

Antidiabetika



DIABETES MELLITUS - definice

Multifaktoriální chronické metabolické onemocnění s genetickou predispozicí charakterizované

HYPERGLYKÉMIÍ

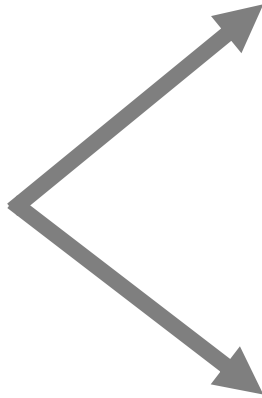
(7,0 mmol/l nalačno a 11,1 mmol/l 2 hod po jídle)

NEDOSTATKEM GLUKÓZY INTRACELULÁRNĚ

Příčinou je nedostatečná účinnost inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku.

INZULÍNY

K léčbě
používáme



- **Humánní inzulíny** (rekombinantně vyráběné)
- **Analoga inzulínu** (se specifickými vlastnostmi)

ANTIDIABETIKA

Stimulace uvolnění inzulínu

- **Inzulínové senzitizery**
- **Inzulínové sekretagoga**
- **Ostatní**

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

- **Inzulínové senzitizerý**
 - Biguanidy (**metformin**)
 - Glitazony (**pioglitazon**)
- **Inzulínové sekretagoga**
 - Deriváty sulfonylmočoviny (**glipizidin, glibenklamid**)
 - Meglitinidy (**repaglinid**)
 - Analoga GLP1- inkretiny
 - Inhibitory DPP-4 - gliptiny
- **Ostatní**
 - Inhibitory SGLT2 – glifloziny (**depagliflozin**)
 - Inhibitory střevních glukosidáz (**akarbóza**)

I. DIABETES MELLITUS 1. typu - IDDM

10-20% nově diagnostikovaných diabetiků má DM 1. typu

Vyznačuje se **absolutním nedostatkem inzulínu**. Genetická predispozice je multifaktoriální (týká se více genů).

A - autoimunitní forma

V těle jsou zjistitelné protilátky proti β -buňkám Langerhansových ostrůvků nebo proti inzulínu

B - idiopatická forma

Nejsou zjistitelné protilátky.

Vrchol výskytu DM ve 13-15 letech. Obvykle jsou to jedinci astenického habitu.

II. DIABETES MELLITUS 2. typu - NIDDM

80-90% nově diagnostikovaných diabetiků má DM 2. typu

Nedostatek inzulínu je relativní.

Je dán:

- resistencí cílových tkání na inzulín
- poškozenou sekrecí inzulínu v β -buňkách

Obě odchylky se vzájemně potencují, není jasné, která je primární

Genetická predispozice je multifaktoriální

Velkou roli sehrávají v etiopatogenezi **EXOGENNÍ FAKTORY** - obezita, stres, malá fyzická aktivita

Vrchol výskytu DM mezi 45-65 lety.

U 60-90 % diabetiků 2. typu se setkáváme i s obezitou nebo metabolickým syndromem.

GESTAČNÍ DIABETES (GDM)

Postihuje až 17 % těhotných, má vzrůstající tendenci

= porucha glukózové tolerance různého stupně, která je poprvé diagnostikována během gravidity.

Objevuje se obvykle mezi 24.-28. týdnem těhotenství (oGTT)

Neléčený diabetes přináší rizika pro matku i plod.

- Riziko preeklampsie
- Riziko předčasného porodu
- Riziko makrosomie plodu a císařského řezu

U 20 % neobézních a 60 % obézních žen s anamnézou GDM se v průběhu 15 - 20 let objevuje DM typu 2

oGTT = orální glukozový toleranční test

Žena vypije 75g glukózy ve 200 ml vody

Po 2 hodinách odběr krve – **stanovení glykémie v žilní plazmě**

INTERPRETACE

< 7,8 mmol/l	-vyloučení DM
7,8 až 11 mmol/l	porušená glukózová tolerance
> 11,1 mmol/l	diabetes mellitus

Terapie: dieta, inzulín, antidiabetika (metformin)

Klinický obraz diabetu

Polyurie, polydypsie, noční močení, ztráta hmotnosti při normální chuti k jídlu, tělesná slabost, únavnost, poruchy ostrosti zraku, poruchy vědomí až koma (u dětí)

DM 1.typu - příznaky bývají výraznější, nastupují rychle (týdny)

DM 2.typu - příznaky méně nápadné, vyvíjejí se měsíce až léta

- Náhodně zjištěná glykémie nad **11,1 mmol/l**
- Glykémie nalačno nad **7,0 mmol/l**

Příznaky související s orgánovými komplikacemi

svědění kůže, poruchy vidění, bolesti a mravenčení, neuralgie, špatně se hojící rány, kožní problémy, kazivost a vypadávání zubů, poruchy potence, libida...

TRANSPORT GLUKÓZY

Bazální vychytávání glukózy

**MOZEK, ERYTROCITY,
VARLATA, PLACENTA, LEDVINY**
Transportér **GLUT-1, 3**

bez závislosti na inzulínu !

STŘEVNÍ EPITEL - GLU z potravy
Transportéry: SGLT1/1, -- GLUT-5, GLUT-2

JÁTRA
GLU z glykogenolýzy
a glukoneogeneze

Tvorba glykogenu
Do jater se **GLU** dostává
přes GLUT-2

LEDVINY
GLU reabsorpce z moči
Transportéry SGLT1/2 – GLUT-2

Pankreas – β -buňky
Transportér GLUT-2

INZULÍN

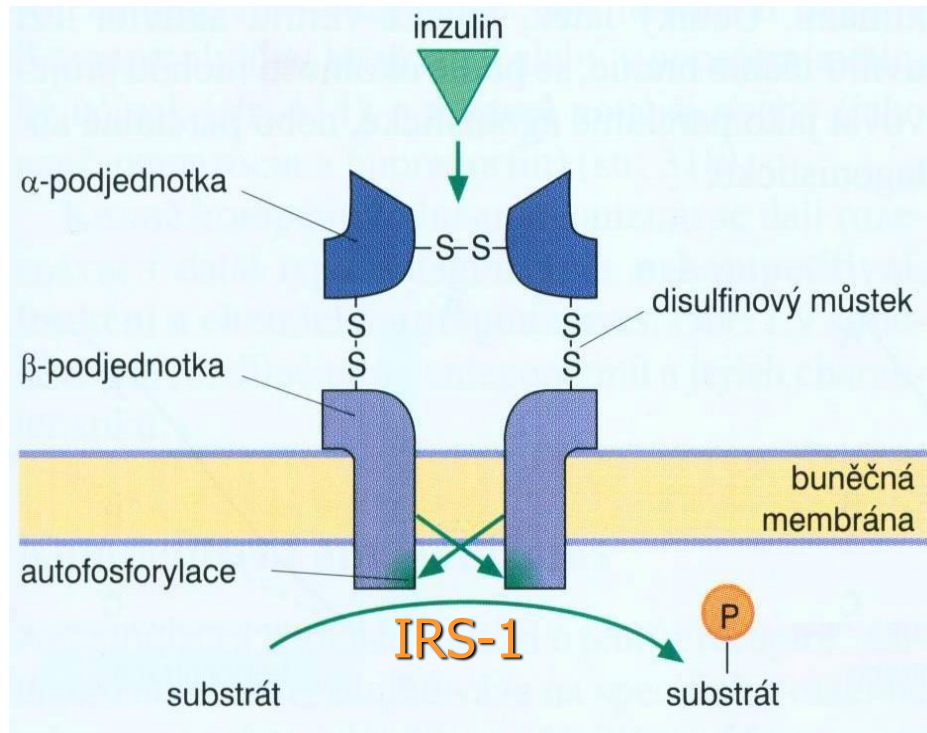
Inzulín-dependentní tkáně

**KOSTERNÍ SVALY,
MYOKARD
TUKOVÁ TKÁŇ**
Transportér
GLUT-4

Tvorba přenašečů GLUT-4 je stimulována inzulínem

**GLUKÓZA
v krvi**

Stimulace tvorby transportéru GLUT-4 přes inzulínový receptor v inzulín-dependentních tkáních inzulínem

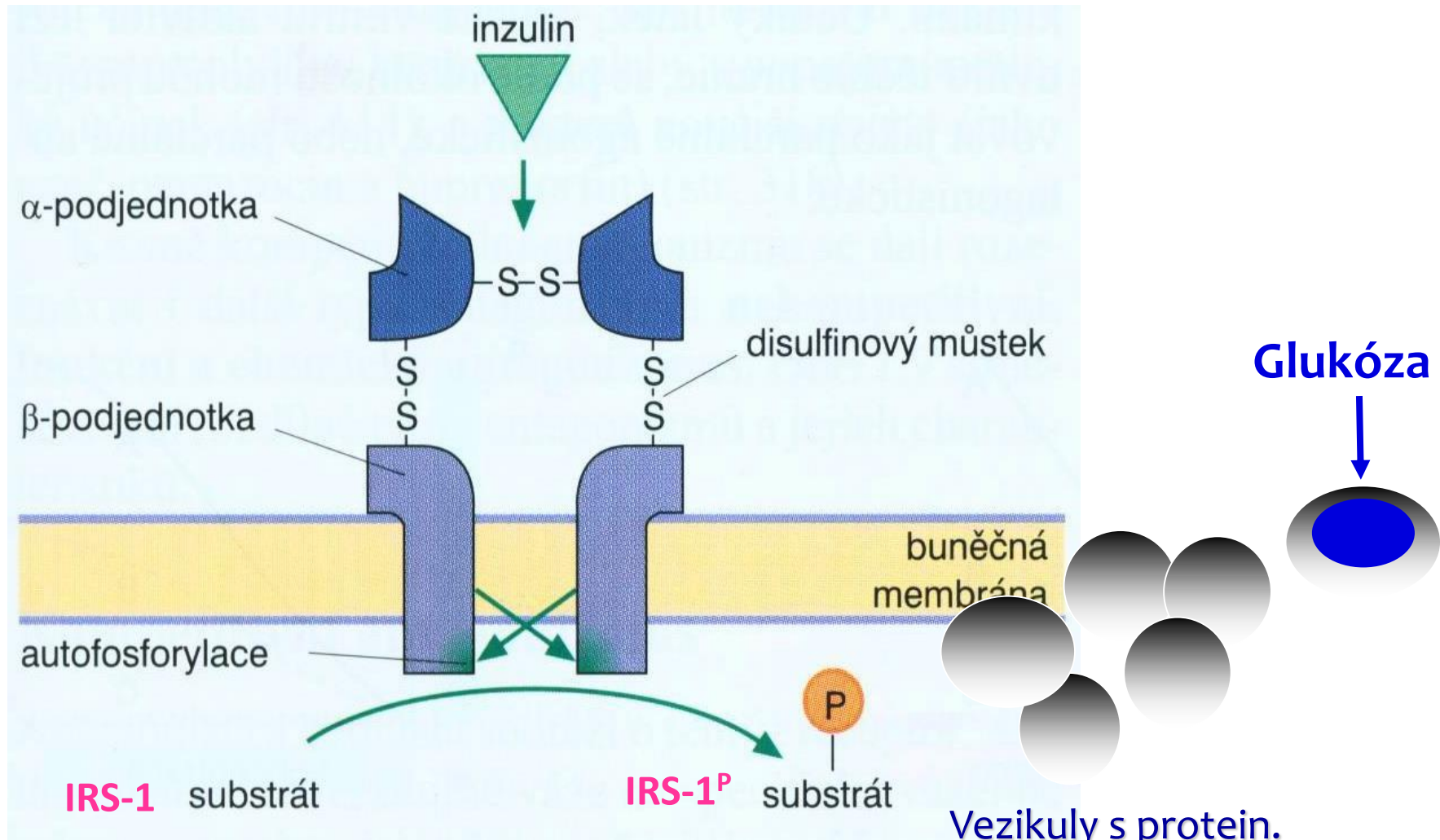


Obr. 1.6 Receptor s tyrozinkinázovou aktivitou. Navázání inzulínu na α -podjednotku vyvolá autofosforylaci β -podjednotky a to vyvolá fosforylaci dalších buněčných proteinů.

Je to membránový receptor - tetramerní glykoprotein složený ze dvou α a dvou β podjednotek.

α podjednotky jsou uloženy extracelulárně a mají **vazebné místo pro inzulín**

β podjednotky mají extracelulární i intracelulární část, jejíž součástí je **tyrozinkináza**.

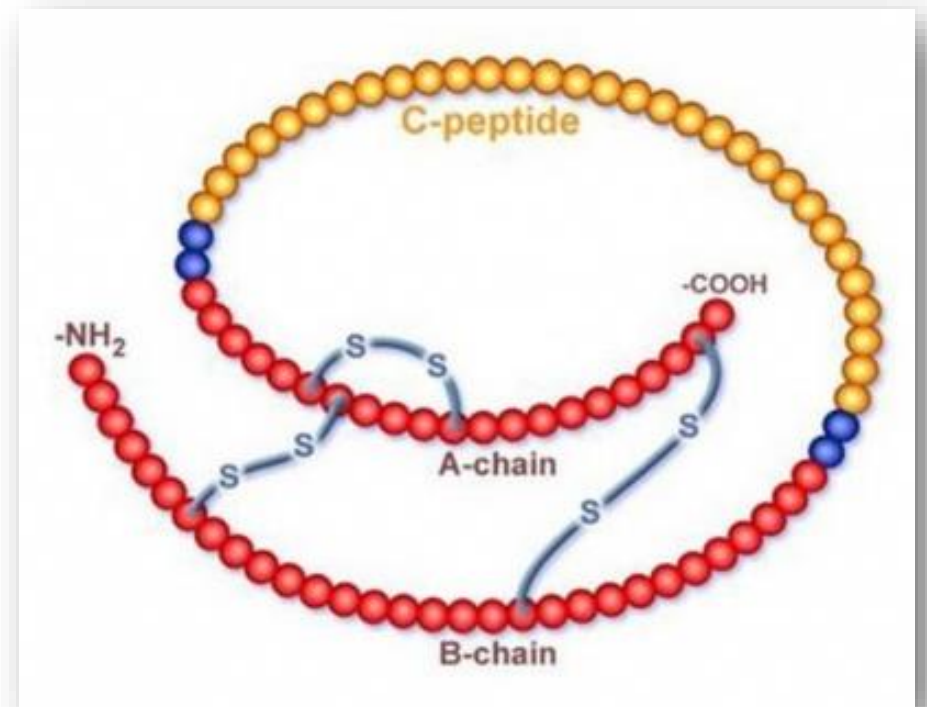


= Insuline receptor
substrate -1

Čím více těchto molekul, tím vyšší vstup glukózy do buňky

INZULÍN

- Je to globulární protein produkován β -buňkami Langerhansových ostrůvků
- Je složený ze dvou řetězců A a B, které jsou spojené dvěma disulfidickými můstky.



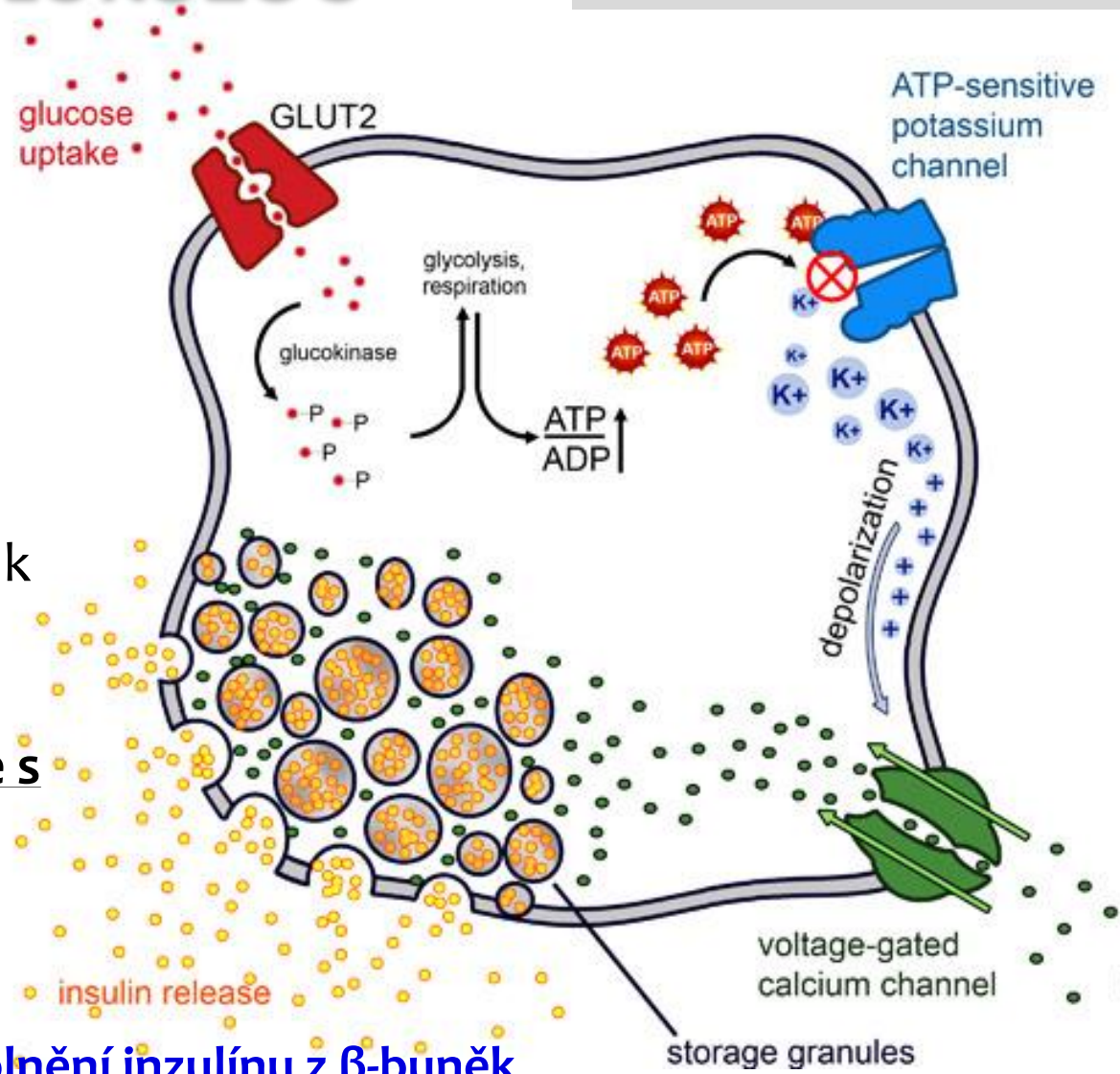
SEKRECE INZULÍNU STIMULOVANÁ GLUKOZOU

Pozn: Spouštěčem sekrece inzulínu jsou nejen **glukóza**, ale i někt. AMK, MK a ketonové látky, ale **vždy pouze v přítomnosti glukózy**.

Vstup **GLUKÓZY** \Rightarrow
fosforylace glu \Rightarrow zvýší
se **poměr ATP/ADP**

Zvýšení koncentrace
intracelulárního Ca^{2+} vede k
dějům podobným svalové
kontrakci cytoskeletu a
**sekreční (zásobní) granule s
inzulínem** se posouvají k
místům exocytózy
(účast SNARE proteinů)

uvolnění inzulínu z β -buněk



Zvýšená
koncentrace **ATP** v
buňce \Rightarrow **uzavření**
ATP- senzitivních
 K^+ kanálů z buňky
 \Rightarrow **SNÍŽENÝ**
VÝSTUP K^+ iontů z
buňky vyvolá
DEPOLARIZACI a
otevření napětově
řízených **Ca^{2+}**
kanálů

Fyziologická produkce inzulínu

Fyziologická produkce inzulínu : 20-40 (10-50) MJ/den

- polovina množství sekretována **kontinuálně**
- polovina **pulzně** (postprandiálně – po jídle)

Stimulace sekrece inzulínu (sekretagoga): glukóza, glukagon, AK (Lys, Arg, Leu), mastné kyseliny, gastrin, sekretin, cholecystokinín...

Inhibice sekrece inzulínu: somatostatin, inzulín, adrenalin + aktivace sympatiku...

Degradace inzulínu

Inzulín má v plazmě velmi krátký poločas 3-5 minut, což je důležité pro pohotovou regulaci hladiny glukózy v krvi.

DEGRADACE PROBÍHÁ v játrech a ledvinách

DIETA A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

- ✓ **DIABETICKÁ DIETA** (restrikce sacharidů: 150-300 g/den)
 - jíst pravidelně
 - dostatek vlákniny
 - přiměřená fyzická zátěž (spíše aerobního charakteru)
- ✓ **TERAPIE metabolického syndromu**
 - Obezity
 - dyslipidemie
 - hypertenze
- ✓ **TERAPIE HYPERTENZE**
- ✓ **TERAPIE NEUROPATICKÉ BOLESTI**

INZULÍNOTERAPIE

Pokud nemá pacient dostatek inzulínu, je

INZULÍNOTERAPIE NEZBYTNÁ

Cílem je udržet glykémii co nejbližší fyziologickým hodnotám a vyhnout se velkému kolísání koncentrací inzulínu/glukózy

Nutná compliance pacienta a pravidelný self-monitoring

(stanovení aktuální glykémie)

Pravidelné kontroly - stanovení glykovaného hemoglobinu.

Ukazuje situaci jaké bylo množství glukózy v krvi 3 měsíce zpět

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Diabetická dieta + pravidelná životospráva

INDIKACE

- **Diabetes mellitus 1. typu**
- diabetici mladší 30 let
- diabetici se závažnou infekcí nebo gangrénou
- **diabetici 2. typu, kde selhala předchozí terapie**, užívají kortikoidy nebo trpí poruchou jater či ledvin



STRATEGIE LÉČBY

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

LÉČEBNÉ REŽIMY PODÁVÁNÍ INZULÍNU

Konvenční režim aplikace 2x denně

= kombinace středně a dlouhodobě působícího inzulínu nebo analogu

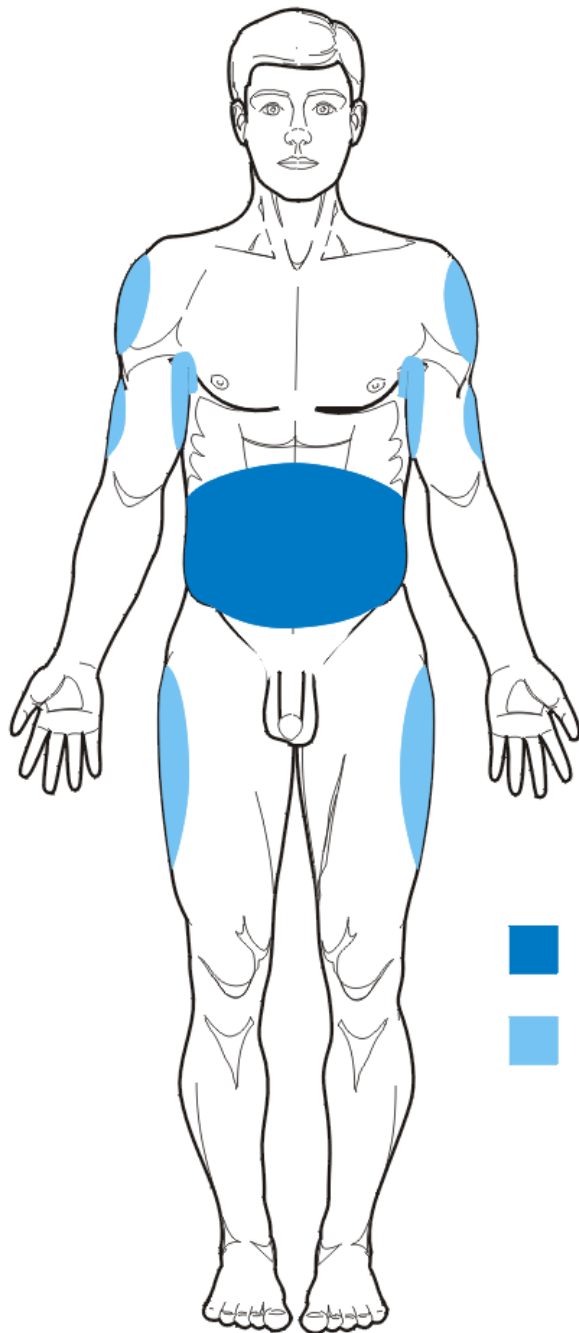
Intenzifikovaný režim aplikace 3 i vícekrát denně



Pro pacienty, kdy glykémie je obtížně kompenzovatelná.

- **Před jídlem ultrakrátce působící inzulíny nebo analogy**
(náhrada postprandiální produkce inzulínu)
- **Kombinace s dlouhodobě působícími preparáty**
(náhrada bazální produkce inzulínu)

⇒ indikace pro infuzní pumpu ⇒ krátce působící inzulíny nebo analogy.

Místa pro injekční aplikaci INZULÍNU



-  doporučené
-  akceptovatelné

INZULÍNY podle délky působení

- **Krátce působící (lispro, aspart, glulisin)**

Aplikují se těsně po jídle. Pokrývají postprandiální inzulínovou sekreci a zabraňují vzniku hyperglykémie po jídle

- **Středně dlouze působící (protamin inzulín, NPH-isophan)**

Jen pro pokrytí bazální sekrece ne pro akutní stavy. Téměř se již nepoužívají

- **Dlouze působící (glargin, detemir, deglutec)**

Pro pokrytí bazální sekrece inzulínu. Pomalu se vstřebávají.

	Krátce působící	Středně dlouze působící	Dlouze působící
Začátek působení	0 - 15 min.	1 – 2,5 hod.	2 - 3 hod.
Maximum účinku	30 – 45 min.	4 – 8 hod.	10 – 18 hod.
Doba působení	2 – 5 hod.	12 – 24 hod.	24 – 36 hod.

Glargin snižuje výskyt noční hypoglykémie

Deglutec –Vytváří multihexamery, které se pomalu rozpadají a vstřebávají

Způsoby podání inzulínu a jeho analogů

V současnosti pouze parenterální způsoby

Nejčastěji používané podání – **SUBKUTÁNNÍ**

INTRAVENÓZNÍ podání

Nepoužívá se často, ale může být užitečné v akutních případech – může být i infuzní podání. Ne všechna lze podávat i.v. (inzulín lze, analoga inzulínu ne)

INTRAMUSKULÁRNÍ podání

Může být užitečné při potřebě rychlejšího nástupu účinku

INHALAČNÍ podání AFREZA® 2014

Inhalační podání inzulínu **AFREZZA**



AFREZZA (firma MannKind)

- Účinek obdobný jako krátkodobá analoga
- Dobré terapeutické i toxikologické charakteristiky v klinickém hodnocení
- **Nezpůsobuje přestavbu plicní tkáně**
- 2014 FDA schválila registraci, v EU ani ČR registrován není.



Nežádoucí účinky inzulínoterapie

LIPODYSTROFIE

vymizení podkožního tuku v oblasti vpichů inzulínu v důsledku opakované aplikace do téže oblasti v podkoží

EDÉMY

na začátku terapie, spontánně mizí. Dáno retencí Na v ledvinách

ALERGICKÉ REAKCE

po vyřazení zvířecích inzulínů z užívání minimální

PORUCHY VIDĚNÍ

vyvolané osmotickými změnami nitrooční tekutiny při zahájení terapie

Hypoglykémie

= hladina glykémie je pod 2,8 mmol/l

PŘÍČINY:

- **PŘEDÁVKOVÁNÍ INZULINEM**
- opožděný příjem potravy, zvracení, průjem
- nadměrná fyzická zátěž
- u starších osob, insuficience jater, ledvin, srdce

Rychlý nástup příznaků: nervozita, třes, neklid, hlad, pocení, poruchy vědomí, změny na EEG, koma až exitus

TERAPIE:

- přívod sacharidů/glukózy i.v. (40% glukóza 30-50 ml i více)
- aplikace glukagonu, následně glukóza

APLIKACE INZULÍNU



INZULÍNOVÉ PUMPY kontinuální podání infuzí s.c. nebo i.v. dle glykémie
Riziko infekce



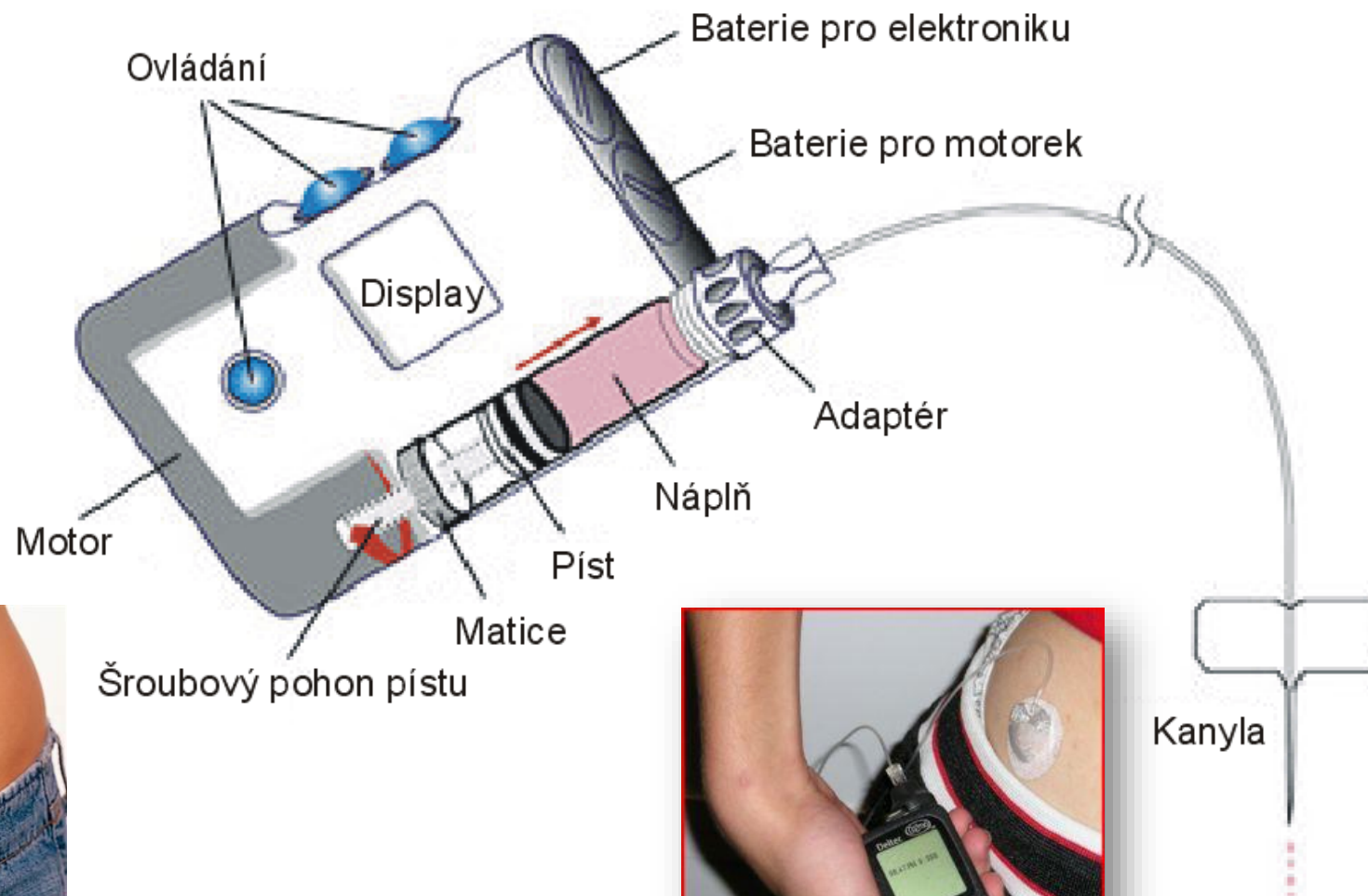
INZULÍNOVÁ PERA
zásobník s vysunovatelnou jehlou



**INZULÍNOVÉ
STŘÍKAČKY**
se zatavenou jehlou



Inzulínový infúzní systém



ANTIDIABETIKA

1. fáze: Režimová opatření

Diabetická dieta + pravidelná životospráva

- Vhodný pohybový režim – dlouhodobá aerobní fyzická zátěž vytrvalostního charakteru
- Boj s obezitou a dyslipidemií. Často je DM součástí metabolického syndromu.

2. fáze: Antidiabetika v monoterapii

- Pokud dieta nestačí k poklesu hodnot glykémie, je nutné zahájit farmakoterapii.
- Účinek antidiabetik je vázán na schopnost sekrece vlastního inzulínu
- Většina je kontraindikována v těhotenství pro **TERATOGENITU** (metformin lze)

3. fáze: Kombinovaná léčba antidiabetiky, či kombinace antidiabetik s inzulínem

Nestačí-li monoterapie, volíme léčbu kombinovanou.

4. fáze: Terapie inzulínem

Při akutních komplikacích.

Doporučený postup péče o DM typu 2 – Česká diabetologická společnost

„Při volbě farmak dáváme přednost bezpečným antidiabetikům, **zejména s nízkým rizikem hypoglykemií** (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glitazon, glifloziny).

LÉKEM PRVNÍ VOLBY JE METFORMIN

Jiné antidiabetikum se použije buď při jeho nesnášenlivosti nebo po zvážení indikace příslušné skupiny.

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ INZULÍNOVÉ SENZITIZÉRY

Mechanismus účinku:

- zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulínu
 - ⇒ ideální pro stavy tkáňové inzulínové rezistence
 - ⇒ nezbytná přítomnost funkčních β -buněk pankreatu

**NEZPŮSOBUJÍ EPIZODY
HYPOGLYKÉMIE !!**

Biguanidy (metformin)

Nemetabolizuje se, je v nezměněné podobě eliminován ledvinami.

- zpomaluje resorpci Glu z GITu
- dobrá kompenzace gestačního DM
- snižuje glukoneogenezi v játrech
- zlepšuje lipidový profil (zvyšuje poměr HDL, je neutrální k nárůstu hmotnosti)

■ **Glitazony (pioglitazon)**

Zvyšují senzitivitu inzulínových receptorů v periferních tkáních aktivací jaderných PPAR- γ receptorů, ale nemají vliv na syntézu a sekreci inzulínu.

optimální metabolické úč.
(v průběhu 4 týdnů)

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ INZULÍNOVÉ SENZITIZÉRY

Nežádoucí účinky:

1. Biguanidy (metformin)

- **laktátová acidóza** – vzácná, ale až fatální.
Inhibice užití laktátu vzniklého při anaerobním metabolismu Glu.
- anorexie, nauzea, zvracení, průjmy..
- snížená absorpce vitamínu B12
- bolesti hlavy, závratě, pocity ztížené dýchání, pocity tepla v hlavě, mravenčení v prstech,
- KI alkoholu!

2. Glitazony (pioglitazon)

- hepatotoxicita – kontrolovat ALT
- retence tekutin ⇨ otoky, riziko městnavého srdeč. Selhání
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Zvýšení TAG

**Vhodné do kombinací s
ostatními antidiabetiky**

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ INZULÍNOVÁ SEKRETAGOGA

RIZIKO HYPOGLYKÉMIE !!

Mechanismus účinku:

Stimulace sekrece inzulínu β -buňkami uvolněním inzulínu ze zásobních granul. Léčivo se váže na receptor pro sulfonylmočovinu, ten ovlivňuje draslíkový kanál, který se zavře, to vede k depolarizaci a otevření Ca-kanálu. Vápníkové ionty pak stimulují uvolnění inzulínu ze zásobních granul.

1. Deriváty sulfonylmočoviny

(glipizid, glibenklamid)

Také snižují degradaci inzulínu v játrech, snižují glukoneogenezi zvyšují počet rcp. pro inzulín a jeho vazebné schopnosti

2. Meglitinidy (repaglinid)

Vážou se na jiné místo na stejném receptoru \Rightarrow mají rychlejší účinek. Vhodné pro snížení **postprandiální hyperglykémie**

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

▪ INZULÍNOVÁ SEKRETAGOGA

Nežádoucí účinky:

1. Deriváty sulfonylmočoviny (glipizid, glibenklamid)

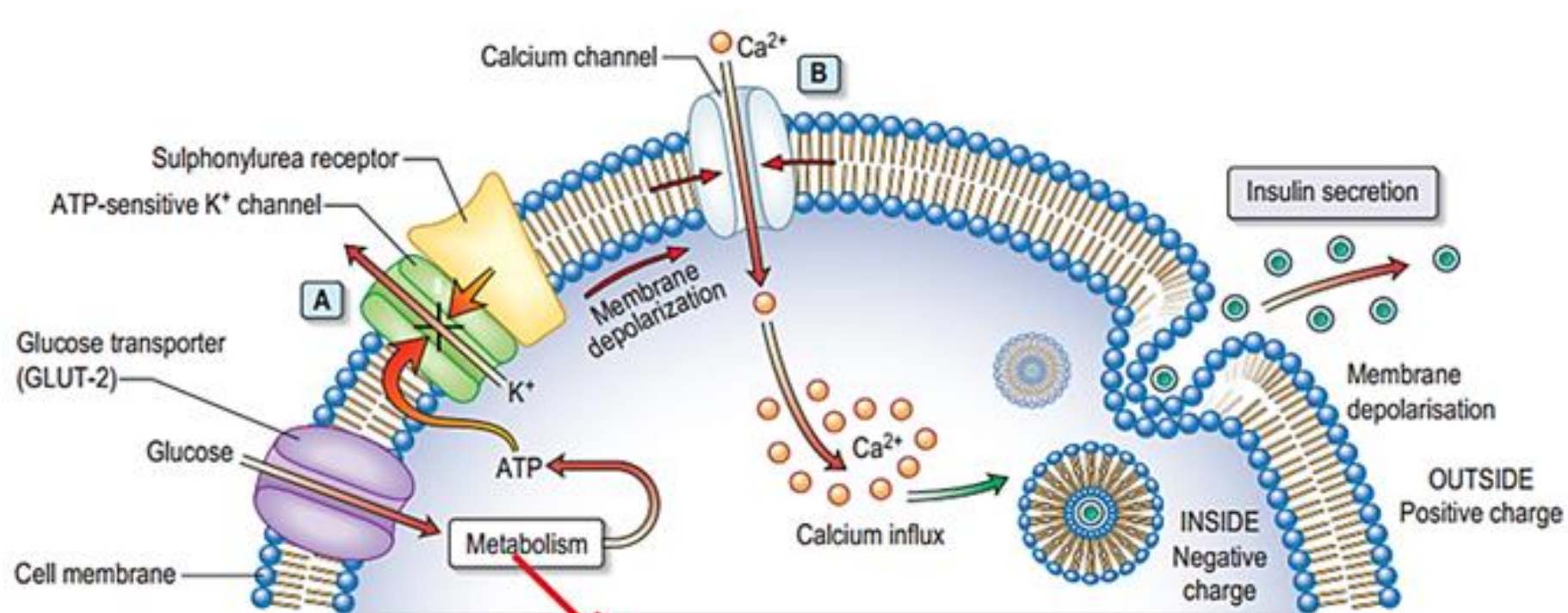
- epizody hypoglykémie zvyšují chuť k jídlu a vedou k nárůstu hmotnosti
- retence vody a edémy
- fotosenzitivita, alergie
- vzácně poškození buněk kostní dřeně

2. Meglitinidy (repaglinid)

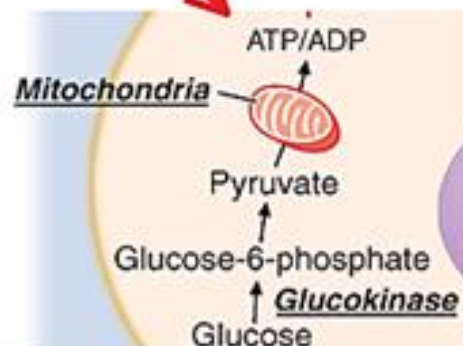
- hypoglykémii vykazují pouze po jídle
- méně často zvýšení hmotnosti
- Bolesti kloubů
- GIT obtíže (dyspepsie, nauzea, průjem)
- Lékové interakce dané
 - vazbou na plazmatické bílkoviny
 - metabolizací cytochromálními enzymy
 - kompeticí na transportérech v ledvinách

Tableta se pouze po jídle.

MECHANISMUS ÚČINKU SULFONYLMOČOVINY



Vazba léčiva na receptor pro SU*, ještě více stimuluje účinek ATP na draslíkový kanál



Blokáda ATP-senzitivních K⁺-kanálů → depolarizace → vstup Ca²⁺ → uvolnění inzulínu ze zásobních granul

*SU = sulfonylurea = sulfonylmočovina

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ INZULÍNOVÁ SEKRETAGOGA

3. Analoga GLP1- inkretinová mimetika (injekční aplikace – s.c.)

MÚ: exenatid, liraglutid

Napodobují endogenní látky – **inkretiny** (GLP1), které zesilují sekreci inzulínu jako odpověď na zvýšenou glykémii.

Nevyvolávají hypoglykémii, protože při poklesu glykémie jejich sekrece automaticky klesá

NÚ:

Až u 50 % pacientů je na počátku terapie **GIT obtíže (nauzea, zvracení)** obvykle mizí během několika týdnů, někdy je to ale důvod k vysazení.

KI: pacienti se zánětlivými onemocněním střev a poruchou vyprazdňování žaludku

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ INZULÍNOVÁ SEKRETAGOGA

4. Inhibitory DPP-4 - gliptiny p.o. 1x denně (účinek trvá 24 hod)

MÚ:

sitagliptin

Inhibují enzymu dipeptidyl peptidázu (DPP-4) a tím brání degradaci endogenních INKRETINŮ. Inkretiny zesilují sekreci inzulínu jako odpověď na zvýšenou glykémii. (postprandiální).

Také zpomalují **vyprazdňování žaludku**, vyvolávají pocit sytosti ⇨ snižují tělesnou hmotnost

Nevyvolávají hypoglykémii, nezvyšují hmotnost

Vhodné do kombinací

NÚ:

Riziko vzniku **akutní pankreatitidy**

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ OSTATNÍ ANTIDIABETIKA

p.o. 1x denně

5. Inhibitory SGLT2* – glifloziny (depagliflozin, empagliflozin)

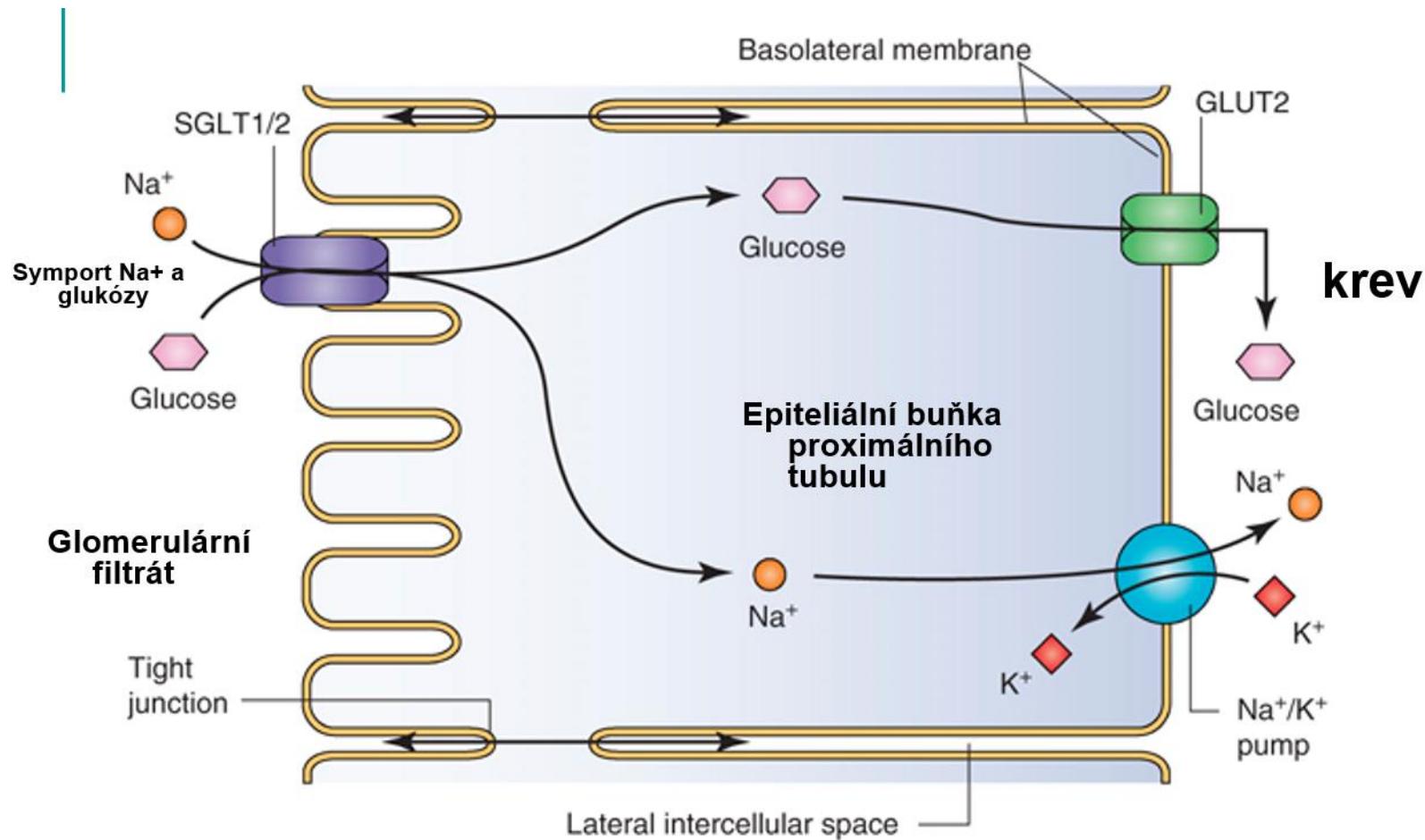
MÚ:

Inhibují transportér SGLT2 (*Sodium-glucose linked transporter*). Podílí se na kontransportu/symportu glukózy v proximálním tubulu ledvin. Je jím uskutečněno až 90% tubulární resorbce glukózy.

Inhibice transportéru ⇒ nedochází ke zpětné resorpci glukózy = řízená glukosúrie

LEDVINY - REABSORPCE GLUKÓZY Z MOČI

SGLT =– **s**odium **g**lucose **l**inked **t**ransporter



Po dosažení tzv. **GLUKÓZOVÉHO PRAHU** (vysycení všech SGLT transportérů) zůstává GLU v moči

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ OSTATNÍ ANTIDIABETIKA

5. Inhibitory SGLT2* – glifloziny (depagliflozin, empagliflozin)

NÚ:

- Dehydratace a pocit žízně (i když ztráta tekutin je klinicky nevýznamná)
- Genitální infekty u obou pohlaví, infekce močových cest
- Hypoglykémie (hl. v kombinaci s deriváty SU nebo v kombinaci s inzulínem)

Kontraindikace:

- Renální insuficience (bez funkčních ledvin nebude léčivo účinné)
- Věk nad 75 let
- Užívání kličkových diuretik (zvýšení účinku léčiva, dehydratace..)

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ OSTATNÍ ANTIDIABETIKA

Podáván 3x denně před jídlem

6. Inhibitory střevních glukosidáz (akarbóza)

MÚ:

Kompetitivní inhibice střevních enzymů α -glukosidáz, které štěpí oligo- a disacharidy na monosacharidy \Rightarrow zpomalení vstřebávání sacharidů z GIT

- snižují postprandiální vzestup glykémie
- nenarušují vstřebávání monosacharidů

Při současné léčbě s jinými perorálními antidiabetiky a výskytu hypoglykémie **NELZE PODAT p.o. sacharózu** - např. kostku cukru, protože štěpení na glukózu je akarbózou zablokováno.

Nutné podat monosacharid (glukóza, fruktóza) nebo glukagon.

ANTIDIABETIKA (dříve perorální antidiabetika PAD)

■ OSTATNÍ ANTIDIABETIKA

Podáván 3x denně před jídlem

6. Inhibitory střevních glukosidáz (akarbóza)

NÚ: zvýšená fermentace nerozštěpených sacharidů v tlustém střevě ⇒ střevní dyskomfort ⇒ meteorismus, flatulence, bolesti břicha, průjmy, inkontinence stolice... vzácně až paralytický ileus

„EDUKATIVNÍ LÉČIVO“- nepříjemné GIT- NÚ jsou důsledky **nedodržení** bezsacharidové diety

Omezit sacharidy v potravě!

Kontraindikace: těžké poruchy funkce ledvin a jater, velké kýly, stenózy, ulcerace, chronická střevní onemocnění

KOMPLIKACE DIABETU

Glukóza je reaktivní molekula schopná tvorby volných radikálů. Chronická hyperglykémie vede ke glykaci proteinů a poškození jejich struktury a funkce a ke vzniku chronických zánětů



1. Mikroangiopatické komplikace - mikrovaskulární poškození cév ledvin, sítnice, poškození periferních nerv. zakončení



D. NEFROPATIE



D. RETINOPATIE



D. NEUROPATIE

DIABETICKÁ NOHA

2. Makroangiopatické komplikace – makrovaskulární poškození cév a akcelerace aterosklerózy ⇔ AIM, CMP



3. Recidivující infekce, mykózy

4. Hyperlipoproteinémie

Děkuji za pozornost!

