu – polyurii a polydypsii – a o své nemoci nevěděli. Typické je hluboké Kussmaulovo dýchání, časté je zvracení a bolesti břicha připomínající náhlu příhodu břišní. Pacient má být co nejrychleji dopraven do nemocnice nejlépe na jednotku intenzivní péče. Základním léčebným opatřením je úprava hydratace pacienta. Léčba inzulinem se dnes zahajuje kontinuálním podáním malých dávek rychle působícího humánního inzulinu intravenózně, a sice obvykle 50 j. na 50 ml fyziologického roztoku do infuzoru podávaného rychlostí 4–8 j./hod. Při správně prováděné léčbě je dnes mortalita minimální. Náhle vzniklá ketoacidóza provází často i léčbu inzulinovou pumpou, a pokud se praktický lékař setká s nejasnými obtížemi u pacienta léčeného tímto způsobem, měl by na ketoacidózu vždy pomyslet. U dobře kompenzovaného diabetika klesne při léčbě pumpou často dávka až na 20 j. za den. Při náhle vzniklé dekompenzaci, například vlivem infekčního onemocnění či stresu, nestačí pak reagovat zvýšením bolusových dávek a vzniká ketoacidóza. V posledních letech je popsáno mnoho kazuistik s rozvojem ketoacidotického diabetického kómatu po podání atypických antipsychotik. Jde o stejně závažný stav jako je diabetické kóma. Po zvládnutí akutního stavu a vysazení psychiatrické medikace cukrovka obvykle vymizí a pacient nevyžaduje léčbu inzulinem. Ketoacidotické kóma včetně abdominálních příznaků může nastat i u diabetu 2. typu. Někteří diabetici jsou ke ketoacidotickému kómatu náchylní a ani přítomnost známek inzulinorezistence, tedy přítomnost inzulinorezistence a metabolického syndromu, před ketoacidózou nechrání. Typičtější je však **kóma/syndrom hyperosmolární**, které je provázeno obvykle velmi vysokou glykemií bez acidózy. Velmi často jde o starší nemocné s extrémní dehydratací, častá je anamnéza léčby thiazidovými diuretiky. Stav má vysokou mortalitu a i po úpravě vnitřního prostředí je pacient obvykle řadu dnů spavý, pasivní v rehabilitaci a nadále je ohrožen zejména infekčními komplikacemi. **Hyperosmolární kóma** může provázet i jiná onemocnění, například centrální mozkové příhody. V současnosti vzácné je **laktacidotické kóma**, které provázelo vzácně zejména léčbu staršími typy biguanidů. Dnes vzniká prakticky pouze u pacientů s renální insuficiencí, pokud tuto kontraindikaci lékař přehlédl a metformin podával.

Prevence diabetu: Diabetes mellitus je drahé a komplikovaně léčitelné onemocnění, a proto je lépe pomocí preventivních opatření diabetu předcházet. Dnes existují účinné preventivní strategie u diabetu 2. typu. Velmi omezené je předcházení diabetu 1. typu. Mírný preventivní význam má u diabetu 1. typu prodloužení kojení, redukce časného příjmu kravského mléka. Perspektivně se zdá, že by mohla být vyvinuta vakcína k prevenci diabetu 1. typu. U diabetu 2. typu jsou velmi významné preventivní strategie, neboť mohou snížit výskyt diabetu o 30–50 %. Výrazně jsou diabetem ohroženi pacienti s nadváhou, obezitou a dalšími složkami metabolického syndromu.

CHRONICKÉ

- a) mikrovaskulární (retinopatie, nefropatie, neuropatie)
- b) makrovaskulární (makroangiopatie – ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin)

Makrovaskulární komplikace se vyskytují u diabetu 2. typu velmi často, jejich klinický dopad bývá významnější než dopad mikrovaskulárních komplikací. Diabetická makroangiopatie je souhrnné označení pro aterosklerotické projevy na velkých tepnách diabetiků. Pro aterosklerózu u diabetika jsou charakteristické: 2–4násobný výskyt v porovnání s nediabetiky, stejně časté postižení žen jako mužů, časnější vznik a rychlejší progresse, difuznější postižení.

S diabetem se často kombinují: arteriální hypertenze, dyslipoproteinémie, další endokrinopatie (např. tyreopatie), ateroskleróza, infekce (zejména chronické či recidivující), ale také postižení jater (např. steatohepatitis).

TERAPIE

Hlavním cílem léčby diabetu je **dosáhnout dlouhodobě normoglykémie nebo se k ní aspoň co nejvíce přiblížit (www.diab.cz)**. Léčba každého diabetika má vždy obsahovat **nefarmakologická opatření**, k nimž patří vhodně volená **dieta** a **fyzická aktivita** s ohledem na věk, typ diabetu, hmotnost pacienta a přítomnost přidružených komplikací. Podle situace volíme diety diabetické s obsahem 175 g, 200 g či 225 g sacharidů nebo diety redukční (Svačina a spol., 2008).

Fyzická aktivita (např. denně aspoň 30 minut chůze) je nezbytnou součástí léčby. Farmakologická léčba je odlišná u diabetu 1. a 2. typu (Škrha, 2009). Diabetes 1. typu vyžaduje od počátku léčbu inzulinem. Léčba diabetu 2. typu začíná ihned terapií metforminem spolu s režimovými opatřeními. Další postup je uveden níže. Samozřejmou součástí komplexní léčby pacienta je i léčba přidružených onemocnění.

LÉČEBNÝ PLÁN U DM 1. TYPU

Zahrnuje individuální dietní režim (tzv. regulovanou stravu) doplněný vhodným životním stylem (každodenní fyzickou aktivitou a vyloučením kouření), cílenou edukaci pacienta a případně členů rodiny, léčbu inzulinem a dalších přidružených nemocí. Základem léčby inzulinem jsou intenzifikované režimy s aplikací inzulínu minimálně třikrát denně. Při nich se kombinují krátce působící inzuliny aplikované před hlavními jídly s jednou nebo dvěma dávkami dlouhodobě působícího inzulínu, jimiž se aspoň částečně napodobuje fyziologická sekrece inzulínu (tzv. prandiální a bazální). V indikovaných případech je třeba rozhodnout o použití inzulínové pumpy.

Nedílnou součástí léčby diabetu 1. typu je selfmonitoring (sebekontrola) glykemií prováděná pacientem pomocí glykémických profilů i cíleně pomocí jednotlivých glykemií. Léčbu diabetika 1. typu provádí diabetolog nebo internista s příslušnou erudicí.

LÉČEBNÝ PLÁN U DM 2. TYPU

NOVĚ se nyní doporučuje: ihned po stanovení diagnózy a současně s nefarmakologickými opatřeními zahájit léčbu DM 2. typu metforminem a další PAD přidávat do kombinace s ním.

Nedaří-li se kombinací perorálních antidiabetik ani všemi opatřeními dosáhnout požadované kompenzace diabetu, je třeba rozhodnout o vhodné léčbě inzulinem. Součástí léčby je individuálně navržená sebekontrola glykemií. Kontroly diabetika 2. typu se provádějí po 3 až 6 měsících, nevyžaduje-li stav jinou frekvenci. Podrobnosti jsou uvedeny ve Standardu péče o diabetes 2. typu (www.diab.cz).

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

- **biguanidy** (metformin)
- **deriváty sulfonylurey** (glimepirid, gliklazid, gliquidon, glipizid, a glibenclamid)
- **glinidy** (repaglinid)
- **látky s inkretinovým efektem** (exenatid, liraglutid, vildagliptin, sitagliptin)
- **thiazolidindiony** (rosiglitazon, pioglitazon)
- **inhibitory alfa-glukosidáz** (akarbóza)

Zásadou je zahajovat terapii nižšími dávkami. Při nedostatečném efektu se dávka zvyšuje, ale nepoužívá se dávka maximální, raději se přechází na kombinaci antidiabetik s různým mechanismem účinku.

Biguanidy (BG) ovlivňují zejména jaterní inzulínorezistenci, méně periferní inzulínorezistenci. Jako jediný zástupce této skupiny v klinické praxi se používá **metformin**, který má nejmenší riziko laktátové acidózy jako komplikace léčby. Podává se v 1 až 2 dávkách denně, hypoglykémii nevyvolává. Existují i fixní kombinace SU+BG (glibenclamid a metformin). **U diabetiků 2. typu je vhodné zahájit monoterapii metforminem v nejnižší dávce podané jednou až dvakrát denně.** Chronická udržovací dávka obvykle nepřekračuje 1700–2000 mg denně. Pokud při monoterapii metforminem není dosaženo uspokojivé kompenzace, je vhodné jej kombinovat s antidiabetikem jiné skupiny, zpočátku opět v co nejnižší dávce.

Metformin je kontraindikován při renální insuficienci (kreatinin nad 130 $\mu\text{mol/l}$), srdečním selháním, dehydratací a hypoxických či šokových stavech. Horní věková hranice jako kontraindikace pro podávání tohoto preparátu není stanovena.

Sulfonylureové (SU) deriváty zvyšují sekreci inzulínu. Přidávají se do kombinace k metforminu, pokud s ním není dosaženo požadovaného efektu. V praxi se používají preparáty druhé generace lišící se vzájemně rychlostí nástupu účinku, dobou trvání hypoglykémizujícího efektu, způsobem eliminace a vedlejšími účinky. Patří sem **glimepirid, gliklazid, gliquidon, glipizid a glibenclamid**. **SU podáváme v nejmenších možných dávkách 1–2× denně.** Hlavním rizikem léčby je hypoglykémie, léčbu provází přírůstek hmotnosti (méně u glimepiridu a nejsilněji u glibenclamidu).

Při zahájení léčby u jedinců s hmotnostním indexem pod 25 kg/m² se doporučují spíše krátce působící preparáty (glipizid, gliklazid), které se též přidávají k primárně nasazenému metforminu. **Začíná se nejnižší dávkou** a při nepostačující kompenzaci po několika týdnech **se zvyšuje na průměrnou dávku** (obvykle na dvoj- až trojnásobek) denně. Není-li stav uspokojivý, je možno zvolit i déle působící SU (např. glibenclamid), **ale upřednostňují se stále více jiná PAD, zejména glimepirid či gliklazid**. U mladších diabetiků 2. typu s rizikem kardiovaskulárního postižení je vhodný glimepirid, který navíc vykazuje nízké riziko hypoglykémie a má výhodné dávkování 1× denně. Gliklazid je vhodný zejména u mladších diabetiků s manifestací nemoci před 55. rokem věku. **Při chronické terapii se nedoporučuje překračovat střední dávky PAD!!!** (Glibenclamid 10 mg, Glipizid 10 mg, Gliklazid 160 mg, Gliklazid MR 60 mg, Glimepirid 2 mg).

Při terapii deriváty SU je nutno brát v úvahu jejich vedlejší účinky a lékové interakce SU (s obzvláštní důsledností u starších polymorbidních jedinců). Při glykémii kolem 15 mmol/l nelze očekávat od zvýšení dávky perorálního antidiabetika další efekt a je nutno uvažovat o zásadní změně terapie (viz níže).

Glinidy ovlivňující prandiální vzestup glykémie se vyznačují rychlým nástupem a relativně krátkým působením na sekreci inzulínu, takže jejich efekt je fyziologičtější než u derivátů sulfonylmočoviny, neboť nevyvolávají protražovanou hyperinzulinémií. Podávají se před hlavními jídly, tedy třikrát denně, např. repaglinid 0,5 mg, 1 mg a 2 mg tbl.

Antidiabetika s inkretinovým efektem se zavádějí jako **deriváty nebo analoga GLP-1** (glukagonu podobnému peptidu-1), k nimž patří exenatid či liraglutid (tzv. inkretinová mimetika), nebo **inhibitory dipeptidylpeptidázy IV** (DPP IV), která fyziologicky inaktivuje GLP-1 (tzv. gliptiny, k nimž patří vildagliptin nebo sitagliptin). Tato perspektivní skupina zlepšuje sekreci inzulínu z β -buňky závislou na glukóze a má řadu dalších efektů (např. zpomalené vyprazdňování žaludku, snížení chuti k jídlu ap.). Preparáty jsou navrženy do kombinační terapie s metforminem či deriváty sulfonylmočoviny.

Thiazolidindiony (glitazony) snižují inzulínovou rezistenci, kdežto sekrece inzulínu není ovlivněna. Používá se rosiglitazon (4 mg, 8 mg) nebo pioglitazon (15 mg, 30 mg tbl.) v kombinační terapii s metforminem nebo derivátem sulfonylmočoviny. V monoterapii se nepoužívají. Při léčbě může docházet k retenci tekutiny, proto se glitazony nepodávají u srdečního selhání, edémových stavů a dále v těhotenství. Obecně má tato skupina řadu efektů, z nichž mnohé nejsou dosud objasněny, a proto se doporučuje při jejich použití pacienta důsledně klinicky sledovat.

INZULINOVÁ ANALOGA

Inzulínová analoga se stále více používají v léčbě diabetu vedle humánních inzulínů. Působí jednak krátce (inzulín lispro, inzulín aspart či glulisin), jednak dlouze (inzulín glargin nebo inzulín detemir). První skupina ovlivňuje postprandiální glykémii rychleji a nevyvolává delší hyperinzulinémií jako humánní, rychle působící inzulín, kdežto druhá skupina se vyznačuje vyrovnanou hladinou inzulínu (tzv. bezvrcholový inzulín), která pak není tak často provázána hypoglykémiami jako v případě NPH inzulínů. Oba efekty se vhodně využívají u diabetiků, kteří nejsou úspěšně léčeni humánními inzulíny.

Pro léčbu analogy u pacientů s DM 2. typu platí stejná zásada jako pro léčbu humánními inzulíny – pokud je to možné, tak VŽDY kombinujeme s léčbou metforminem.

Řada studií prokázala, že prosté převedení na léčbu analogy humánních inzulínů sice nevede jednoznačně k lepším hodnotám HbA_{1c}, ale že při stejné úrovni kompenzace výrazně snižuje riziko hypoglykémie, což má důsledky jak zdravotní, tak ekonomické.

Analoga tak vytvářejí prostor pro zlepšení kompenzace DM, neboť u většiny pacientů je právě otevřená či skrytá obava z hypoglykémie nejzávažnější překážkou pro dosažení cílových hodnot glykémie a glykovaného hemoglobinu.

Samozřejmostí při podávání jak humánních inzulínů, tak inzulínových analog je jejich podávání pomocí inzulínových aplikátorů, což představuje přesnou a pro pacienty šetrnou metodu aplikace inzulínu.

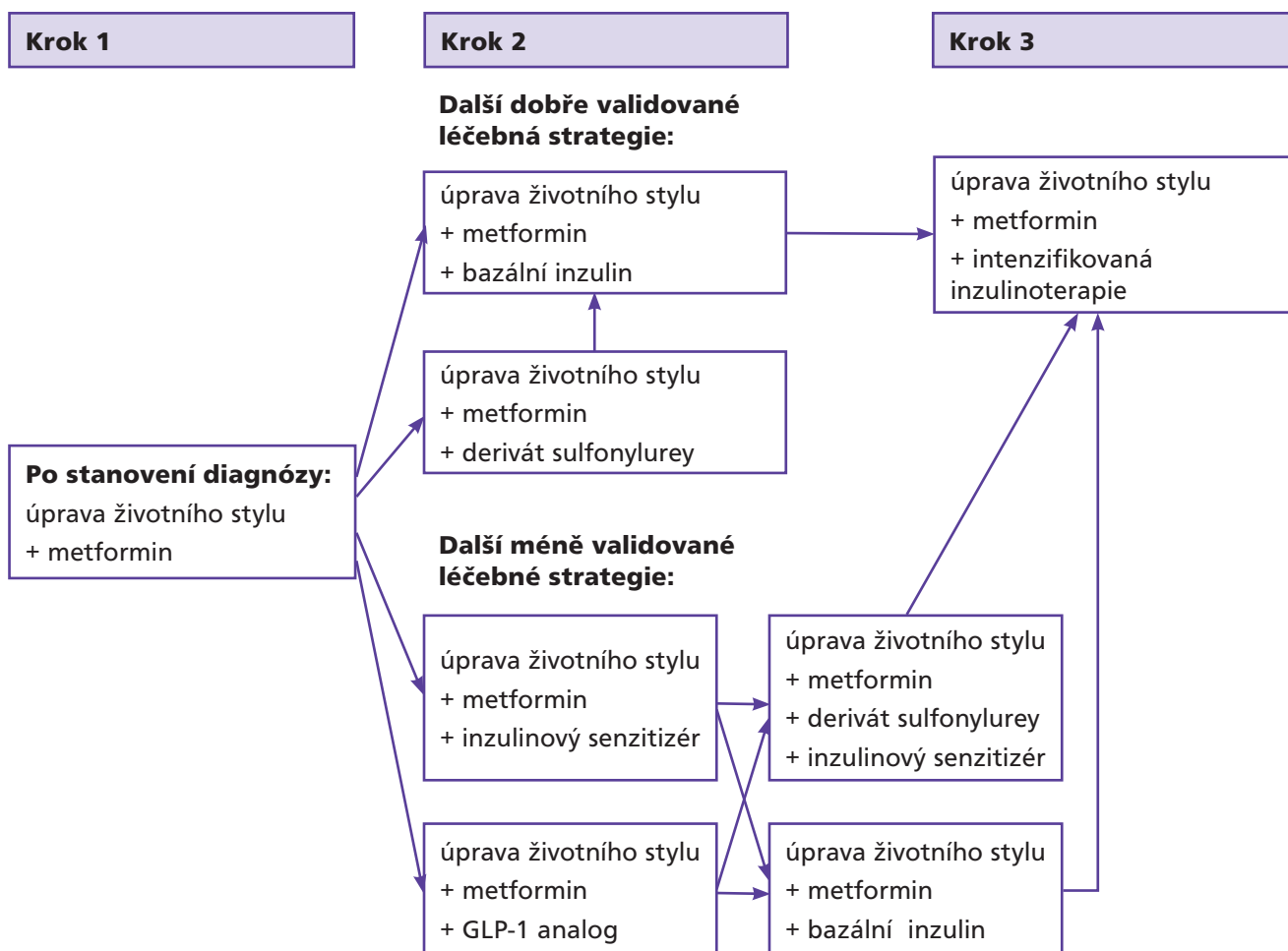
POSTUP PŘI LÉČBĚ DM 2. TYPU

Není-li dostatečně účinná obvyklá monoterapie metforminem ani následná kombinace metforminu s derivátem sulfonylurey nebo ji nelze realizovat pro nesnášenlivost metforminu, je třeba rozhodnout buď o kombinaci s inzulínem, nebo ověřit účinnost kombinační léčby s thiazolidindionem (glitazonem) či nověji s inkretinovým mimetikem (včetně inhibitoru DPP-IV). Volba inzulínového preparátu (humánní inzulín či analog, krátce či dlouze působící), jeho dávek i rozdělení v průběhu dne závisí na dosahovaných výsledcích ukazatelů kompenzace. O nasazení a vedení léčby inzulínem rozhoduje obvykle diabetolog nebo internista. Převod na léčbu inzulínem je nutný též v době řešení akutních situací (infekce, operace, úraz). Při dlouhodobé dekompenzaci DM 2. typu, kdy selhávají PAD, je třeba volit léčbu inzulínem či použít analoga inzulínu v kombinaci s PAD.

ALGORITMUS LÉČBY A DISPENZARIZACE DM 2.TYPU

(Konsenzus Americké a Evropské diabetologické společnosti 2008)

Nedojde-li během 3 měsíců k dosažení HbA_{1c} pod 5 %, přistoupíme k další alternativě léčby podle některé z šipek. Metformin vynecháme, není-li snášen nebo je-li kontraindikován.



CÍLE TERAPIE DIABETU

1. Normalizovat glykémii nebo ji aspoň co nejvíce přiblížit k normálním hodnotám
2. Zabránit rozvoji časných i pozdních komplikací
3. Souběžně léčit další přidružená onemocnění a eventuálně jim preventivně předcházet

UKAZATELE KVALITY LÉČBY DIABETU

Podle dosahovaných hodnot jednotlivých sledovaných parametrů je možno hodnotit úroveň kompenzace diabetika jako vynikající, přijatelnou nebo špatnou (neuspokojivou).

Glykémie v kapilární krvi	Vynikající	Přijatelné	Špatné
na lačno / před jídlem (mmol/l)	4–6,0	6,0–7,0	> 7,0
1–2 hodiny po jídle (mmol/l)	5–7,5	7,5–9,0	> 9,0
Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (%) [*] (podle IFCC, od 1. 1. 2004) (podle DCCT)	< 4,5 < 6,5	4,5–6,0 6,5–7,5	> 6,0 > 7,5

^{*} vedle DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) se uplatňuje doporučení IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) používané v ČR (viz též www.diab.cz).

Ukazatelem úspěšnosti kompenzace DM je jednak průměrná glykémie posuzovaná podle **glykovaného Hb (HbA_{1c})**, jednak i postprandiální glykémie.

V případě nedosažení cílových hodnot postprandiální glykémie a glyk. Hb při monoterapii či kombinační terapii PAD za 6 měsíců je vhodné pacienta konzultovat s diabetologem ohledně dalšího postupu.

DOPORUČENÍ PRO STUPEŇ KOMPENZACE

Na základě výsledků posledních studií (zejména studie ACCORD) doporučují experti rozlišovat pacienty s DM 2. typu podle výše rizika vyplývajícího z intenzivní léčby diabetu (sklon k hypoglykemiím a přítomnost dalších komplikací, zejména ICHS) a také podle potenciálního přínosu těsné kompenzace pro pacienta. Je proto vhodné přizpůsobit cíle léčby individuálnímu profilu nemocného. Diabetiky s nízkým rizikem je nutné vést k těsnější kompenzaci (HbA_{1c} do 4,5 %), kdežto diabetiky s vyšším rizikem mohou mít cílové hodnoty HbA_{1c} v pásmu mezi 5,3–6,0 % dle IFCC!

TERAPIE PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ U DM 2. TYPU

1. Léčba arteriální hypertenze: Dosažení cílových hodnot **TK < 130/80 mmHg** při použití monoterapie nebo mnohem častěji kombinace antihypertenziv s různým mechanismem účinku. Preference **ACEI a sartany, blokátoři Ca kanálů**, dále do kombinace centrálně působící antihypertenziva, dále betablokátoři a diuretika. Preference metabolicky pozitivních či neutrálních antihypertenziv, mezi něž řadíme zejména první tři uvedené skupiny AH.

2. Léčba dyslipidémie: Při převažující hypercholesterolemii použití **statinů**, při hypertriacylglycerolemii podávání **fibrátů**. K dosažení kompenzace dyslipidémie je však velmi často potřeba kombinační terapie statinů a fibrátů.

3. Léčba obezity: u diabetiků s BMI > 30,0 kg/m² mohou být indikovány: **sibutramin** nebo inhibitory lipázy (**orlistat**) ve spojení s režimovými opatřeními (dietou a fyzickou aktivitou) a další kombinovanou farmakoterapií.

4. Léčba i prevence diabetické nefropatie (inhibitory RAS [angiotenzin-konvertujícího enzymu], tj. **sartany** a **ACEI**), důsledná kontrola hypertenze.

NÁPLŇ DISPENZÁRNÍ PROHLÍDKY U DM 2. TYPU

Glykémie	každá kontrola
HbA _{1c}	1x za 3 měsíce do kompenzace DM, dále 1x za 6 měsíců
Krevní tlak	každá kontrola
Sérové lipidy	1x za 6 měsíců při léčbě, 1x za 2 roky při normálních hodnotách
Hmotnost či BMI	každá kontrola
Na, K, Cl, kreatinin, k. močová	1x ročně
TSH	při podezření na tyreopatii
Moč chem+ sed	1x za rok
Mikroalbuminurie/proteinurie	1x za rok (při pozitivitě ještě 2x opakovat)
Moč bakteriologicky	1x za 6 měsíců
Inspekce dolních končetin	každá kontrola
Oční vyšetření	1x za rok
* Interní vyšetření provádí dispenzarizující lékař	1x za rok
EKG	1x za rok
Orientační neurologické vyšetření	1x za rok

Interní vyšetření zaměřené na postižení velkých cév a známky ischemické choroby srdeční, dolních končetin a CNS (cílená anamnéza a objektivní vyšetření včetně poslechu krkavic, stehenních tepen a palpáce periferních tepen). Nález při interním vyšetření vede k indikaci dalších laboratorních vyšetření (krevní obraz, enzymy apod.).

POŠKOZENÍ CÍLOVÝCH ORGÁNŮ RESPEKTIVE SOP – SUBKLINICKÉ ORGÁNOVÉ POŠKOZENÍ A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Nález hraničních nebo mírně abnormálních hodnot vztahujících se k funkci ledvin (viz níže) má vést k intenzivnější léčbě diabetu a arteriální hypertenze tak, aby bylo dosaženo co nejlepších hodnot kompenzace.

- **Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu** (M 115–133, Ž 107–124 $\mu\text{mol/l}$)
- **Nízká glomerulární filtrace** ($< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $\leq 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$)
- **Mikroalbuminurie** (30–300 mg/24 h nebo poměr albumin/kreatinin M 2,5–25, Ž 3,0–30 g/mol kreat.)

CÍLOVÉ HODNOTY SÉROVÝCH LIPIDŮ PRO DIABETIKY

(Podle Společných doporučení devíti českých odborných společností pro prevenci ischemické choroby srdeční v dospělém věku, r. 2005-2008)

Lipidy	Cílové hodnoty u diabetiků
Celkový cholesterol	$< 4,5 \text{ mmol/l}$
LDL-cholesterol	$< 2,5 \text{ mmol/l}$
Triacylglyceroly	$< 2,0 \text{ mmol/l}$
HDL-cholesterol	$> 1,0 \text{ mmol/l}$

U pacientů s vysokým rizikem (diabetes + manifestní kardiovaskulární onemocnění) je žádoucí dosáhnout hodnot LDL-cholesterolu $< 2,0 \text{ mmol/l}$.

FARMAKOTERAPIE DIABETICKÉ DYSLIPIDÉMIE

Hypercholesterolémie (\uparrow LDL-cholesterol)	Inhibitory HGM CoA reduktázy (<u>statiny</u>) Fibráty třetí generace Sequestranty žlučových cest
Kombinovaná hyperlipidémie (\uparrow LDL + \uparrow VLDL)	Inhibitory HMG CoA reduktázy (<u>statiny</u>) (při přetrvávajících zvýšených triglyceridech <u>fibráty v kombinaci se statiny</u>) Acipimox
Izolovaná hypertriglyceridémie (\uparrow VLDL \pm chylomikrony)	Fibráty Acipimox Rybí oleje s ω-3 mastnými kyselinami
<i>LDL – lipoproteiny o nízké hustotě; VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě</i>	

Prognóza je závažná vždy v každém věku. Neexistuje lehký diabetes. Bez léčebné intervence nelze u diabetiků 2. typu zabránit rozvoji makrovaskulárních komplikací. U všech diabetiků zhoršuje prognózu postižení ledvin (albuminurie, snížená funkce, infekce, renální insuficience), které urychluje vývoj kardiovaskulárních příhod. Proliferativní retinopatie progresivně snižuje visus.

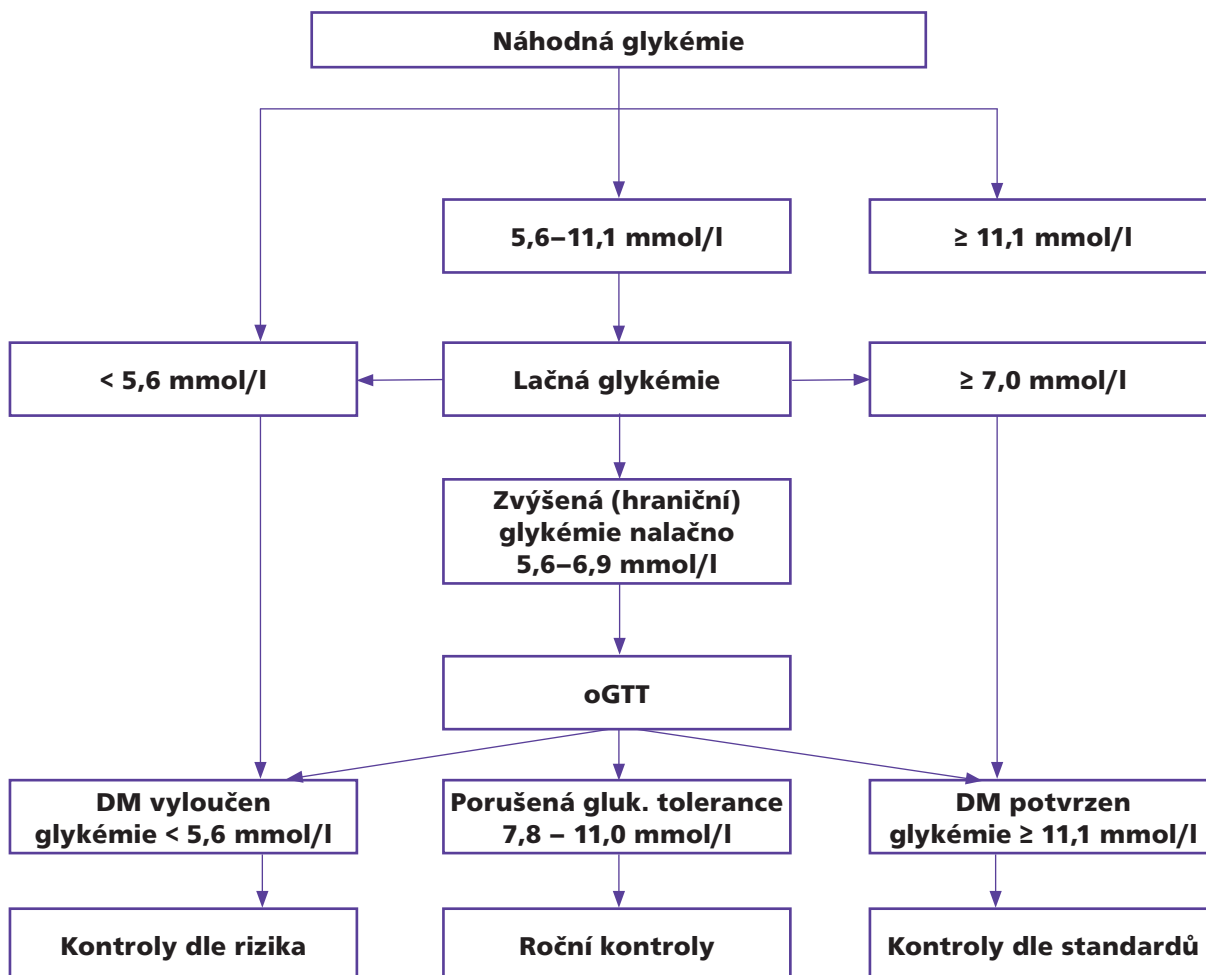
K PREVENTIVNÍM OPATŘENÍM PATŘÍ

vyšší fyzická aktivita, redukce hmotnosti alespoň o 5–10 % a udržení této hmotnosti, omezení příjmu živočišných tuků, omezení příjmu druhotně zpracovaného masa (uzeniny, paštiky, mleté maso, fastfood), určitý vliv má i omezení příjmu džusů. Vznik cukrovky nesouvisí s příjmem cukrů. Výskyt cukrovky 2. typu redukuje zvýšení příjmu rostlinných tuků, ořechů, vlákniny, kávy a ryb. Na snížení výskytu diabetu 2. typu se významnou měrou podílí farmakoterapie. Až o 30 % nižší je výskyt diabetu u hypertoniků léčených inhibitory ACE a o 10–25 % u hypertoniků léčených sartany a inhibitory ACE. U obézních nediabetiků či u pacientů s porušenou glykemií na lačno nebo s porušenou glukózovou tolerancí byly provedeny i preventivní lékové studie s podáním metforminu, akarbozy, orlistatu rosiglitazonu a pioglitazonu. Všechny tyto látky výskyt diabetu 2. typu výrazně snížily. Diabetes 2. typu je onemocnění, jemuž lze předcházet; pozornost je třeba věnovat těm, kteří mají diabetes v rodinné anamnéze a jsou obézní. **Největších úspěchů v prevenci diabetu bylo dosaženo u obézních pomocí bariatrických chirurgických výkonů, kdy riziko diabetu klesá až 40× a u diabetiků 2. typu může diabetes vymizet až v 90 % případů.**

KVALIFIKAČNÍ PŘEDPOKLADY

Péči o nekomplikované diabetiky 2. typu zajišťuje PL pro dospělé, internista nebo diabetolog s požadovaným vybavením ordinace a se zajištěnou návazností vyšetření laboratorních biochemických parametrů krve a moče v akreditované laboratoři. PL má mít zajištěnu návaznost na diabetologickou ordinaci. Péči o všechny diabetiky 1. typu a komplikované diabetiky 2. typu má provádět diabetolog. Spolupráce s neurologickou, oční, kardiologickou a angiochirurgickou ambulancí by měla být samozřejmostí.

ALGORITMUS DIAGNOSTIKY DIABETU 2. TYPU



LITERATURA

1. Doporučené postupy SVL ČLS JEP: Karen, Kvapil; DM 2005.
2. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. Výbor ČDS ČLS JEP. DMEV, 2007, 10, 191–198.
3. Standardy České diabetologické společnosti: www.diab.cz
4. Doporučené postupy SVL ČLS JEP: Karen, Widimský; Arteriální hypertenze, 2008.
5. Doporučené postupy SVL ČLS JEP: Herber, Býma, Karen; Dyslipidémie, Prevence KVO 2004.
6. Doporučené postupy SVL ČLS JEP: Karen, Souček, Metabolický syndrom – diagnostika a léčba 2007.
7. www.svl.cz
8. Rybka a spol.: Ambulantní péče o diabetika, 2000.
9. European Diabetes Policy Group: Guidelines for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. IDF European region. Germany: Walter Wirtz Druck Verlag, August 1999.
10. Svačina, Š.: Prevence diabetu a jeho komplikací, Triton, Praha 2008, s. 152.
11. Škrha, J.: Farmakoterapie diabetes mellitus. In: Marek, J. a spol.: Farmakoterapie nemocí vnitřních, Grada, Praha, 3. vydání, 2005, s. 413–425. (4. vydání, 2009 v tisku).
12. Svačina, Š. a spol.: Klinická dietologie. Grada Publishing, Praha 2008, 381 s.
13. Kvapil, Adamčíková, Anděl, Olšovský, Pelikánová, Račická, Rušavý: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa... Konsenzus k léčbě inzulinovými analogy.
14. Perušičová, J.: Perorální antidiabetika. In: Perušičová, J. a spol.: Trendy soudobé diabetologie, sv. 1, Galén, Praha 1998.
15. Perušičová, J.: Desatera léčby perorálními antidiabetiky, Triton, Praha 2004.
16. Bartoš, V., Pelikánová, T. a spol.: Praktická diabetologie, 3. vyd., Maxdorf Jesenius, s. r. o., Praha 2003.
17. Olšovský, J., Žáčková, V.: Diabetologie. In: Zicha, J. a spol.: Rukověť základů praktické interny, MU v Brně, 2001, s. 188–196.
18. Keen, H.: Therapeutic Objectives and Their Practical Achievement in Type 2 Diabetes. In: Journal of Diabetes and Its Complications (2000), 14: 180–184.
19. Morris, A.D.: The reality of Type 2 Diabetes Treatment Today. In: International Journal of Clinical Practice (2001), suppl 121, 32–35.
20. Pickup, J. C., Williams, G.: Textbook of Diabetes, Management of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus, Second Edition, Blackwell Science Ltd., 1998, 5 8: chapter 37, 38.
21. Sinagra, D., Effects of Insulin-oral Hypoglycemic Agents Combined Therapy in Outpatients with Type 2 Diabetes. In: European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 1998, 2(5–6): 175–179.
22. Alberti, K. G. M. M.: Treating Type 2 Diabetes – Today's Targets, Tomorrow's Goals. Abstract Book 36th Congress EASD, Jerusalem September 2000, s. 6–7.
23. Consensus Statement for the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Central, Eastern and Southern European region, November 1999 – January 2000, Budapest.
24. Nathan, D. M., Buse J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B.: Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. In: Diab Care, 31, Dec 2008.

Tisk podpořen společností



TEVA PHARMACEUTICALS CR, s.r.o.

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-30-5

ISBN 978-80-86998-30-5



© 2009 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP