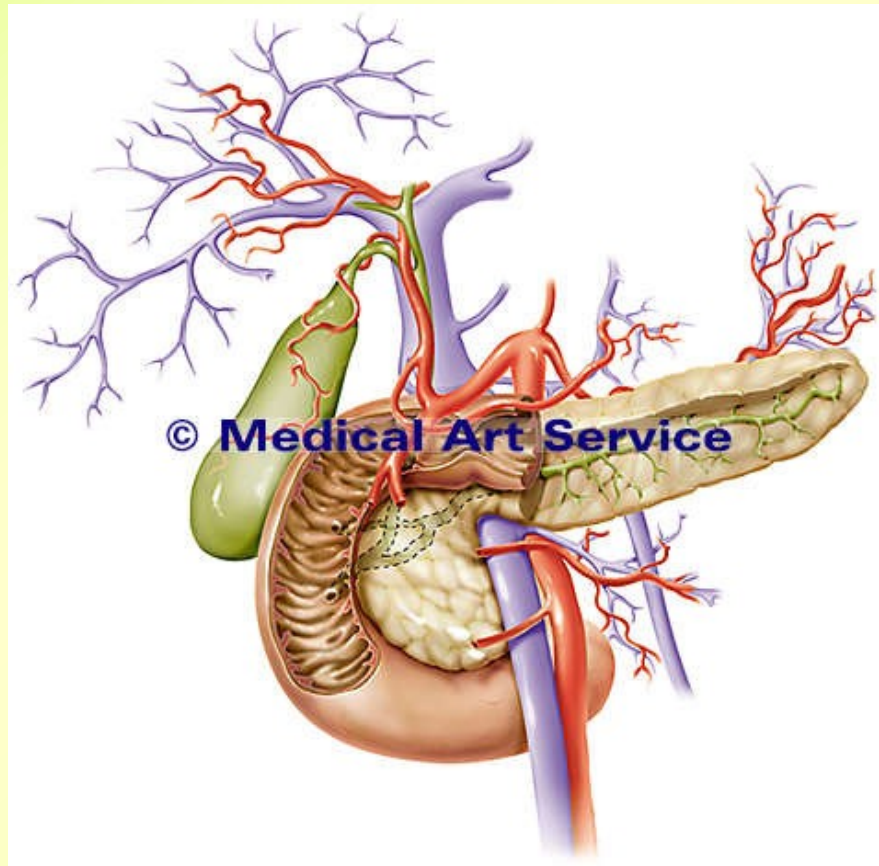


Diabetes mellitus



= chronické, etiopatogeneticky nejednotné onemocnění, základním rysem je **hyperglykémie**

- vznik v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku
- genetická predispozice

Typy diabetu

DM 1.typu – absolutní nedostatek inzulínu

A-autoimunitní forma

- vede k destrukci beta buněk Lang. ostrůvků
- protilátky

B-idiopatická forma

- nejsou zjistitelné protilátky
- genetická predispozice

DM 2. typu – relativní nedostatek inzulínu

- poškozená sekrece inzulínu v beta buňkách pankreatu
- rezistence na inzulín v cílových tkáních
- 85-90% případů,starší populace, 60-90% s obezitou

Sekundární DM

DM provázející onemocnění slinivky břišní

Diabetes při chronickém selhání ledvin či jater

DM po léčích - steroidy, thiazidová diuretika, β SL

Gestační DM

- vznik ve 20.-28.týdnu vlivem antiinzulinárního působení placentárních hormonů, léčí se dietou

- riziko pro plod - **diabetická fetopatie** - velké orgány, hypoglykémie po porodu, hyperbilirubinémie, hypokalcémie, váha nad 4 kg

Další typy

LADA - latent autoimmune diabetes in adult

DM 1. typu manifestovaný v dospělosti nad 35 let,
normální hmotnost, citlivost na inzulin

MODY - maturity onset diabetes of the young

DM 2. typu v mládí, od 5 do 25 let věku, bývá pod
kontrolou bez inzulinu

inzulin

- tvořen v B buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu
- A buňky produkují **glukagon**
- D buňky **somatostatin**
- PP buňky **pankreatický polypeptid**
(neovlivňuje sekreci inzulinu a glukagonu)

Regulace glykémie

- 1. hormonální** – antagonismus s glukagonem v játrech, ve svalové tkáni kortizol
- 2. autoregulace** - glykémie působí zpětnovazebně na sekreci - glc proniká do B buněk a způsobuje otevření Ca kanálů, signál pro syntézu inzulínu
- 3. nervové vlivy** - PS má hypoglykemizující efekt, S hyper.
 - inzulín je produkován v dávce 20-40mj/den - 1/2 kontinuálně, 1/2 pulzně
 - 👁 inzulín je rychle metabolizován proteázami a glutathion-inzulín-transhydro-genazami (plasm. poločas 3-5 min)

Klinický obraz

-polyurie, noční močení, žízeň, hubnutí, celková tělesná slabost, únavnost

- **1.typ** - příznaky bývají výraznější, nastupují rychle (týdny)

- **2.typ** - příznaky méně nápadné, vyvíjejí se měsíce až léta

- další obtíže - poruchy vidění, bolesti a mravenčení v končetinách, špatně se hojící rány, kožní afekce, kazivost zubů, poruchy potence, menses

Diagnóza DM

glykémie nalačno 7 mmol/l a vyšší

- p.o. glukózový toleranční test

Glykosylovaný hemoglobin HbA1

- hladina odpovídá průměrné koncentraci krevní glukózy během 120-denního života erytrocytů

- norma do 6%, velmi dobrá kompenzace DM do 7,5%, tolerovaná do 9%

Hypoglykémie

- snížení hladiny glukózy pod 2,8 mmol/l
- příznaky se vyvíjejí rychle: nervozita, třes, neklid, hlad, pocení, poruchy vědomí až exitus

Příčiny:

- předávkování inzulinem
- opožděný příjem potravy, zvracení, průjem
- nadměrná tělesná svalová činnost
- u starších osob, insuficience jater, ledvin, srdce

Terapie hypoglykémie

- co nejdříve zvýšit glykémii přívodem sacharidů, per os cukr, je-li při vědomí
- při poruše vědomí i.v. 40% glukóza 30-50 ml i více
- pacient se obvykle „probudí na jehle“
- nebo glukagon injekčně a pak hned najíst

Léčba diabetu

Kompenzace

- dosažení normálních hodnot glykémie a vyrovnaní všech dalších odchylek - metabolismu (dyslipidémie)
- dosažení normální hmotnosti

Dieta a režimová opatření

- jednoznačně prokázán pozitivní efekt dlouhodobé fyzické zátěže vytrvalostního charakteru
- rychlá chůze, běh, plavání, jízda na kole, běh na lyžích

Léčba inzulinem



Historie inzulínu

- 1869 - Paul **Langerhans** objevil a popsal Langerhansovy ostrůvky
- 1889 - německý doktor Oscar Minkowski zjistil souvislost mezi **slinivkou a diabetem** (vyoperoval psovi pankreas a pozoroval cukr v moči)
- 1921 – **objev inzulínu** - Frederick Banting a Charles Best izolovali účinnou látku z pankreatické šťávy
- 1922 - první inzulínové vzorky dostal k použití bostonský diabetolog E. P. Joslin, který je aplikoval 14letému chlapci jménem Leonard Thompson, což byl **první léčený diabetik** na světě (přežil ještě dalších 13 let)
- inzulín už nestačila vyrábět Torontská univerzita, výroby se ujala firma Eli Lilly v Indianopolis

Léčba inzulinem

a) zvířecí inzuliny - z vepřových či hovězích pankreatů, vysoce čištěný, monokomponentní, označení **MC**

b) lidský inzulin - vyrábí se biosynteticky, označuje se **HM**

c) analoga inzulinu – biosynteticky připravená, spec. vlastnosti

Typy inzulínů dle doby působení

- **Ultrakrátké**

- insulinová **analoga** inzulín **lispro** a inzulín **aspart**
- Lze aplikovat nitrožilně
- Začátek působení 0-15 min.
- Maximum 30-45 min.
- Doba působení 2 – 5 hod.

- **Krátké**

- neutrální vodné roztoky inzulínů
- Lze aplikovat nitrožilně
- Začátek působení 30 min.
- Maximum 1 - 3 hod.
- Doba působení 4 – 6 hod.

- **Středně dlouhé**

- protaminové inzuliny nebo směsi amorfni a krystalické formy inzulinu
- Začátek působení 1 - 2,5 hod.
- Maximum 4 - 8 hod.
- Doba působení 12 - 24 hod.

- **Dlouhé**

- krystalické suspenze velkých krystalů s velmi pomalou absorpcí
- přestávají se používat, nadějná jsou analoga (glargin), absorpce je standardní a nemají vrchol působení
- Začátek působení 2 – 3 hod.
- Maximum 10-18 hod.
- Doba působení 24 – 36 hod.

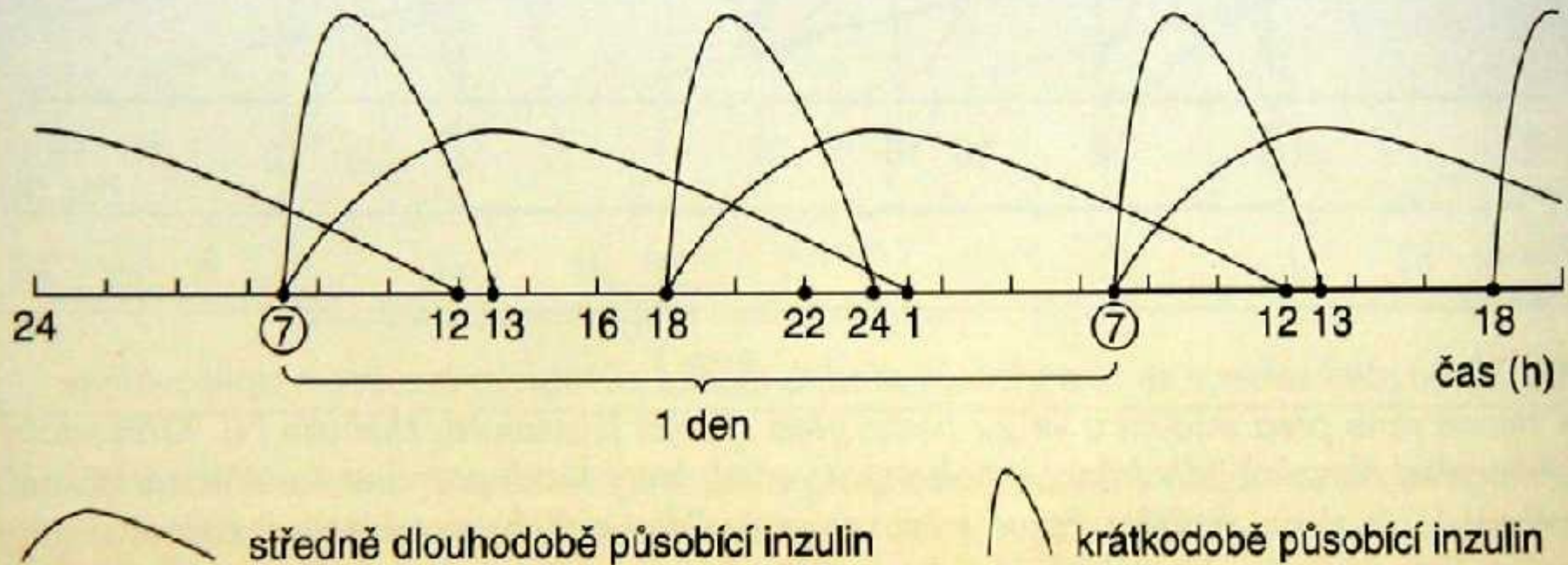
- **Stabilizované směsi**

= směs krátce účinkujícího a isofan insulinu v poměru 10:90, 20:80, 30:70, 40:60 a 50:50. U všech dostupných preparátů se jedná o lidské insuliny

Typy preparátů:

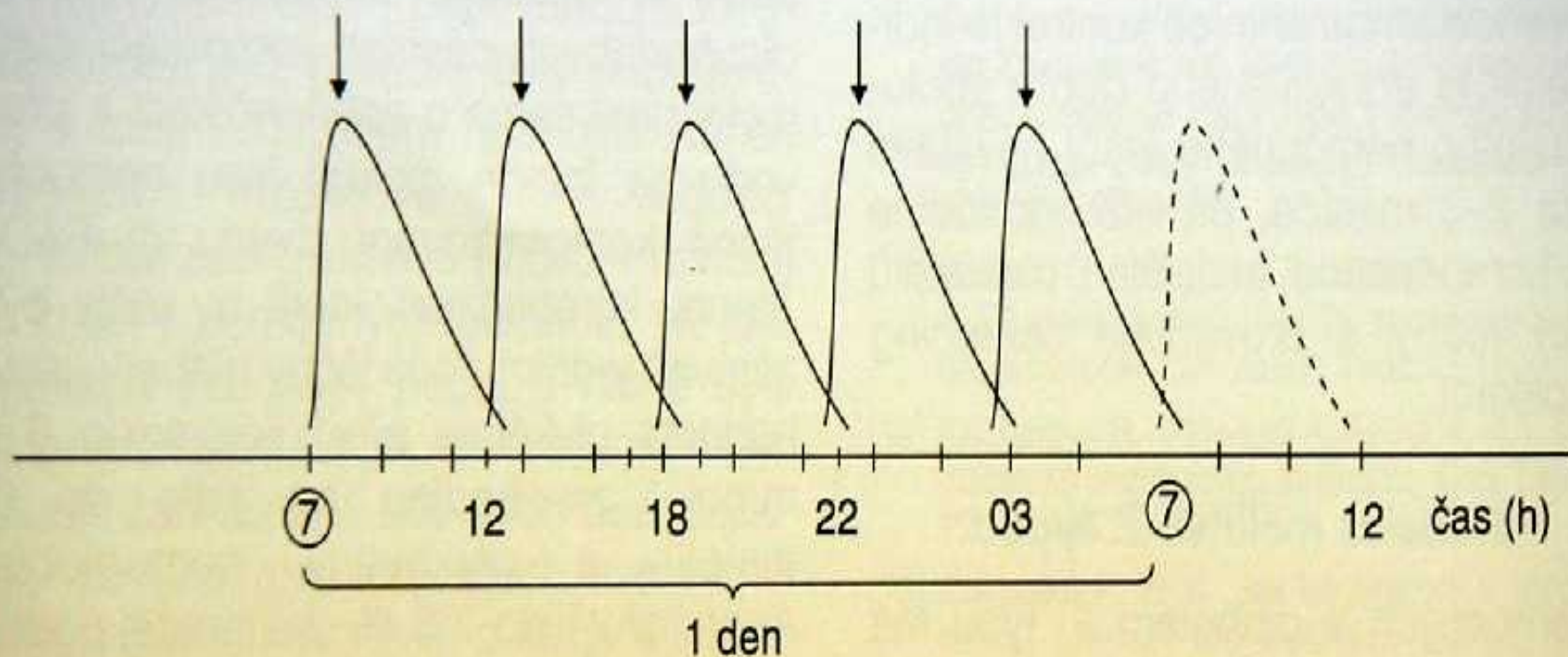
- vodné roztoky/suspenze inzulínu
- suspenze „zink-inzulínu“
- suspenze „protamin-zink-inzulínu = isofan

Dvě dávky inzulínu denně



Obr. 2b Nemocný aplikuje krátce působící inzulín v kombinaci s intermediárním inzulínem ve dvou denních dávkách vždy před jídlem, ráno obvykle 2/3 a večer 1/3 celkové denní dávky (např. Insulin-HM R + Insulin-HM NPH; nebo Actrapid HM + Insulatard). Kombinaci inzulínu je možné nahradit stabilizovanou směsí inzulínů (Mixtard, Humulin M, Insuman komb), obvykle s 20 % až 30 % krátce působícího inzulínu. Nepřekračovat celkovou denní dávku 60 jednotek!

Intenzifikované inzulínové režimy



Obr. 3c Krátkodobý inzulín se podává ve více dávkách denně. Vzhledem k délce působení inzulínu je nutné podávat nejméně 4 a více dávek inzulínu denně. Čím větší počet dávek, tím účinnější režim je a tím rychleji se dosáhne kompenzace a snížení dávky. Nejčastěji se podává krátkodobý inzulín před snídaní, před obědem, před večeří (event. před přesnídávkou a svačinou), ve 22 hodin před spaním a ve 3–4 hodiny ráno.

Komplikace léčby inzulinem

- hypoglykemie
- alergie
- lipodystrofie
- rezistence na inzulin - spec. protilátky

Strategie léčby

- co nejmenší celková denní dávka
- čím více dávek, tím přesnější kompenzace a nižší celková dávka - intenzifikované režimy

Aplikace inzulínu



Edukace

- **Selfmonitoring**

- glykémii si nemocný vyšetřuje glukometrem
- vyšetřování moči na přítomnost cukru, ketolátek, bílkovin...

Glukometry



Dia Phan test – stanovení glykosurie



HEPTAPHAN-Test - zjištění přítomnosti bílkoviny, glukosy, ketonů, urobilinogenu, krve a pH moče.

The background of the slide is a close-up, slightly blurred photograph of numerous white, round pills scattered across a bright blue surface. The pills are the central focus, with some in sharp focus and others blurred in the foreground and background. The text is overlaid on this image.

Perorální antidiabetika

Perorální antidiabetika

- jejich efekt je vázán na přítomnost sekrece endogenního inzulínu
- kontraindikována v těhotenství (teratogenní)
- indikace:
 - 2. typ - když nedosáhneme normální glykémie dietou
 - při velké inzulínové rezistenci, kdy inzulín nevede k přesvědčivému poklesu glykémie

1. Biguanidy = metformin

- **metformin** - hlavní zástupce
- buformin - dnes již málo používaný
- fenformin - byl již zcela opuštěn

- zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulinu
- zvýšení vazby inzulinu na periferní receptor
- jejich účinek nezávisí na přítomnosti funkčních B buněk pankreatu
- mechanismus jeho účinku nebyl zcela objasněn
 - ⇒ nevznikají hypoglykemie!!!

NÚ

- laktátová acidóza – vzácně
- zažívací problémy se vyskytují asi u 20 % osob - průjmy, nadýmání, nevolnost a kovovou pachut' v ústech
- Disulfiramový účinek

Kontraindikace:

- onemocnění ledvin
- alkoholismus, onemocnění jater
- z důvodu vyššího rizika laktátové acidózy



Přípravky - metformin: GLIBOMET, GLUCOPHAGE, METFIREX, SIOFOR, ADIMET

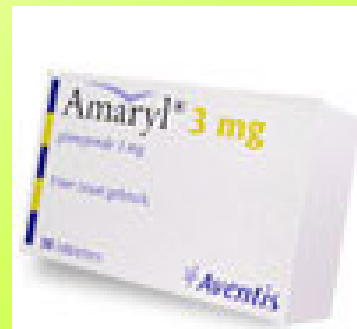
2. Deriváty sulfonylmočoviny

Mechanismy účinku:

- 1) **pankreatické** - stimuluje B - buňku k sekreci inzulínu
- hrozí hypoglykémie!!!
- 2) **extrapankreatické**
- podpora účinku inzulínu při transportu glukózy ve svalech a tukové tkáni

Zástupci

- I. generace - chlorpropamid
tolbutamid (DIRASTAN)
- II. generace - **glibenklamid** (MANINIL, GILLEMAN)
gliklazid (DIAPREL)
glikvidon (GLURENORM)
- III. generace - **glimepirid** (AMARYL)



Nežádoucí účinky

- zvýšení chuti k jídlu, kovová pachuč' v ústech
- hypoglykémie (→cukr, glukagon)
- bolesti hlavy, nevolnost (5 %), retence tekutin

Kontraindikace - zřejmé

- monoterapie DM 1. typu
- hypoglykémie, ketoacidóza
- poškození ledvin nebo jater
- těhotenství, hypersenzitivita

3. Thiazolidindiony = glitazony

Mechanismus účinku

- zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulínu
aktivací postreceptorových dějů po stimulaci
inzulinového receptoru
- mění expresi proteinů významných v metabolismu
glukózy

Zástupci:

Rosiglitazon - AVANDIA

Pioglitazon - ACTOS, GLUSTIN

Troglitazon



Nežádoucí účinky

- infekce HCD (9 %)
- bolesti hlavy (5 %)
- retence tekutin
- ↑ Subkutánní tuk, LDL cholesterol, ↓ abdominální tuk, tuk v játrech

Kontraindikace - zřejmé

- hypersenzitivita
- predispozice srdečního selhání
- poškození jater
- těhotenství, laktace

4. Inhibitory střevních glukosidáz

Mechanismus účinku

- omezení vstřebávání sacharidů ze střeva
kompetitivní inhibicí střevních α glukosidáz
(brzdí štěpení polysacharidů přijatých potravou)
- při současné léčbě jinými PAD a hypoglykémii
nelze podat sacharózu - nutné podat monosacharid
(Glu, Fru) nebo Glukagon

Inhibitory střevních glukosidáz

Zástupci: akarbóza (GLUCOBAY)
miglitol (DIASTABOL)



5. Meglitinidy = glinidy

Mechanismus účinku

-podobný MU jako deriváty SU avšak prostřednictvím jiného receptorového místa

Terapeutické užití:

- v kombinaci s metforminem - jestliže pacient není kompenzován
- terapie jako doplněk režimových opatření
- alternativa SU u pacientů s poškozením ledvin (vylučovány žlučí)

Zástupci:

repaglinid

nateglinid (STARLIX, TRAZEC)

Kontraindikace: zřejmé

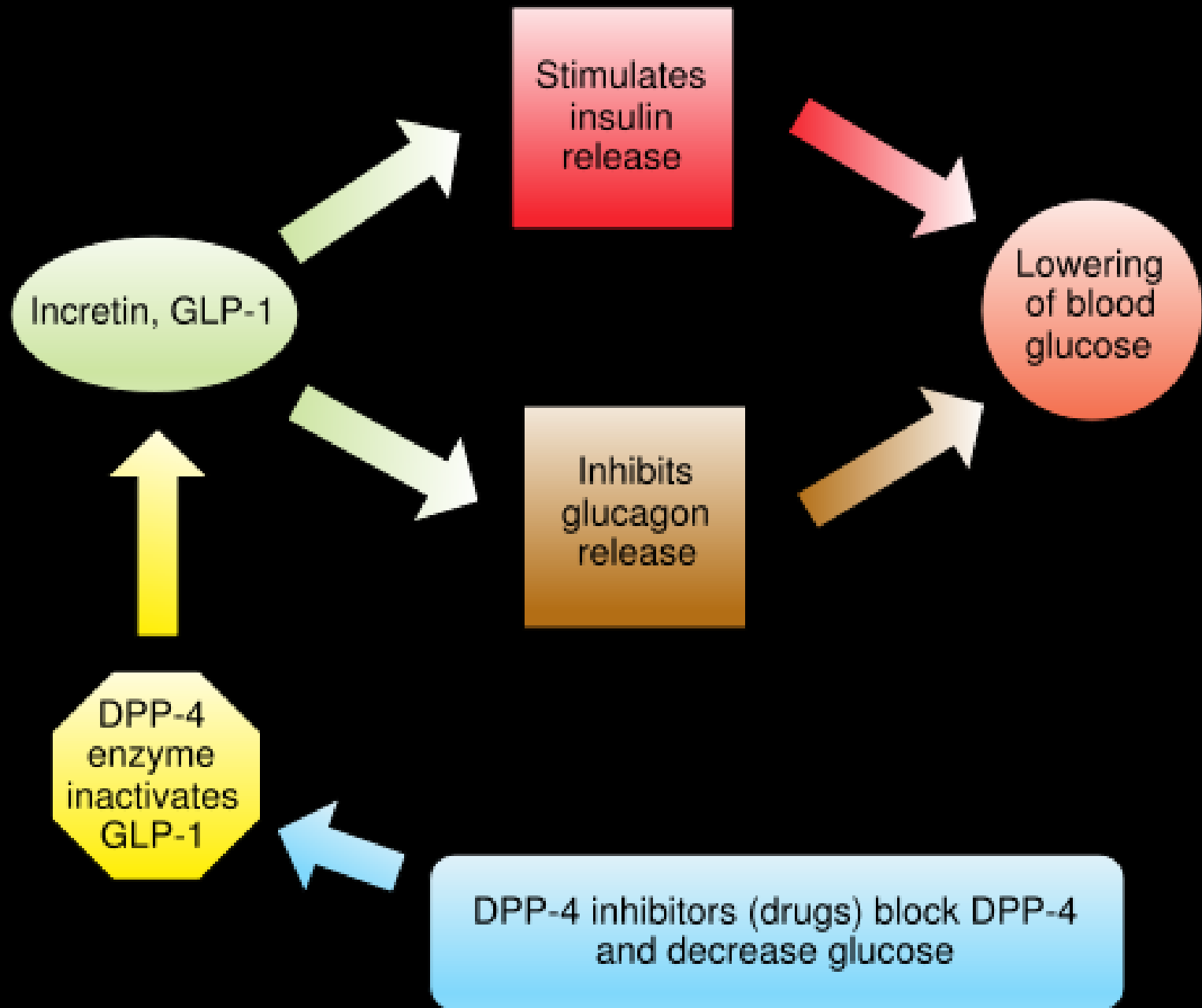
- hypersenzitivita
- DM 1. typu
- diabetická ketoacidóza
- těhotenství, laktace

Léčiva inkretinového systému

- Významnými **inkretiny** jsou:
 - glukagon-like peptid-1 (GLP-1)
 - glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP)
- **Účinky:**
 - snižují glykémii
 - zvyšují sekreci inzulinu
 - zvyšují citlivost a přežívání B-buněk
 - inhibují vychytávání inzulinu játry
 - GLP-1 potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje hmotnost

6. Gliptiny

- Inhibitory dipeptidyl peptidázy (DPP-IV)
- Inhibice degradace inkretinů
- Na zvířatech mohou podpořit regeneraci beta buněk po jejich zničení
- Zintenzivnění léčby diabetu 2. typu
- Podávání jednou denně až jednou týdně



Zástupci

- **Sitagliptin** (JANUVIA, EFICIT, TESAVEL...)
 - uveden na trh v USA 2006, v ČR 2008
 - účinek 24 hod – 2-3 násobné zvýšení koncentrací GLP-1
 - Vývoj fixních kombinací (př. s metforminem)
- **Vildagliptin** (EUCREAS, GALVUS...)
 - k léčbě DM 2. typu jako **dvojkombinační p.o.** léčba:
 - s metforminem
 - s derivátem sulfonylurey
 - s thiazolidindionem



Inkretinová mimetika (agonisté GLP-1)

- **Lixisenatid (v klinickém zkoušení)**
 - pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu.
 - ve fázi III klinické studie GetGoal
 - samotný GLP-1 nelze použít pro rychlou degradaci
- **Exenatid (BYETTA inj.)**
 - indikován v kombinaci s metforminem a sulfonylureou u DM 2. typu, kde nedošlo k žádoucímu poklesu HbA1C
 - vyvinuta i forma s postupným uvolňováním pro podání 1x týdně
- **Liraglutid (VICTOZA inj.)**
 - 1x denně s.c.

Preklinický výzkum

- **PancreateTM (proisletid acetát)**
 - peptidová sekvence humánního proteinu, který stimuluje růst nových funkčních inzulin produkujících ostrůvků z pankreatických progenitorových buněk
 - zatím v preklinickém výzkumu se slibnými výsledky

Komplikace DM

- Vznikají v důsledku dlouhotrvajících hyperglykemií a následných glykací proteinů
- Proteiny mění svoje vlastnosti, stávají se křehčími a neplní uspokojivě svoji funkci

Komplikace DM – jediná obrana = optimální kompenzace

Diabetická nefropatie - hyperfunkční hypertrofie, hyperfiltrace → nefropatie, ↑TK, mikroalbuminurie, insuficience

Diabetická neuropatie

Diabetická retinopatie - glykace proteinů,
kolagenizace malých cév; mikroangiopatie

Diabetická noha - mikro- a makrovaskulární
poškození

Recidivující infekce, mykózy

Hypertenze

Odkazy

- **Česká diabetologická společnost**
 - <http://www.diab.cz/index.php>
- **Svaz diabetiků ČR**
 - <http://www.diabetes.cz/>
- **Stránky pro pacienty firmy Novo Nordisk**
 - <http://www.diabetesmellitus.cz/>
- **Portál pro diabetiky**
 - <http://cukrovkar.cz/>
- **American Diabetes Association**
 - <http://www.diabetes.org/>