

MUNI
MED

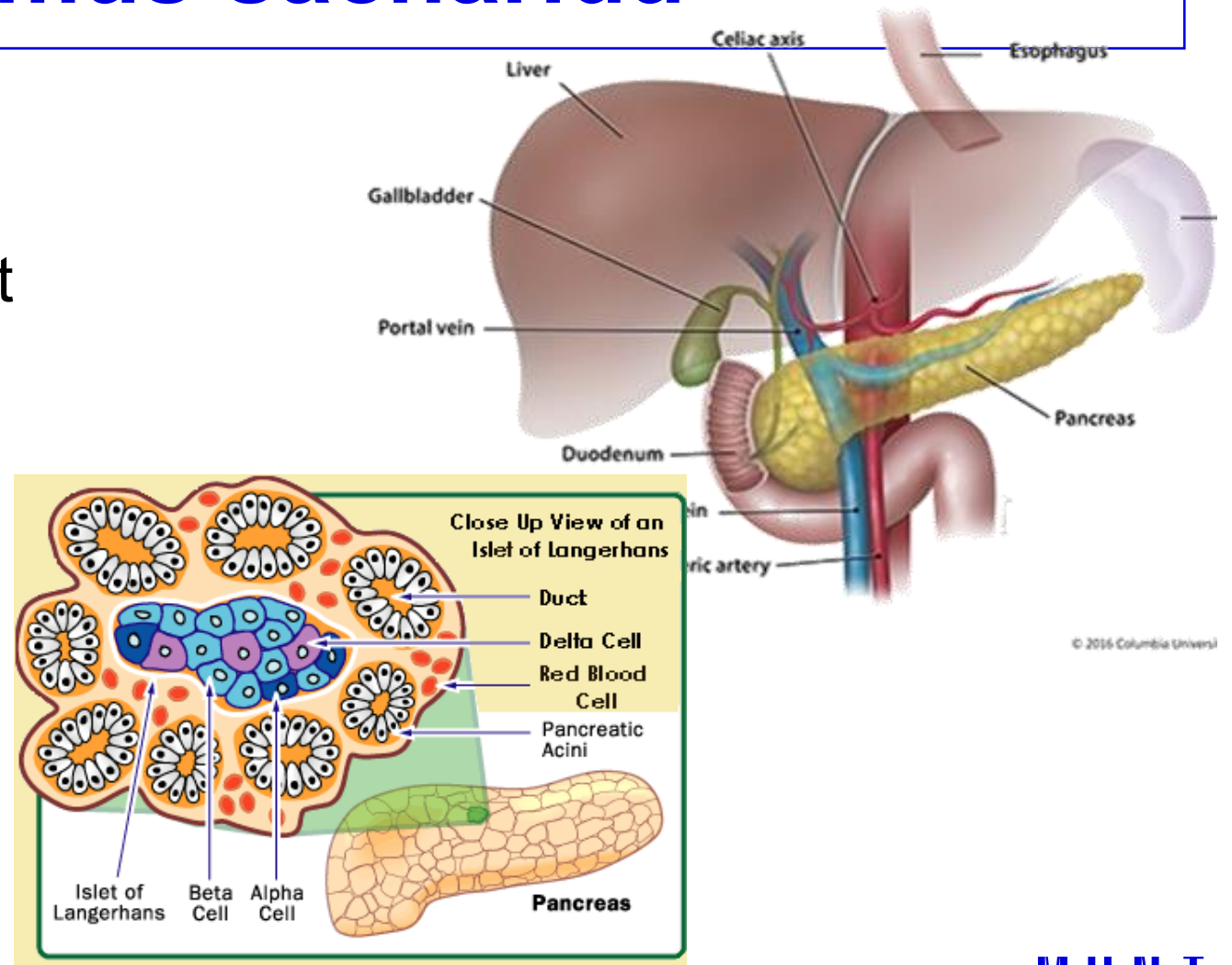
Diabetes mellitus

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

Metabolismus sacharidů

Slinivka břišní

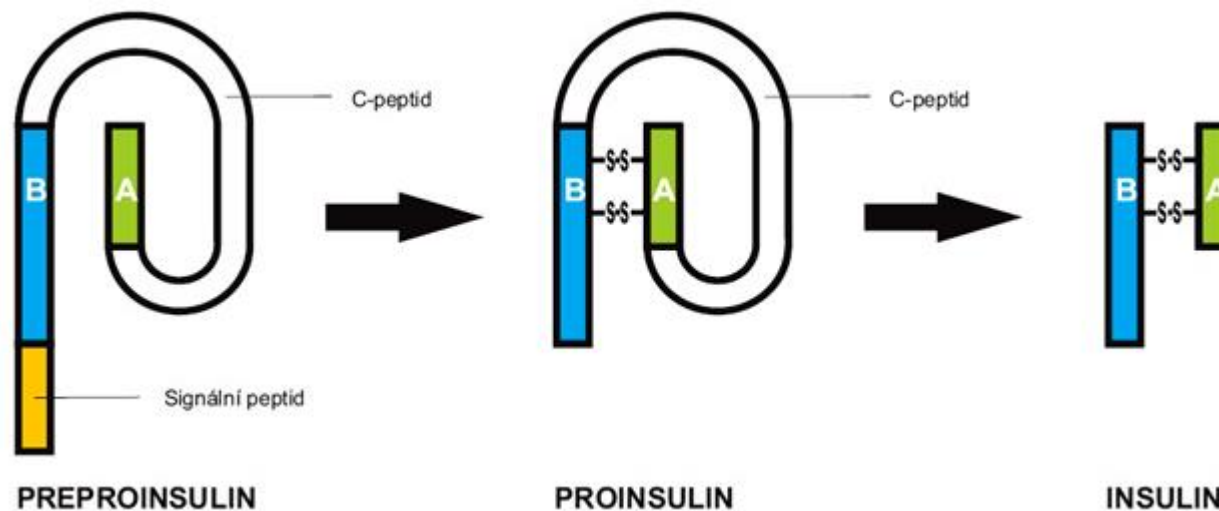
- endokrinní + exokrinní část
- Langerhansovy ostrůvky
- β buňky
 - **inzulín** (\downarrow glykémii)
- α buňky
 - **glukagon** (\uparrow glykémii)
- δ buňky
 - **somatostatin** (antagonista gastrinu)



Metabolismus sacharidů

➤ Inzulin

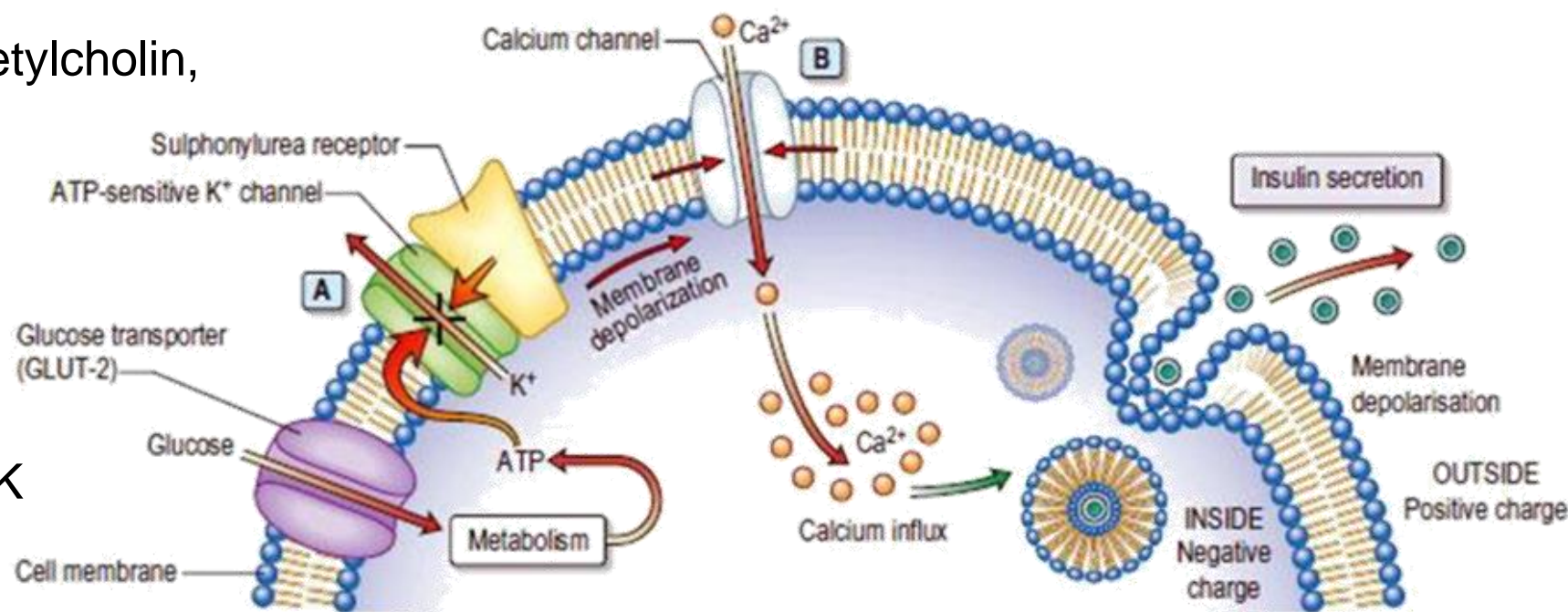
- ↓ glykémii, ↑ glykogensyntézu, ↑ glykolýzu, ↓ glukoneogenezi
- ↑ syntézu bílkovin v kosterním svalstvu, stimuluje růst
- ↑ lipogenezi



Metabolismus sacharidů

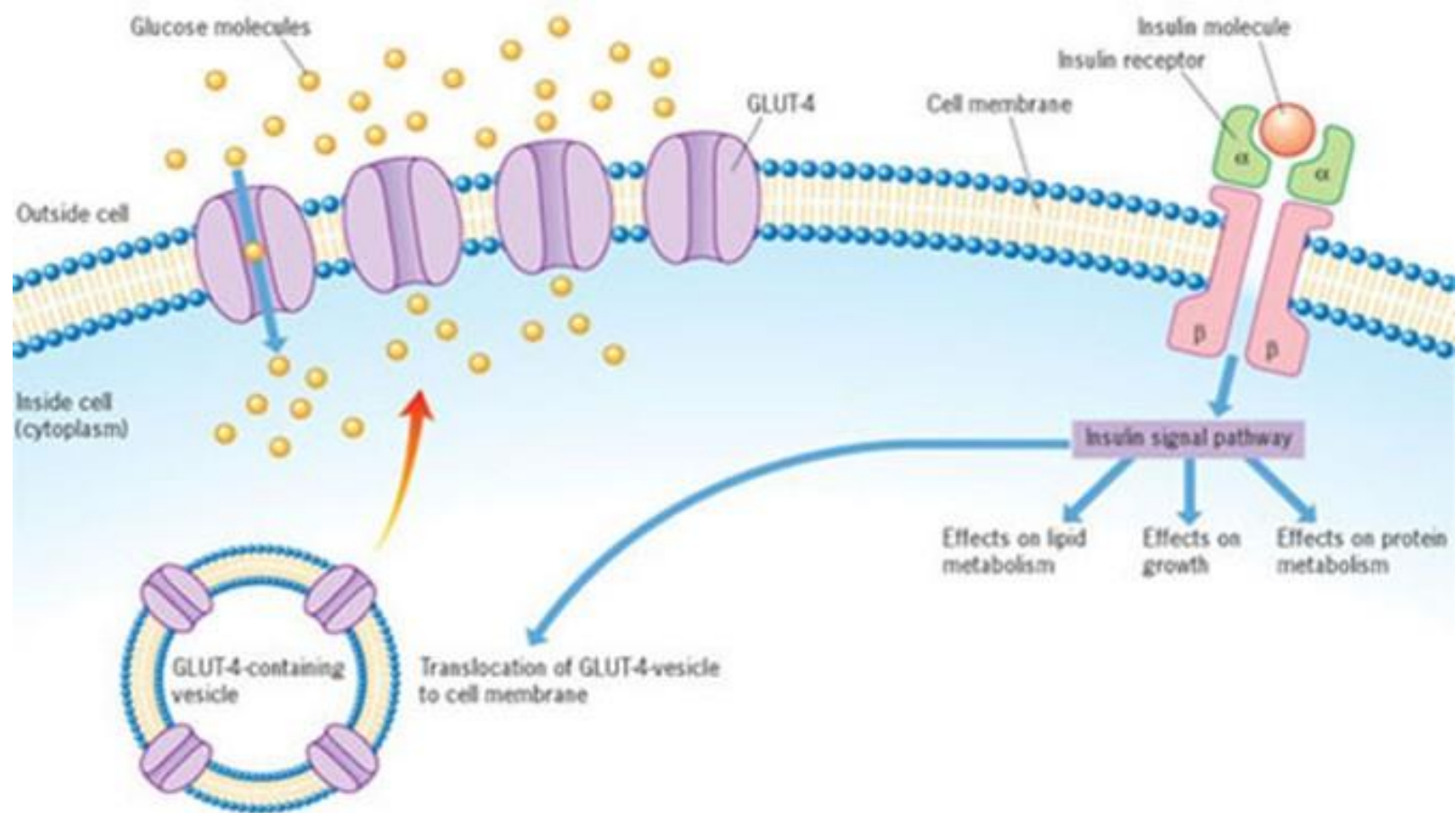
- Sekrece inzulínu

- + parasympatikus, acetylcholin,
- + gastrin,
- + sekretin,
- + GIP,
- + cholecystokinin,
- + ketolátky, FFAs, AMK
- adrenalin,
- noradrenalin,
- somatostatin,
- galanin



Metabolismus sacharidů

- působení inzulínu



Metabolismus sacharidů

Inzulín

- 1921 – objev inzulínu
- Frederick Grant **Banting** a Charles Herbert **Best**
- aplikace do krve diabetického psa → úspěch
- aplikace člověku → úspěch
- 1923 Nobelová cenou za fyziologii a medicínu
- inzulin ze zvířecích slinivek
- lidský rekombinantní inzulin



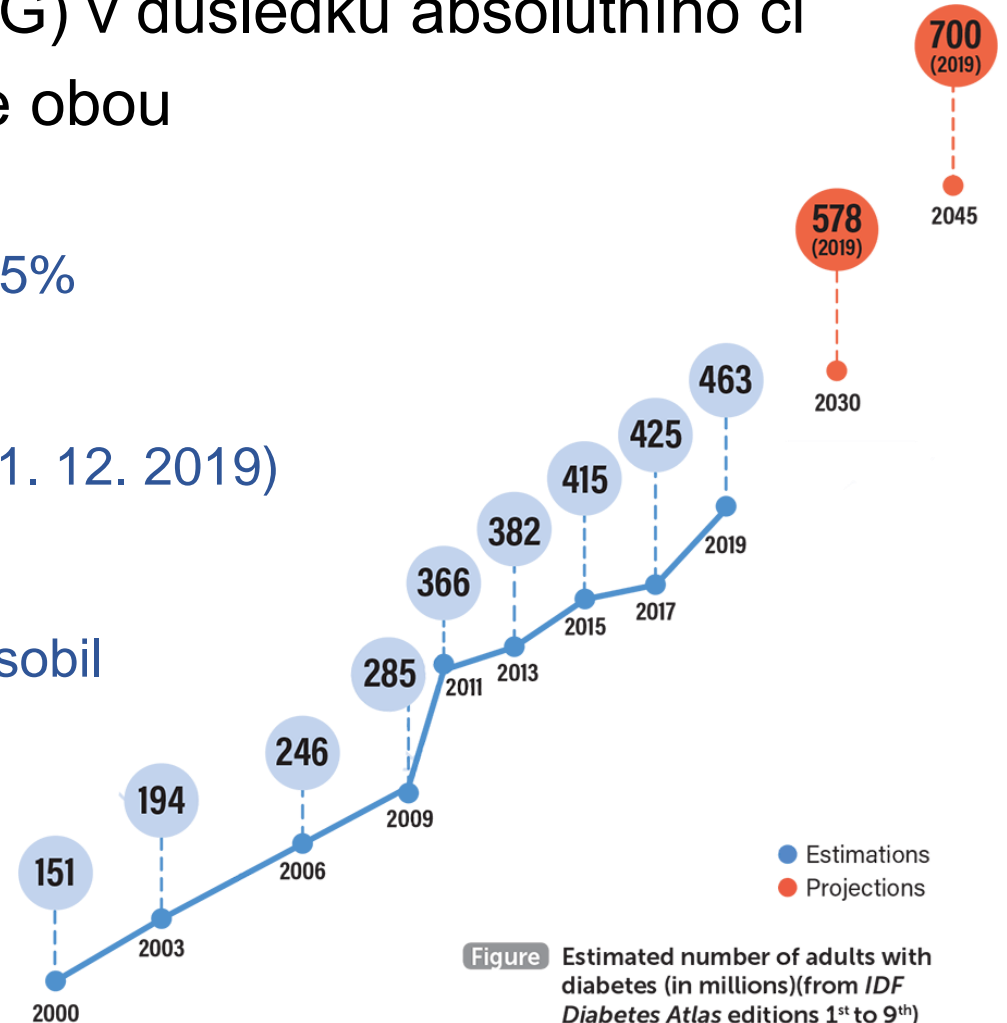
Metabolismus sacharidů

➤ Glukagon

- ↑ glykémii, ↑ glykogenolýzu, ↑ glukoneogenezi
- ↑ vstup AMK do jater pro glukoneogenezi
- ↑ lipolýzu

Diabetes mellitus

- syndrom charakterizovaný hyperglykemií (HG) v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu, popř. kombinace obou
- v roce 2021 byla celosvětová prevalence DM asi 10,5%
- v ČR - víc než 10 % dospělé populace (dle NZIS k 31. 12. 2019)
 - ↳ z nich 92 % jsou T2DM
- za posledních 30 let se počet diabetiků v ČR ztrojnásobil
- plus značný počet nediagnostikovaných pacientů



Diabetes mellitus

- zvýšená glykemie působí akutní komplikace - hyperosmolaritu, dehydrataci a poruchu pH
- chronická hyperglykemie – vede k buněčnému a tkáňovému poškození a následné dysfunkci až selhání řady orgánů, zejména ledvin, nervů, srdce, očí a cév - dochází k rozvoji pozdních komplikací

Diabetes mellitus

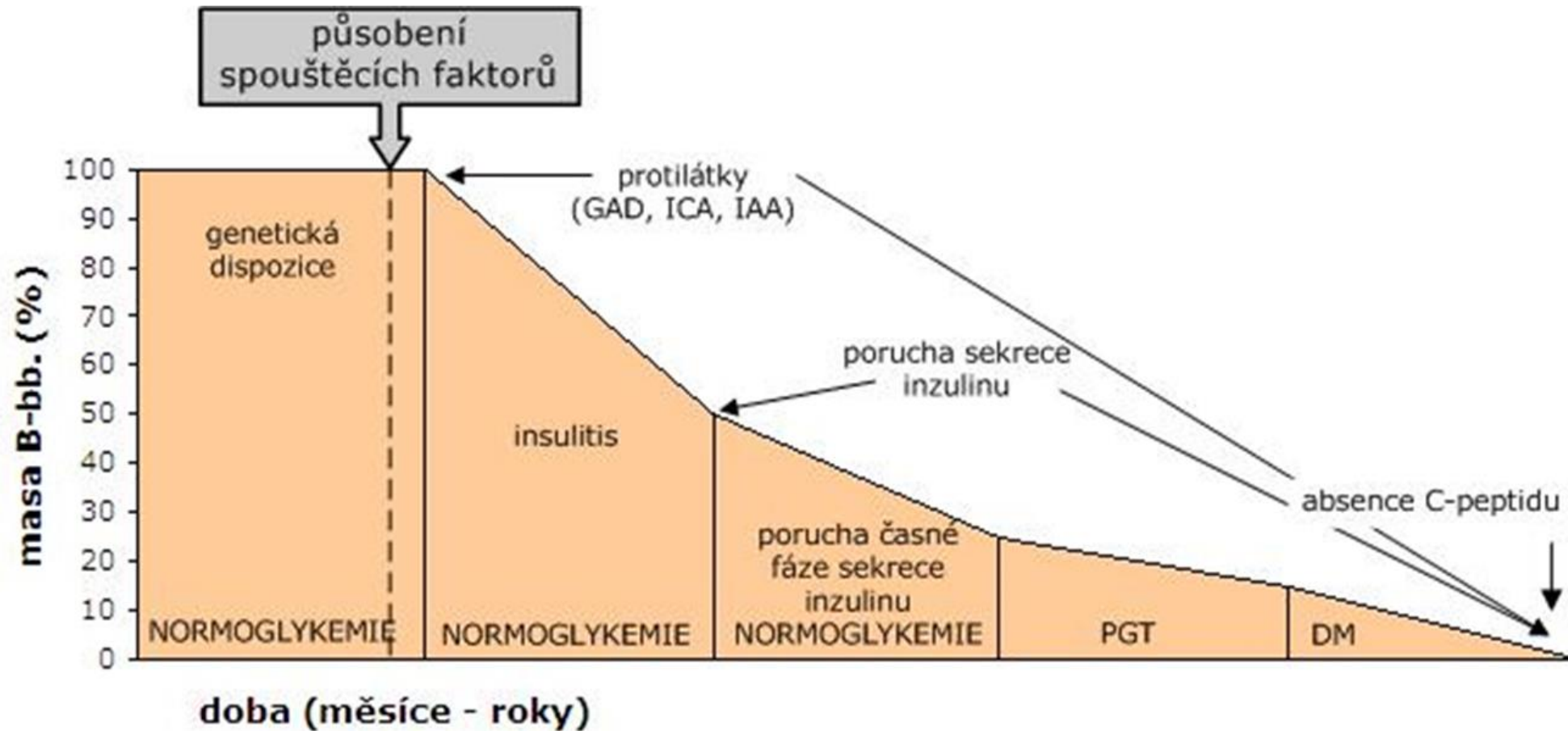
Z epidemiologického hlediska jsou nevýznamnější primární typy diabetu:

- T1DM – absolutní deficit inzulínu
- T2DM – relativní deficit inzulínu
- GDM – porucha inzulínového metabolismu v těhotenství

Diabetes mellitus 1 typu

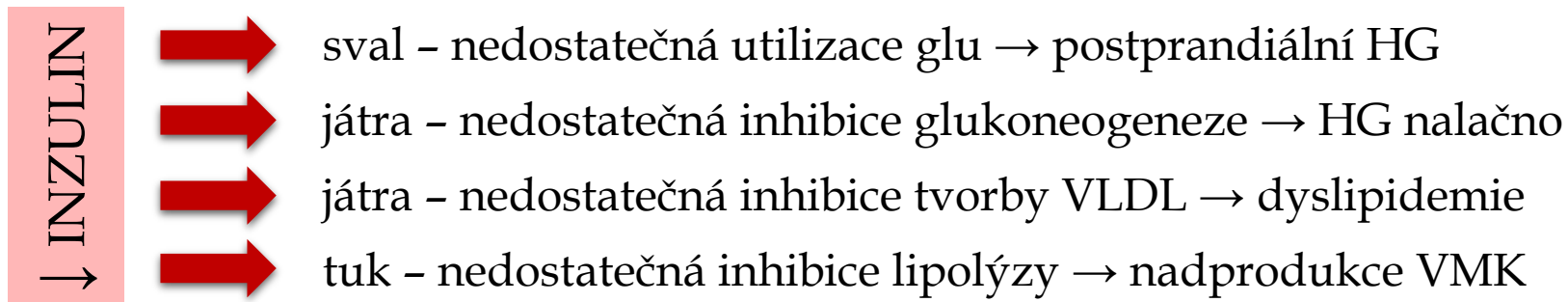
- selektivní a postupná destrukce β -buněk pankreatu autoimunitním procesem u geneticky predisponovaných pacientů
 - zprostředkován T lymfocyty, zejména Th1
- manifestace nejčastěji v dětství a u mladých dospělých
- příznaky v době diagnózy:
 - prudký váhový úbytek, velká únava
 - velká žízeň, časté močení,
 - opakující se kožní infekce (zejména plísňové), zhoršení zraku

Diabetes mellitus 1 typu



Diabetes mellitus 2 typu

- inzulínová rezistence + poruchu sekrece inzulínu
- **inzulínová rezistence** = kvantitatívny porucha účinku inz v cívových tkáních
 - projev v kosterním svalstve, viscerálném tuku a jätrech
 - příčiny: metabolické, hormonální, imunologické, genetické



Diabetes mellitus 2 typu

Rizikové faktory: (genetika + prostředí – určí jestli jak rychle a jak výrazně se geneti. složka projeví)

- **obezita!** - 90 % diabetiků 2. typu má nadváhu nebo je obézních
- věk - ve starším věku je riziko vyšší
- genetika a rodinná anamnéza
- gestační diabetes a porod dítěte s hmotností nad 4 kg
- polycystický ovariaální syndrom
- prediabetes
- hypertenze - TK nad 140/90 mmHg a výše
- kouření - diabetes hrozí 60 % těžkých kuřáků

Prevence: ?

Diabetes mellitus 2 typu

Prevence: hlídání tělesné hmotnosti

- studie ukazují, že změna životního stylu a snížení hmotnosti o 5-10 % mohou zabránit vývoji diabetu v rizikové populaci.
 - ↳ dieta + intenzivní fyzická aktivita (150 minut chůze týdně)
 - ↳ studie trvaly od 3 do 6 roků.
 - ↳ rozvoj diabetu byl snížen o 40-60 %

Gestační diabetes mellitus

- zvýšená koncentrace glukózy v krvi poprvé rozpoznaná v období těhotenství a po porodu porucha vymizí
- přirozená inzulinová rezistence v graviditě → zvýšené nároky na sekreci inzulinu → nedostatečná pankreatická rezerva → glukózová intolerance
- rizikové faktory:
 - hmotnost ženy (před graviditou + hmotnostní přírůstek)
 - pohybová aktivita, věk ženy před graviditou
- screening mezi 24.-28. týdnem gravidity
- léčba - pouze dieta nebo metformin nebo inzulin

komplikace DM

A. akutní

- hyperosmolarita, dehydratace a porucha pH

B. chronické

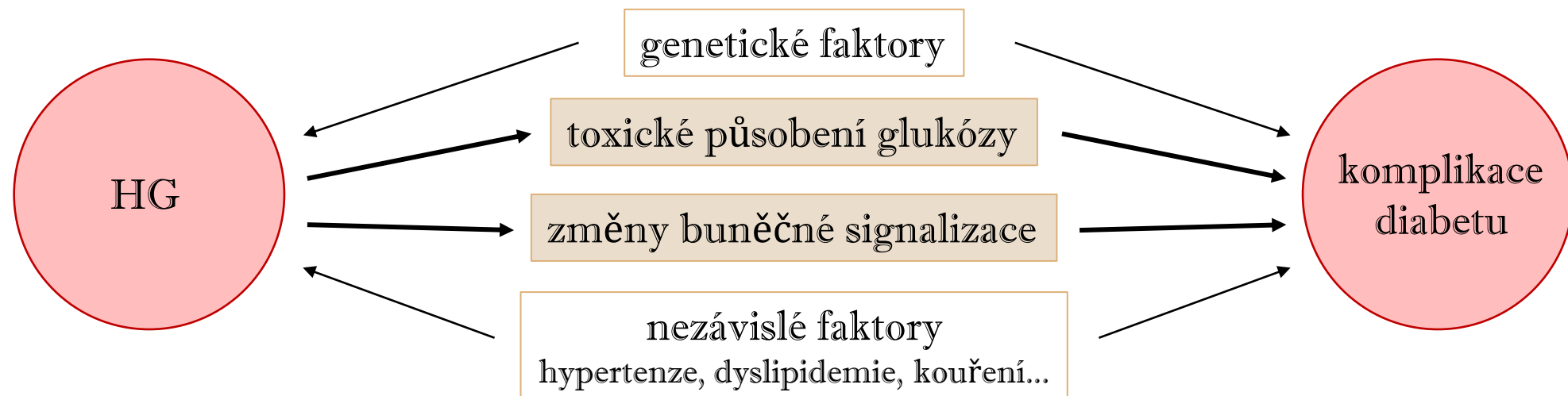
- rozvoj pozdních komplikací → poškození, dysfunkci až selhání orgánů

Akutní manifestace hyperglykemie

- důsledkem vzestupu **osmolarity** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - klasické příznaky
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - další příznaky
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- extrémní hyperglykemie ($>40 \text{ mmol/l}$, *osmolalita* $>350 \text{ mosmol/l}$)
 - **diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - **laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsa, šok, srdeční selhání)

Pozdní komplikace diabetu

- ↓ inzulin → chronická HG → vaskulární poškození → orgánové komplikace
- → zvýšená morbidita a mortalita
- interindividuální variabilita - doba nástupu, rychlost progresu, závažnost
- prevence: dobrá kompenzace diabetu



Pozdní komplikace diabetu

- mikrovaskulární – specifické
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie
 - ↳ senzorická, motorická, autonomní
- makrovaskulární – nespecifické
 - akcelerace nemoci velkých tepen
 - ICHS, ICHDK
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - parodontitida,
 - katarakta,
 - glaukom,
 - makulární edém

Diabetická nefropatie

- nejčastější příčinou selhání ledvin
- mechanizmům rozvoje: dlouhodobá hyperglykemie → zvýšená glykace proteinů v bazální membráně glomerulů a tubulů
- morfologicky: postižení glomerulů, tubulů a mezangia, zbytnění bazální membrány, expanze mezangia a hyalinizace interkapilárního pojiva glomerulů
- klinicky se projevuje **proteinurií** a poklesem **glomerulární filtrační rychlosti**

Stádium	Latentní	Incipientní	Manifestní	Chronické selhání ledvin
Funkční změny	↑GFR (25–50 %)	mikroalbuminurie, hypertenze	proteinurie, nefrotický syndrom, ↓GFR	
Morfologické změny	renální hypertrofie	mezangiální expanze, zbytnění glomerulární bazální membrány	mezangiální noduly, tubulointersticiální fibróza	vyžaduje náhradu funkce ledvin

Diabetická nefropatie

- nejčastější příčinou selhání ledvin
- mechanizmům rozvoje: dlouhodobá hyperglykemie → zvýšená glykace proteinů v bazální membráně glomerulů a tubulů
- morfologicky: postižení glomerulů, tubulů a mezangia, zbytnění bazální membrány, expanze mezangia a hyalinizace interkapilárního pojiva glomerulů
- klinicky se projevuje **proteinurií** a poklesem **glomerulární filtrační rychlosti**

Stádium	Latentní	Incipientní	Manifestní	Chronické selhání ledvin
Funkční změny	↑GFR (25–50 %)	mikroalbuminurie, hypertenze	proteinurie	
Morfologické změny	renální hypertrofie	meza zbytnění bazální membrány	mezangia zbytnění bazální membrány, intersticiální fibróza	žaduje náhradu funkce ledvin

k rozvoji DN dochází až u 20–30% diabetiků 1. typu a u 30–40% pacientů s T2DM

Diabetická retinopatie

- strukturní a funkční porucha sítnice
- neoangiogeneze, vyboulení cévní stěny, krvácení z cév, prosakování krevní plazmy, vznik otoků, nedostatečné okysličování sítnice
- důsledkem je ztráta zraku
- klinická stádia a formy
 - 1) neproliferativní retinopatie
 - 2) pokročilá neproliferativní retinopatie
 - 3) proliferativní retinopatie
 - 4) diabetická makulopatie



Diabetická neuropatie

- nezánettivé poškození funkce a struktury periferních nervů vlivem chronické HG
- projevy/příznaky:
 - porucha srdeční frekvence a krevního tlaku
 - porucha funkce trávicího systému
 - porucha erekce a vyprazdňování močového měchýře
 - porucha zornicových reakcí
 - porucha vnímání hypoglykémie
 - porucha vylučování některých hormonů
- diabetická neuropatie + ischemie + infekce → syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy

- ulcerace nebo poškození tkání nohou u diabetiků způsobené neuropatií a ischemií, doprovázeno infekcí



- příčiny:

- neuropatie - snížena citlivost na vnější podněty
- ischemie - snižování průtočnosti cév (způsobené aterosklerózou)
→ nedokrvění končetin + pomalé hojení ran → kožní infekce + odumírání tkání

- projevy:

- zvýšený práh bolesti, nejprve drobný okrouhlý nehojící se defekt → další abscesy které postupně pronikají až k samé kosti

Diagnostika



Diagnostika

Klinický obraz diabetika 1. typu:

- polyurie, polydipsie, únava a hmotnostní úbytek
- pozdní symptomy vzniklé v důsledku DKA zahrnují zvracení, bolesti břicha, známky dehydratace a poruchu vědomí
- na rozdíl od ostatních typů diabetu jsou symptomy DM1 podstatně více vyjádřené a rychle progredují do těžké DKA a metabolického rozvratu

Klinický obraz diabetika 2. typu:

- žízeň, polyurie, polydipsie a s nimi spojená vystupňovaná únava
- nechutenství či hmotnostní úbytek nemusí být přítomen
- ve většině případů však typické příznaky zcela chybějí - pacient je asymptomatický a to i při hodnotách glykémie výrazně převyšujících 10 mmol/l

Diagnostika

- založena na měření glykemie v žilní plazmě
- dle standardů ČDS je DM diagnostikován v případě:
 1. kombinace klinických symptomů + náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l;
 2. glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l;

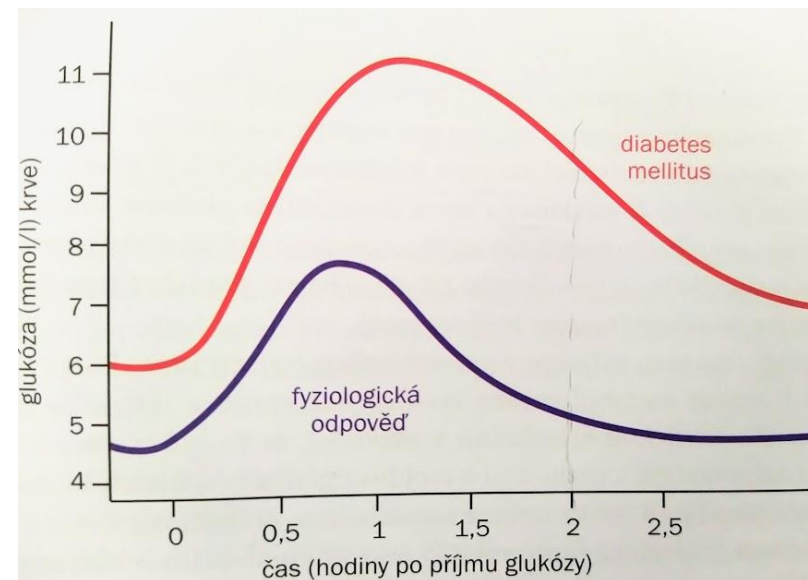
- krev odebírána ráno, po lačnění přes noc, minimálně však 8 hodin
- musí být vyloučena jakákoliv fyzická aktivita a kouření
- u vzorků minimalizovat glykolýzu: uložení vzorku na led, použití antiglykolytického přípravku, oddělení plasmy od elementů do 30 min po odběru
- **k vyslovení diagnózy musí být ověřeno druhým nezávislým odběrem (ne ve stejný den)**

Diagnostika

- založena na měření glykemie v žilní plazmě
- dle standardů ČDS je DM diagnostikován v případě:
 1. kombinace klinických symptomů + náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l;
 2. glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l;
 3. glykemie při orálním glukózovém tolerančním testu oGTT $\geq 11,1$ mmol/l (po 2 hod od zátěže 75 g glukózy)

oGTT = zátěž příjmem glukózy a sledování dynamiky glykemie v časových rozestupech

- materiálem musí být plazma žilní krve (rozdíl oproti kapilární krvi může být až 25 %)
- lačnění před odběrem 8—14 hodin
- výsledek ovlivňují malabsorpce, zvracení a kouření



Diagnostika

mimo manifestní DM můžeme zjistit i hraniční poruchu:

- **porušená glukózová tolerance** (IGT, impaired glucose tolerance)
 - oGTT 7,8—11,0 mmol/l
- **porušená glykemie nalačno** (IFG, impaired fasting glucose)
 - glykemie nalačno 5,6—6,9 mmol/l
- → obě ↑ riziko T2DM (5% konverzí ročně) a KV komplikací = **prediabetes**

Diagnostika

- ❖ **glykovaný hemoglobin** - k posouzení úspěšnosti léčby a kompenzace diabetu
 - 20 až 42 mmol/mol referenční interval (dospělí, negruvidní)
 - 43 až 53 mmol/mol kompenzovaný diabetes (dospělí, negruvidní)
 - > 53 mmol/mol dekompenzovaný diabetes – signál ke změně terapie
 - > 48 mmol/mol diagnóza diabetu (viz doporučení WHO 2011)

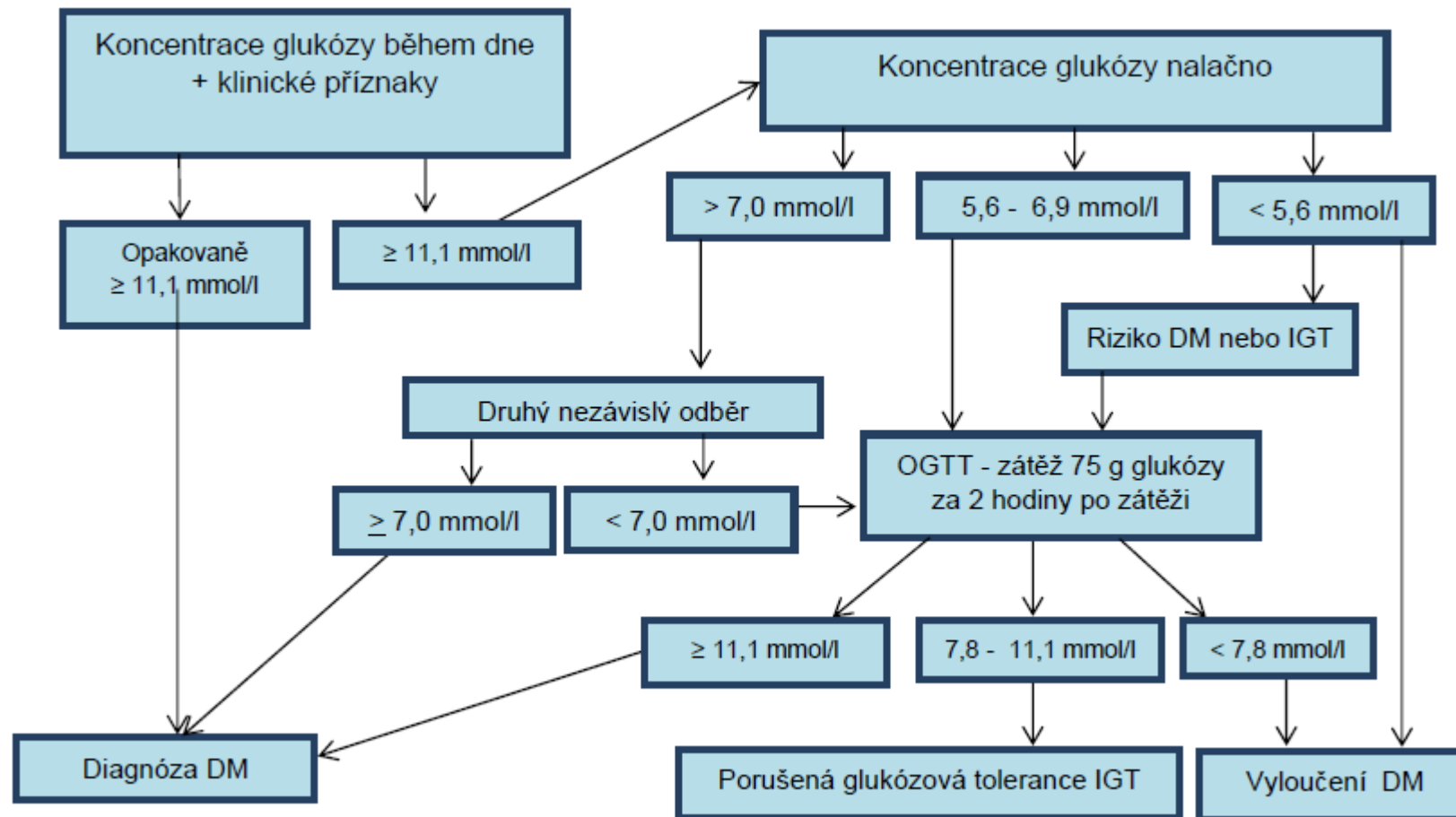


The WHO Consultation concluded that HbA1c can be used as a diagnostic test for diabetes, provided that stringent quality assurance tests are in place and assays are standardised to criteria aligned to the international reference values, and there are no conditions present which preclude its accurate measurement.

An HbA1c of 6.5% is recommended as the cut point for diagnosing diabetes. A value less than 6.5% does not exclude diabetes diagnosed using glucose tests. The expert group concluded that there is currently insufficient evidence to make any formal recommendation on the interpretation of HbA1c levels below 6.5%.

Diagnostika

Grafické schéma rozhodovacího algoritmu pro laboratorní screening DM u dospělých



Terapie DM



Terapie DM

Cílem terapie DM je snížení mortality a morbiditý tedy prevence pozdních komplikací při minimalizaci nežádoucích účinků terapie.

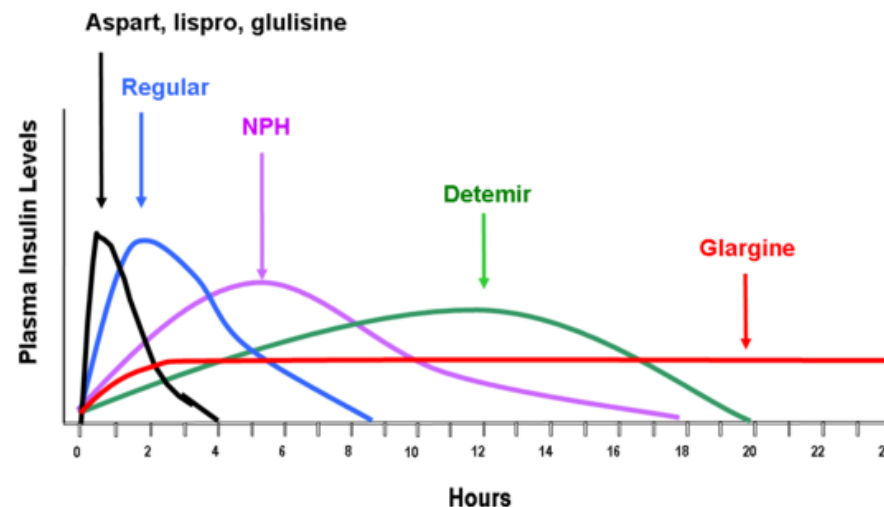
- léčba by měla být časná, intenzivní, bezpečná, individualizovaná a cílená k normoglykemii
- snaha o dosažení cílových hodnot glykemie, minimalizovat počet nezávažných a vyloučit závažné hypoglykémie
- léčebný plán navržen tak, aby se dosáhlo optimální kompenzace diabetu co nejdříve po stanovení diagnózy s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci nemocného

Terapie DM

- antidiabetika = léčiva určená primárně ke snížení glykemie – to dosaženo různým mechanismem
- léčba T1DM = inzulinoterapie
- léčba T2DM = režimová opatření, PAD, případně inzulin
- terapie vždy komplexní – zahrnuje léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity
- úspěch léčby je odvozen od spolupráce a edukace pacienta

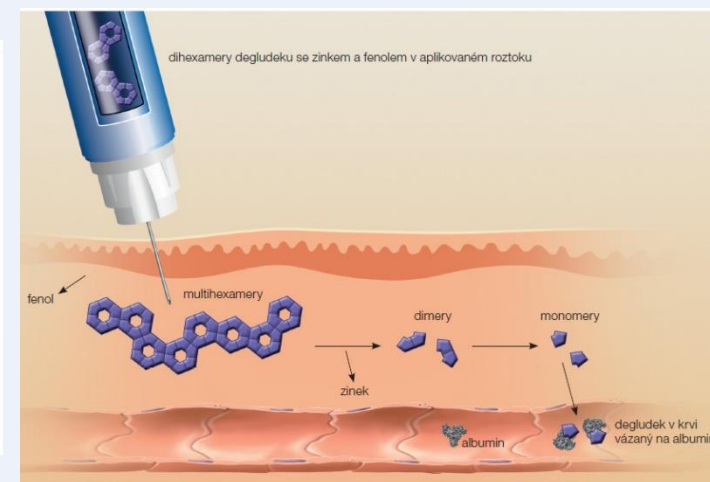
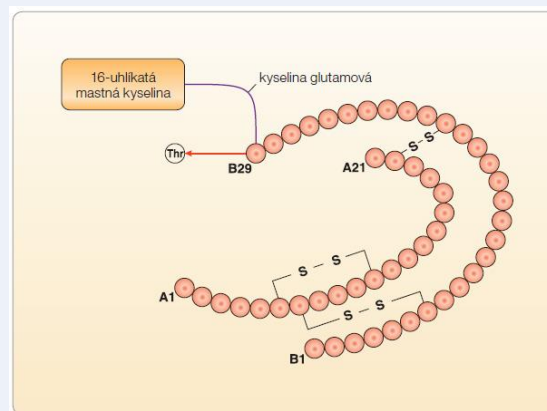
Inzulínoterapie

- spočívá v injekčním podávání exogenního inzulínu
 - animální inzulín
 - humánní rekombinantní inzulín
 - inzulínová analoga



inzulín Degludek

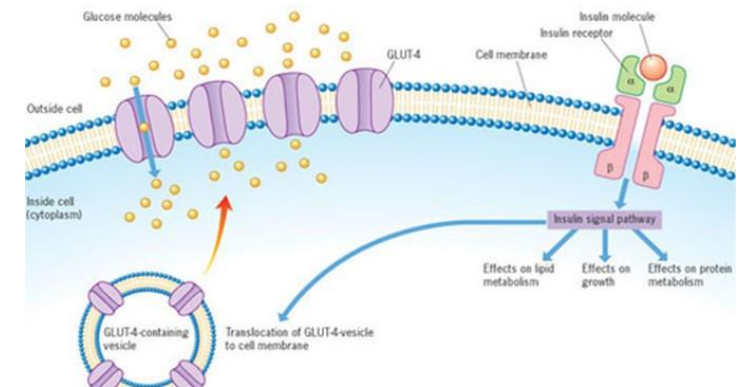
- ultradlouho působící analog inzulínu
- účinek se prodlužuje až na 42 hodin
- delece threoninu B30 a připojení dikarboxylové kyseliny na B29 přes kyselinu glutamovou



Inzulinoterapie

- spočívá v injekčním podávání exogenního inzulínu

- ~~animální inzulín~~
- humánní rekombinantní inzulín
- inzulínová analoga



- mechanismus účinku – navázání a aktivace inzulínového receptoru
- terapie nezbytná u pacientů s absolutním deficitem inzulínu (T1DM)
- terapie vhodná (někdy nutná) u pacientů s relativním deficitem inzulínu (T2DM)

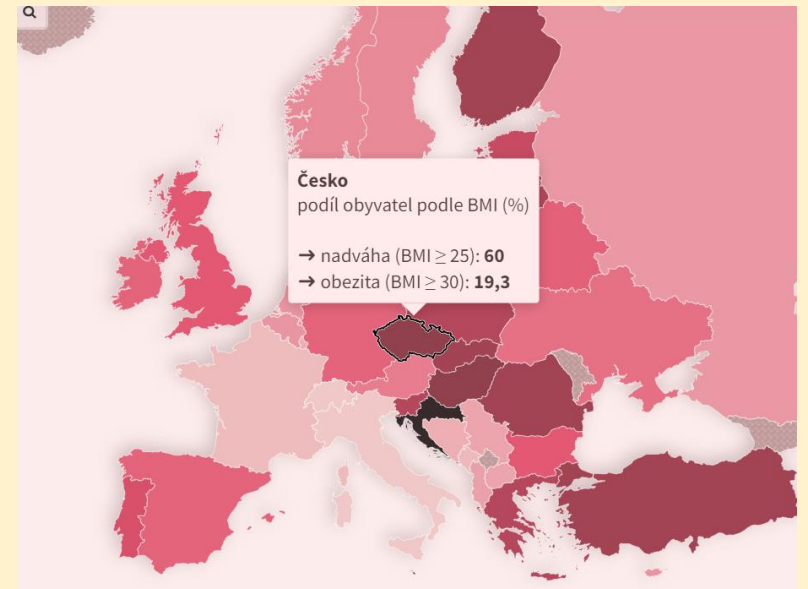
Nefarmakologická léčba T2DM

- tvoří základ léčby T2DM
- zahrnuje volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity
- cílem je přiblížit se k ideální hmotnosti

nadváha a obezita ČR

- vyšší hmotnost než normální mělo 60 % dospělých Čechů
- dle pohlaví - 69,8 % mužů (třetí v Evropě) a 50,6 % žen
- Evropa celkem - 53 procent dospělé evropské populace

* *Data pocházejí z evropského šetření o zdraví (EHIS) z roku 2019*



Nefarmakologická léčba T2DM

- tvoří základ léčby T2DM
- zahrnuje volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity
- cílem je přiblížit se k ideální hmotnosti
- snižování hmotnosti náročnější jako u NEdiabetiků

- jenom režimové opatření – velmi malá úspěšnost v hubnutí
- s farmakologickou léčbou obezity se šance zvyšují
 - možnost použít antiobezitika
 - nejúčinnějším způsobem léčby je bariatrická chirurgie

Farmakoterapie T2DM

- lékem první volby je standardně metformin, většinou monoterapie + režim. opatření

pokud monoterapie nevede do šesti měsíců k dosažení požadované kompenzace



volba kombinované terapie metformin + PAD/inzulin



bez zlepšení do 6 měsíců (pokles HbA1c aspoň o 10 % výchozí hodnoty)



změna antidiabetika, jeho dávkování nebo kombinace antidiabetik

- * hodnota HbA1c 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba

Farmakoterapie T2DM

1) Antidiabetika přímo aktivující inz receptor	Inzulin
2) Inzulinová sekretagoga	Deriváty sulfonylurea Glinidy
3) Antidiabetika cílící na inz rezistenci	Biguanidy Glitazony
4) Antidiabetika cílící na inkretinovy systém	Gliptiny Agonisté GLP1
5) Antidiabetika inhibující SGLT 2	Glifloziny

Česká diabetologická společnost

Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu

Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Prázný, M. Kvapil

Revize ze dne: 31. 5. 2020

Závěr:

Při měnících se standardech péče o diabetiky podmíněných rozvojem poznání má ošetřující lékař povinnost neustále se vzdělávat a přizpůsobit své léčebné postupy novelizovaným zásadám. Podobně jako každý nemocný má i diabetik právo volby lékaře nebo zdravotnického zařízení.

MUNI
MED