

*Diabetes mellitus –
klasifikace,
symptomatologie,
diagnostika, terapie*

**MUDr. Petra Konečná, Ph.D.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno**

Definice diabetes mellitus

- Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných chronickou hyperglykémií, která vznikla důsledkem defektu v sekreci inzulínu, v působení inzulínu, nebo kombinací obou
- Abnormality v metabolismu cukrů, tuků a proteinů, které jsou u diabetu přítomny, vznikají následkem nedostatečného působení inzulínu na cílové tkáně

Klasifikace DM a poruch glukózové homeostázy

- **I. DM 1. typu**
 - A) autoimunní
 - B) idiopatický
- **II. DM 2. typu**
- **III. Jiné specifické typy**
 - A) Genetické defekty funkce beta buňky
 - B) Genetické defekty v působení inzulinu
 - C) Onemocnění exokrinního pankreatu
 - D) Endokrinopatie
 - E) Diabetes indukovaný léky
 - F) Infekce
 - G) Vzácné formy imunitně mediovaného diabetu
 - H) Genetické syndromy s možným diabetem
- **IV. Gestační diabetes**

Klasifikace DM a poruch homeostázy

DIABETES MELLITUS

■ I. DM 1. typu

Destrukce beta buněk obvykle vedoucí k absolutnímu nedostatku inzulínu

A) autoimunní – vzniká na podkladě autoimunitní reakce, která probíhá u geneticky predisponovaných osob a jejímž spouštěcím mechanismem je pravděpodobně virová infekce či styk s jiným exogenním nebo endogenním agens. Genetickou náchylnost k diabetu určuje interakce rizikových, protektivních a neutrálních genů z HLA a non-HLA systémů. Charakteristická přítomnost protilátek proti řadě autoantigenů. Ke klinické manifestaci nutná destrukce více než 70 % tkáně produkující inzulín. Výskyt v kterémkoli věku, průběh často akutní, s rozvojem DKA zejména v dětství a dospívání.

Klasifikace DM a poruch homeostázy

■ I. DM 1. typu

B) idiopatický – etiologie není známa, pacienti závislí na exogenním inzulínu, mají sklon ke ketoacidóze, nejsou prokazatelné známky autoimunity ani vazba na HLA.

Epidemiologie diabetu I. typu

- Ve většině západních zemí tvoří DM 1. typu více než 90 % případů diabetu v dětství a adolescenci
- Přibližně 96 000 dětí za rok pod 15 let celosvětově onemocní DM 1. typu
- Významné rozdíly v incidenci mezi jednotlivými zeměmi a rovněž rozdíly mezi populační
- Země s vysokou incidencí – severní Evropa (Finsko 63/100000 , Švédsko, Norsko), severní Amerika Kanada, USA)
- Incidence asijských zemí velmi nízká např. Japonsko 2/100000
- ČENDA 2018 přes 3253 dětí s DM, 341 nových záchytů

Epidemiologie diabetu I. typu

- V zemích s vyšší incidencí je:
- diabetes je velmi vzácný u dětí mladších 1 rok
- incidence vzrůstá s věkem
- vzestup u dětí ve věku 2- 4 let
- trvalý peak u dětí ve 10-14 věku let
- sezonní výskyt podzim, zima
- nejsou jasné známky dědičnosti, ačkoli může být několik postižených v rodině

Epidemiologie diabetu I. typu

- Riziko vzniku diabetu pro příbuzné, pokud je diabetik v rodině je následující :
- riziko pro dítě jestliže otec má DM 1.typu 7 %
- riziko pro dítě jestliže matka má DM 1. typu 2 %
- riziko pro identické dvojče dítěte s DM 1. typu 35%
- riziko pro sourozence dítěte s DM 1.typu 5%
- riziko pro běžnou populaci 1-2 ‰
- 85% případů sporadicky

Etiologie

- **Imunologicky zprostředkovaná choroba**
- Primární - buněčná imunita
- Primární - buněčná autoimunita - T-lymfocyty zprostředkovaný proces
- **Primární autoantigen není znám**
- **Sekundárně se vyvíjejí specifické protilátky**
- ▶ Přítomnost protilátek
 - proti dekarboxyláze kyseliny glutámové (izoforma GAD65),
 - proti inzulinu a proinzulinu (IAA),
 - proti buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA)
 - proti izoformám tyrozin fosfatázy (IA 2 a IA 2 α)
 - pl. anti ZnT8 – proti zink. transportéru – společně s IAA u menších dětí
- **Predikce rizika vzniku DM 1. typu během 5 let**

• Genetické vyšetření

DM1 geny - Polymorfismy HLA molekul II. třídy
(lokusy HLA-DQ a HLA-DR)

pozitivní asociace - alely DQB1*0302, DQB1*0201 a DQA1*03

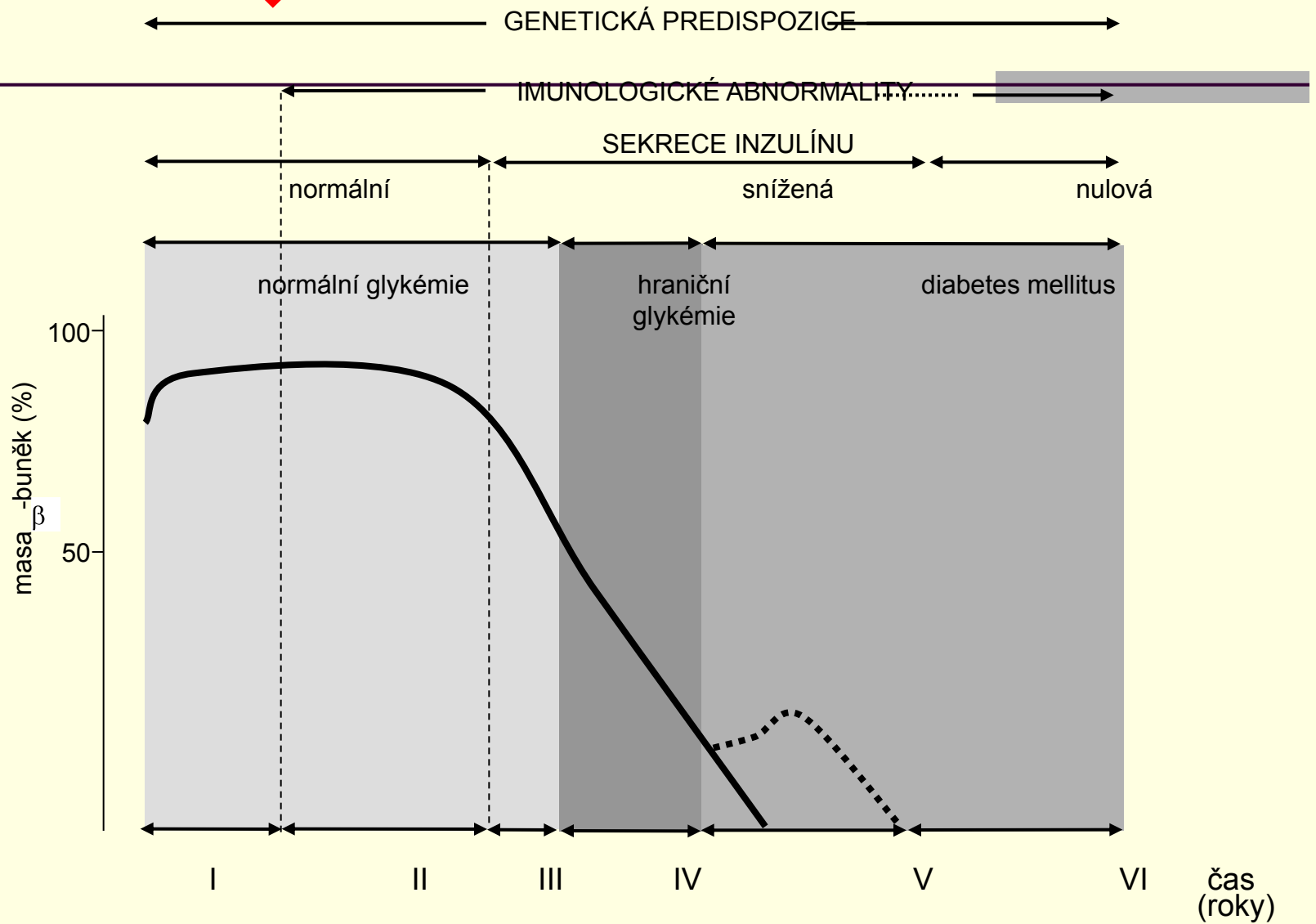
negativní asociace - alely DQB1*0602, DQB1*0301, DQB1*0603,
DQB1*0503 a DQA1*01, DQA1*02.

Z genotypů, které jsou v české populaci signifikantně asociovány s DM 1. typu, přináší nejvyšší riziko DQB1*0201/0302.

- Hladina C peptidu není v době manifestace pro klasifikaci přínosná

DM 1.typu

Spouštěcí mechanismus
↓



Klasifikace DM a poruch

■ **Diabetes mellitus 2. typu**

- je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se v počátku onemocnění relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícím se hyperglykemií.
- vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný.
- nezbytným předpokladem vzniku diabetu 2. typu je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí.
- hyperglykémie je jedním z projevů metabolického syndromu.

Klasifikace DM a poruch

■ II. DM 2. typu

- nemocní s diabetem 2. typu mají současně další abnormity (dyslipidémii, arteriální hypertenzi, centrální obezitu, endoteliální dysfunkci, vyšší pohotovost k tvorbě trombů), které zvyšují jejich kardiovaskulární riziko.

- manifestace – dospělost obvykle po 40. roku věku, v současné době vzrůstá počet pacientů v mladším věku a v dětství.

Typický je pozvolný začátek, často náhodný záchyt, není sklon ke ketoacidóze.

DM 2. typu je jedním z projevů metabolického syndromu, pacienti mají často další abnormality, které zvyšují kardiovaskulární riziko.

- V dospělosti: hlavní forma diabetu u dětí: dříve neznámá, ale začíná se vyskytovat ve vyspělých zemích spolu s nárůstem dětské obezity častěji než DM 1. typu se vyskytuje např. – v Japonsku nebo u některých etnických skupin (Native Americans, Canadians, African Americans, South Asian Indians, Pacific Islanders a Australian Aborigines)
- 80-90% jsou v době diagnózy obézní
- Většina dětí nebo dospívajících je v době dg. asymptomatická
- Mohou vyvinout DKA při některých mimořádných stavech - stres, nemoc... !
- Vysoké riziko chronických komplikací, které jsou akcelerovány

Klasifikace DM a poruch homeostázy

■ **III. Jiné specifické typy**

A) Genetické defekty funkce beta buňky

MODY (AD typ dědičnosti, manifestace do 25 let, 5 let bez inzulínu, kromě MODY 2 vysoké riziko vaskulárních komplikací), novorozenecký diabetes permanentní nebo tranzientní, MIDD, další

B) Genetické defekty v působení inzulínu

Inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, syndrom Rabsonův-Mendenhallův, lipoatrofický diabetes a další

C) Onemocnění exokrinního pankreatu

Pankreatitida, trauma, tumor, CF, hemochromatoza, fibrokalkulózní pankreatopatie a další

Klasifikace DM a poruch homeostázy

■ III. Jiné specifické typy

D) Endokrinopatie

Akromegalie, cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom, hypertyreóza, somatostatinom a další

E) Diabetes indukovaný léky

Pentamidin, glukokortikoidy, hormony št. žlázy, diazoxid, beta adrenergní agonisté, thiazidy, alfa interferon a další

F) Infekce

CMV, coxsackie, rubeola a další

G) Vzácné formy imunitně mediovaného diabetu

Stiff man sy, APS typ Ia II a další

H) Genetické syndromy s možným diabetem

Down syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, Porfyrie, Prader Willi syndrom a další

Klasifikace DM a poruch homeostázy

- **IV. Gestační diabetes**

Klasifikace DM a poruch homeostázy

- **Poruchy glukózové homeostázy**
- **I. Zvýšená glykemie na lačno** – 5,6-6,9 mmol/l ve venozní plasmě
- **II. Porušená glukózová tolerance** - definovaná glykemií ve 120. min o GTT 7,8-11 mmol/l

Klinický obraz diabetického syndromu

Klasické příznaky

- Žízeň
- Polydipsie
- Polyurie, noční močení
- Hubnutí
- Únava, malátnost
- Přechodné poruchy zrakové ostrosti
- **Acetonový zápach dechu**
- **Akutní komplikace - hyperglykémie s DKA, hyperosmolární hyperglykemický stav**

Klinický obraz diabetického syndromu

Další projevy

■ Mikrovaskulární komplikace

- Diabetická retinopatie
- Diabetická nefropatie
- Diabetická neuropatie

■ Makrovaskulární komplikace

- Ateroskleróza s projevy ICHS, ICHDK, CMP
- **Příznaky:** např. stenokardie, klaudikace, poškození zraku, noční bolesti a parestezie DK, poruchy potence, poruchy GIT - poruchy vyprazdňování žaludku, průjmy, syndrom diabetické nohy

DIAGNOSTIKA dle ADA

Kategorie glukoregulačních poruch

NORMA

DIABETES MELLITUS

PREDIABETES (PG HOMEOSTÁZY)

- Hraniční glykémie na lačno
- Porucha glukózové tolerance

(žilní plazma)	norma	DM	porucha GH
Glykémie nalačno	< 5,6	≥ 7,0	5,6 - 6,9
Glykémie náhodná	< 7,8	≥ 11,1	7,8 - 11,0
Glykémie 120' OGTT	< 7,8	≥ 11,1	7,8 - 11,0
HbA1C	≥ 48 mmol/mol		

Příprava k oGTT:

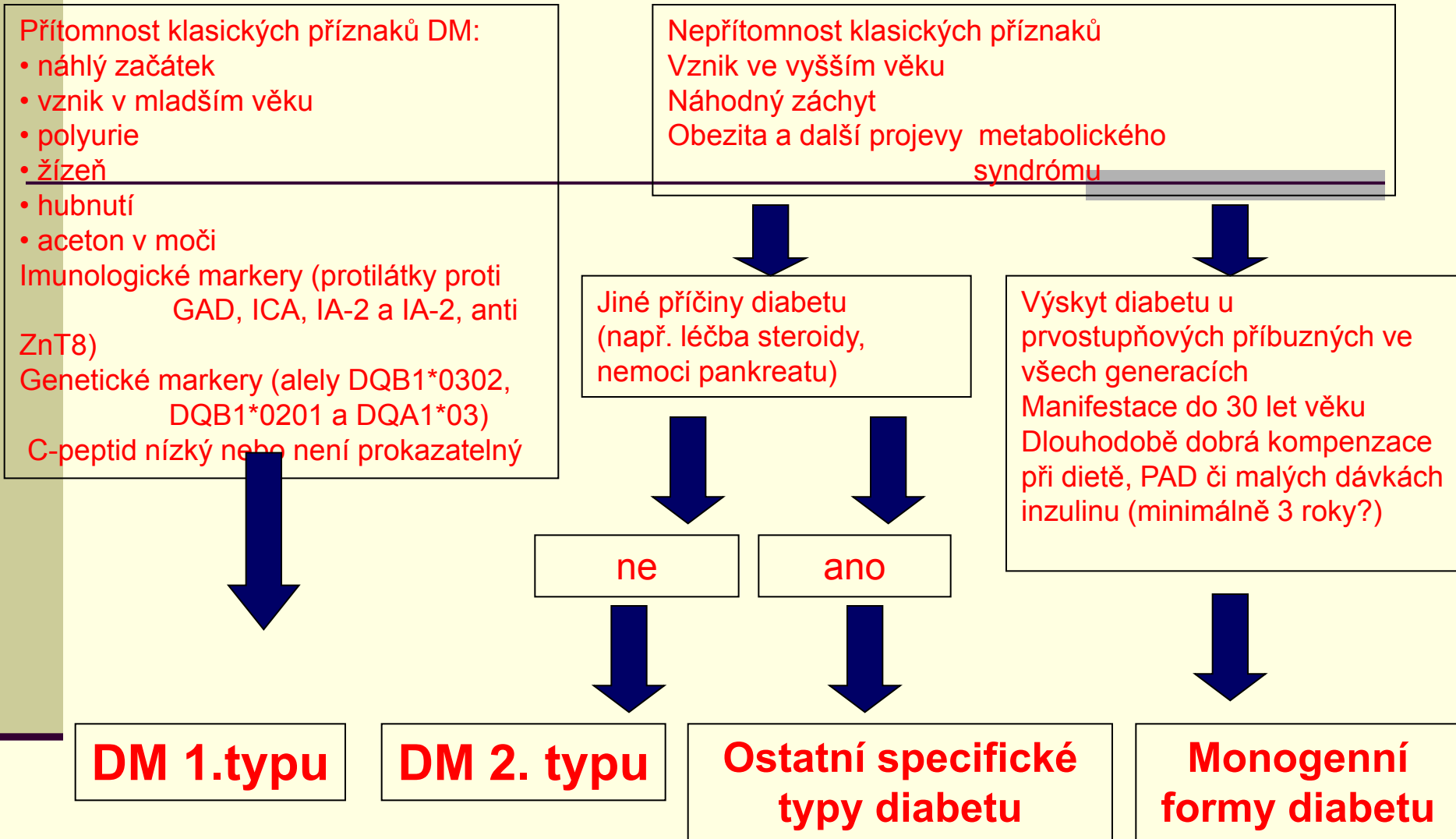
- Strava má být nejméně po dobu 3 dnů před oGTT standardizována (navyklá strava s obsahem 150–250 g sacharidů).
- Nemá být dodržována redukční dieta, má být navyklá fyzická zátěž.
- Hladovění v předvečer testu má u dětí trvat 8 hodin . Je-li to možné, pacient vynechá ranní léky.
- Dávka 75 g glukózy ve 250-300 ml vody během 5-10 min., u dětí dávka 1,75 g/kg hmotnosti (max. 75g)
- Test se provádí ráno mezi 7 a 9 hodinou ranní.
- Pacient dodržuje tělesný a duševní klid, během testu sedí, nekouří, nechodí, nejí a nepije.

Kontraindikace oGTT

- glykémie nalačno (z plasmy žilní krve) ≥ 7.0 mmol/l + příznaky diabetu
- stresové stavy a období 6 týdnů po nich (infekce, cévní mozkové příhody, akutní infarkty, vážnější operace, vážné úrazy, rozsáhlé popáleniny, delší hladovění)
- krátká doba po přerušení léčby diabetogenními farmaky (glukokortikoidy, diuretika, β -blokátory, salicyláty, perorální kontraceptiva, tyreoidální hormony, psychofarmaka, izoniazid)
- horečnaté stavy, nevhodný je oGTT u chorob zažívacího traktu (průjmy, stavy po resekcích žaludku a střev, poruchy resorbce a pasáže)

Intravenózní glukózový toleranční test (ivGTT)

- nepatří mezi rutinní vyšetření
- užitečný při podezření na premanifestní fázi T1DM, při které prokážeme nízkou **první fázi inzulínové sekrece (FPIR)**
- pro T2DM je naopak typická **hyperinzulinémie** nalačno i po stimulaci, pokud nedošlo ke druhotnému vyčerpání funkční rezervy beta-buněk



Postup při klasifikaci diabetu

Diabetická ketoacidóza

- je stav, který vzniká následkem absolutního nebo relativního nedostatku cirkulujícího inzulínu a kombinací vlivu zvýšené hladiny kontraregulačních hormonů: katecholaminů, glukagonu, kortizolu a růstového hormonu

-
- **Výskyt:** zejména DM 1. typu –
 - A) absolutní nedostatek inzulínu - nově diagnostikovaný DM, DM léčený – nedodržování režimu – IIT, CSII
 - B) relativní nedostatek inzulínu – stres - infekce, operace, úraz, onemocnění GIT s průjmy nebo zvracením

Patogeneza DKA

Wolfsdorf et al.

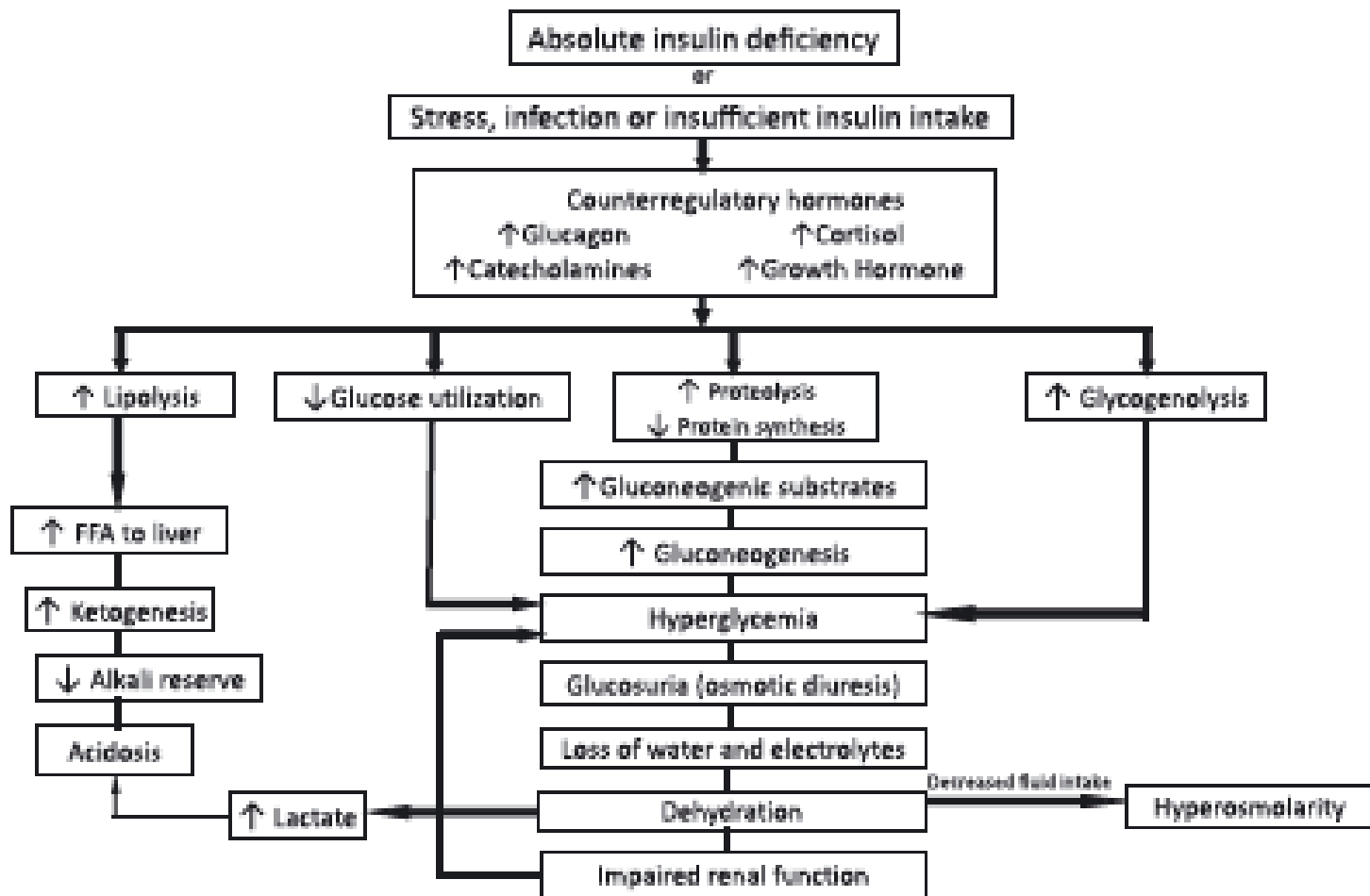


Fig. 1. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. Reprinted with permission from Wolfsdorf et al. (232).

-
- Frekvence rozvoje DKA kolísá regionálně s incidencí DM 1. typu
 - V Evropě a Severní Americe u nově dg. pacientů kolísá v rozmezí 15-70 %
 - Častější u dětí pod 2 roky

 - U pacientů léčených je riziko vzniku 1-10% na pacienta/ rok
 - Rizik. faktory: špatná metabolická kontrola, předchozí DKA in anam., pubertální dívky, léčba CSII, gastroenteritidy se zvracením, psychiatrické choroby a další

Diabetická ketoacidóza

■ **Biochemická kritéria:**

- Glykémie nad 11 mmol/l
- Venózní pH <7,3 nebo bikarbonát < 15 mmol/l
- Ketonémie a ketonurie

■ **Závažnost DKA dle stupně acidózy**

- Mírná (venozní pH <7,3 nebo bikarbonát < 15 mmol/l)
- Střední (venozní pH <7,2 nebo bikarbonát < 10 mmol/l)
- Těžká (venozní pH <7,1 nebo bikarbonát <5 mmol/l)

• Diabetická ketoacidóza

■ Klinické příznaky:

- Rozvoj hodiny až dny /rychlejší u pacientů na CSII – chybí podkožní depo hlavně dlouhodobého inzulínu/
- Žízeň, slabost, nechutenství, nauzea, někdy zvracení, bolesti břicha – imitace NPB
- Kussmaulovo dýchání, acetonový zápach dechu
- Tachykardie
- Tachypnoe
- Dehydratace (suchost sliznic, snížení kožního turgoru, acetonový zápach dechu)
- Porucha vědomí

Monitorování DKA

- **1. Klinické parametry**
- **Vitální funkce á 1 hod**
 - Srdeční frekvence
 - Dechová frekvence
 - Krevní tlak
 - Saturace kyslíku
 - Bilance tekutin
 - Změny neurologického stavu a vědomí
- **2. Doplnující vyšetření**
 - EKG
 - Močový katetr

Monitorování DKA

■ 3. Laboratorní vyšetření

- Glykémie á 1 hodinu
- Acidobazická rovnováha dle závažnosti á 2-4 hod
 - Anion gap- určuje stupeň tkáňové hypoxie, ukazuje na stupeň dehydratace
 - Anion gap = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$
 - Norma 12-20 mmol/l
 - U DKA 20-30 mmol/l
 - hodnoty > 35 mmol/l - laktátová acidóza
- Ionty, urea, kreatinin, fosfát, osmolalita á 2-4 hod
- β hydroxybutyrát z krve (≥ 3 mmol/l)
- Ketolátky v moči
- KO

Léčba DKA

■ Cíle léčby

- Korekce dehydratace a iontové dysbalance
- Potlačení ketogeneze a acidózy (inzulin)
- Prevence komplikací léčby, hlavně edému mozku

Léčba DKA

- 1. Zjištění stupně dehydratace
 - Dehydratace 5% a acidóza
 - Prolongovaný kapilární návrat
 - Abnormální kožní turgor
 - Abnormální frekvence dýchání
 - Dehydratace 10% a acidóza
 - Výše uvedená kritéria
 - Slabý puls
 - Chladné končetiny
 - Hypotenze
 - Oligurie
- 2. Zjištění stupně poruchy vědomí
 - Glasgow coma score
- 3. Hmotnost

Table 1. Losses of fluids and electrolytes in diabetic ketoacidosis and maintenance requirements in normal children

	Average (range) losses per kg		24-h maintenance requirements
Water	70 mL (30–100)	≤ 10 kg* 11–20 kg >20 kg	100 mL/kg/24 h 1000 mL + 50 mL/kg/24 h for each kg from 11–20 1500 mL + 20 mL/kg/24 h for each kg >20
Sodium	6 mmol (5–13)		2–4 mmol†
Potassium	5 mmol (3–6)		2–3 mmol
Chloride	4 mmol (3–9)		2–3 mmol
Phosphate	(0.5–2.5) mmol		1–2 mmol

Data are from measurements in only a few children and adolescents (8–12). In any individual patient, actual losses may be less or greater than the ranges shown in Table 1.

Three methods for determining maintenance water requirements in children are commonly used: *the Holliday-Segar formula (13) (shown in Table 1), a simplified Holliday-Segar formula (Simplified method based on Holliday-Segar: <10 kg 4 mL/kg/h; 11–20 kg 40 + 2 mL/kg/h for each kg between 11 and 20; >20 kg 60 + 1 mL/kg/h for each kg >20), and a formula based on body surface area for children more than 10 kg (1500 mL/m²/24 h) (14).

†Maintenance electrolyte requirements in children are per 100 mL of maintenance IV fluid (14, 15).

Table 2. An alternative example of fluid volumes for the subsequent phase of rehydration

Body weight, kg	Maintenance mL/24 h	DKA: give maintenance + 5% of body weight/24 h	
		mL/24 h	mL/h
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224

DKA, diabetic ketoacidosis.

After initial resuscitation, and assuming 10% dehydration, the total amount of fluid should be given over 48 h. Table 2 shows volumes for maintenance and rehydration per 24 h and per hour. Fluids given orally (when patient has improved) should be subtracted from the amount in the table. Table 2 is based on maintenance volumes according to Darrow (16). For body weights >32 kg, the volumes have been adjusted so as not to exceed twice the maintenance rate of fluid administration. Example: A 6-yr-old boy weighing 20 kg will receive 10 mL/kg (or 200 mL) in the first 1-2 h and thereafter 93 mL/h or a total volume of 2230 mL/24 h for 48 h.

Léčba DKA

- **Hrazení tekutin u DKA**
- **Závažná DKA**
 - Volumexpanze u selhávající cirkulace
 - Bolus 10-20 ml/kg na 1-2 hodiny ev. opakovat
 - Použití krystaloidů
 - Následná náhrada tekutin dle vypočítaného deficitu má být hrazena během 48 hodin

Léčba DKA

■ **Dodávka kalia**

- Nedostatek celk. těles. draslíku v průměru 3-6 mmol/kg/24 hod
- Od počátku léčby při hypokalémii
- Hyperkalemie – dodávka po obnovení diurezy, podat při poklesu K k horní hranici normy
- Pokud není známa hodnota kalia , tak až po úvodní rehydrataci
- Provést EKG při nejistotě
- Maximální dávka i.v. 0,5 mmol/kg/h

Léčba DKA

■ Inzulínová terapie

- Podávání inzulínu po zvládnutí šoku či po podání počátečního bolusu tekutin – podání fyziologického roztoku
- Dávka závisí na citlivosti pacienta, doporučené rozmezí u DKA 0,05-0,1 IU/kg/hodinu
- Pokles glykémie o 2-5 mmol/hod
- Glykemie 14-17 mmol/ přidat roztok 5-10% glukózy s ionty
- Riziko edému mozku při poklesu glykémie více než 5 mmol/hod

Léčba DKA

■ Acidóza

- Reverzibilní dodáním tekutin a inzulínu

- **Indikace podávání bikarbonátu**

- Život ohrožující hyperkalémie
- pH pod 6,9?
- Max. dávka 1-2 mmol/kg v hodinové kapací infuzi

Komplikace DKA

■ Edém mozku

- edém mozku (disekvilibrace mezi rychlým poklesem osmolarity plasmy a přetrvávající vyšší osmolaritou mozku)
- **Zvýšené riziko**
 1. U malých dětí
 2. Nový záchyt diabetu
 3. Dlouhé trvání symptomů

Další rizik. faktory - hypokapnie při acidoze, zvýšená hladina urey, léčba bikarbonátem, prolongovaná hyponatrémie, velký objem tekutin během prvních 4 hodin léčby, podání inzulínu v první hodině terapie
Rozvoj za 4-12 hod po zahájení léčby nejčastěji

■ Diagnostická kritéria

- Abnormální motorická či verbální odpověď na bolest
- Dekortikační nebo decerebrační postavení
- Obrny mozkových nervů
- Abnormální dýchání

Velká kritéria

- Alterace vědomí
- Zpomalení SF
- Věku neodpovídající inkontinence

Malá kritéria

- Zvracení
- Bolesti hlavy
- Apatie
- Diastolický tlak větší 90 mmHg
- Věk pod 5 let

Komplikace DKA

■ Terapie edému mozku

- Redukce rychlosti kapací infuze na 1/3
- Manitol 0,5-1 g/kg/dávku během 10-15 min, ev. opakovat pokud není iniciální odpověď
- Hypertonický roztok (3%) 2,5-5 ml/kg během 10-15 min (USA)
- Zvýšená poloha hlavy
- Intubace

Immediate assessment

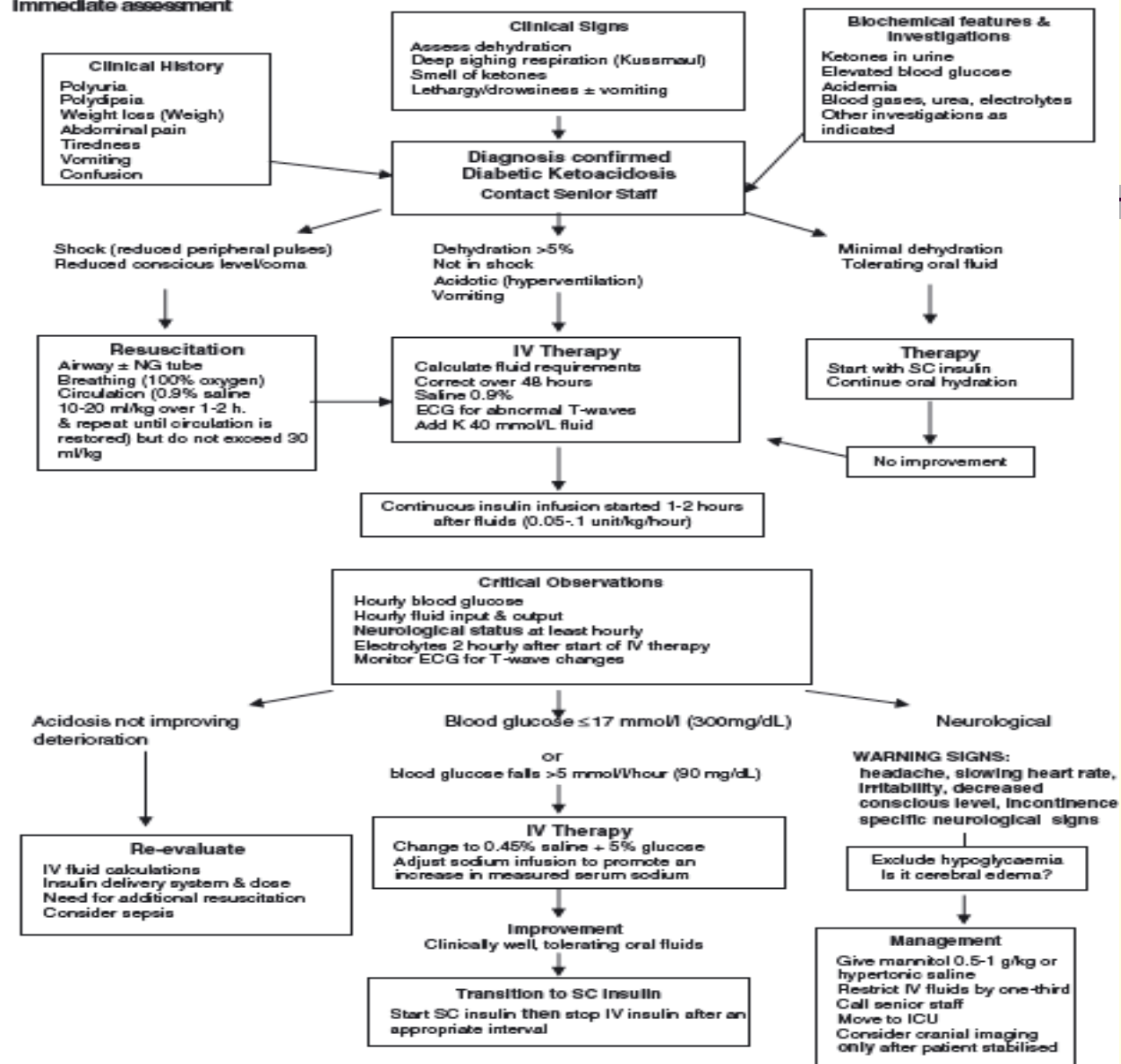


Fig. 2. Algorithm for the management of diabetic ketoacidosis. Adapted from Dunger et al. (233). NG, nasogastric; SC, subcutaneous.

Hyperglykemický hyperosmolární stav

- Glykémie $>33,3$ mmol/l
- Arteriální pH $>7,3$
- Bikarbonát >15 mmol/l
- Malá ketonurie, malá nebo žádná ketonémie
- Osmolarita séra > 320 mosm/kg
- Přítomna porucha vědomí (stupor nebo koma)

Hyperglykemický hyperosmolární stav

■ Cílem léčby je

- iniciální expanze intra a extravaskulárního objemu dodávkou tekutin
- normální renální perfuze
- pozvolné snížení koncentrace Na a osmolarity

Léčba HHS

■ Dodávka tekutin

Deficit tekutiny tvoří zpravidla 12-15% tělesné hmotnosti

Iniciální bolus ≥ 2 ml/ kg isotonického roztoku (0,9% NaCl) ev. opakovat

Poté 0,45-0,75% NaCl během 24-48 hodin

Cíl – pozvolný pokles koncentrace Na a osmolarity (pokles Na 0,5 mmol/l/h)

Doporučený pokles glykemie 4-5 mmol/l/h, pokles více než 5 mmol/l/h – přidat 2,5 % nebo 5% roztok glukózy

Léčba HHS

■ Léčba inzulinem

- Dávka 0,025 -0,05 IU/kg/h
- Pokles hladiny glukózy o 3-4 mmol/l/h

■ Elektrolyty

- U HHS větší deficit draslíku, fosforu a magnesia

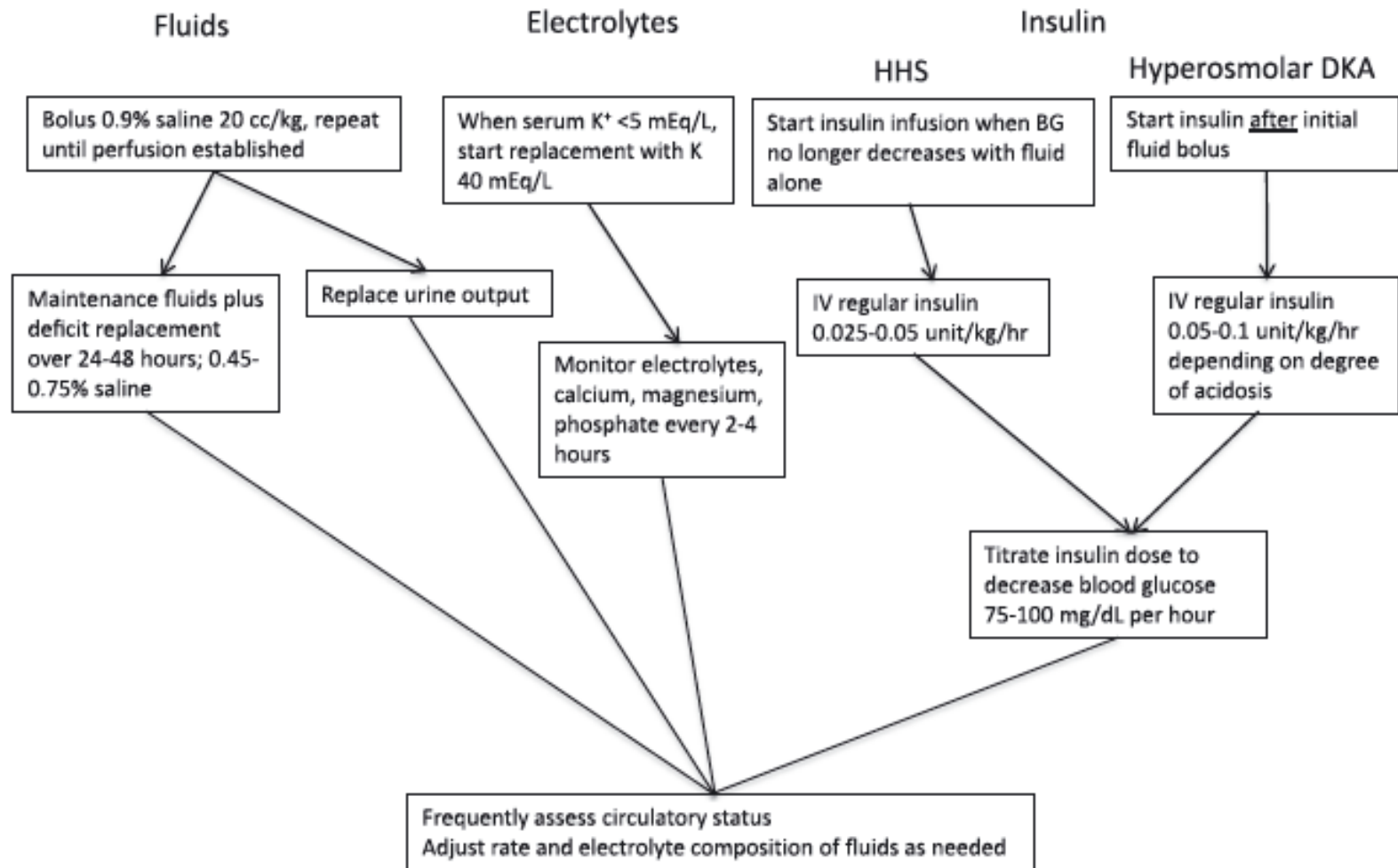


Fig. 3. Treatment of hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). Adapted from Zeitler et al. (32).

Cíle léčby diabetu

Vždy individuální cíle léčby a léčebný plán

- Umožnit nemocnému plnohodnotný život blížící se co nejvíce normálu kvalitou i kvantitou
- dosáhnout optimální metabolické kompenzace (absence subjektivních potíží, prevence akutních komplikací)
- prevence cévních komplikací

Cíle léčby

- „volná,, kompenzace nemocní s limitujícími chorobami

- těsná kompenzace
 - u dětských DM 1 ev. s počínajícími komplikacemi
 - těhotných diabetiček
 - bolestivé formy neuropatie a diabetické nohy

Kritéria kompenzace diabetu u dětí dle ČDS

	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Gly na lačno mmol/l	5-8	8-9	>9
Gly po jídle Mmol/l	5-10	10-14	>14
Gly před spaním	6,7-10	4,4-6,6 n. 10-11	<4,4nebo>11
Gly v noci	4,5-9	4-4,4n.9-11	<4 nebo >11
HbA1C (mmol/mol)	<59	59-75	>75

Prostředky užívané v léčbě diabetu

- Edukace
- Dieta
- Fyzická aktivita
- Inzulín
- Další farmaka a doporučení
 - Antihypertenzíva, hypolipidemika, antiobezitika, antiagregancia, zákaz kouření, psychoterapie

Edukace

- **Základní edukace**
- Provádí lékař, edukační sestra, nutriční terapeut při novém záchytu DM nebo pokud pacient dosud nebyl edukován
- Provádí se hospitalizace či ambulantně, většinou individuální
- Cílem poskytnout minimální znalosti a dovednosti, vysvětlení cílů léčby diabetu (kompenzace, úprava hmotnosti), akutní komplikace, technika selfmonitorinku, aplikací inzulínu, zásady diabetické diety

Edukace

- **Komplexní – často skupinová**
- **Tematické okruhy:**
 - Samostatná kontrola DM, hodnocení kompenzace, pomůcky pro kontrolu
 - Inzulinová léčba – působení, druhy, taktika léčby, pomůcky
 - Akutní komplikace – příčiny, příznaky, léčba
 - Dietní léčba – zásady diety
 - Úpravy léčebného režimu dle glykemie, diety, fyzické aktivity nebo zvláštních situací-nemoc, cestování
 - Pozdní komplikace – prevence a léčba diabetické nohy
 - Rizikové faktory- hypertenze, hyperlipoproteinémi, kouření
 - Fyzická aktivita, léčba inzulinem
 - Psychosociální a sexuální problémy
 - Diabetes a těhotenství

Edukace

- **Reedukace (pokračující cílená edukace)**
- **Forma edukačního programu:**
 - Individuální
 - Skupinová - výhoda- úspora času, vzájemná interakce, konverzační mapy, edukační kurzy, přednášky, diatábory, lázně apod.

Nejcennější edukace osobní

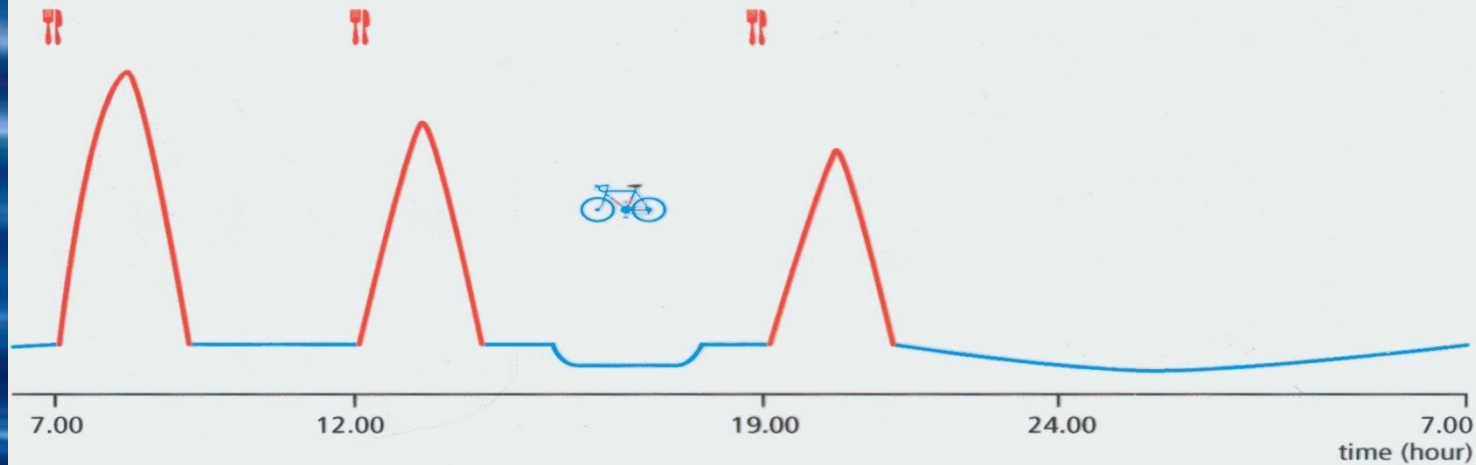
Edukace – ověření znalostí pomocí např. testů, praktické dovednosti- ověřením techniky selfmonitorinku, vedení záznamů, schopnost úpravy léčebného režimu, použití dotazníků

■ **Chyby a omyly při edukaci**

- Edukace není součástí terapie
- Nedostatečná, nejsou probrána všechna témata
- Není edukační sestra, nutriční terapeut
- Není ověřeno porozumění pacienta ani aplikace toho co se naučil
- Není názorná a praktická, pacient nemá materiály

Léčba inzulinem

Insulin Release of a Healthy Person



Dělení inzulinů

■ Dle původu :

- **zvířecí** - z vepřových či hovězích pankreatů, vysoce čištěné (MC), inzuliny různých živočišných druhů se liší postavením AMK v řetězci
- **lidské - humánní (HM)** – polypeptid s molekul. hmotností 5807 Da, obsahuje 51 aminokyselin, výroba pomocí rekombinantní DNA do buňky *E. Coli* nebo *S. cerevisiae*
- **analoga inzulinu** - biosynteticky připravené molekuly inzulinu se specifickými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi

Dělení inzulinů

- **dle koncentrace :** (40 m.j./ml), 100 m.j./ml)
- **dle délky působení:**
 - velmi krátce / krátkodobá analoga/
 - krátce
 - střednědobě
 - dlouhodobě /dlouhodobá analoga/

Dělení inzulinů

- **dle složení** - směsi 10:90, 15:85, 25:75, 30:70, 50:50, 40:60 – neutrální suspenze protamin zink inzulinu (humánní, aspart či lispro) v roztoku krátce nebo ultrakrátce působícího inzulinu s bifázickým účinkem
- **dle typu plnění** - lahvičky 10 ml / HM inz. jen pro nemocnice a krátkodobá analoga do inz. pump/, náplně do per - cartridge, penfilly

Krátce působící inzulínová analoga

■ Inzulínový analog

- **lispro (Humalog)** – náhrada AMK lysinu a prolinu v B řetězci molekuly HM inzulínu
- **aspart (Novorapid)** – substituce prolinu aspartem na pozici 28 B řetězce
- **glisulin (Apidra)** – substituce AMK v pozici B 28 k. glutamovou a v pozici B3 lysinem
- Aplikace 0-15 min před jídlem, maximum účinku za 30-45 min, účinek trvá 2-4 hodiny
- Rychlejší a pravidelnější vstřebávání z podkoží, nejlépe napodobují prandiální sekreci inzulínu, podání od 1 roku

■ **Inzulin aspart (Fiasp)**

- je rychle působící inzulinový analog podávaný subkutánně v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla, ve kterém přidání nikotinamidu (vitamín B3) vede v porovnání s přípravkem NovoRapid k rychlejší počáteční absorpci inzulinu.

Krátce působící analoga

■ Výhody

- Rychlejší absorpce ze subkutánního depa
- Koncentrace analoga v séru je bližší fyziologické sekreci endogenního inzulínu
- Zlepšení postprandiální hladiny glykemií
- Nižší riziko hypoglykemií
- Flexibilita v aplikaci
- Větší míra volnosti ve výběru jídla
- Rychlejší normalizace akutní hyperglykémie
- Zlepšení kvality života

■ Nevýhody

- Někdy nutné podávat bazální inzulín 2x denně
- Aplikace dlouze působícího analoga
- Podávání více jak 3x denně někdy

Dlouze působící analoga

■ Glardin

- Peakless inzulín
- Přidání 2 molekul argininu v B řetězci a výměny Asp za Lys v A řetězci + modifikace izoelektrického bodu
- Účinek cca pozvolně za 3-4 hod po s.c. aplikaci, efekt až 24 hod

■ Výhody

- Snížení hypoglykemií (zejména nočních)
- Vyrovnaný profil inzulínový
- Menší interindividuální variabilita
- Podávání 1x d (u 30% nemocných až 2x d)
- Zlepšení HbA1C

Dlouze působící analoga

■ Detemir

- Změna odstraněním threoninu a navázání k. myrystové na lysin
- Nástup účinku cca za 1 hod, maximum za 6-8 hod, délka účinku až 20 hod

■ Výhody

- Menší variabilita inzulínového působení
- Menší výskyt hypoglykemií
- Menší změny hmotnosti
- Vyšší účinnost v játrech
- Snížení variability glykemií

Dlouze působící analoga

■ Inzulin degludec

- je představitelem ultradlouhodobě působících inzulínových analog s poločasem eliminace přesahujícím 24 hodin, s vysokou stabilitou koncentrací a s nízkou variabilitou a dobrou predikovatelností účinku, které jsou dány především jeho unikátní strukturou.
- jeho absorpce je prakticky nezávislá na prokrvení místa aplikace
- aplikuje se jednou denně a vyrovnaného stavu je dosaženo za 2–3 dny.
- aplikace inzulínu v nepravidelných intervalech má zanedbatelný vliv na jeho farmakokinetiku, a umožňuje tedy časově flexibilní dávkování bez rizika nežádoucích výkyvů glykemie.

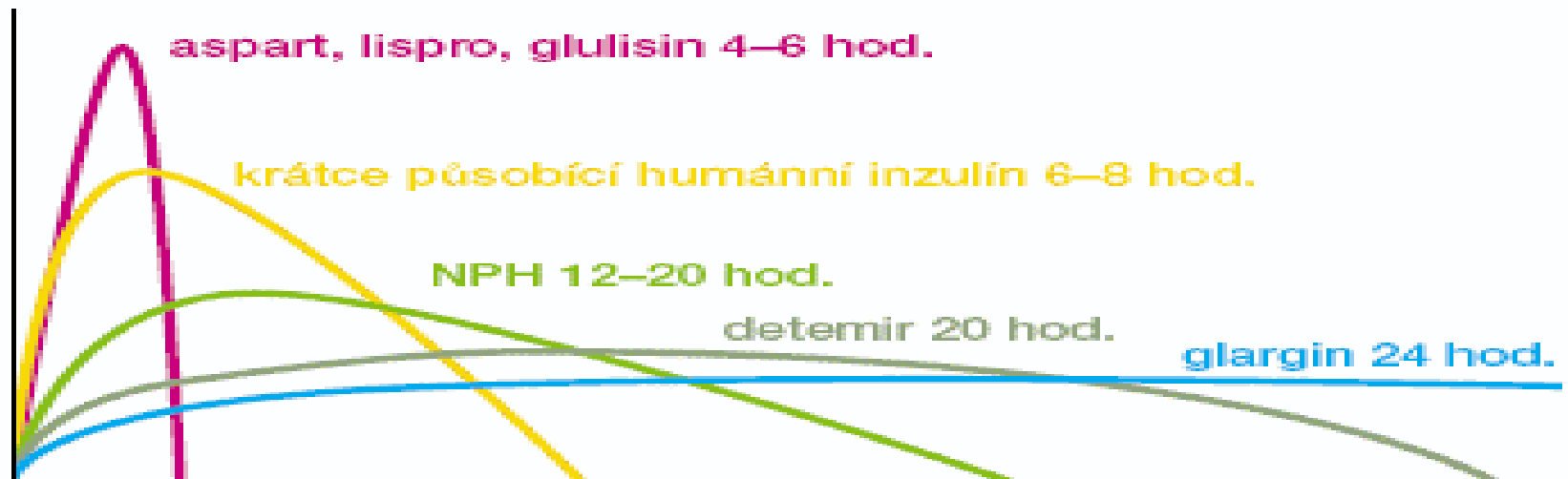
Krátce působící humánní inzuliny

- Nástup účinku za 15-30 min
- Vrchol za 3 hod
- Doba působení až 8 hodin
- Aplikace i.v., s.c., inzul. pumpy, i.v. roztoky
- Např. Actrapid, Humulin R

Středně dlouze působící inzuliny (NPH)

- s.c., i.m. podání
- Chemicky:
 - a) protaminové inzuliny (NPH, NPL)
 - B) amorfní směsi a krystalické formy inzulínu v poměru 30:70 (zink inzulín suspenze)
- Účinek NPH nastupuje za 2 hod, trvá 12-24 hod s maximem mezi 4.-12 hod po s.c. aplikaci (např. Insulatard, Humulin N)

Působení inzulínů



Obrázek 3 – Doba působení jednotlivých typů inzulínů

Humánní inzulíny

Krátce působící	Inzulín HM-R, Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid
Středně dlouho působící	Inzulín HM-NPH, Insulatard HM, Humulin N, Insuman Basal
Velmi dlouho působící	Ultratard HM
Premixované směsi	Humulin M3, Inzulín mix-30, Mixtard 20, 30, 40, 50

Krátká inzulínová analogá

Aspart	Novorapid
Lispro	Humalog
Glulisin	Apidra
BiAsp 30	NovoMix

Inzulínová analogá s prodlouženým účinkem

Glargin	Lantus
Detemir	Levemir

Tabulka – Přehled inzulínových přípravků

Komplikace inzulínové léčby

■ **Metabolické**

- Hypoglykémie
- Zvýšení hmotnosti

■ **Lokální**

- Lipoatrofie
- Lipohypertrofie
- Alergické reakce

■ **Systemové**

- Anafylaxe
- Porucha farmakokinetiky (Ab)
- Imunitní rezistence na inzulín

Praktické pokyny

■ Skladování inzulínu

- V ledničce při teplotě +2-8 C
- Nenechat inzulín zmrznout
- Nevystavovat přímému slunci
- Skladování 6-8 týdnů
- Sledovat dobu expirace

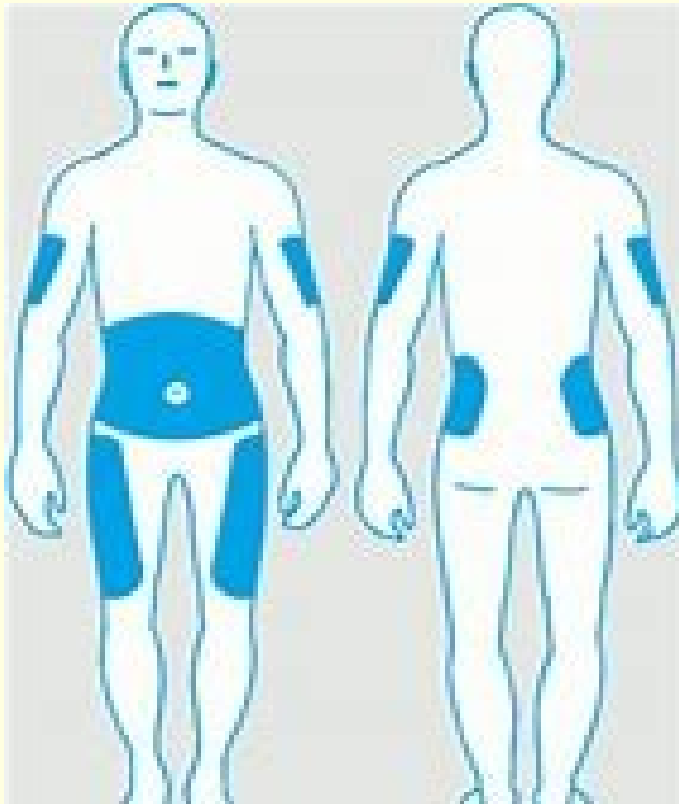
■ **Není nutná desinfekce před vpichem**

Praktické pokyny

■ Technika aplikace

- Subkutánní podání
- Aplikace - břicho, paže, stehna a hýždě
- Střídání míst vpichu
- Rychlost aplikace -
břicho→paže→stehna→hýždě
- Při sportu pozor změna rychlosti absorpce inzulínu
- Nepodávat inzulín do předloktí – nepravidelná resorpce, závislost na fyzické aktivitě

Aplikační místa



Inzulínové režimy

- **Konvenční** 1-2 dávky inzulínu denně
- **Intenzifikované** (IIT, IKT, IIL, MDI – multiple insulin injections) - 3 a více d inzulínu denně
- **Nekonvenční** - CSII (kontinuální subkutánní infúze inzulínu) - inzulínová pumpa

Určování dávek inzulinu

- **Postiniciální remise:**

- méně než 0,5-0,3 IU/kg

- **Mimo postiniciální remisi**

- Preadolescenti méně než 1-0,7 IU/kg
- Puberta 1IU/kg a více

Hodnocení kompenzace DM



Selfmonitorink

- Vyšetření moče nebo krve na ketolátky
- Vyšetření glykémie
- Glykemické profily – frekvence dle věku, průběhu DM, edukace, motivace, způsobu léčby
- HbA1c 1x za 3 měsíce
- růst, hmotnost, TK

Evoluce selfmonitorinku:

- Vyšetření moči na přítomnost glukózy a ketolátek
- Vyšetření glykémie
- Glukózový senzor a) zaslepený b) „Real time“
- Propojení s inzulínovou pumpou



Budoucnost – umělá beta buňka

- Uzavřený – plně automatizovaný – miniaturizovaný systém kontinuálně měří koncentraci glukózy a dodává inzulín

Selfmonitoring – technické pomůcky

■ Glukometry

■ Při výběru rozhoduje

- Rozsah gly
 - Jednotky měření
 - Doba měření
 - Testovací proužky
 - Nanesení vzorku krve na testovací proužek
 - Místo odběru krve
 - Rozměry a hmotnost glukometru
 - Velikost displeje
- Rozsah paměti a přídatné fce
 - Baterie
 - Hlasový výstup
 - Mechanismus hygienického odstranění proužku
 - Automatické vypnutí přístroje
 - Doplňky
 - Servis
 - Propojení glukometru s dalšími funkcemi

Freestyle libre



- **Kontinuální monitorování glukózy** (CGM, krátce označovaný jako **senzor glykémie**) je technologie, která pokud je vhodně používána, zlepšuje možnosti léčby i kvalitu života diabetiků 1. typu.
- Kontinuální monitorování glukózy poskytuje kompletní obraz o skrytých nízkých a vysokých koncentracích glukózy, které vždy nemusí být odhaleny vyšetřením hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c), ani měřením glykémie glukometrem.



- **Glukometr** měří hladinu glukózy v krvi, **senzor** měří hladinu glukózy v mezibuněčné (intersticiální) tekutině. Proto má i senzor z hlediska aktuálního stavu glykémie **zpoždění** (anglicky „**lagtime**“) za glukometrem dle použitého typu senzoru.

- Důležité pro interpretaci.
- V České republice jsou v současné době používány dva systémy CGM: **Enlite** firmy **Minimed/Medtronic®** a **Dexcom G4 a G5 a G6**

