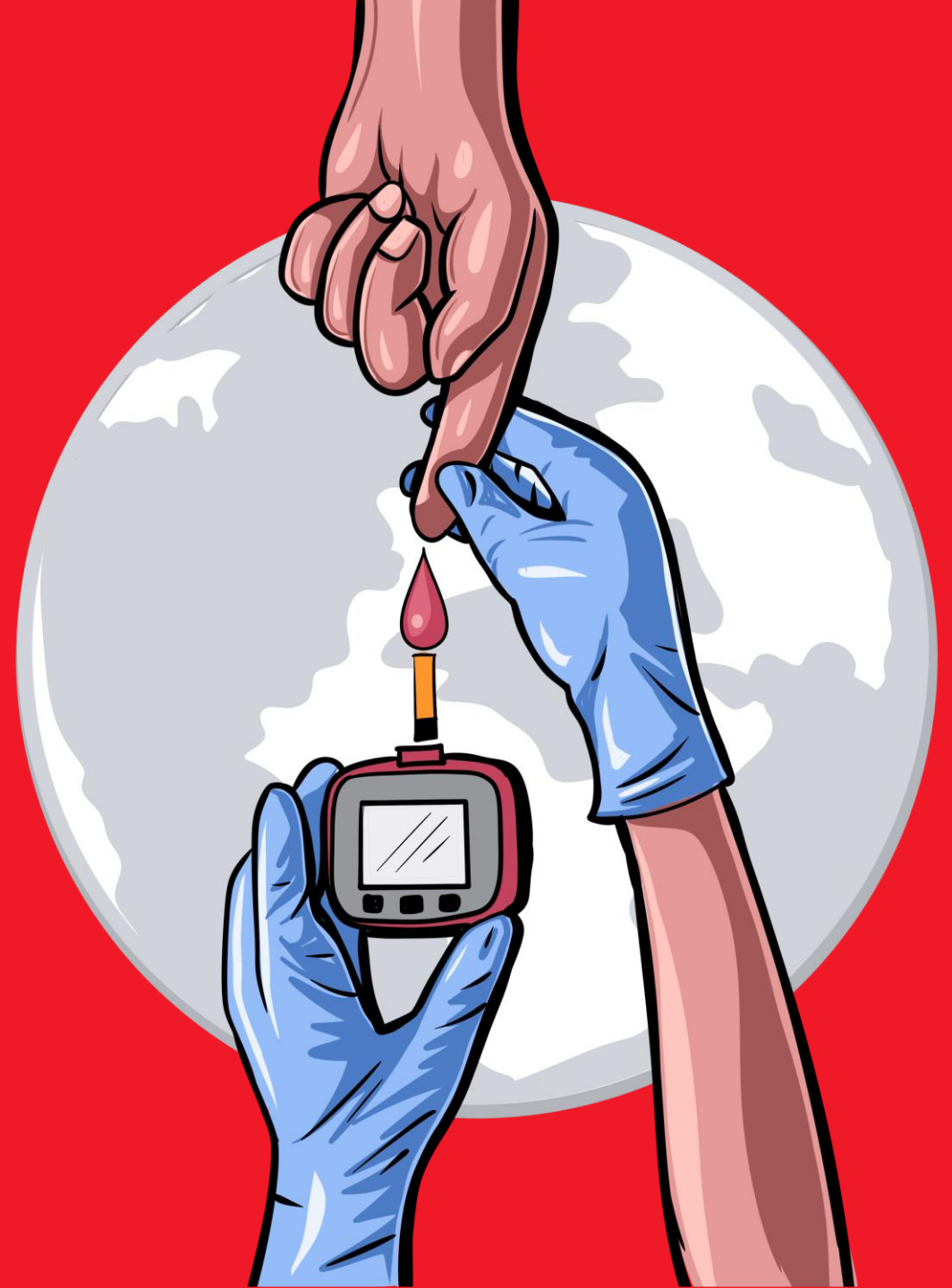


MUNI
MED

Diabetes mellitus diagnostika a léčba

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

Ústav patologické fyziologie, LF MU



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

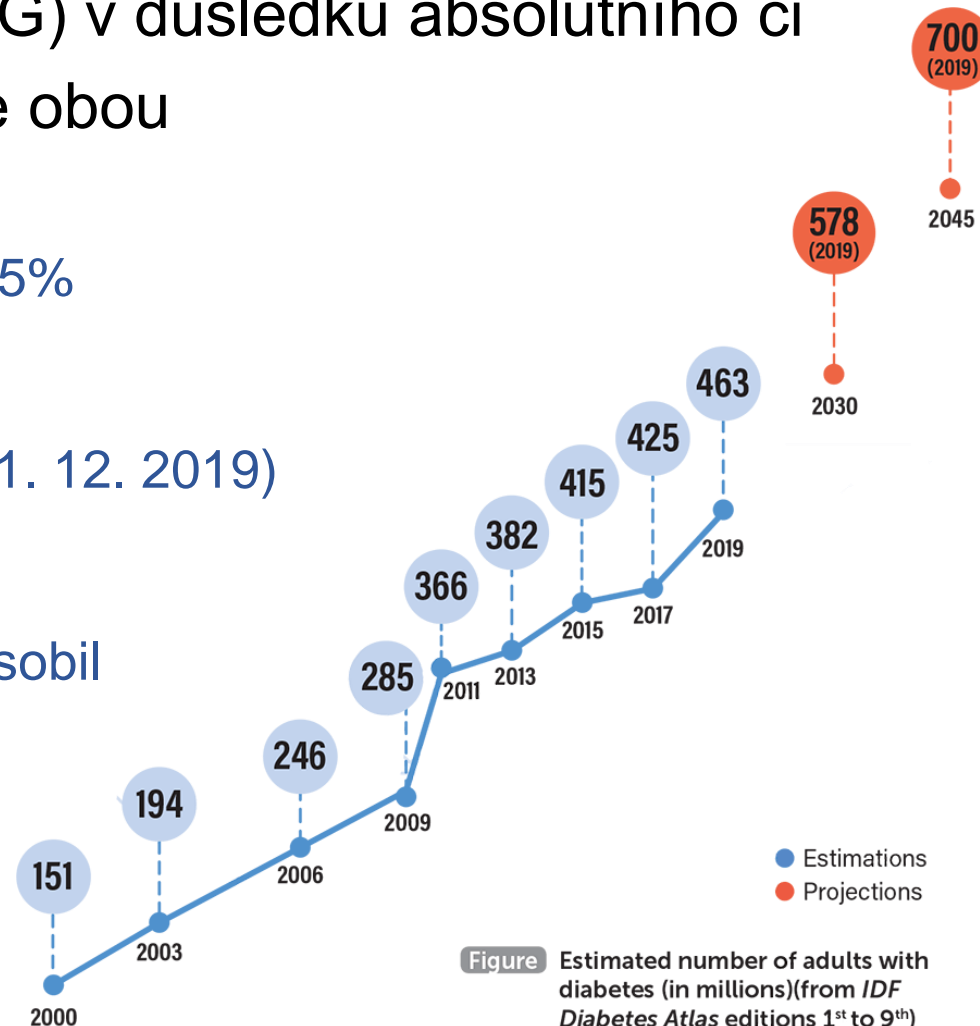


Figure Estimated number of adults with diabetes (in millions)(from *IDF Diabetes Atlas* editions 1st to 9th)

Diabetes mellitus

- syndrom charakterizovaný hyperglykemií (HG) v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu, popř. kombinace obou

Z epidemiologického hlediska jsou nevýznamnější primární typy diabetu:

- T1DM – absolutní deficit inzulínu, autoimunitní destrukce β -bb (Th1 lymfoc.)
- T2DM – relativní deficit inzulínu, inzulínová rezistence
- GDM – porucha inzulínového metabolismu v těhotenství

Diabetes mellitus

➤ **MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)

- souhrnné označení pro dědičné typy DM způsobené mutací v některém z genů podílejících se na vývoji, diferenciaci a funkci β -buněk
- mírná hyperglykemie bez sklonu ke ketóze
- vyskytuje se u mladistvých
- dědičnost AD – známo víc než 13 genů – liší se ve věku při manifestaci, tíži symptomů, typu terapie i prognóze

Skupina	Genetický název (synonyma)	Charakteristika
a) Glukokinázový diabetes	GCK-MODY (GCK-diabetes, MODY2)	Neprogresivní mírná hyperglykemie, nízké riziko pozdních komplikací Terapie: v graviditě v případě makrosomie plodu, ve stáří při zhoršení kompenzace
b) HNF diabetes	HNF1A-MODY (HNF1A-diabetes, MODY3)	Manifestace typicky v pubertě nebo mladé dospělosti (do 40 let), progresivní, vysoké riziko komplikací závislé na kompenzaci Terapie: deriváty sulfonylurey, ev. inzulin
	HNF4A-MODY (HNF4A-diabetes, MODY1)	
	HNF1B-MODY (HNF1B-diabetes, MODY 5)	Renální cysty, cystické změny na ledvině nebo malformace ledvin, diabetes, hypomagnezenemie

Diabetes mellitus

➤ **LADA** (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)

- nejedná se o specifický typ diabetu
- etiologicky se totiž neliší od DM1 = vzniká v důsledku autoimunitní destrukce β -bb
- proces destrukce β -bb je v porovnání s DM1 pomalejší a manifestace diabetu proto mírnější
- relativně pozdní věk pro diagnózu (typicky nad 35-40 let)
- při manifestaci pacienti většinou neobézní (nicméně BMI vyšší než u T1DM)
- má určité známky obou hlavních typů diabetu, proto může být zaměněn za T2DM

komplikace DM



komplikace DM

A. akutní

- hyperosmolarita, dehydratace a porucha pH

B. chronické

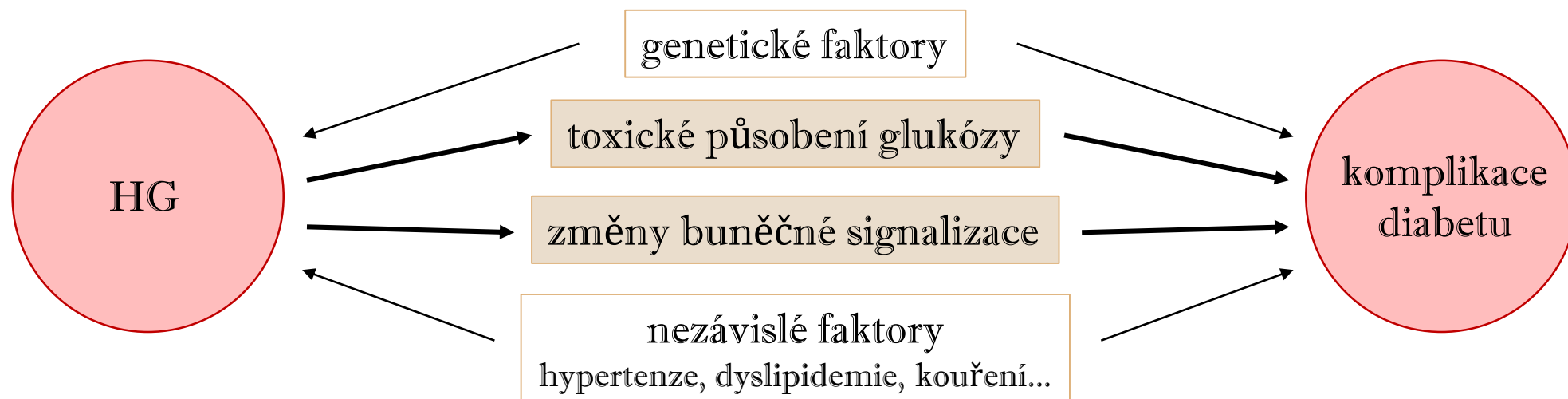
- rozvoj pozdních komplikací → poškození, dysfunkci až selhání orgánů

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

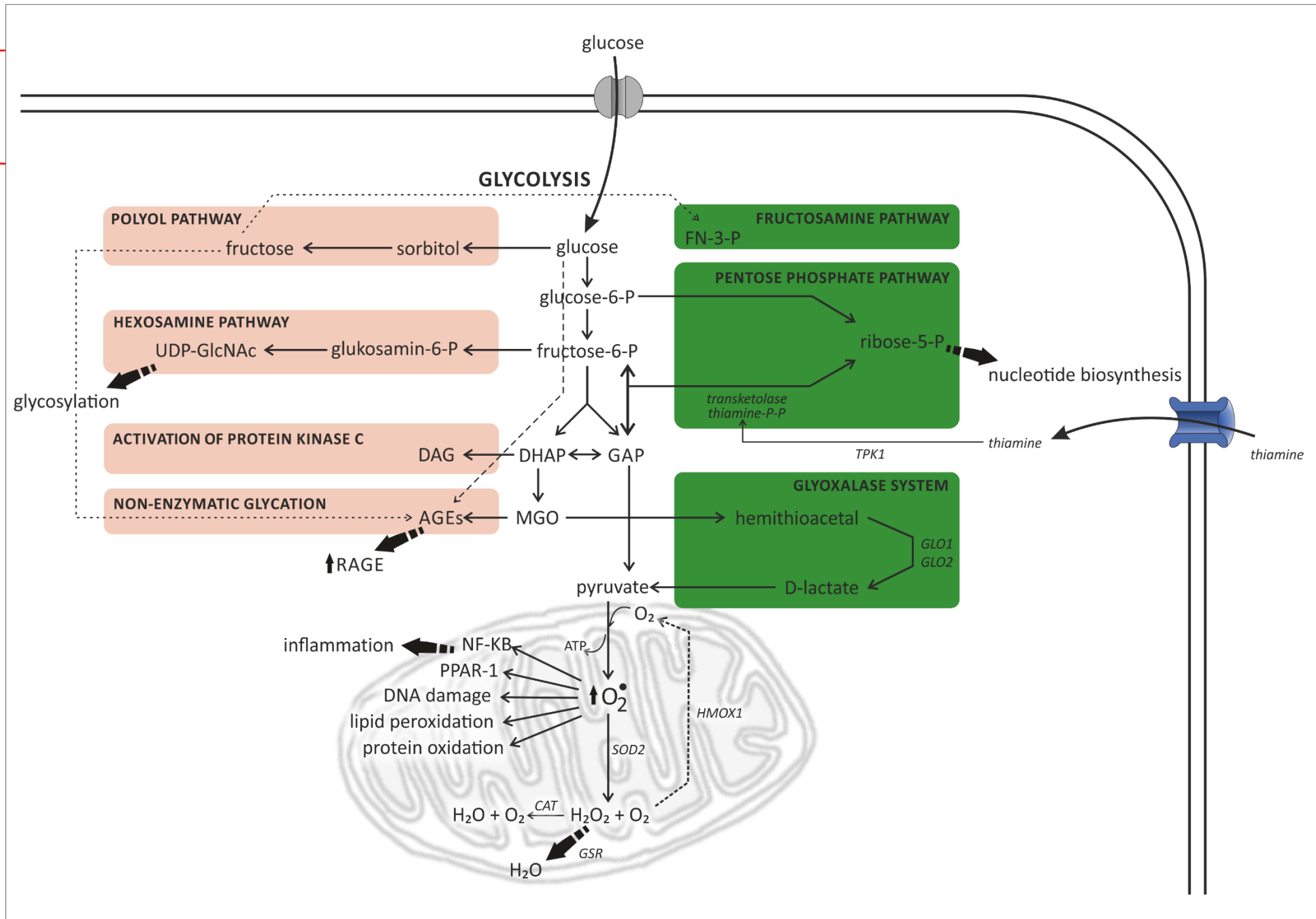
➤ toxické působení glu = **hyperglykemický stres**

a) „škodlivé“ dráhy

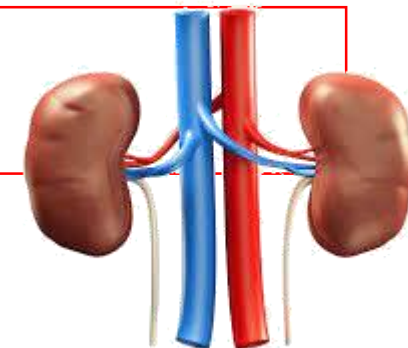
- polyolová (sorbitolová) dráha
- hexozamínová dráha
- neenzymatická glykace
- zvýšená tvorba DAG

b) „protektivní“ dráhy

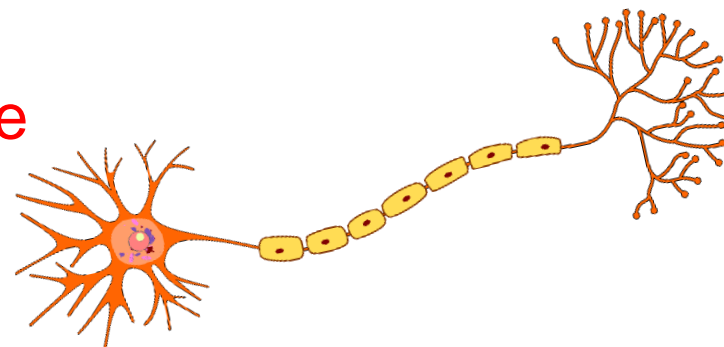
- fruktozamínová dráha
- pentózový cyklus
- glyoxalázový systém



Pozdní komplikace diabetu

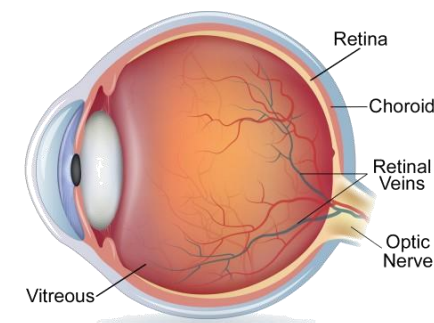


Podstatou je postižení cév = **angiopatie**



- mikrovaskulární

- nefropatie = postižení ledvin
- retinopatie = postižení oční sítnice
- neuropatie = postižení nervů



- makrovaskulární

- poškození velkých cév aterosklerózou
- riziko infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin

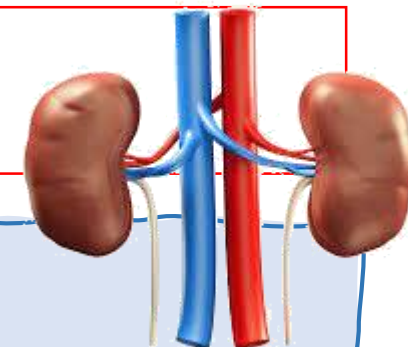
- kombinované

- diabetická noha

- další: parodontitida, glaukom, katarakta ...



Pozdní komplikace diabetu

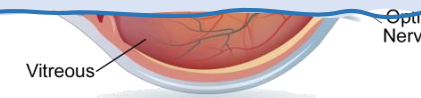


Diabetická nefropatie

- nejčastější příčina selhání ledvin
- pokles funkčnosti → selhání ledviny → potřeba náhrady funkce: transplantace / dialýza
- u 20–30% diabetiků T1DM a
- u 30–40% pacientů s T2DM

Podstatou je postižení cév = **angiopatie**

- mikrovaskulární
 - nefropatie = postižení ledvin
 - retinopatie = postižení oční sítnice
 - neuropatie = postižení nervů
- makrovaskulární
 - poškození velkých cév aterosklerózou
 - riziko infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin
- kombinované
 - diabetická noha
- další: parodontitida, glaukom, katarakta ...



Pozdní komplikace diabetu

Podstatou je postižení cév = **angiop**

- mikrovaskulární

- nefropatie = postižení ledvin
- retinopatie = postižení oční sítnice
- neuropatie = postižení nervů

- makrovaskulární

- poškození velkých cév aterosklerózou
- riziko infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin

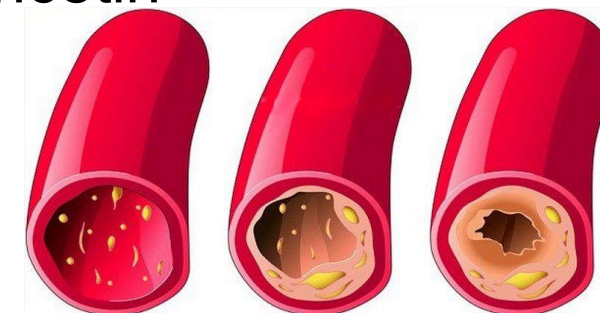
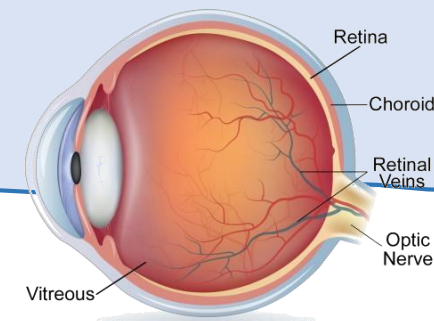
- kombinované

- diabetická noha

- další: parodontitida, glaukom, katarakta ...

Diabetická retinopatie

- strukturní a funkční porucha oční sítnice
- postupná ztráta zraku
- u 10–50% diabetiků
- diabetici 25x vyšší pravděpodobnost oslepnutí



Pozdní komp

Podstatou je postižení cév = **angiopatie**

- mikrovaskulární

- nefropatie = postižení ledvin
- retinopatie = postižení oční sítnice
- neuropatie = postižení nervů

- makrovaskulární

- poškození velkých cév aterosklerózou
- riziko infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin

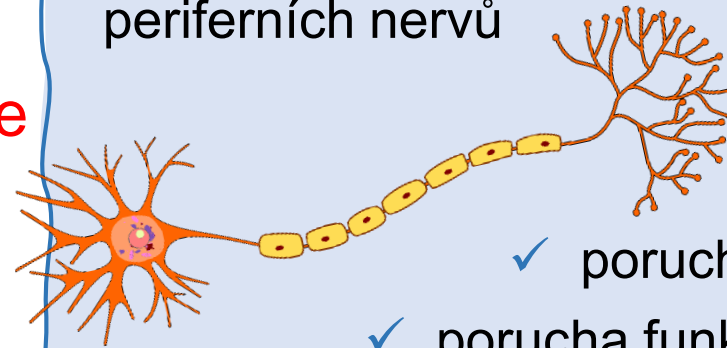
- kombinované

- diabetická noha

- další: parodontitida, glaukom, katarakta ...

Diabetická neuropatie

- nezánnětlivé poškození funkce a struktury periferních nervů



- ✓ porucha erekce
- ✓ porucha zornicových reakcí
- ✓ porucha funkce trávicího systému
- ✓ porucha vylučování některých hormonů
- ✓ porucha srdeční frekvence a krevního tlaku

vitreous



Pozdní komplikace diabetu

Syndrom diabetické nohy

- poškození tkání nohou u diabetiků způsobené neuropatií a ischemií, doprovázeno infekcí
- příčiny:
 - neuropatie - snížena citlivost na vnější podněty
 - ischemie - nedokrvení končetin (způsobené aterosklerózou)
 - kožní infekce
 - pomalé hojení ran

↓

- nehojící se defekty, vředy, odumírání tkání, abscesy pronikají až ke 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;

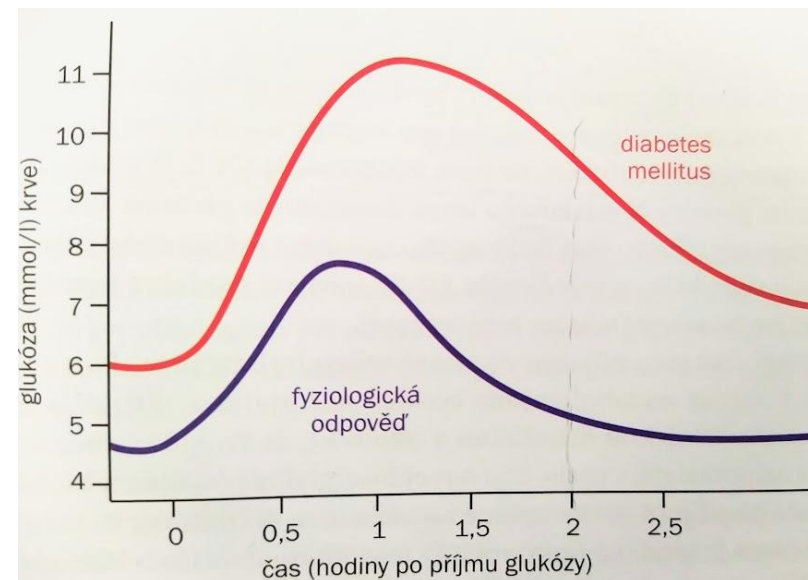
- krev odebírána ráno, po lačnění přes noc, minimálně však 8 hodin
- musí být vyloučena jakákoliv fyzická aktivita a kouření
- u vzorků minimalizovat glykolýzu: uložení vzorku na led, použití antiglykolytického přípravku, oddělení plasmy od elementů do 30 min po odběru
- **k vyslovení diagnózy musí být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

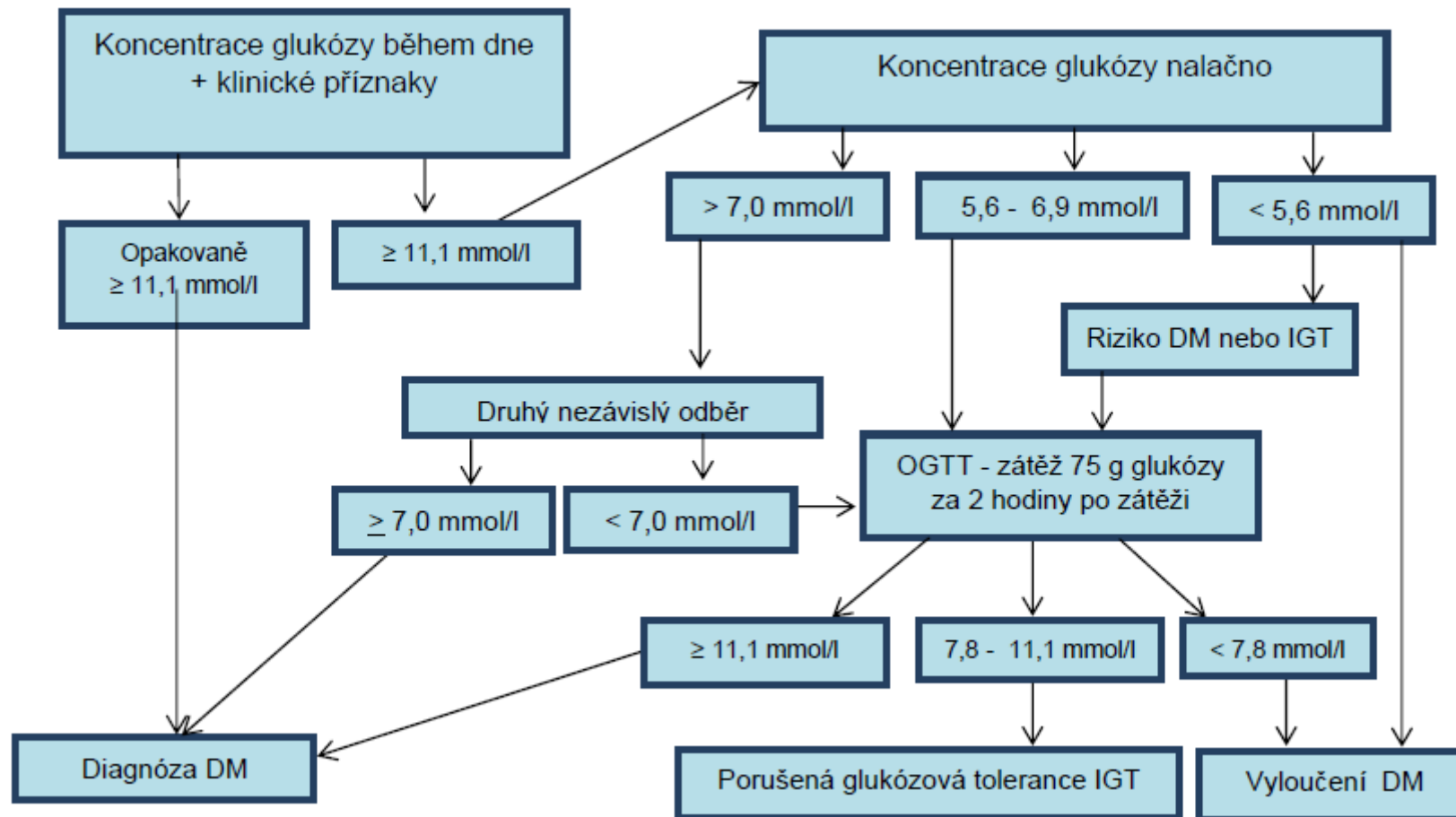


The WHO Consultation concluded that HbA1c can be used as a diagnostic test for diabetes, provided that stringent quality assurance tests are in place and assays are standardised to criteria aligned to the international reference values, and there are no conditions present which preclude its accurate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

Inzulín

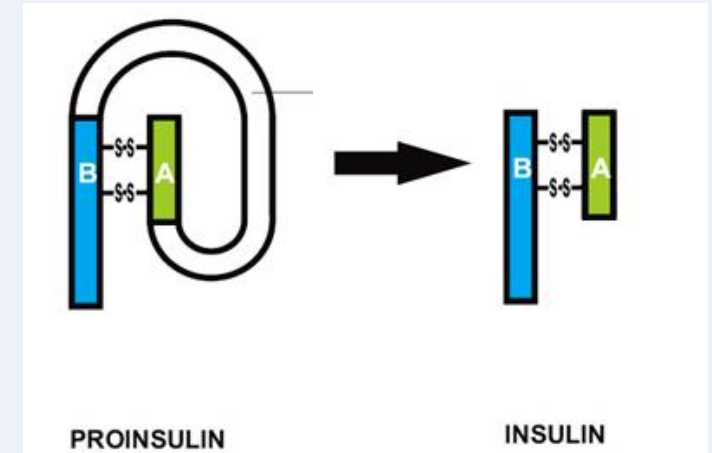
- 1921 – objev inzulínu
- Frederick Grant **Banting** a Charles Herbert **Best**
- aplikace do krve diabetického psa → úspěch
- aplikace člověku → úspěch
- 1923 Nobelová cenou za fyziologii a medicínu
- inzulin ze zvířecích slinivek
- lidský rekombinantní inzulin



Inzulínoterapie

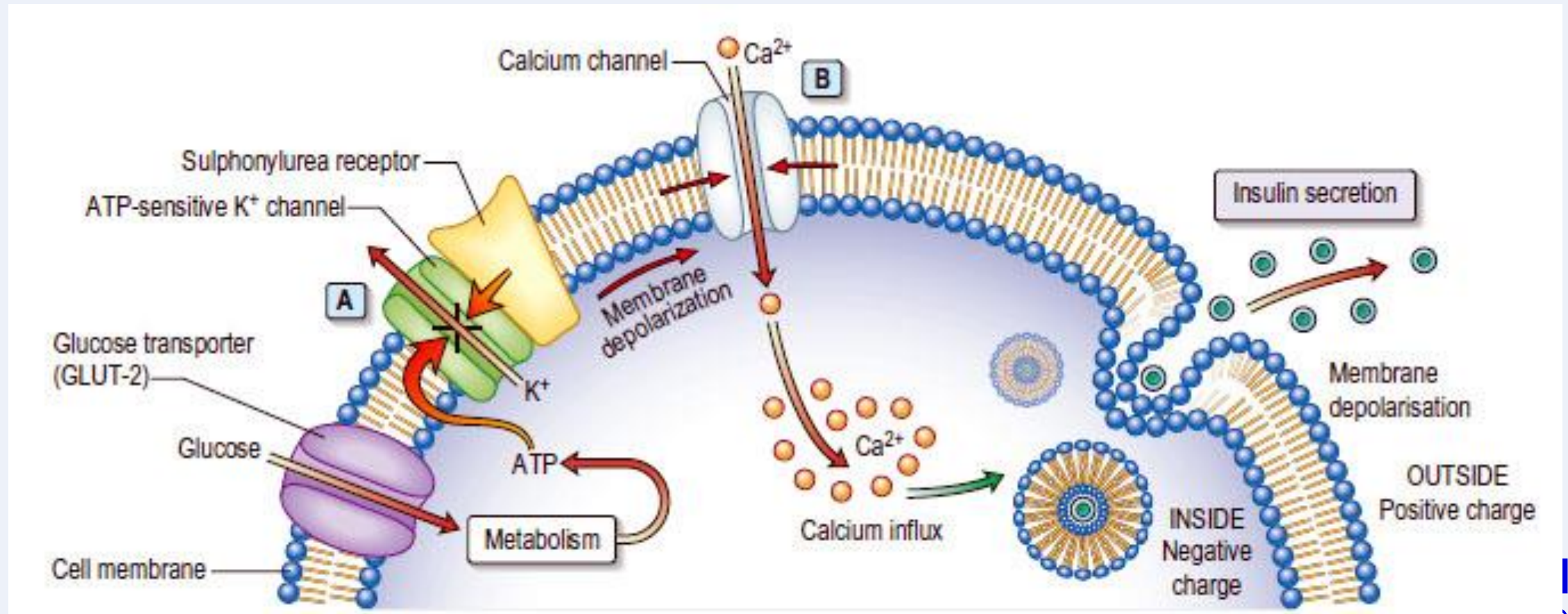
Inzulín

- β -buňky pankreatu
- pre-pro-inzulin \rightarrow pro-inzulinu (C-peptid)
- tvořen α - a β - řetězcem (disulfidové můstky)
- sekrece spouštěná glukózou
- inzulin dependentní tkáň
- otevírá GLUT4 transportéry
- zapíná program pro zpracování glukózy
- tkáňově specifický účinek



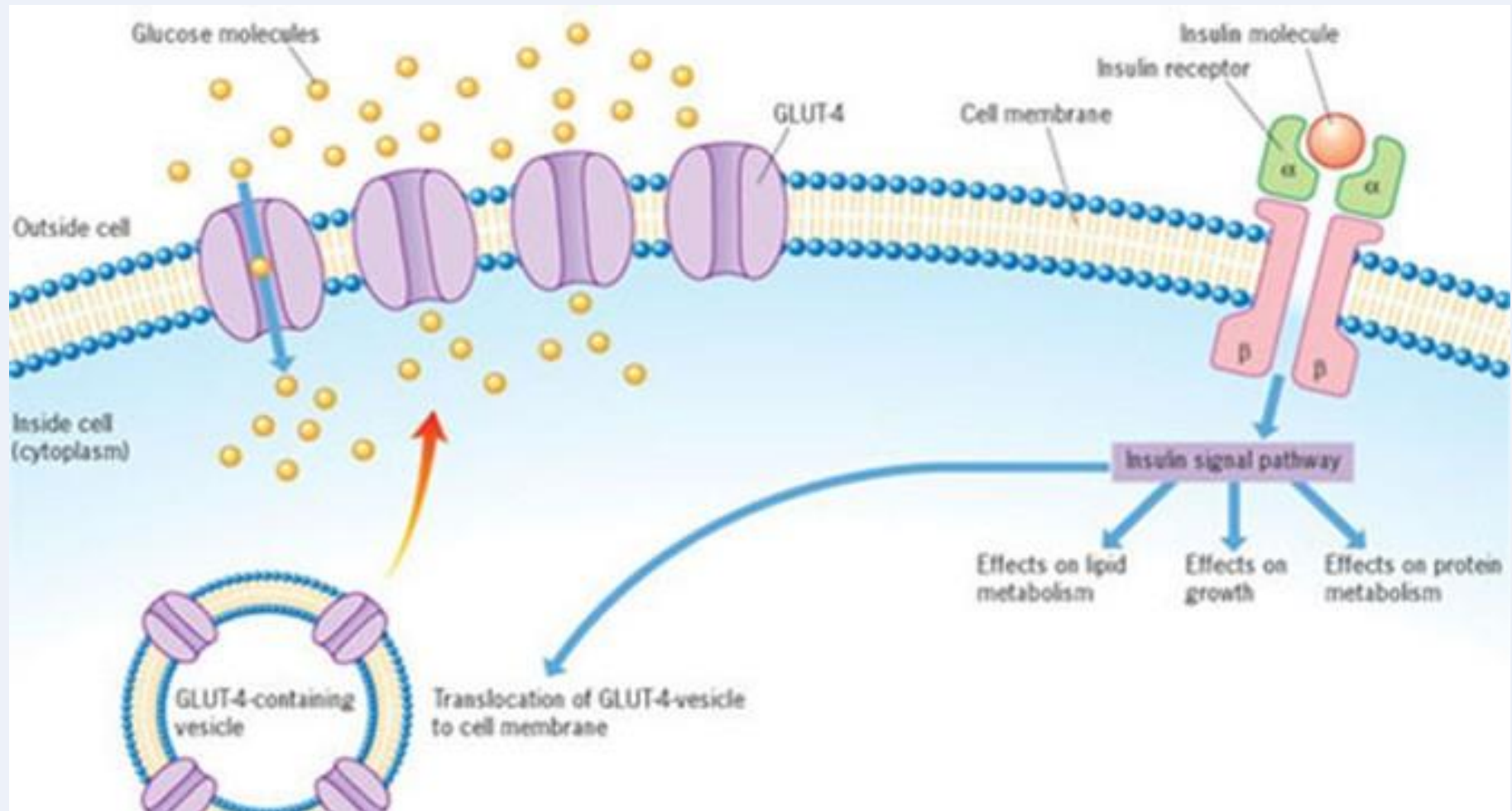
Inzulínoterapie

Inzulín



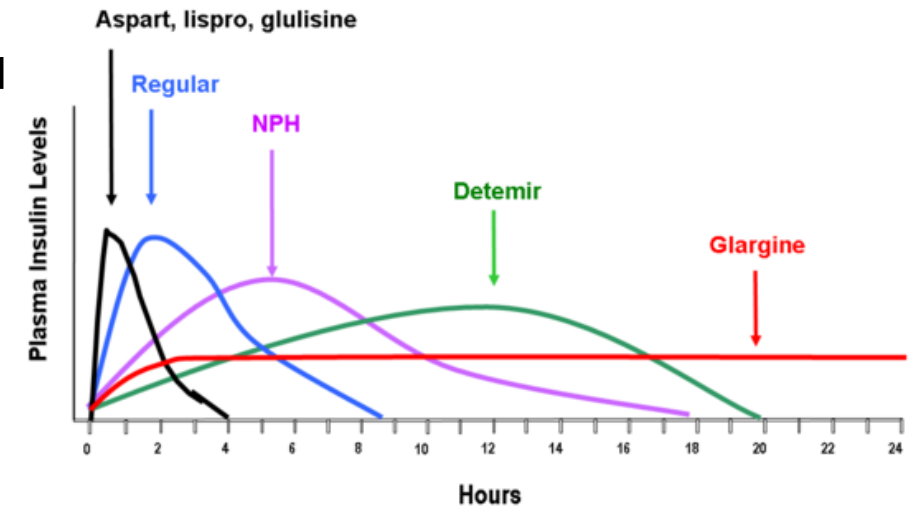
Inzulínoterapie

Inzulín



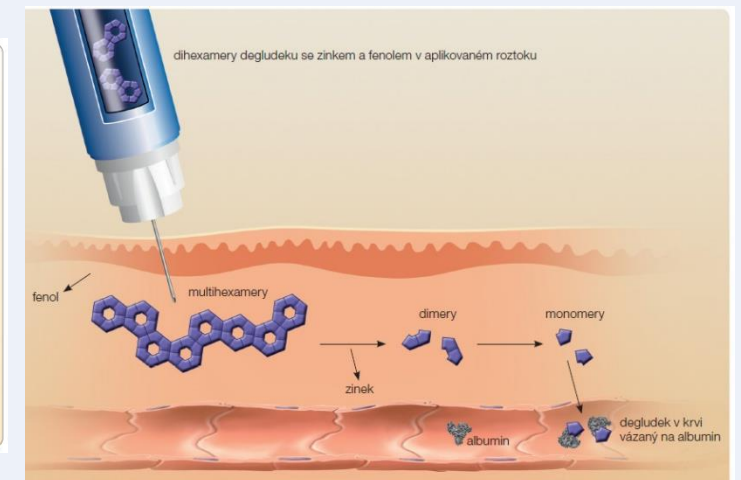
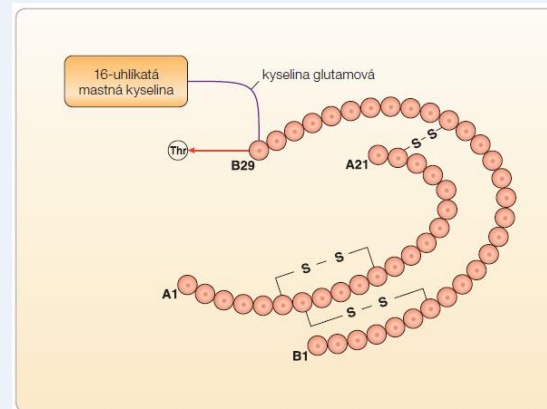
Inzulínoterapie

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



inzulín Degludek

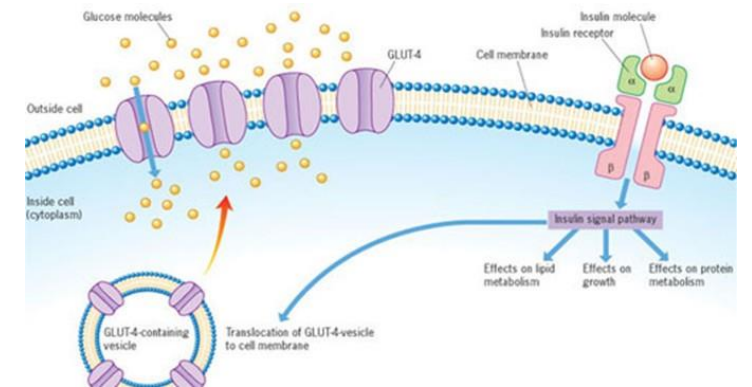
- ultradlouho působící analog inzulínu
- účinek se prodlužuje až na 42 hodin
- delece threoninu B30 a připojení dikarboxylové kyseliny na B29 přes kyselinu glutamovou



Inzulinoterapie

- spočívá v injekčním podávání exogenního inzulínu

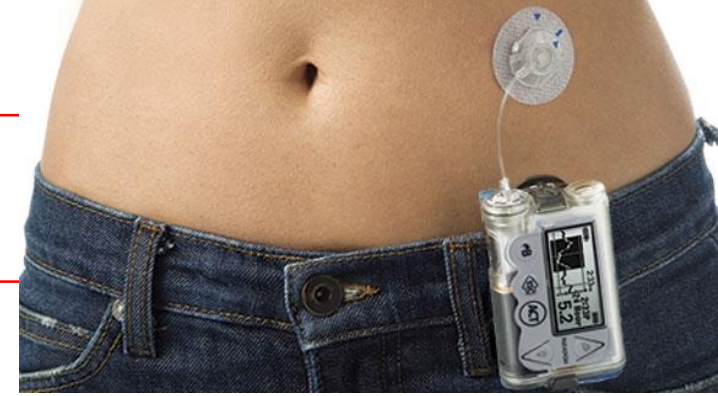
- ~~animální inzulín~~
- humánní rekombinantní inzulín
- inzulínová analoga



- 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)



Inzulinoaterapie



Technologie podání

- | | |
|--|---|
| ■ Speciální, kalibrovaná injekční stříkačka pro subkutánní aplikaci inzulínu | Základní aplikační technika, inzulín v lahvičkách, relativně vysoká nepřesnost v aplikované dávce |
| ■ Aplikátor inzulínu (inzulinové pero) | Standardní způsob současnosti, vysoká přesnost, inzulín v předplněných náplních (cartridge) |
| ■ Předplněný inzulínový aplikátor (předplněné inzulínové pero) | Vysoká přesnost, vysoká jednoduchost a compliance pacientů, aplikátor předplněný již od výrobce |
| ■ CSII (kontinuální subkutánní infuze inzulínu, inzulínová pumpa) | Indikace pro spolupracující pacienty, zejména při nepravidelném životním stylu nebo riziku hypoglykemie |

Inzulinoterapie

Režim aplikace

- | | |
|-----------------------|--|
| ■ Bazální inzulin | Jedna dávka dlouhodobě účinného inzulinu na noc |
| ■ Režim Bazal Plus | Jedna dávka dlouhodobě účinného inzulinu na noc a jedna dávka prandiálního inzulinu k hlavnímu jídlu dne |
| ■ Premixovaný inzulin | Dvakrát denně aplikovaný, různé poměry krátkodobě a dlouhodobě účinného inzulinu dovolují vybrat individuálně nejvhodnější premixovaný inzulin |
| ■ Prandiální inzulin | Malé dávky krátkodobě účinného inzulinu před jídlem |
| ■ Režim Bazal/Bolus | Bazální inzulin plus prandiální dávky inzulinu před jídlem (obvykle třikrát denně) |

Inzulinoterapie

- nežádoucí účinky – hypoglykemie, lokální reakce, vzácně lipodystrofie
 - kontraindikace – hypoglykemie
 - interakce – snížení účinku ve stresu, sepsi, při léčbě kortikoidy, HAK, hypothyreóze
- !!** léčba inzulinem může být bezpečná a efektivní pouze za předpokladu přiměřené edukace pacienta a při zabezpečené možnosti sebekontroly glykemie

co by měl vědět pacient:

- co je inzulin a jak funguje
- jak, kolik, kdy a kam se aplikuje
- jaký je vztah jeho účinku k příjmu sacharidů a pohybu
- příčiny, prevence, příznaky a léčba hypoglykemie

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

Nefarmakologická léčba T2DM

- tvoří základ léčby
- **antiobezitika**
- **orlistat** - inhibitor střevní lipázy
- **fentermin** (Adipex) – anorektikum, řada nežádoucích účinků, přísná evidence, registrace do 2024
- **naltrexon / bupropion** (Mysimba) - antidepresivum + opionidní antagonist
- inkretinová analoga – **liraglutid** Saxenda, **semaglutid** Ozempic (od 2023)
- dual GIP/GLP1 agonista **Tirzepatid** – u nás ještě ne, čekáme
- triple GIP/GLP1/glukagon agonista **LY3437943** – teď 3. fáze testování

➤ možnost použít antiobezitika

➤ nejúčinnějším způsobem léčby je bariatrická chirurgie

Nefarmakologická léčba T2DM

- **bariatrická chirurgie**
- přímá indikace – T2DM a obezita III. stupně (ale operováno jenom 1%)
- počet zákroků v ČR – 1200 v roce 2021 (před covidem 2018 jich bylo 2200)
- největší úbytek v prvních 2 letech, úbytek cca 12–14 BMI jednotek
- 30 % pacientů ale 3–5 let po operaci selhává v udržení váhy
 - a) tubulizace žaludku (resp plikace) = zmenšení objemu žaludku
 - b) žaludeční bypass - posune napojení tenkého střeva na žaludek
 - c) gastrická bandáž – zůstane malá proximální část žaludku
- možnost použít antiobezitika
- nejúčinnějším způsobem léčby je bariatrická chirurgie

Nefarmakologická léčba T2DM

Dietní terapie = základ léčby diabetu

- ošetřující lékař stanoví, zda postačuje dieta diabetická (s příslušným limitem sacharidů), či zda je vhodnější dieta redukční s ohledem na stupeň nadváhy
- ekvivalent racionální stravy
 - ✓ (15—20 % energie z bílkovin, 45—60 % ze sacharidů, 30% z tuků)
 - ✓ dostatečné množství vlákniny (25g na 1000 kcal), minerálů, stopových prvků a vitamínů
 - ✓ omezení soli (méně než 7,5g / den)
 - ✓ rozvrženo do více porcí za den (menší vzestup postprandiální glykemie, menší zátěž pro inzulin secernující buňky)

Nefarmakologická léčba T2DM

Dietní terapie = základ léčby diabetu

- v praxi je dieta u naprosté většiny pacientů s T2DM nízkoenergetická = **restrikční** - cílem je snížení tělesné hmotnosti o 5—10 % a zejména udržení hmotnosti
 - v praxi bývá dietní doporučení málokdy dodržováno
 - na míře přijetí ze strany pacienta má vliv motivace ale také socioekonomický status, náročnost zaměstnání, kdo doma vaří, přístup rodiny
- bez dodržování aspoň základních režimových opatření v životosprávě je úspěšná léčba diabetu 2. typu prakticky nemožná!

Nefarmakologická léčba T2DM

Pohybová aktivita

- u pacientů T2DM je jednoznačně prokázán pozitivní vliv dlouhodobé fyzické zátěže vytrvalostního charakteru
- zlepšuje inzulinovou senzitivitu, kompenzaci diabetu a lipidový profil
- podmínka snížení hmotnosti
- svalové kontrakce vedou k translokaci GLUT4 i bez inzulinové stimulace
- nejvhodnější je svižná chůze (kopcovitý terén), běh, plavání, kolo
- při výběru je třeba zohlednit stadium diabetu, věk pacienta, stav pohybového a kardiovaskulárního systému, kondici, zájem (co má rád)
- omezení stran časových možností pacienta, ochoty a prostoru ke sportu

Nefarmakologická léčba T2DM

Doporučení pro fyzickou aktivitu u diabetes mellitus České diabetologické společnosti ČLS
JEP (2022)

Většina dospělých pacientů s T1DM i T2DM by měla praktikovat:

- aerobní aktivitu střední až vysoké intenzity 150 a více minut za týden
- (příp. kratší trvání (minimálně 75 minut za týden) aktivity o vysoké intenzitě)
- odporové cvičení 2–3× za týden
- cviky na flexibilitu a rovnováhu 2–3× za týden pro starší pacienty, jóga
- snížení času stráveného sedavou aktivitou, její pravidelné přerušování

Farmakoterapie T2DM

- zahajuje se ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními
- algoritmus farmakologické léčby vychází z konsenzu ADA/EASD (2021, viz dále)
- registrována řada antidiabetik
- pro volbu preparátu rozhodující:
 - ✓ přidružená komplikace (ASCVD nebo CKD)
 - ✓ riziko hypoglykemie
 - ✓ potřeba redukce hmotnosti
 - ✓ cena přípravku
 - ✓ způsob aplikace
 - ✓ nežádoucí vedlejší účinky a individuální snášenlivost

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

Farmakoterapie T2DM

2) antidiabetika zvyšující sekreci inzulínu (inzulínová sekretagoga)

Deriváty sulfonylurey

- nejdéle užívané léčivé látky pro terapii T2DM
- mechanismus účinku – zvýšený influx Ca^{2+} do β -buňky (cestou uzavření K-kanálů a následné depolarizace membrány) což indukuje sekreci inzulínu
- nežádoucí účinky - účinek trvá i při snížení glykémie – vysoké riziko hypoglykémii
- indikace – léčba T2DM se zachovalou sekrecí inzulínu
- používaný preparát – **Gliclazid**
 - ↳ rozšířené možnosti výběru z jiných PAD – používání klesá
- kontraindikace – T1DM, ketoacidóza, vynechání jídla, těhotenství, laktace



Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulínovou rezistenci

Inzulínová rezistence

- stav snížené citlivosti tkání k inzulínu
- komponenta geneticky podmíněná + důsledek životosprávy
- nativně se zvyšuje s věkem
- důsledek v tukové tkáni – nedostatečná suprese lipolýzy → ↑ VMK a TAG
- důsledek ve svalové tkáni – nedostatečná utilizace → postprandiální HG
- důsledek v hepatocytech – nedostatečná inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze → ↑ glykemie nalačno

Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

Biguanidy

- *v minulosti také fenformin a buformin – zvýšené riziko vzniku laktátové acidózy a malá účinnost; dnes jenom metformin*

Metformin

- účinek na glykémii popsán v roce 1929, pro léčbu diabetu ale schválen teprve v roce 1958

Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

Biguanidy

- v minulosti *malá účinnost*
- dnes výroba biotechnologickou úpravou základní molekuly, kterou známe z rostliny **jestřabina lékařská**

Metformin

- účinek na *teprve v roce 1955*
- ve středověku se užívala na léčbu nadměrné žíznivky a přílišného močení (příznaky cukrovky)
- navíc, se používala při léčbě moru, nebo dokonce jako galaktogogum (lék na zvýšení produkce mléka u krav)
- při podávání výtěžku jestřabiny zvířatům se přišlo na to, že má taky hypoglykemizující účinky – na to se tedy přišlo úplnou náhodou



Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

Metformin

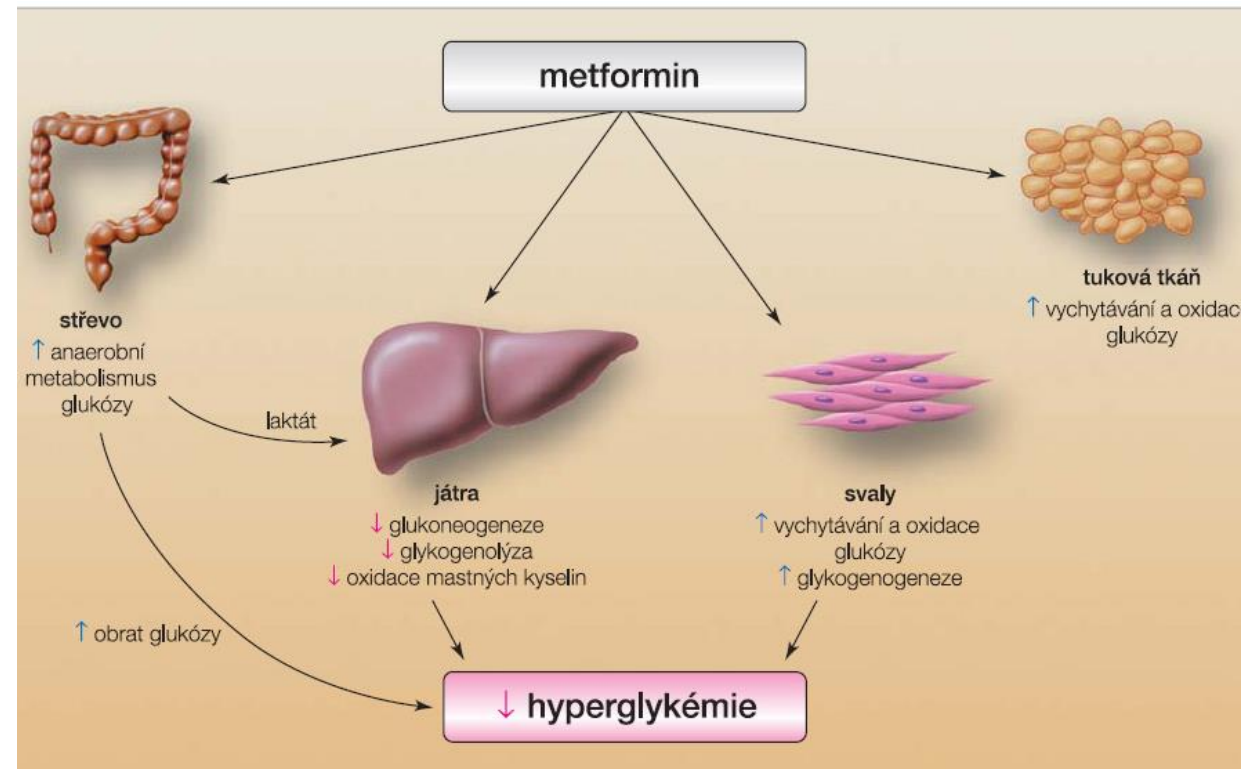
- účinek potvrzen ve studii UKPDS (1998 a 2008) – *pacienti s diabetem 2. typu, u nichž byla zahájena antidiabetická terapie metforminem, mají nižší riziko kardiovaskulárních komplikací*
- navíc, pacienti léčení metforminem mají nižší riziko vzniku některých malignit
- proto lékem první volby u T2DM, což je akceptováno celosvětově doposud

Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

Metformin

- mechanismus účinku: aktivace AMP-aktivované proteinkinázy
 - zvyšuje senzitivitu hepatocytů k inzulinu
 - zvyšuje utilizaci glu v periferních tkáních
 - mírně snižuje tělesnou hmotnost
 - snižuje sérové VMK, LDL a TAG



Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

Metformin

- indikace: lék první volby u pacientů T2DM jako základ léčby, pokud není kontraindikace, zůstává po celou dobu života pacienta
- nežádoucí účinky: dyspepsie (nevolnost, průjem, zvracení) u 5—10 % pacientů, snížit incidenci lze postupným zvyšováním dávky
- kontraindikace: renální insuficience (úprava dávkování), absolutní kontraindikací je $eGFR < 30$ ml/min

- **lékař musí mít pod kontrolou eGFR pacienta!**
- pozor na zatajování nežádoucích projevů – pacient nezmíní např. průjem a neužívá lék v plné dávce, nebo vynechá

Farmakoterapie T2DM

3) antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci

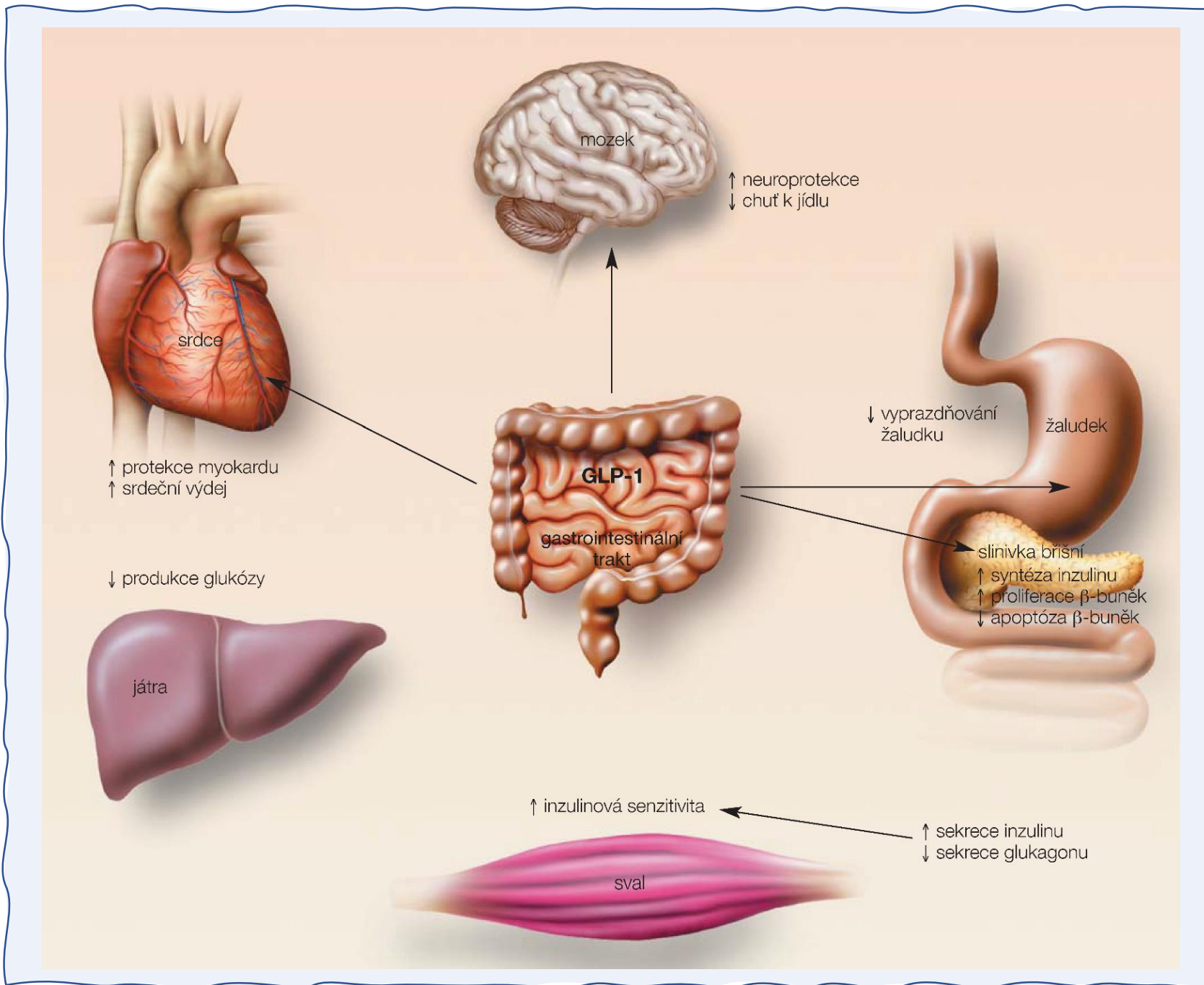
Glitazony

- *rosiglitazon* stažen z trhu pro podezření ze zvýšení rizika infarktu myokardu
- *pioglitazon* – v současnosti jediný používaný glitazon
 - ovlivňuje expresi některých jaderných genů přes jaderný receptor PPAR γ
 - snižuje inzulinovou rezistenci, glukoneogenezi
 - ochraňuje β -buňky – zpomaluje pokles sekrece inzulinu
 - snižuje celkové kardiovaskulární riziko
 - nežádoucí účinky: retence tekutin, otoky, kardiální selhání, \uparrow hmotnosti
 - kontraindikace: srdeční selhání, diabetická ketoacidóza

Farmakoterapie T2DM

4) antidiabetika využívající účinek inkretinů

- hormony secernované střevními buňkami – př. **GLP-1**
- hladiny nízké, rychle vzrůstají po požití potravy
 - zvyšuje citlivost β -buněk k sekrečním podnětům
 - snižuje sekreci glukagonu
 - zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu
 - inhibuje apoptózu β -buněk a zvyšuje jejich novotvorbu
 - poločas je 2—7 minut – degradován enzymem DPP 4
- účinek je glikozo-dependetní

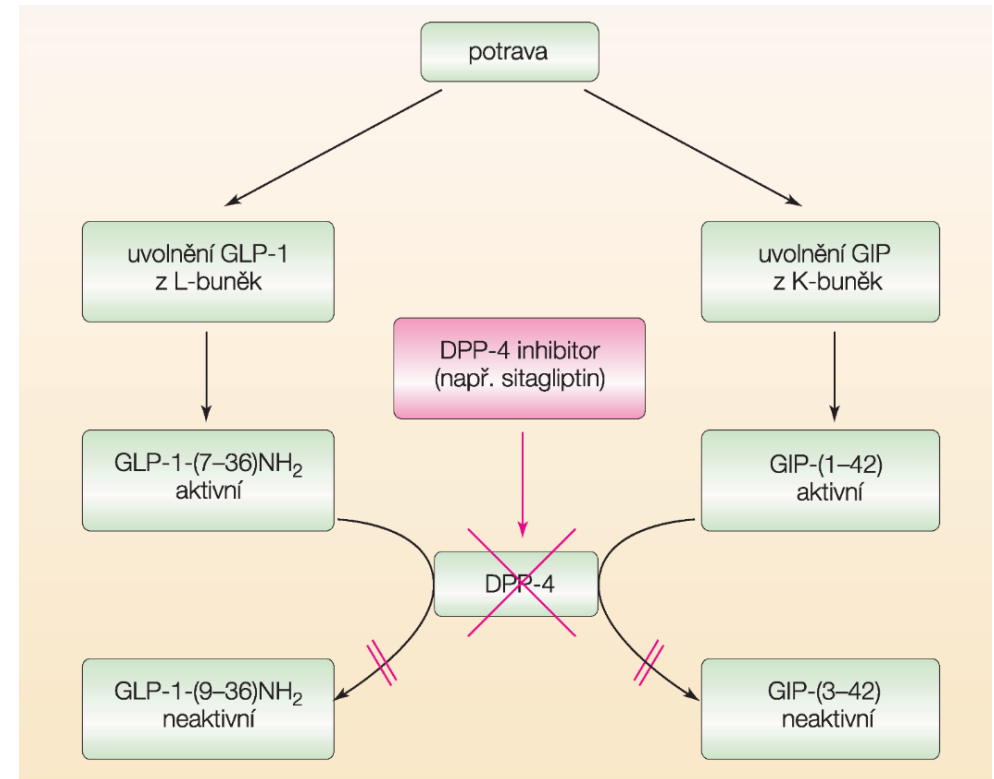


Farmakoterapie T2DM

4) antidiabetika využívající účinek inkretinů

Inhibitory DPP-4 = gliptiny

- zpomalují degradaci endogenního GLP-1
- koncentrace GLP-1 se zvýší až na trojnásobek
- účinek glukozodependentní
- musí být zachována sekrece inzulínu
- neutrální vliv na tělesnou hmotnost
- nezvyšují kardiovaskulární riziko
- nežádoucí účinky: vzácně, mírně zvýšené riziko pankreatitidy a infekcí respir. traktu
- patří k nejlépe tolerovaným antidiabetikům (n.ú. na úrovni placebo)



Farmakoterapie T2DM

4) antidiabetika využívající účinek inkretinů

Analoga GLP-1

= peptidy, které jsou zčásti homologní s molekulou lidského nativního GLP-1

- molekula objevená ve slinách korovce jedového – byla studovaná pod názvem exendin-4
- protože účinek a vlastnosti byly nadějně, byla biosynteticky vyrobená varianta exenatid = první léčivá látka této skupiny v praxi – molekula se z poloviny shoduje s lidským GLP-1
- následně byla vyrobena další analoga s výhodnějšími vlastnostmi



Farmakoterapie T2DM

4) antidiabetika využívající účinek inkretinů

Analoga GLP-1

= peptidy, které jsou zčásti homologní s molekulou lidského nativního GLP-1

- k dispozici v předplněných aplikátorech, injekční podání
- mechanismus účinku: agonisti receptoru pro GLP-1, účinek se překrývá s vlastním efektem humánního GLP-1, je však výrazněji vyjádřen
- efekt – snížení glykemie, snížení hmotnosti (snižují chuť k jídlu), mírný natriuretický účinek, snižují krevní tlak
- nežádoucí účinky: nevolnost, nechutenství, průjem, zvracení, lokální reakce
- kontraindikace: chronická onemocnění GIT

Farmakoterapie T2DM

4) antidiabetika využívající účinek inkretinů

Analoga GLP-1

= peptidy, které jsou zčásti homologní s molekulou lidského nativního GLP-1

- k dispozici v předplněných aplikátorech

- mechanismus účinku: agonisti receptorů

vl. • **liraglutid** Saxenda – od 2019 také jako **antiobezitikum**, určen k léčbě obézních pacientů, pokud mají BMI vyšší než 30, nebo u pacientů s BMI ≥ 27 , za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s nadváhou

na • **semaglutid** Ozempic - od 2023 jako **antiobezitikum**

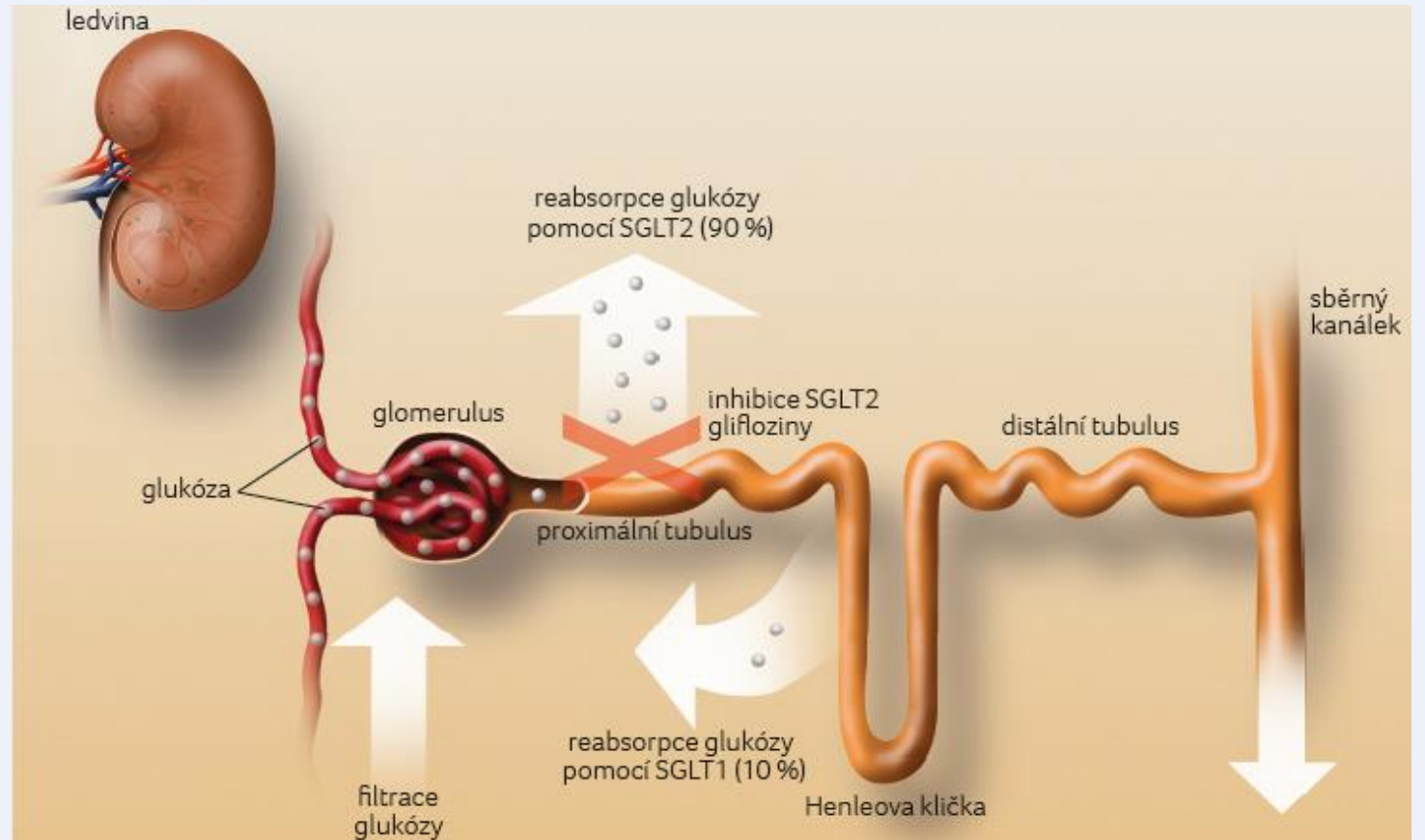
- nežádoucí účinky: nevolnost, nechutenství, průjem, zvracení, lokální reakce

- kontraindikace: chronická onemocnění GIT

Farmakoterapie T2DM

5) antidiabetika inhibující SGLT2

- glu v ultrafiltrátu
- zpětná resorpce
- segment S1 – SGLT2
 - nízká afinita, vysoká kapacita
 - 90% glukózy
- segment S3 – SGLT1
- renální práh pro glukosu
- u diabetiků počet ↑ SGLT2



Farmakoterapie T2DM

5) antidiabetika inhibující SGLT2

Glifloziny

- inhibují SGLT2 v ledvinových tubulech a tím zpětné vstřebávání glu do krve
- výsledek – glukosurie → glu se ztrácí močí → snížení glykemie, ztráta energie
- snižují renální práh pro glukózu
- efekt glukozodependentní, úměrný výšce glykemie, riziko hypoglykemie malé
- osmotickým diuretickým účinkem snižují riziko srdečního selhání
- snižují rychlost poklesu eGFR
 - ! registrovány také k léčbě pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním a u pacientů se sníženou eGFR bez ohledu na přítomnost DM

Farmakoterapie T2DM

5) antidiabetika inhibující SGLT2

Glifloziny

- indikace: T2DM, bez vazby na sekreci inzulinu ani jeho receptoru = možno využít v jakémkoliv stadiu nemoci
- nežádoucí účinky: polyurie, dehydratace, mykotické infekce genitálu (víc u ♀)
- kontraindikace: hypersenzitivita na účinné nebo pomocné látky

pozor na interpretaci výsledků glykosurie:

- negativní znamená, že pacient lék neužil
- masivní je příznakem úspěšné terapie, ne dekompenzace diabetu

Farmakoterapie T2DM

- 6) antidiabetika inhibující α -glukosidázy
- enzymy štěpící sacharidy v tenkém střevě
 - inhibice vede ke snížení vstřebávání glu a snížení glykemie
 - nestrávené sacharidy se dostávají až do tlustého střeva k mikrobiotě
 - nežádoucí účinky: kvasná dyspepsie

Akarbóza

- jediný zástupce skupiny v ČR

Farmakoterapie T2DM

Fixní kombinace

- compliance pacientů souvisí s počtem denních dávek léčivé látky
 - ✓ *při doporučení užívat lék jednou denně je dávka užitá pouze v 80 % dnů*
 - ✓ *při doporučení užívat lék 3x denně je užitá pouze necelých 40 % dávek*
- zavádění fixních kombinací léčivých látek
- v současnosti registrovány kombinace:
 - metformin+sulfonylurea, metformin+DPP4i, metformin+pioglitazon
 - pioglitazon+sulfonylurea, pioglitazon+gliptiny, pioglitazon+glifloziny
 - kombinace středně a krátkodobě účinkujícího inzulínu = premixovaný inzulín
 - dlouhodobě účinný inzulín+GLP-1

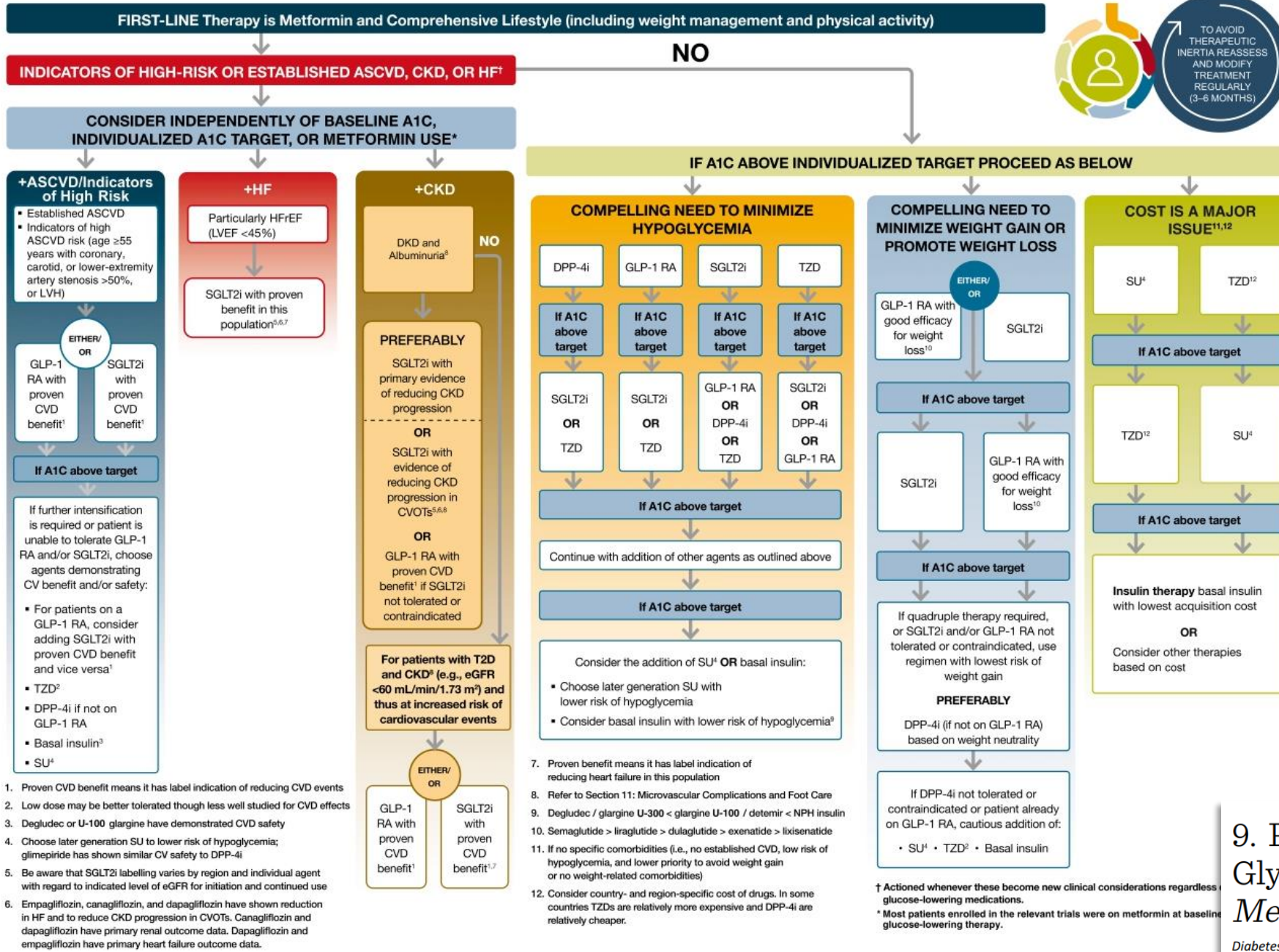
Doporučení EASD + ADA 2021

- centrování všech aktivit na pacienta
 - „Je lepší tě naučit, jak si pomůžeš, než se o tebe starat.“
- zdůrazněn význam životosprávy
- metformin stále lékem první volby
- doporučeno více bariatrických výkonů
- základní rozhodovací schéma je definováno přítomností aterosklerotických komplikací či renálního selhání:
 - ✓ u pacientů s ASCVD - **agonisty GLP 1** nebo **SGLT2i**
 - ✓ u pacientů s CKD nebo HF - **SGLT2i**

Diabetes Care Volume 44, Supplement 1, January 2021

9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*

Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*

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