

Diabetik v ordinaci praktického lékaře – 1. část

Diabetes mellitus 2. typu a jeho léčba

MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Diabetes mellitus je stav chronické hyperglykemie, který může být způsoben mnoha zevními a genetickými faktory. Nejčastější v populaci je diabetes mellitus 2. typu, v jehož patogenезi se uplatňuje inzulinová rezistence a porucha inzulinové sekrece. Diabetici patří mezi vysoce rizikové pacienty a přítomnost diabetu je hodnocena přímo jako ekvivalent kardiovaskulárního onemocnění. Součástí léčby pacientů s diabetem 2. typu jsou režimová opatření, redukce hmotnosti, současně v době diagnostiky zahajujeme léčbu metforminem, pokud nejsou kontraindikace k jeho použití. Při nedostatečném efektu intenzifikujeme léčbu přidáním dalšího perorálního antidiabetika nebo inzulinu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, léčba.

Diabetic patient in a general practitioner's office – part 1

Type 2 diabetes mellitus and its treatment

Diabetes mellitus means presence of chronic hyperglycaemia caused by many external and internal conditions. The most frequently present type is Type 2 diabetes. In its pathogenesis play important role insulin resistance and disturbance of insulin secretion. Diabetic patients are extremely risky in development of macrovascular complications and diabetes is considered to be an equivalent of present cardiovascular disorder. In treatment of diabetes we start with lifestyle changes, weight reduction and metformin at the same time. In not optimal metabolic compensation, we add to metformin another drug or insulin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment of type 2 diabetes.

Úvod

Diabetes mellitus je heterogenní skupina onemocnění. Podle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) označuje diabetes mellitus stav chronické hyperglykemie, který může být způsoben mnoha zevními a genetickými faktory působícími současně. V patogenезi diabetu se uplatňuje absolutní nedostatek inzulinu (v případě diabetes mellitus 1. typu), způsobený zánikem B-buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, většinou v rámci autoimunitního onemocnění, nebo relativní nedostatek inzulinu (v rámci inzulinové rezistence a poruchy sekrece inzulinu současně – v případě diabetes mellitus 2. typu). V případě diabetes mellitus 2. typu se již řadu let

před manifestací diabetu objevuje inzulinová rezistence (= snížená odpověď tkání na inzulin). Proto pro zachování normální metabolické odpovědi kompenzatorně stoupá výdej inzulinu z B-buněk pankreatických ostrůvků (kompenzatorní hyperinzulinémie). Jakmile funkce a počet B-buněk začne klesat, projeví se naplno metabolická porucha (obr. 1).

Podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) bylo v České republice k 31. 12. 2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu. Podle statistických údajů došlo v průběhu posledních 30–35 let ke trojnásobení počtu registrovaných diabetiků v České republice. Vedle diagnostikovaných

diabetiků 2. typu zůstává v naší populaci ještě značný počet nepoznaných diabetiků, u nichž se na diagnózu přichází teprve při vyšetření komplikujícího onemocnění nebo zcela náhodně, často až po několikaletém asymptomatickém průběhu nemoci (1).

Diabetes mellitus (DM) ohrožuje své nositele nejen akutními komplikacemi, ale zejména komplikacemi mikrovaskulárními, pro diabetes specifickými (nephropatie, retinopatie, neuropatie), ale také komplikacemi makrovaskulárními, cévními, způsobenými aterosklerotickým postižením tepenného řečiště. Až ¾ všech diabetických pacientů na cévní komplikace umírá. Ateroskleróza se u diabetických pacientů chová mnohem



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D., pavlina.pithova@fnmotol.cz

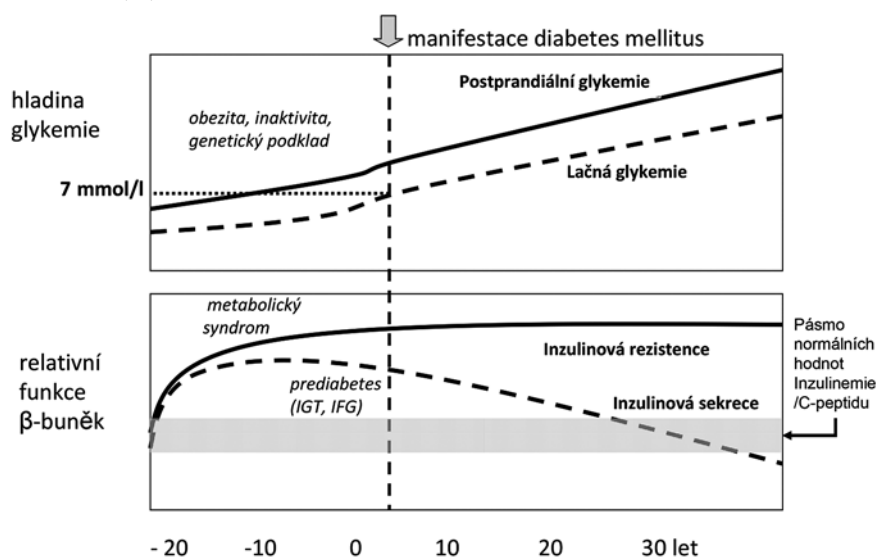
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84, 156 00 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(2): 104–111

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2021

Obr. 1. Přirozený vývoj diabetes mellitus



agresivněji než u nediabetických pacientů. Diabetici patří mezi vysoce rizikové pacienty a přítomnost diabetu již není považována za rizikový faktor aterosklerózy, ale je hodnocena přímo jako **ekvivalent kardiovaskulárního onemocnění** (2).

Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je nejčastější metabolickou chorobou. DM2 vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho nedostatečného působení v cílových tkáních (tzv. inzulinová rezistence), přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Porucha má progredující charakter, zhoršuje se s poklesem inzulinové sekrece (obr. 1). Nezbytným předpokladem rozvoje DM2 je přítomnost obou poruch (jak inzulinové rezistence, tak poruchy inzulinové sekrece), na jejichž vzniku se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí.

Hyperglykémie je často typickým projevem metabolického syndromu. Nemocní s DM2 mají často současně další jeho složky (dyslipidemii, hypertenzi, abdominální obezitu...), které násobí jejich kardiovaskulární riziko.

Absolutní počet diabetiků 2. typu v populaci narůstá. Vedle diagnostikovaných diabetiků 2. typu zůstává v naší populaci ještě značný počet nepoznaných diabetiků, u nichž se na diagnózu přichází teprve při vyšetření komplikujícího onemocnění nebo zcela náhodně, přičemž tato diagnóza bývá většinou stanovena až po několikaletém asymptomatickém průběhu diabetu.

Časná diagnostika diabetu, správně vedená léčba a cílené vyhledávání časných stadií diabetických komplikací jsou hlavním cílem moderních diagnosticko-terapeutických postupů v diabetologii.

Symptomatologie

Rozvinuté příznaky diabetu zahrnují žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství a hmotnostní úbytek nemusí být přítomny. U velké části pacientů, zejména seniorů, však typické příznaky zcela chybějí. Pacient je asymptomatický a diagnóza diabetu je odhalena náhodně. Jindy je podezření na diagnózu diabetu vysloveno při jiné symptomatologii (kožní zánětlivé onemocnění, pruritus, močové a gynekologické infekce, zejména kvasinkové, porucha zraku atd.) nebo v rámci jiného onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, srdeční selhání atd.). V tomto případě je pak zapotřebí ověřit diagnózu za standardních podmínek.

Diagnostika

Při podezření na diabetes mellitus je třeba potvrdit diagnózu onemocnění standardním postupem. Pro diagnózu diabetu svědčí:

- přítomnost klinických příznaků provázené náhodnou glykemií $> 11,0$ mmol/l a následně glykemií v žilní plazmě nalačno $\geq 7,0$ mmol/l (stačí jedno stanovení),
- při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie v žilní plazmě nalačno

$\geq 7,0$ mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát),

- nález glykémie v žilní plazmě za 2 hodiny při oGTT $\geq 11,0$ mmol/l (oGTT – orální glukózový toleranční test po požití 75 g glukózy).

V diferenciální diagnostice je zapotřebí vyloučit jiná onemocnění, která mohou být provázána diabetem – zejména sekundární diabetes nebo jiné typy diabetu, hlavně DM1 u mladších jedinců. V tomto případě se doporučuje stanovit hladinu endogenní produkce inzulínu (podle hladiny C-peptidu) a protilátky proti strukturám pankreatických ostrůvků (anti-GAD, anti-IA-2 atd.).

U každého nově zjištěného diabetika získá ošetřující lékař, což dnes bývá velmi často praktický lékař, anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán. V anamnéze pátráme zejména po rizikových faktorech aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita, dyslipidemie, včetně rodinné anamnézy), ptáme se na dietní návyky, vykonávanou fyzickou aktivitu, dosavadní terapii (s ohledem na možné ovlivnění glykémie), pátráme po přítomnosti jiných onemocnění ve vztahu ke komplikacím diabetu (oči, srdce, cévy, ledviny, nervový systém), ptáme se i na rodinnou anamnézu diabetu a dalších endokrinních onemocnění, na gestační anamnézu (hmotnost dětí, gestační diabetes atd.) a na choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním. Posléze provedeme základní fyzikální vyšetření, zhodnotíme stav výživy, nezapomeneme na vyšetření kůže, štítné žlázy, karotických tepen a tepen dolních končetin a provedeme vyšetření rizika syndromu diabetické nohy (pozor, neuropatie může být u DM2 přítomna již při zachytu diabetu, vzhledem k dlouhodobě neodhalenému průběhu!). V laboratorním vyšetření stanovíme vedle základních laboratorních parametrů i kompletní lipidogram (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, non HDL cholesterol, triacylglyceroly), renální parametry včetně kalkulované glomerulární filtrace, TSH, hodnotu glykovaného hemoglobinu HbA1c a mikroalbuminurii. Pacienta rovněž odešleme na vyšetření očního pozadí a provedeme EKG. Výše popsany komplex vyšetření by měl být nadále u všech diabe-

Tab. 1. Cíle léčby nemocného s diabetem (podle Doporučení ČDS)

Ukazatel		Požadovaná hodnota
HbA1c (mmol/mol)		< 45 (< 60)
Glykemie glukometrem (mmol/l)	nalačno	4,0–6,0 (< 8,0)
	postprandiální	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)		< 130/80 (< 140/90)
Lipidy	celk. cholesterol (mmol/l)	< 4,5
	LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,6 (u rizikových < 1,8/< 1,4) a snížení o 50 % výchozí hodnoty
	HDL cholesterol (mmol/l): muži/ženy	> 1/> 1,2
	triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
Body mass index (kg/m ²)		19–25
Obvod pasu: ženy (cm)/muži (cm)		< 80/< 94

V závorce v posledním sloupci jsou uvedeny doporučené hodnoty pro fragilní diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tyto cílové hodnoty je však nutné stanovit individuálně

tiků prováděn 1× ročně (3). V průběhu pravidelných kontrol diabetika by každé 3 měsíce měly být zkontrolovány lačná a postprandiální glykemie (s výhodou lze zhodnotit i záznamy selfmonitoringu osobním glukometrem), hodnota krevního tlaku, hmotnost, obvod pasu a hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c.

Léčba DM2

Cílem léčby je prodloužení a zkvalitnění života pacientů s diabetem. Snahou je snížit celkovou mortalitu a morbiditu (především v souvislosti s kardiovaskulárními chorobami a nádory), udržet dlouhodobě optimální meta-

bolickou kompenzací a zpomalit vznik a rozvoj mikrovaskulárních komplikací diabetu. Léčba hyperglykemie je u nemocného s DM2 součástí komplexních opatření, které zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidemie a dalších abnormalit. Cílové hodnoty léčby jsou shrnuty v tab. 1 (podle 3). Pro konkrétního pacienta by měly být terapeutické cíle vždy stanoveny individuálně.

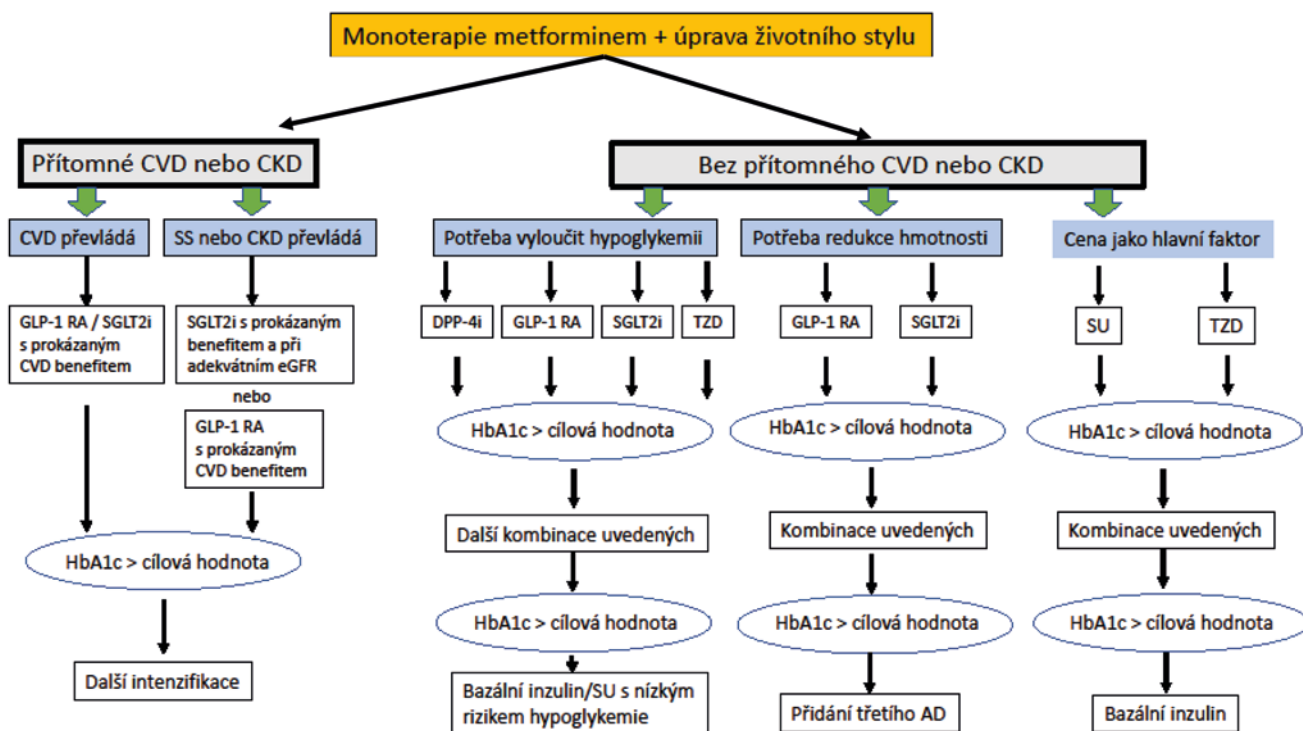
Velký význam má **časné zahájení a dostatečná agresivita léčby**, čím dříve dosáhneme po stanovení diagnózy doporučených hodnot, tím lepší prognóza pacienta. Při léčbě hyperglykemie se snažíme dosáhnout cílových hodnot glykemií, minimalizovat počet nezávaž-

ných a vyloučit závažné hypoglykemie. Léčba by měla **být agresivní a bezpečná**, s kontrolou HbA1c každé 3 měsíce a opakovanou revizí režimových opatření. Jako vyhovující kompenzaci lze považovat hodnoty HbA1c pod 45 mmol/mol, při překročení hranice 53 mmol/mol je nutné reagovat zintenzivněním léčby a reedukací režimových opatření. U křehkých seniorů a kardiaků se volí léčba tak, aby nemocný byl bez subjektivních obtíží souvisejících s hypoglykemií nebo hyperglykemií, přičemž důraz je nutno klást na vyloučení hypoglykemie. Nemá-li pacient kontraindikaci nasazení metforminu, zahajujeme VŽDY kombinací metforminu a režimových opatření (3).

Farmakologická léčba DM2 se zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními. Algoritmus farmakologické léčby vychází z konsenzu ADA/EASD (4) a je upraven podle současných poznatků, s přihlédnutím k doporučením České diabetologické společnosti (obr. 2). Volbu farmakologické léčby je nutné individualizovat podle potřeby ovlivnění inzulínové rezistence a podpory inzulínové sekrece (obr. 3).

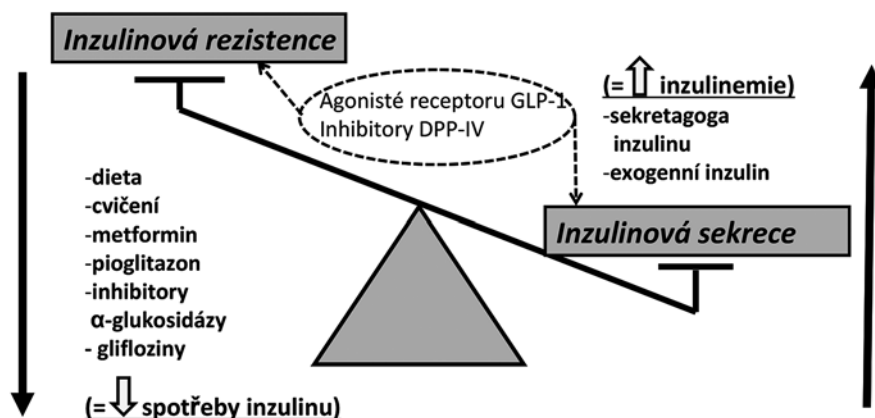
V současné době je ke klinickému použití registrována celá řada preparátů, které efektivně zlepšují metabolickou kompenzaci. Současné

Obr. 2. Algoritmus léčby DM2 podle doporučení ČDS



CVD – kardiovaskulární onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin; GLP-1RA – agonista receptoru pro GLP-1; SGLT2i – glifloziny; DPP-4i – gliptiny; TZD – thiazolidin-diony (pioglitazon); SS – srdeční selhání; SU – deriváty sulfonylurey

Obr. 3. Léčba diabetes mellitus 2. typu



Tab. 2. Výživová doporučení pro pacienty s diabetem (podle doporučení ČDS)

Parametr	Doporučení
Energetický příjem	Redukuje se u osob, které mají BMI > 25 kg/m ² , obvykle není nutné regulovat u osob s BMI 18,5–25 kg/m ²
Tuky	< 35 % z celkového energetického příjmu
Cholesterol	< 300 mg/den
Nasycené mastné kyseliny	< 7 % z energetického příjmu
Monoenové mastné kyseliny	10–20 % z energetického příjmu, pokud je dodržena celková spotřeba tuků do 35 %
n-3 polyenové mastné kyseliny	Týdně 2–3 porce ryby a používání rostlinných zdrojů n-3 mastných kyselin pokrývá žádoucí spotřebu
Sacharidy	44–60 % z energetického příjmu, výběr sacharidových potravin bohatých na vlákninu a s nízkým glykemickým indexem
Vláknina	20 g/1 000 kcal celkové denní energetické spotřeby, z toho 50 % rozpustné vlákniny. Denní příjem zeleniny a ovoce v poměru 2 : 1 by měl dosahovat 600 g včetně zeleniny tepelně upravené. Preferujeme zvýšený příjem luštěnin
Bílkoviny	10–20 % z energetického příjmu (odpovídá 0,8–1,5 g/kg hmotnosti), u manifestního diabetického onemocnění ledvin 0,8 g/kg normální hmotnosti/den s redukcí nejvýše na 0,6 g/kg při hrazení ztrát bílkovin do moči

je vhodné individualizovat léčbu vzhledem ke komorbiditě, zejména u vybraných skupin nemocných je vhodné podávat léky s prokázaným příznivým efektem na danou komorbiditu. Např. u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem podávat agonisty GLP-1 receptorů nebo glifloziny a u osob s rizikem srdečního selhání glifloziny. Mnohé z těchto preparátů již mají mortalitní data (liraglutid, empagliflozin), dokládající jejich příznivý efekt na dlouhodobou prognózu pacientů s DM2. U pacientů se známkami poškození ledvin se využívá renoprotektivní efekt gliflozinů, lékem další volby jsou agonisté GLP-1 receptorů, obojí nezávisle na hladině glykovaného hemoglobinu (jiná je ovšem otázka indikace a úhrada zdravotních pojišťoven!). Při volbě farmakoterapie dáváme přednost preparátům s nízkým rizikem hypoglykémie, u obézních osob bychom měli preferovat preparáty s příznivým vlivem na tělesnou hmotnost (3).

Dieta a režimová opatření, redukce hmotnosti

U pacientů s DM2 je naprosto zásadní časná režimová intervence – redukce váhy a zvýšení pohybové aktivity. Režimová opatření a metformin jsou doposud nejvíce spolehlivé postupy, jak výrazně snížit riziko aterosklerotických kardiovaskulárních příhod.

Jednotlivá výživová doporučení pro pacienty s DM2 jsou uvedena v tab. 2 (podle 5). Velmi důležitá je edukace a opakovaná re-edukace pacientů o dietní léčbě, včetně nutnosti počítání obsahu sacharidů ve stravě, hodnocení glykemického indexu a tzv. „výměnných jednotek“. K edukaci je možné použít i moderních technologií – počítačových programů a aplikací do mobilních zařízení. Jako alternativu lze po konzultaci s nutričním terapeutem nebo lékařem zvolit i vegetariánskou stravu (6).

Dle doporučení České diabetologické společnosti by se pacienti měli věnovat fyzické aktivitě střední intenzity v celkovém trvání nejméně 150 minut/týden a rozložit ji nejméně do 3–4 dnů v týdnu. V poslední době je zvláště zdůrazňován příznivý účinek habituální fyzické aktivity a pravidelné chůze; za dostatečnou je považována hodina chůze denně nebo 10 000 kroků, což odpovídá ujití vzdálenosti cca 6 km (7). Je však nezbytné respektovat funkční omezení pacientů a u nemocných s těžšími stupni obezity volit jiné typy fyzické aktivity, tolik nezatěžující nosné klouby. Problém může nastat rovněž u pacientů s těžkou neuropatií, kde při chůzi hrozí poranění chodidel z nevhodného obutí, je proto potřeba opakovaně tyto pacienty edukovat, **zdůrazňovat vyhovující typ obuvi a případně volit pohybovou aktivitu bez zatěžování nohou** (8).

Metformin

Metformin je základním lékem v léčbě všech pacientů s DM2, s výjimkou pacientů, kteří mají kontraindikace jeho podání (zejména renální insuficienci) nebo lék netolerují.

Metformin suprimuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní citlivost tkání na inzulín, což zvyšuje její utilizaci, zejména ve svalové tkáni. Rovněž zvyšuje citlivost tukové tkáně k inzulínu. Kromě významného antidiabetického efektu jsou významné i další účinky metforminu: snížení výskytu zhoubných nádorů, kardiovaskulární pozitivní efekty, stimulace imunity, efekt na ovulaci, vliv na redukci hmotnosti, pankreatoprotektivní vliv (snížení výskytu karcinomu), pozitivní vliv na jaterní steatózu.

Metformin snižuje kardiovaskulární riziko podle řady studií. Ve studii UKPDS snížil metformin riziko infarktu myokardu a kardiovaskulární mortalitu více než jiné léky při srovnatelném efektu na glykemii (9, 10, 11). Efekt na snížení progresu subklinické aterosklerózy byl prokázán dokonce i u osob bez DM2, nejedná se tedy jen o efekt vázaný pouze na antidiabetický účinek. Specifický efekt na pankreas je zvažován jak u tumorů, tak u zánětu (12, 13). Výskyt karcinomu pankreatu je u DM2 vysoký a je velkým diagnostickým problémem. Existuje stále více dat, že léčba metforminem snižuje výskyt dalších karcinomů, např. prsu, ovaríí a prostaty (14).

Medikaci metforminem v léčbě pacientů s DM2 zahajujeme dávkou podanou jednou až dvakrát denně s postupným navýšením dle snášenlivosti pacienta. Podáme-li najednou větší dávku metforminu, mohou se objevit gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem) a pacient přestane lék tolerovat. Vyplatí se proto zahájit léčbu 500 mg 1× denně a postupně v průběhu vždy po několika dnech dávku navyšovat. Chronická udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2 000 mg denně, maximální dávka je 3 000 mg denně.

Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGF pod 0,5 ml/s). Pro běžnou klinickou praxi je rozumné nezahajovat léčbu metforminem při poklesu eGF pod 1 ml/s, pokud je již nemocný metforminem léčen, potom snižujeme denní dávku na polovinu a pravidelně kontrolujeme renální funkce. Při chronickém srdečním selhání se metformin podává s výjimkou NYHA III a IV. Podmínkou je také kontrola renálních funkcí a eGF nad 0,5 ml/s (5).

Nejobávanějším nežádoucím účinkem metforminu je možnost rozvoje laktátové acidózy. Laktátová acidóza je však nespecifickým důsledkem řady různých stavů; nejčastěji se jedná o situace spojené s tkáňovou hypoxií. Výskyt laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem je obecně nízký. Riziko rozvoje laktátové acidózy však vzrůstá u pacientů, kteří mají některý z rizikových faktorů ke vzniku laktátové acidózy predisponujících (např. renální či jaterní insuficienci, stavy spojené s tkáňovou hypoxií, hemodynamickou nestabilitu), proto je zapotřebí při podávání metforminu dodržovat kontraindikace (15).

Názory na podávání metforminu v perioperačním období nejsou jednotné a liší se i doporučení národních i mezinárodních odborných společností. Při posouzení nutnosti vysazení metforminu, časového předstihu vysazení metforminu před výkonem a časového odstupu opětovného nasazení metforminu je nutno vzít v úvahu řadu faktorů, a to zejména předoperační přípravu pacienta a její délku, zejména je-li spojena s hladověním nebo omezením příjmu potravy, typ výkonu a způsob anestezie, případně analgosedace, použití kontrastní látky před výkonem nebo během výkonu, komorbidita pacienta, zejména renální insuficienci a závažné srdeční selhání a délku hladovění v pooperačním ob-

dobí. Podle doporučení České diabetologické společnosti tedy platí následující:

- u malých a ambulantních výkonů **není nutné** metformin vysazovat, a to zejména u dobře kompenzovaných pacientů bez renálních a kardiálních komorbidit, u kterých není nutné převádět z perorální léčby na inzulin,
- u ostatních výkonů doporučujeme metformin vysadit v den výkonu a nezahajovat dříve než za 24–48 hodin, u pacientů se známou renální insuficiencí nebo rizikem renálního selhání po podání kontrastní látky až po kontrole renální funkce,
- lze akceptovat i dosud tradiční přístup s vysazením metforminu 1–2 dny před výkonem, zejména s ohledem na typ předoperační přípravy (16).

Pioglitazon

Pacienti s DM2 mají zhruba 2–4násobné riziko kardiovaskulárních komplikací než osoby bez DM2, proto se do popředí zájmu dostávají preparáty, které vedle snížení glykemie mohou pomoci i k úpravě dalších metabolických parametrů. Jedním z takových léků je pioglitazon. Patří do skupiny tzv. inzulinových senzitizerů, které působí prostřednictvím jaderných receptorů PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Hypoglykemizující účinek pioglitazonu souvisí se snížením inzulinové rezistence v játrech, svalu a tukové tkáni. Vazbou na PPAR-γ receptory dochází i ke stimulaci dozrávání adipocytů, zlepšuje se i funkce endotelu a jsou vykazovány protizánětlivé efekty (17).

Pioglitazon se používá zejména ke kombinované léčbě u pacientů s DM2 s vyjádřenou inzulinovou rezistencí. Indikován je jednak v kombinaci s metforminem, jednak v dvoj- a trojkombinaci s inkretiny, glifloziny nebo sulfonylmočovinou, kde nelze použít metformin pro jeho intoleranci. Může se užít i v monoterapii či v trojkombinaci s výše uvedenými farmaky. Je možná i kombinace s inzulinem, byť je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnosti retence tekutin a ke zvýšenému riziku srdečního selhání. Léčba se zahajuje úvodní dávkou 15 mg pioglitazonu, která se po několika týdnech zvyšuje na 30 mg denně. U těchto pacientů musí být současně respektovány kontraindikace léčby pioglitazonem (srdeční selhání, edémové stavy, těhotenství)

a v průběhu léčby je třeba kontrolovat klinický stav pacienta se zřetelem na retenci tekutin včetně známek oběhového selhávání.

Glifloziny

Glifloziny aneb inhibitory SGLT2 receptoru blokují sodíko-glukózový transportér 2 (sodium-glucose co-transporter 2 – SGLT2). Glukóza je v glomerulech filtrována, ale v proximálním tubulu se kompletně resorbuje zpět. Je-li glykemie zvýšená a dojde-li k překročení tzv. renálního prahu, pak se glukóza dostává do moči a vzniká glykosurie (je to jakýsi ochranný mechanismus před hyperglykemií, ale u pacientů s DM2 bývá často renální práh pro glukózu zvýšený). V epiteliálních buňkách se nalézají dva typy glukózových kotransporterů SGLT, přičemž SGLT2 se nacházejí pouze v proximálním tubulu ledviny. SGLT2 je odpovědný za 80–90 % renální reabsorpce glukózy, jeho inhibice tak vede ke glykosurii, která snižuje především postprandiální glykemie, ale i glykemie nalačno. Vyvolává rovněž osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu, současně s glukózou se do moče ztrácí i natrium. Díky ztrátě glukózy (a tím i energie) léčba vede k poklesu hmotnosti a svým mírným diuretickým účinkem při ztrátě sodíku a vody i ke snížení krevního tlaku. Preparáty této skupiny (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin) vykazují minimum interakcí, podávají se 1× denně a jsou velmi dobře tolerovány. Celá řada z nich má navíc již tvrdá data pro snížení mortality na kardiovaskulární choroby (18, 19, 20). Dapagliflozin má nyní již i data k použití pro léčbu pacientů se srdečním selháním bez diabetu (zatím v režimu samoplátců).

Podávání gliflozinů nezvyšuje riziko hypoglykemie, vede k mírné hmotnostní redukci a mírně snižuje krevní tlak. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce genitálu a močových cest. Pozornost je třeba věnovat riziku dehydratace, zejména u starších nemocných léčených diuretiky. Je třeba pamatovat i na možnost euglykemické ketoacidózy při akutním onemocnění nebo vlivem snížení dávky inzulinu (21).

Podle platných SPC by při významnějším poklesu renálních funkcí (eGF < 0,75 ml/s) neměly být glifloziny použity. S přihlédnutím k výsledkům výše uvedených studií by však

INZERCE

léčba glifloziny měla být zvážena u všech nemocných s diabetickým onemocněním ledvin (eGF < 1,0 ml/s nebo s albuminurií vyšší než 30 mg/24 hodin či ACR > 3 mg/mmol) a glomerulární filtrací vyšší než 0,5 ml/s (3).

Léky s inkretinovým působením

Mezi léky s inkretinovým působením patří agonisté receptoru pro glukagon-like-peptid 1 (GLP-1 RA) a gliptiny – inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV inhibitory).

Jako inkretinové hormony se označují hormony produkované buňkami střevní stěny, které působí jako posel a zesilují odpověď B-buněk na přítomnost potravy v trávicím traktu a následný vzestup glykemie. Patří mezi ně glucagon-like-peptid 1 (GLP-1) a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Již dlouho je známý tzv. inkretinový efekt, totiž že perorální podání glukózy vede k většímu uvolnění inzulínu než podání glukózy nitrožilně. Nejúčinnějším typem inkretinu je GLP-1. U osob s DM2 bývá často produkován ve sníženém množství. GLP-1 vykazuje celou řadu metabolických účinků – zpomaluje vyprazdňování žaludku (což vede k otupení vzestupu postprandiální glykemie), zvyšuje citlivost B-buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu produkce inzulínu, tlumí produkci glukagonu a tím i nadměrný výdej glukózy z jater. Svým centrálním působením rovněž snižuje chuť k jídlu. Tento tedy komplexní účinek významně ovlivňuje hladinu glykemie nalačno i po jídle.

Injekční GLP-1 RA (exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid, dulaglutid) působí na receptorech pro GLP-1 shodným mechanismem jako endogenně produkován inkretin. U mnohých pacientů velmi výrazně a velmi dramaticky snižují hladiny glykemií a vedou k razantnímu zlepšení metabolické kompenzace, jejich účinek je však závislý na zachovalé sekreci inzulínu, kterou stimulují v přítomnosti glukózy, je proto odůvodněné podávat je v časnějších fázích onemocnění DM2. GLP-1 RA u mnohých pacientů rovněž vedou k poklesu tělesné hmotnosti (**liraglutid má dnes dokonce již možnost použití jako antiobezitikum u pacientů bez DM2**) a nezvyšují riziko hypoglykemií. Jejich nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální potíže.

Perorálně podávané **gliptiny** (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, vildagliptin, linagliptin)

zvyšují hladinu endogenního GLP-1 blokáci enzymu, který jej rozkládá na neaktivní metabolity. Tyto preparáty nezvyšují riziko hypoglykemií, nevedou však k poklesu hmotnosti. Jsou velmi dobře tolerovány.

Léky s inkretinovým působením se používají většinou v kombinaci s metforminem a gliptazy, pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace. Je možné je použít v monoterapii při nesnášenlivosti metforminu, dále také v trojkombinaci s metforminem a deriváty sulfonfylmočoviny/glitazony/glifloziny a konečně v kombinaci s bazální inzulínem.

Agonisté GLP-1 receptorů se doporučují v monoterapii u diabetiků 2. typu nesnášejících metformin a dále v kombinaci léčbě u diabetiků s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním.

Inzulín

V případech, že léčba perorálními preparáty nebo jejich kombinací nevede k uspokojivým výsledkům nebo je tato terapie kontraindikována, je třeba zahájit léčbu inzulínem. Další indikací zahájení léčby inzulínem je výrazná lačná hyperglykemie.

Úroveň glykemické kontroly je obvykle posuzována podle hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c), ale také podle hodnot lačné a postprandiální glykemie, přičemž hodnota HbA1c odráží 3měsíční variabilitu obou dalších parametrů. Zásadní je snažit se ovlivnit lačnou hyperglykémii, což je optimálně proveditelné aplikací 1 dávky bazálního inzulínu před spaním. Zahajujeme proto léčbu jednou večerní dávkou bazálního inzulínu, s titrací dávky podle hodnot lačné glykemie, dokud nedojde k optimalizaci její hodnoty. Dlouhodobě působící analoga (glargin, detemir, degludec) nesou výrazně menší riziko hypoglykemie než jiné typy inzulínových preparátů, proto jsou doporučenou první volbou pro léčbu bazálním inzulínem (22).

Samozřejmě, pokud se pacient ocitne po dlouholetém průběhu diabetu v situaci deficitu sekrece endogenního inzulínu, je nutné substituovat i prandiální dávky inzulínu, v této situaci potom volíme buď krátce působící inzulínová analoga k jídlu, nebo případně i humánní inzulín formou intenzifikovaného inzulínového režimu (3).

Pokud není kontraindikace, **vždy se kombinuje inzulínová léčba s podáváním metfor-**

minu a eventuálně s dalšími antidiabetiky včetně GLP-1 RA či gliflozinů. Lze však použít přidání GLP-1 RA k dlouze působícímu inzulínu jako první cestu intenzifikace, kdežto prandiální inzulín jako alternativní způsob. Zahájení léčby inzulínem, volbu inzulínového režimu a druhu preparátu má provádět diabetolog.

Inzulínová sekretagoga

Mezi inzulínová sekretagoga patří deriváty sulfonfylurey a nesulfonfylureová sekretagoga (glinidy), jejich jediným představitelem je u nás repaglinid.

Sulfonfylureová sekretagoga ovlivňují sekreci inzulínu z pankreatické B-buňky přímým uzávěrem ATP dependentního draslíkového kanálu, čímž se buňka depolarizuje a otevírá se voltáž-dependentní vápníkový kanál s následným influxem kalcia do buňky. Zvýšení koncentrace vápníku v buňce potom vede k vyplenění inzulínu ze sekrečních granul. Obdobný mechanismus účinku mají i glinidy, jen se váží na jiná vazebná místa než sulfonfylureové preparáty. Sekretagoga tedy způsobí uvolnění již připraveného inzulínu ze sekrečních granul B-buněk, proto nejsou účinná při hyperglykémii a při inzulínenii způsobené zánikem B-buněk.

Obecně mají SU deriváty potenciál snížit lačnou glykémii o 2–3 mmol/l, postprandiální glykémii o 3–5 mmol/l a HbA1c o 8–17 mmol/mol. Nevýhodou této lékové skupiny je váhový příbytek, vyšší riziko hypoglykemií a interakce s jinými léky. Sulfonfylmočovina se podává v 1–2 dávkách denně preprandiálně.

Nesulfonfylureová sekretagoga (glinidy) mají stejný mechanismus účinku, jen se váží na jiné vazebné místo než sulfonfylureové deriváty, mají rychlý nástup účinku a krátké trvání, což z nich dělá preparáty vhodné k rychlému ovlivnění postprandiální glykemie. Mohou vyvolat hypoglykémii, ale v prevenci hypoglykemie při vynechání jídla je možné i vynechání dávky léku, podávají se podle počtu jídel ve 2–4 dávkách denně preprandiálně.

Riziko hypoglykemie stoupá s vyšším věkem, zvyšuje ji vynechání jídla, porucha funkce ledvin a jater a kardiovaskulární onemocnění. Senioři navíc užívají také často další léčiva, která mohou hypoglykemizující účinek zvyšovat (např. nesteroidní antirevmatika, fibráty, allopurinol, β-blokátory) (23).

Těžké a prolongované hypoglykemie, způsobené sekretagogy inzulínu, mohou kromě neurologického poškození vést k aktivaci sympatického nervového systému také k arytmiím a akutnímu koronárnímu syndromu s rizikem smrti. Negativní vliv hypoglykemie na myokard u pacientů s diabetem a preexistujícím srdečním onemocněním dokládá i zvýšené riziko komorové tachykardie a fibrilace komor během epizody hypoglykemie (24).

V posledních několika letech jsou deriváty sulfonylurey na základě stanovisek odborných společností (ADA, EASD, ČDS) doporučovány v rámci kombinací terapie až jako 3.–5. alternativa!

A na co dát u pacientů s DM2 v ordinaci praktického lékaře pozor?

■ DM2 bývá projevem metabolického syndromu a pacienti mají velmi často současně i hypertenzi a dyslipidemii,

■ DM2 probíhá často oligosymptomaticky nebo asymptomaticky a po jeho přítomnosti u rizikových osob je zapotřebí aktivně pátrat,

■ v léčbě DM2 jsou zásadní úprava stravovacích návyků, redukce hmotnosti a zvýšení pohybové aktivity, současně zahajujeme léčbu metforminem,

■ léčba komplikovaných a nedobře metabolicky kompenzovaných pacientů s DM2 patří vždy do rukou zkušeného specialisty – diabetologa.

LITERATURA

1. https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/nzis_rep_2018_K01_A004_diabet_endokrin_2018.pdf.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143–3421.
3. 2020: Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [online]. Dostupné z: www.diab.cz/standardy
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221–228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. PMID: 31853556.
5. Jirkovská A, Pelikánová T, Anděl M. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem. *DMEV* 2012; 15(4): 235–243.
6. Kahleová H, Matoulek M, Malinská H, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 549–559.
7. Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, et al. Breaking sitting with light activities vs. Structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(3): 490–498.
8. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000; 21: 1–12.
9. Fischer M, McMurray J. *Diabetic cardiology*. Wiley: Hoboken 2010.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–1589.
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854–865.
12. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab* 2010; 11: 390–401.
13. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol* 2009; 587: 3741–3750.
14. Anděl M, Škrha P, Trnka J. Metformin : na pomezí diabetologie a onkologie. *Vnitř Lék* 2013; 59(8): 738–742.
15. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191–2196.
16. Škrha J, Prázný M, Pelikánová T. 2020: Odborné stanovisko České diabetologické společnosti k podávání metforminu v perioperačním období [online]. Dostupné z: www.diab.cz/standardy.
17. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16: 133–143.
18. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM, et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV, et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
21. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium – glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 499–508.
22. Marso S, McGuire D, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 723–732.
23. Burge MR, Schmitz-Fiorentino K, Fischette C, et al. A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 279: 137–143. Comment in: *JAMA* 1998; 279: 1441–1442; author reply in: *JAMA* 1998; 279: 1442–1443.
24. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010; 53(8): 1552–1561. doi: 10.1007/s00125-010-1752-6.