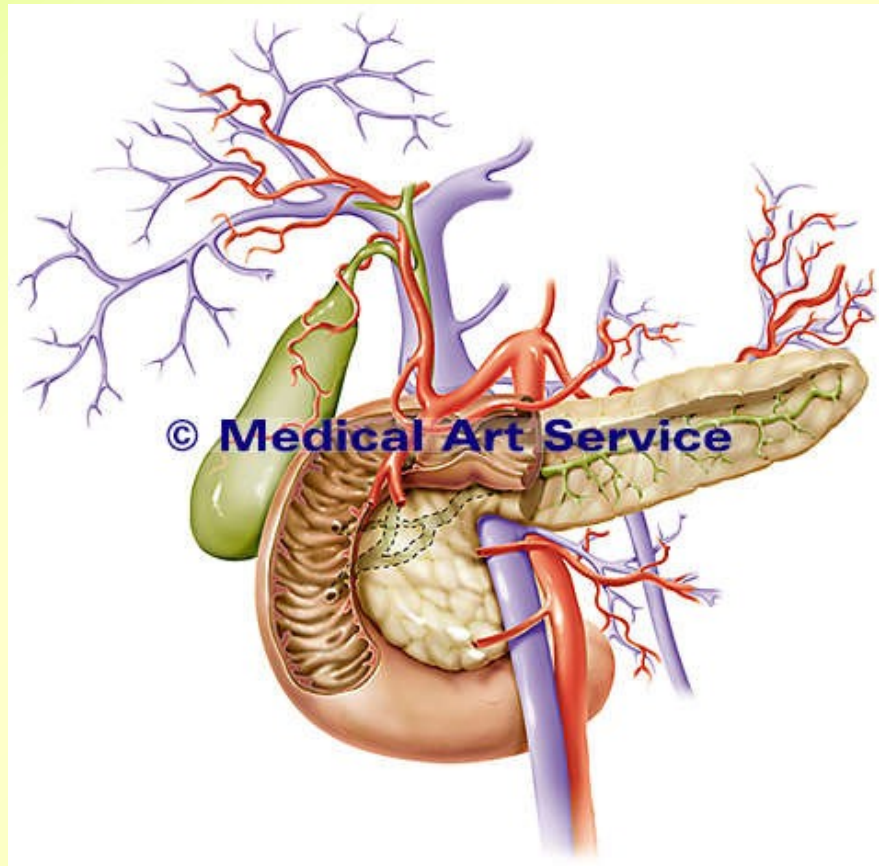


Diabetes mellitus



= 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 Indianapolis

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.

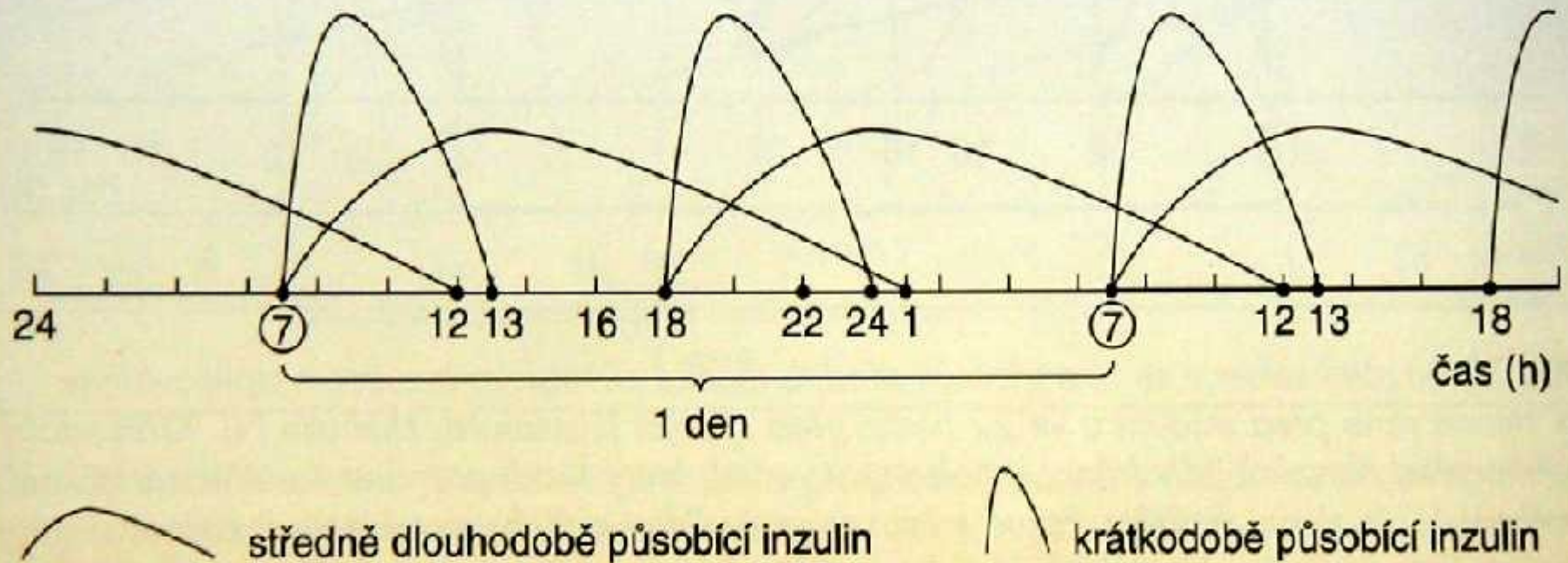
- **Stabilizované směsi**

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

Typy preparátů:

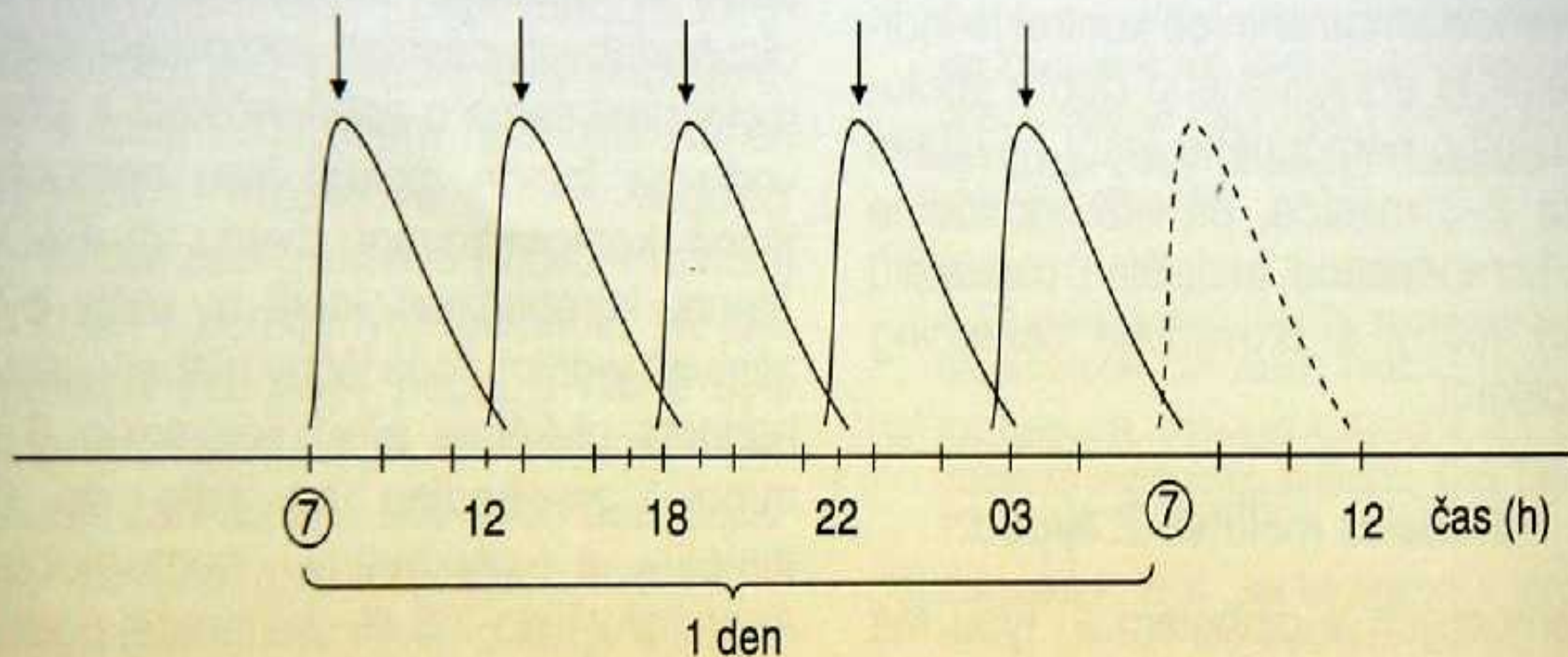
- vodné roztoky/suspenze inzulínu
- suspenze „zink-inzulínu“
- suspenze „protamin-zink-inzulínu = isofan

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 image of numerous white, round pills scattered across a bright blue surface. The pills are the primary visual element, with some showing a score line. The text is centered over this background.

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 - průjemy, 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

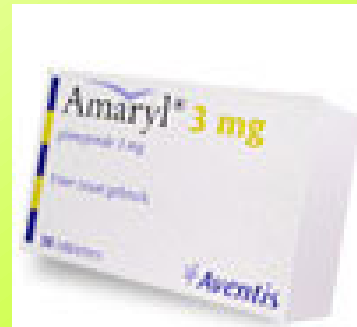
2. Deriváty sulfonylmočoviny

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

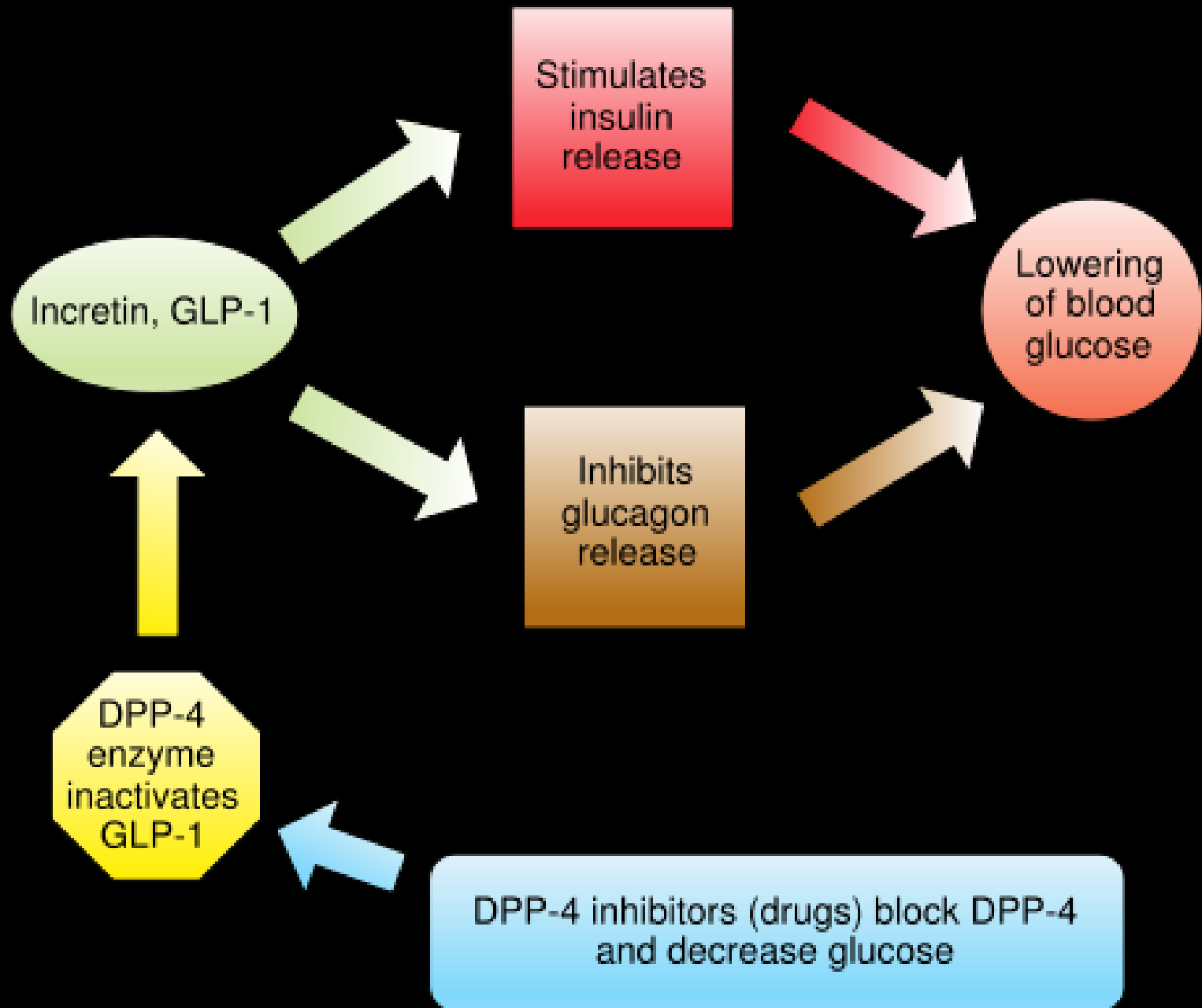
- hypersenzitivita
- DM 1. typu
- diabetická ketoacidóza
- těhotenství, laktace

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/>