EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzor edice *Současná diabetologie*

DIABETES MELLITUS V KOSTCE
2. aktualizované vydání

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností

SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 19

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS V KOSTCE

2. aktualizované vydání

maxdorf jessenius

AUTORKA

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová, DIABETES MELLITUS V KOSTCE,
2. aktualizované vydání

© Jindřiška Perušičová, 2012, 2016
© Maxdorf, 2012, 2016
Illustrations © Maxdorf, 2012, 2016
Cover layout © Maxdorf, 2012, 2016
Cover photo © iStockphoto.com / Qweek

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 19
Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**
Grafické řešení, návrh obálky: **Dr. Jan Hugo**
Sazba: **DESIGN STUDIO MAXDORF**
Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-478-4

OBSAH

Předmluva ... 8

Předmluva k 1. vydání ... 13

1 Úvod ... 16
1.1 Současné názory na otázku „co je diabetes mellitus?“ ... 16
1.2 Současné názory na otázku „co je diabetologie?“ ... 19

2 Historie ... 21
2.1 Významné objevy související s DM a inzulinem ... 21

3 Typy diabetu a poruch glukózové homeostázy ... 24
3.1 Standardní klasifikace ... 24
3.2 Zastřešující pojmy ... 24
3.3 Synonyma a další pojmy ... 24

4 Rizikové faktory diabetu ... 26
4.1 Diabetes mellitus 1. typu ... 26
4.2 Diabetes mellitus 2. typu ... 26

5 Epidemiologie a statistika ... 29
5.1 Diabetes mellitus v ČR (2013) ... 29
5.2 Diabetologické ordinace v ČR (2011) ... 29
5.3 Incidence a mortalita v ČR ... 29
5.4 Prevalence jednotlivých poruch glukózové homeostázy v ČR ... 30
5.5 Výhled na nejbližší roky ... 30

6 Patofyziologie ... 31
6.1 Glukóza – základní fakta ... 31
6.2 Pankreatické ostrůvky – základní fakta ... 32
6.3 Inzulin – základní fakta ... 33
6.4 Mechanismus sekrece inzulinu ... 34
6.5 Inzulinový receptor a jeho signalizace ... 36
6.6 Vstup glukózy do buněk ... 38
6.7 Jaké účinky má inzulin? ... 40
6.8 Inzulinová rezistence a inzulinová deficience ... 40
6.9 Pět stadií / stupňů diabetes mellitus 2. typu aneb přirozená progrese DM2 ... 41
6.10 Patofyziologie prediabetu ... 42
6.11 Od triumvirátu k zlověstnému oktetu ... 43
6.12 Inkretiny v regulaci glukózové homeostázy ... 46

7 Diagnostika diabetu ... 48
7.1 Glykemie a glykovaný hemoglobin ... 48
7.2 Význam jednotlivých vyšetření v diagnostice diabetu ... 51
7.3 Diferenciální diagnóza mezi DM1 a DM2 ... 52
7.4 Diagnostika gestačního diabetu (GDM) ... 52
7.5 Monogenní diabetes ... 53
7.6 Selfmonitoring glykemie (SG) a kontinuální monitorace glukózy (KMG) ... 55
7.7 Prediabetes ... 55
7.8 Stanovení mikroalbuminurie ... 56

8 Symptomatologie diabetu ... 57
8.1 Symptomatologie DM 1. typu ... 57
8.2 Symptomatologie DM 2. typu ... 57
8.3 Projevy hypoglykemie ... 57
8.4 Projevy diabetické ketoacidózy ... 58
8.5 Projevy chronických komplikací ... 59

9 Strategie léčby diabetu ... 60
9.1 Jak se měnila strategie léčby DM1? ... 60
9.2 Jak se měnila strategie léčby DM2? ... 61

10 Dietní léčba ... 64
10.1 Cíle dietní léčby ... 64
10.2 Dietní doporučení pro obézní nemocné s DM2 ... 64

11 Léčba inzulinem ... 66
11.1 Indikace léčby inzulinem ... 66
11.2 Lidské inzuliny ... 66
11.3 Přehled inzulinů a inzulinových analog podle trvání účinku ... 67
11.4 Premixované inzuliny ... 69
11.5 Inzulinová pera a dávkovače inzulinu ... 69
11.6 Fyziologické základy léčby inzulinem ... 69
11.7 Inzulinové režimy ... 70
11.8 Individualizace léčby inzulinem ... 73

12 Neinzulinová antidiabetika ... 74
12.1 Antidiabetika – terminologie a historie ... 74
12.2 Antidiabetika – dělení podle mechanismu účinku ... 76
12.3 Metformin ... 78
12.4 Thiazolidindiony (glitazony) ... 80
12.5 Deriváty sulfonylurey ... 82
12.6 Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy) ... 85
12.7 Léky ovlivňující inkretinový systém ... 87
12.8 Inhibitory střevních alfa-glukosidáz ... 91
12.9 Inhibitory SGLT2 (gliflozíny, glukuretika) ... 92
12.10 Kombinace antidiabetik ... 93
12.11 Volba antidiabetické léčby ... 95

13 Akutní komplikace diabetu ... 99
13.1 Hypoglykemie ... 99
13.2 Diabetická ketoacidóza ... 101
13.3 Hyperglykemické kóma ... 102
13.4 Laktátová acidóza ... 103

14 Chronické komplikace diabetu ... 104
14.1 Diabetická nefropatie ... 104
14.2 Diabetická retinopatie ... 106
14.3 Diabetická neuropatie ... 108
14.4 Syndrom diabetické nohy ... 113

15 Prediabetes ... 115
15.1 Diagnostika ... 115
15.2 Nefarmakologická léčba ... 115
15.3 Farmakologická léčba ... 115
15.4 Prediabetes a kardiovaskulární riziko ... 116
15.5 Metabolický syndrom ... 116

16 Edukace nemocných s diabetem ... 119
16.1 Co si představujeme pod pojmem EDUKACE pro diabetiky? ... 119
16.2 Národní edukační diabetologické programy ... 121
16.3 Psychologické aspekty edukace a léčby diabetiků 2. typu ... 122

Přílohy ... 125

A. Co to je, když se řekne ... 127

B. Klinické studie ... 136

C. Zkratky často používané v diabetologii ... 138

D. Diabetologická centra v ČR ... 144

Literatura ... 146

Rejstřík ... 150

1 ÚVOD

1.1 SOUČASNÉ NÁZORY NA OTÁZKU „CO JE DIABETES MELLITUS?“

Základní definice diabetes mellitus (DM) se v podstatě od prvních zmínek o tomto onemocnění nemění – jde o nemoc, kterou charakterizují zvýšené hladiny krevního cukru (s pozitivním nebo negativním nálezem glykosurie).

Mění a upravují se však etiopatogenetické faktory, které k diabetu vedou. V knize Diabetes z edice „Harvard Health Talks“ z roku 1931 je diabetes definován takto:

> „Jde o nemoc, kdy potrava není správně utilizována a následkem je zvýšení cukru v krvi a jeho zvýšené množství procházející ledvinami do moči“.

Poměrně záhy bylo evidentní, že na vzniku DM se podílí inzulin, ať již vlivem jeho absolutního sníženého množství (snížená sekrece v B-buňkách slinivky břišní) nebo jeho sníženého účinku (při dostatečném množství inzulinu) způsobeného inzulinovou rezistencí (IR) ve svalech, tukové tkáni a játrech. V tomto případě jde sice také o deficit inzulinu, ale pouze relativní s ohledem na IR. Hladiny inzulinu v krvi bývají vyšší, než je normální inzulinemie u zdravých osob, ale ani takto zvýšená inzulinemie není schopna „překonat“ přítomnou rezistenci tkání k inzulinu. První jmenované důvody zvýšené glykemie (nižší produkce hormonu inzulinu) vedla autory k tomu, že DM byl považován za *endokrinologickou* chorobu.

Když se začal **DM 2. typu** (DM2) objevovat jako velmi častá součást metabolického syndromu (MS), začal být tento typ

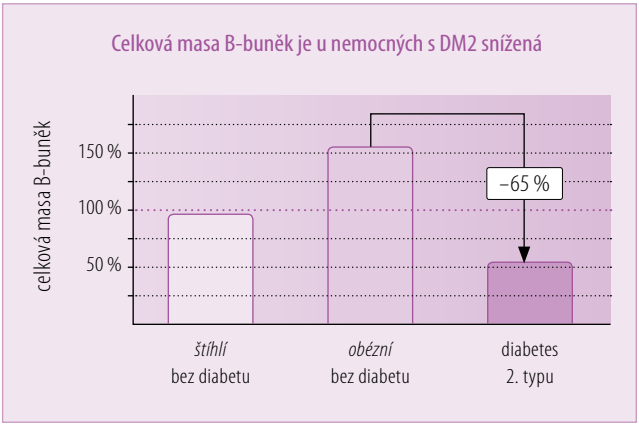
Tabulka 1.1 Klasifikace diabetu a poruch glukózové homeostázy

DIABETES MELLITUS	
I.	Diabetes mellitus 1. typu
	– autoimunitní
	– idiopatický
II.	Diabetes mellitus 2. typu
	– převážně inzulinorezistentní
	– převážně inzulinodeficientní
III.	Ostatní typy diabetu
IV.	Gestační diabetes mellitus
DALŠÍ PORUCHY HOMEOSTÁZY GLUKÓZY (PREDIABETES)	
	a) Hraniční glykemie nalačno (HGL)
	b) Porušená glukózová tolerance (PGT)

diabetu považován za *metabolickou nemoc*. Postupem času se pojem MS (současný výskyt inzulinové rezistence, obezity, dyslipidemie, hypertenze a později i prediabetu a diabetu) začíná měnit s ohledem na jeho následky. Nejčastější příčinou úmrtí nemocných s přítomnými příznaky MS jsou *srdeční komplikace a nemoci*. Také příčinou zvýšené morbidity a mortality nemocných s DM2 jsou především choroby srdce.

Pojem metabolický syndrom (MS) se proto v současnosti mění na syndrom **kardiometabolický** (KMS) a v diabetologii se objevuje pojem **kardiabetes** (podle J. Perušičové).

Když se podíváme na tabulku 1.1, je evidentní, že diabetes mellitus 1. typu (DM1) je nemocí autoimunitní s určitým podílem vlivu genetického pozadí, která je charakterizována absolutní nedostatečností sekrece inzulinu až po jeho nulovou



Obr. 1.1 Vztah mezi celkovou masou B-buněk a vznikem diabetes mellitus 2. typu

sekreci. Ačkoli DM2 je chorobou rovněž s určitým genetickým pozadím (genetickou predispozicí), není zde primárním defektem neschopnost B-buněk produkovat inzulin, ale jde o následek vystupňované inzulinové rezistence periferních tkání (játra, svaly, tuková tkáň).

Pokud jsou B-buňky pankreatu schopny bez omezení zvyšovat sekreci inzulinu k „překonání" IR, pak DM2 nevzniká ani při výrazné obezitě (obr. 1.1).

DM2 není tedy primárně následkem změn v sekreci hormonu – inzulinu, ale následkem inzulinové rezistence, a proto je často řazen mezi choroby metabolické.

DM2 je v současnosti celosvětovou hrozbou a již není nazýván celosvětovou epidemií, ale **pandemií**, významně *zdravotně* ohrožující celé lidstvo, a *finančně* již neúměrně zatěžuje poskytovatele zdravotní péče.

Proto jsou navrhovány a zahajovány rozsáhlé preventivní programy zaměřené na včasný skríning diabetu a prediabetu i na boj proti obezitě, která s DM2 souvisí natolik, že používáme pojem **diabezita**.

1.2 SOUČASNÉ NÁZORY NA OTÁZKU „CO JE DIABETOLOGIE?“

Dříve byla diabetologie lékařským oborem, který se zabýval léčbou nemocných cukrovkou všech typů s cílem snížit patologicky zvýšené (vysoké) hladiny glukózy v krvi. Prvotním cílem léčby tak bylo zabránit rozvoji hyperglykemických, ketoacidotických i hypoglykemických příhod. Tyto situace nyní nazýváme *akutními komplikacemi diabetu*.

MIKROANGIOPATICKÉ KOMPLIKACE DIABETU

Literární zmínky o *chronických* cévních komplikacích se objevují v odborné literatuře již velmi dlouho:

- především šlo o poškození očního pozadí – *diabetickou retinopatii*
- později i o *diabetickou nefropatii*

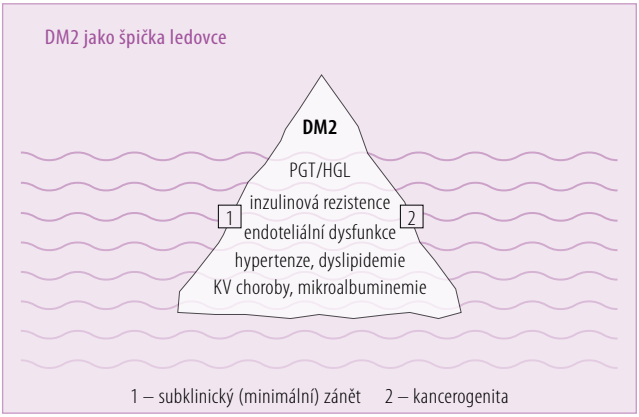
Obě tyto komplikace – diabetická retinopatie i diabetická nefropatie – představují mikroangiopatické komplikace diabetu.

KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

Od začátku 70. let minulého století se již autoři věnují také vztahu plasmatických hodnot glukózy a volných mastných kyselin, cholesterolu, triglyceridů i obezity. Bylo známo, že časnější nástup významné obezity zvyšuje riziko rozvoje hyperglykemie a diabetu jak u žen, tak u mužů. S tím souvisí i zvýšení kardiovaskulárního rizika.

Nestabilita glykemie nalačno byla prokázána jako prediktor kardiovaskulární mortality u starších nemocných s DM2, a proto se „stabilita“ hladin krevního cukru stala prvořadým cílem léčby těchto nemocných.

Dnes již nikdo nepochybuje o tom, že diabetes mellitus je hlavním rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních příhod. Diabetici mají 2–4× vyšší úmrtnost na kardiovaskulární choroby ve srovnání se stejně starými nemocnými bez DM2.



Obr. 1.2 Diabetes mellitus jako špička ledovce

Protože včasné odhalení diabetu je esenciální pro úspěšnou (úspěšnější) prevenci kardiovaskulárních komplikací, bylo od roku 2002 již několikrát doporučeno a přijato zvýšení glykemie nalačno jako nové diagnostické kritérium pro DM. Známým rizikovým faktorem a prediktorem rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních (KV) komplikací je také přítomná mikroalbuminurie a hypertenze (obr. 1.2).

Tyto výše uvedené „útržky" současných vědomostí připomínám pouze proto, abychom si na závěr mohli říci, že

současná diabetologie je lékařským oborem, který významně zasahuje i do dalších odborností a má společné jmenovatele s řadou ostatních základních lékařských oborů, jako jsou *kardiologie, obezitologie, endokrinologie, oftalmologie, nefrologie a další.*

2 HISTORIE

2.1 VÝZNAMNÉ OBJEVY SOUVISEJÍCÍ S DM A INZULINEM

- **1550 př. n. l.** – egyptský lékařský spis (známý podle objevitele jako Ebersův papyrus) popisuje polyurickou nemoc, při které maso a kosti mizí do moči
- **kolem roku 400 př. n. l.** – Hippokrates: nemoci s polyurií mají často za následek „zničení těla“
- **začátek 2. století n. l.** – Aretaeus z Kappadocie polyurické nemoci označuje jako „diabetes“, tj. „protékání“ či „výlevka“ (řec. dia skrz, baino, bates chodit)
- **konec 2. století n. l.** – Galenos (131–201): diarrhoea urinosa a dipsakos (žíznivá nemoc), všímá si zvláštního zápachu moči; jeho úsudek, že jde o nemoc ledvin, se udržel až do začátku 19. století
- **kolem roku 1000** – Ibn Siná (Avicenna; 960–1037): komplikací diabetu bývá gangréna, impotence či furunkulóza; k diagnóze doporučuje ochutnávat moč pro její sladkou chuť; po zaschnutí je zbytek z moči lepkavý jako med
- **1682** – Johann Conrada Brunner (1653–1727): pes, kterému je odstraněna část pankreatu, začne trpět polyurií a žízní
- **1787** – William Cullen se podílí na zkoumání cukrovky spolu s Dobsonem, často se uvádí, že právě on vytvořil přívlastek „mellitus“
- **1788** – Thomas Cowley: diabetes může být následek poškození pankreatu (rozvoj diabetu při zaklínění konkrementu)
- **1841** – Karl Trommer: kvalitativní test na cukr v moči
- **1850** – Hermann von Fehling: kvantitativní test na cukr v moči
- **1857** – Claude Bernard (1813–1878): úlohou jater je sekrece glukózy

- **1869** – Paul Langerhans: ve své disertaci popsal v pankreatu ostrůvky odlišné tkáně neznámé funkce
- **1889** – Oskar Minkowski a Joseph von Mering: vyvolali u psa cukrovku odstraněním pankreatu
- **1909** – Georg L. Zulzer: použil úspěšně výtažek z hovězího pankreatu u nemocného umírajícího na diabetické kóma
- **1909** – Jean de Meyer: dal zatím neznámému hormonu z pankreatu název „insulin“ (lat. *insula* ostrov)
- **1916–1920** – Nicolas Paulescu: připravil pod názvem pancréin extrakt z pankreatu stejnou metodou, jako později Banting a Best inzulin
- **1921** – Frederick G. Banting, Charles H. Best, James B. Collip a John J. R. Macleod v Torontu izolují účinný extrakt z pankreatu
- **1922** – Leonard Thompson, 14letý chlapec je prvním pacientem s diabetem úspěšně léčeným inzulinem
- **1923** – Eli Lilly: první komerční produkce inzulinu (Isletin Insulin)
- **1923** – August Krogh a Hans Christian Hagedorn kupují od Bantinga a Besta práva na výrobu inzulinu a zakládají v Dánsku „Nordisk Insulinlaboratorium“, budoucí Novo Nordisk
- **1936** – H. Ch. Hagedorn: první dlouhodobě působící inzulin NPH (neutral protamin Hagedorn)
- **1936** – Harold Percival Himsworth: dva typy diabetu – citlivý a necitlivý na inzulin
- **1942** – Marcel J. Janbon: první perorální antidiabetikum na bázi sulfonylurey
- **1950** – Novo Nordisk začíná prodávat inzulin NPH
- **1951** – Frederick Sanger: struktura molekuly inzulinu, 1958 Nobelova cena za chemii
- **1959** – Rosalyn Yalowová a Solomon Berson: metoda stanovení imunoreaktivního inzulinu v plasmě (první RIA metoda, Nobelova cena za fyziologii a lékařství 1977)
- **1963** – založena Česká diabetologická společnost
- **1971** – Pierre Freychet: objev inzulinových receptorů

- **1978** – první inzulin produkovaný bakterií *E. coli* (na trhu od r. **1982**)
- **1985** – G. F. Botazzo: DM1 je autoimunitní orgánově specifické onemocnění
- **1988** – Gerald Reaven popsal metabolický syndrom (původní označení syndrom X), jehož součástí je také DM2
- **1989** – Paul Lacy a kol.: první transplantace Langerhansových ostrůvků
- **1990** – rozšíření aplikátorů inzulinu – inzulinová „pera“
- **1996** – FDA schválila první inzulinový analog, lispro (Humalog)
- **1998** – UKPDS: klíčová studie léčby a komplikací u DM2
- **2006** – inhalační aplikace inzulinu

- „Žádná nemoc nevykazuje tak malý pokrok ve svém průběhu, teorii či v léčbě, jako diabetes.“
  (Francis Horne, Edinburgh, 1783)

- „Žádná nemoc nevykazuje takový pokrok v teorii či v léčbě, jako diabetes v posledních 10 až 20 letech.“
  (Philip Home, Chennai, 2005)

- „Máme mnoho nových důkazů vysvětlujících patofyziologii diabetu a jeho komplikací, rozšiřuje se spektrum orgánů zasahujících do glukózového metabolismu, ale stále zůstává mnoho nezodpovězených otázek o etiopatogenezi DM a jeho komplikacích.“
  (J. Perušičová, 2012)

3 TYPY DIABETU A PORUCH GLUKÓZOVÉ HOMEOSTÁZY

3.1 STANDARDNÍ KLASIFIKACE

HLAVNÍ TYPY DIABETU

- Diabetes mellitus 1. typu (DM1)
- Diabetes mellitus 2. typu (DM2)
- Gestační diabetes mellitus (GDM)

MÉNĚ ČASTÉ TYPY DIABETU

- Monogenní diabetes mellitus (MODY, maturity onset diabetes of young)
- Diabetes LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood)
- Sekundární DM, tj. diabetes jako projev jiné choroby či poruchy:
  - onemocnění slinivky břišní
  - hemochromatóza
  - choroby žláz s vnitřní sekrecí
  - cystická fibróza

3.2 ZASTŘEŠUJÍCÍ POJMY

PORUCHA GLUKÓZOVÉ HOMEOSTÁZY

- Porucha glukózové tolerance (PGT)
- Hraniční glykemie nalačno (HGL)
- Diabetes mellitus 2. typu (DM2)

PREDIABETES

- Porucha glukózové tolerance (PGT)
- Hraniční glykemie nalačno (HGL)

3.3 SYNONYMA A DALŠÍ POJMY

- Juvenilní diabetes – obvykle označení pro DM1
- Labilní diabetes (brittle diabetes) – DM1 s extrémním kolísáním glykemie

- Dvojitý diabetes (double diabetes) – stav, kdy se u jedince s DM1 vyvine inzulinová rezistence, obvykle v důsledku vývoje obezity
- Glukózová intolerance – obvykle synonymum pro poruchu glukózové homeostázy (tedy zahrnující jak prediabetes, tak diabetes mellitus)
- IDDM, NIDDM – dnes již nepoužívané pojmy označující inzulindependentní diabetes mellitus (tedy DM1) a non-inzulindependentní diabetes mellitus (tedy DM2)
- Glukokinázový diabetes – jeden z typů monogenního diabetu (MODY)
- Diabetes transkripčních faktorů – jeden z typů monogenního diabetu (MODY)
- Fosfátový diabetes – vrozená porucha reabsorpce v renálních tubulech
- Diabetes mellitus 3. typu – rezistence k inzulinu v mozku nemocných s Alzheimerovou chorobou

4 RIZIKOVÉ FAKTORY DIABETU

4.1 DIABETES MELLITUS 1. TYPU

PROKÁZANÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

- rodinná anamnéza – výskyt u rodičů nebo sourozenců mírně zvyšuje riziko DM1
- genetika – riziko zvyšuje přítomnost určitých genů (DR3, DR4, DQB)
- geografie – riziko vzrůstá směrem od rovníku k pólům, nejvyšší je ve Finsku (ale z neznámých důvodů je vysoké i na Sardinii)
- rasa – vyšší výskyt u kavkazské rasy než u černochů

DALŠÍ MOŽNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

- virové infekce – EBV, Coxsackie viry, příušnice, zarděnky, cytomegalovirus
- nízká hladina vitaminu D
- časný přechod na kravské mléko v kojeneckém věku
- nízký příjem omega-3 mastných kyselin
- vysoký obsah nitrátů v pitné vodě
- příliš časný věk začátku příjmu cereálií (některé studie považují za bezpečný teprve druhý čtvrtrok života)
- faktory na straně matky: vyšší věk, výskyt preeklampsie v těhotenství
- faktory na straně novorozence: žloutenka, respirační infekce
- geografické faktory: vyšší výskyt DM1 ve Skandinávii

4.2 DIABETES MELLITUS 2. TYPU

10 HLAVNÍCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

- obezita
- sedavý způsob života
- vyšší věk (> 45 let)