

Léčba

Kompenzace

Základním cílem léčby diabetu je dosažení normálních hodnot glykémie a vyrovnaní všech dalších odchylek metabolismu (diabetické dyslipidémie), normalizace krevního tlaku, dosažení normální hmotnosti, odstranění klinických příznaků dekompenzovaného diabetu. Dosažení těchto cílů je předpokladem obecného cíle léčby diabetu – snížení morbidity a mortality diabetické populace současně se zlepšením kvality života. Úroveň metabolické kompenzace posuzujeme podle přítomnosti či nepřítomnosti klinických příznaků, podle glykémie, glykosurie, ketonurie, podle lipidogramu séra.

Dominantní postavení zaujímá v současnosti vyšetření glykovaného hemoglobinu HbA1c. Tento parametr vypovídá o průměrné glykémii v posledních cca 2 měsících před odběru. Normální hodnoty jsou do 6%, velmi dobrá kompenzace diabetu do 7,5%, tolerovatelná do 9%. Klinické zkušenosti říkají, že pokud má nemocný trvale hodnoty glykovaného hemoglobinu vyšší, než 12%, je nutno pátrat po systematickém porušování životní správy, ve kterém už hrát nemocný aktivní roli.

Trvale se diskutuje o tom, zdali lze označit nějakou hodnotu (definující úroveň kompenzace diabetu) za bezpečnou hranici, její dosažení brání vzniku komplikací. V současnosti většina epidemiologických a experimentálních údajů svědčí pro skutečnost, že riziko rozvoje mikrovaskulárních komplikací se významně zvyšuje při překročení hodnoty glykémie 7 mmol/l, riziko makrovaskulárních komplikací se začíná významně zvyšovat již při překročení hodnoty lačné glykémie 6 mmol/l. Tyto údaje opět potvrzují význam základního snažení v léčbě diabetu – kompletní normalizace všech poruch metabolismu.

Hodnocení kompenzace

Pokud se biochemické hodnoty blíží nebo kryjí s hodnotami zdravého člověka, označujeme takovou situaci jako kompenzovanou metabolickou odchylku, resp. vyrovnanou metabolickou poruchu. Při zhoršování biochemických ukazatelů, resp. při zvětšování jejich odchylky od hodnoty typických pro zdravé, hovoříme o dekompenzaci diabetu, dekompenzaci metabolické poruchy. Tato může být významně závažnější, od lehké až po těžkou, závažnou, život ohrožující dekompenzaci. Dekompenzace je podmíněna nejen biochemickým patologickým nálezem, ale i rozvojem klinických příznaků (dekompenzace).

Základním úvodem, pro činnost normalizaci biochemických nálezů je to, že pouze tato situace dává možnost maximální prevence vzniku a rozvoje pozdních specifických komplikací diabetu. Je třeba si proaxiálně domít, že je velkým rozdílem mezi tím, když má nemocný normální biochemické hodnoty a tím stavem, kdy je pouze bez příznaků dekompenzace (normální glykémie 5,0 mmol/l, řada diabetiků zejména 2. typu je bez příznakových i při hodnotách 15 a více mmol/l).

Kompenzaci posuzujeme podle ukazatelů krátkodobých a dlouhodobých:

- a) Krátkodobé - anamnesa (polyurie, polydipsie, aceton v dechu), biochemie (glykémie, glykosurie, ketonurie, triacylglyceroly)
- b) Dlouhodobé - klinika (hmotnost resp. BMI), biochemie (glykovaný hemoglobin).

Je nutno zdůraznit, že jednotlivá kritéria kompenzace mají různý význam u 1. a 2. typu diabetu - viz glykémie, hmotnost.

Léčba diabetu 1. typu

Tito nemocní nemají vlastní inzulín, jedinou léčbou v současné době je substituce. Základem léčby je **tedy inzulínoterapie**. V současnosti můžeme rozlišit inzulíny podle typu molekuly (základní, nyní biosynteticky vyráběný HM, *lidský inzulín*, již výjimečně používané vysoce čištěné monokomponentní inzulíny ve formě analogů - *uměle vytvořené inzulíny*, jejichž molekula je odvozena od HM změnou jedné či více aminokyselin, čímž se dosahují některých výhodných vlastností).

V zásadě rozlišujeme dva druhy inzulínu:

a) rychlý, regular, "krystalický" - inzulín rozpustný, který lze podávat i.v. (dožíly), a i.s.c. (tedy pod kůži), i.m. (do svalů), který se po s.c. aplikaci začíná projevovat za 15 - 30 minut, maximum cca za hodinu, končí za 6-8 hodin. Příklady: MONO N, Actrapid, Humulin R, Rapid. Nyní se může řadit i první klinicky užívaný analog Lispro (Humalog) který má podobnou s.c. podání dynamiku blízkou i.v. podání, také novější analog inzulínu Aspart (Novorapid).

b) depotní inzulíny, základní je tzv. NPH inzulín, který nastupuje za hodinu až hodinu a půl, účinek trvá okolo 20 hodin. Příklady: Insulatard, Humulin N, Basal Hoechst. Další úpravou se dosáhne prodloužené účinnosti na dobu do 36 hodin - Ultratard, Humulin U, vzájemným směsem dosáhne vyrovnání s délkou účinku.

Princip léčby 1. typu vychází ze snahy napodobit fyziologickou sekreci inzulínu - t.j. nejčastěji systém řízení (avšak dávkování krátkodobého inzulínu u člověka není zcela stejné jako u zvířete).

Do nedávné doby neměli nemocní možnost samostatně upravovat glykémii. Jejich režim byl rigidní, měli striktně naordinované přesné dávky jídla s definovaným obsahem sacharidů, schéma se muselo přesně držet.

Ve chvíli, kdy se díky glukometru mohou osvojit glykémii a přesně informovat v podstatě kdykoliv, se situace obrátila. Nemocný (pokud to metakálně zvládne) je poučen o cílových hodnotách, ví o kolik snižuje jednodotku inzulínu u glykémii a kolik jednotek inzulínu potřebuje ke pokrytí daného množství sacharidů. Z toho schéma s výpočtem či odhadem dávky inzulínu, kterou aplikuje ředí jídlem - jinými slovy, přesně ředí jídlem inzulín podle změny glykémie a odhadu množství sacharidů, které hodlá pořídit. Dávku inzulínu si upravuje i v závislosti na uvažované fyzické zátěži, kterou má podstoupit.

Základem léčby těchto nemocných je **inzulínoterapie**, dieta se prakticky kryje s racionální výživou, kdy jsou snad pouze omezeny jednoduché sacharidy. I když tyto mohou být někdy dovoleny. Pouze ze setrvačnosti je to nemocným předepisována dieta diabetická, s definovaným obsahem sacharidů. Protože jsou obvykle štíhlí, nemusí se redukovat příjem energie. Nezbytné však je většinou podávání svačiny a zejména druhé večeře. Intenzifikovaná inzulínová terapie - pojem, který znamená léčbu mnohačetnými dávkami inzulínu upravovanými podle aktuálních změn glykémie samostatně pacientem. Podmínkou je edukace.

Léčba diabetu 2. typu

Základní poruchou je inzulín rezistence, nemocní jsou z 80% obezní. Začínáme vždy režimovými opatřeními (pohyb) a dietou. Dále se léčba liší podle stadia vývoje choroby, ve kterém se nemocný nachází. Již předem je třeba upozornit na to, že léčba těchto nemocných je svízelná, protože v naprosté většině případů nedovedou dodržovat dietu doporučenou lékařem, a nedovedou redukovat hmotnost (příčinou je zejména zhoršená schopnost zhubnout vyplývající z podstaty choroby - metabolických a humorálních odchylek přítomných v důsledku inzulín rezistence), což jsou v zásadě částečně neefektivnější a současně nejvíce čebné postupy.

Dieta a režimová opatření

1. Diabetická dieta

Základem diabetické diety je racionální strava, která poskytuje cca 15-20% energie v podobě bílkovin, 45-60% energie v podobě sacharidů (polysacharidy, jednoduché cukry) a 30% v podobě tuků (počet řetěnců mastné kyseliny nasycené, monoenoové a polyenoové). , rozprostření celkového příjmu do více (5) jídel denně, vyhnout se jednoduchým sacharidům, omezení soli, tuků, Dostatečný obsah vlákniny (25g na 1000kcal), omezení soli (méně než 7,5 g/den), dostatečný příjem minerálů, stopových prvků a vitamínů.

Množství přijaté energie má být takové, aby u obézních vedlo k postupné redukci hmotnosti a pacient úsodpovídající hmotností umožňoval její udržení. T.j. v praxi u naprosté většiny diabetiků 2. typu je dieta nízkooenergetická, redukční. Standardní dietní režimy jsou v naší zemi rozepsány podle obsahu sacharidů: 175g sacharidů (6150kJ/1470kcal, 50gtuků, 75gbílkovin), 225g sacharidů (7400kJ/1770kcal, 60gtuků, 75gbílkovin), 275g sacharidů (9000kJ/2150kcal, 80gtuků, 75gbílkovin).

Je třeba zdůraznit, že právě v tom zdánlivě nejjednodušším léčebném opatření se obvykle skrývá nejvíce potíží, že právě v oblasti dodržování diety nemocní nejvíce chybují. Jak bylo zdůrazněno, běžná dieta u nemocného s diabetem 2. typu je ekvivalentem racionální, zdravé stravy, která má přiměřenou množství energie.

Důvodů, proč tato doporučení nejsou akceptována, je více. V první řadě, nemocní s diabetem druhého typu mají svůj obvyklý režim a jídelníček, který jim vyhovuje, ale který také vedl k jejich obezitě. Změna těchto fixovaných návyků je někdy skutečně prakticky nemožná. Druhým, prakticky stejně závažným důvodem, je pozice jídla v naší kultuře a myšl. Pro řadu nemocných je jídlo prakticky jediným potěšením, současně také velmi často jediným „antistresovým“ faktorem. Třetím důvodem jsou změny organizmu na úrovni metabolické a hormonální, které samy o sobě snižují efekt všech redukčních režimů (zastejných podmínek je schopendiabetik zhubnout asi pouze polovinu toho, co diabetik).

Základem získání nemocného pro dodržení dietního režimu je dlouhodobá, hluboká a profesionální edukace, která staví na velmi intenzivní snaze motivovat nemocného.

2. Režimová opatření

U diabetiků 2. typu je jednoznačně prokázán pozitivní efekt dlouhodobé fyzické zátěže vytrvalostního charakteru. Zlepšuje inzulínovou senzitivitu, zlepšuje kompenzaci diabetu, zlepšuje profil lipidů séra. Nejvhodnější je rychlá chůze, zejména v kopcovitém terénu, běh, plavání, jízda na kole, běh na lyžích. Při doporučení fyzické zátěže je třeba zohlednit stadium diabetu, věk nemocného a stav kardiovaskulárního aparátu. Zobecněného hlediska doporučujeme nemocným úplně vynechat kouření, pokud to není možné, tak alespoň významně omezit. Negativní účinek kouření navíc zvyšuje diabetickou potenci.

3. Perorální antidiabetika

Perorální antidiabetika (PAD) jsou léky, které se používají u léčby diabetu 2. typu. Jejich efekt je vázán na přítomnost sekrece endogenního inzulínu, proto se v léčbě diabetu 1. typu mohou použít pouze výjimečně, zvláště v situacích jako doplnění inzulínové terapie. Nesmějí se brát v úvahu.

Správná indikace těchto léků musí podléhat časným poznatkům vycházejícím z jedné strany z mechanismu účinku daného léku, na druhé straně z definování poměru významnosti dvou základních poruch, které stojí za diabetem 2. typu – poměru poruchy inzulínové sekrece a významnosti inzulínové rezistence – totovševzdy individuálně u daného nemocného. Nemocní s nedostatečnou inzulínovou sekrecí jsou charakteristicky postiženi zejména významným zvýšením postprandiální glykémie (glykémie po jídle), a to i při dodržování přísné diety. Proti

tomu, typickým projevem inzulinorezistence je odbrždění glukoneogeneze a glykogenolýzy v jaterních buňkách, klinickým korelátem je latentní hyperglykémie.

1. Deriváty sulfonylurey

Jejich základním účinkem je zvýšení sekrece inzulinu. Vedle toho jsou u různých preparátů vyznačeny další účinky - potlačení produkce glukózy v hepatocytech, obnovení první fáze inzulinové sekrece, ochranný vliv na mikrocirkulaci, zlepšení účinku inzulinu na periférii. V současné době jsou užívány prakticky výhradně preparáty 2. generace - glibenklamid, gliklazid, gliquidon, glimepirid, glipizid. Indikace: diabetes mellitus 2. typu, primárně nemocní se závažnou alterací inzulinové sekrece, což v praxi znamená, že se budou tyto léky indikovat zejména u pacientů bez obezity. U nemocných s nadváhou či obezitou budou indikovány tyto léky zejména v kombinaci s biguanidy. Kontraindikace: diabetes 1. typu, těhotenství, těžká dekompenzace diabetu zejména s ketonurií, významné snížení perorálního příjmu potravy, alergie na sulfonylureu. Nežádoucí účinky: alergie, dyspeptické potíže, interakce s celou řadou léčiv, poškození jater, poruchy krvetvorby, hypoglykémie.

2. Biguanidy

Základní mechanismus účinku tkíví ve zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulinu a tudíž ve zlepšené utilizaci glukózy zejména v svalové tkáni produkce glukózy v játrech. V současné době je užívána prakticky pouze jediná látka - metformin. Bufornin pronižší účinnost relativně nižší bezpečnost je opuštěn. Indikace: diabetes mellitus 2. typu, po vyčerpání možností nefarmakologické léčby je metformin indikován jako lék první volby u většiny nemocných s obezitou. Kontraindikace: porucha funkce jater, ledviny, kardiální insuficience, respirační insuficience. Požívání alkoholu. Absolutní hodnota věku není jasnou kontraindikací podání metforminu, na druhé straně se zvyšujícím věkem roste počet nemocných, kteří mají poruchy zdraví kontraindikující podání tohoto léku, u vyšších věkových skupinách je to až 30% osob. Nežádoucí účinky: dyspepsie (až 10%, u části se zlepšují potíže během několika týdnů), laktátová acidóza.

3. Inhibitory glukozidáz

Látky, které blokují glukozidázy ve střevě, zpomalují tak štěpení polysacharidů a oligosacharidů. Důsledkem inhibice uvedeného enzymu je snížení postprandiálního vzestupu glykémie. Nejrozsáhlejší látkou je akarbóza, dále voglibóza, miglitol. Indikace: zejména obezní diabetici 2. typu, s relativně uspokojivou lačnou glykemií a výraznou postprandiální hyperglykemií. Kombinace se sulfonylureou i s metforminem. Kontraindikace: chronická gastrointestinální onemocnění, autonomní neuropatie s klinickými projevy postižení gastrointestinálního traktu. Nežádoucí účinky: trávicí potíže, zvýšení odchodu střevních plynů, křeče, zvracení.

4. Prandiální regulátory, glinidy, rychlé sekretagogy

Nová skupina léčiv, která působí velmi rychle a krátce. Krátce po pozitivním významně zvyšují sekreci inzulinu, čímž zlepšují postprandiální glykémii. Na trh se v současnosti dostává repaglinid (v naší republice již registrován) a nateglinid, na vývoj dalších preparátů se pracuje. Zdá se, že budou vhodným doplňkem v léčbě diabetu 2. typu, zejména u nemocných s významným nárůstem postprandiální glykémie. Vhodná je kombinace s inzulínem podávaným nanoc. Výhodou repaglinidu je jeho dávka v závislosti na množství jídla, možnost vynechat tento lék při vynechání hlavního jídla. Takto se dosahuje podstatného snížení incidence hypoglykemických příhod. Užívání léku není u nemocných s rizikem zvracení, kdy nechtějí, činí máj hlad.

5. Glitazony

Mechanismus účinku je komplexní, nejdůležitější je všeobecné snížení inzulínové rezistence, takže lze říci, že tyto léky zasahují přímo do centra základní poruchy při 1. typu diabetu 2. typu. Glitazony ovlivňují expresi některých genů, proto nástup jejich účinku je pomalejší (týdny). V současnosti jsou dostupné v ČR dvě látky – pioglitazon a rosiglitazon. Druhý z nich je registrován a k dispozici i v naší republice, jeho předpis je však vázán na přísně vymezenou skupinu nemocných. Indikace: diabetes 2. typu s klinicky významnou inzulínovou rezistencí, kombinace se sulfonylureou, metforminem, prakticky bez omezení v léčbě. Kontraindikace: přítomnost klinicky významné jaterní nebo ledvinové poruchy. Nežádoucí účinky: minimální, trávicí obtíže.

6. Antiobezitika

Nově zavedené léky, které účinně snižují hmotnost, se v dlouhodobých studiích ukázala být účinnými léky diabetu. Jejich podání provázené redukcí hmotnosti je následováno i zlepšením kompenzace pacientů s diabetem 2. typu a obezitou. V některých státech jsou již tyto léky registrovány pro léčbu diabetu, ve většině ostatních zemí se tato registrace připravuje. Sibutramin působí centrálně a snižuje chuť k jídlu. Orlistat snižuje vstřebávání tuků ze zažívacího traktu. To má příznivý vliv na inzulínovou rezistenci, takže lze říci, že tímto způsobem ovlivňuje základní poruchu vedoucí k diabetu 2. typu.

Léčba inzulínem

Podle původu dělíme inzulíny na zvířecí (hovězí a vepřové), dnes pouze v podobě vysoce purifikované, tzv. monokomponentní a humánní, získávané nejčastěji biosynteticky. Nověji se zavádějí do léčby analogy humánních inzulínů, u kterých se dosahuje zlepšené farmakokinetiky a farmakodynamiky úpravou molekuly humánního inzulínu (např. lispro, aspart).

Podle délky působení dělíme inzulíny na krátké působící (obvykle s nástupem účinku při subkutánním podání do 15 minut, délkou účinku okolo 6 hodin) a inzulíny s prodlouženou dobou účinku - depotní. Tyto mají podle složení účinek protažený na 10 - 36 hodin. Intravenózně lze podat pouze rychlé působící inzulíny, nikdy ne depotní - jsou to suspenze. Nověji jsou využívány rychle účinkující analogy inzulínu (lispro) účinkují velmi rychle, do 5 minut, i při podání subkutánním. Účinek odeznívá do 3 - 4 hodin, proto se při léčbě musí kombinovat se dvěma dávkami depotního inzulínu.

Nověji jsou k dispozici tzv. premixované inzulíny, tj. směs krátké působící a depotního inzulínu v definovaném poměru (např. 3:7, 4:6 apod.).

Inzulín v lahvičkách je v koncentraci 40 m.j. a 100 m.j./1 ml obvykle v objemu 10 ml. V náplních do inzulínových perje vždy v koncentraci 100 m.j./1 ml. Aplikáční forma - standardně injekční stříkačkou kalibrovanou na inzulín **!!! pozor na koncentraci !!!**, jinak tzv. inzulínovým perem - aplikátorem, dříve se vkládá inzulín do továrně vyráběných náplních.

Léčba inzulínem u diabetu mellitus 2. typu je indikována například při selhání terapie perorálními antidiabetiky, při přechodném zhoršení diabetu v rámci zátěže - jiné onemocnění, úraz či při velké operaci.

Používá se několik režimů, pro způsob léčby se rozhodujeme na základě celkového stavu nemocného, přítomných komplikací, compliance nemocného (ochota spolupracovat při léčbě a řídit se pokyny lékaře), denního profilu glykemií. Vedle těchto výše uvedených klasických indikací je třeba také upozornit na skutečnost, že žádná studie dosud jednoznačně nedokázala, že podání inzulínu u diabetika 2. typu jako léku volby po selhání režimových opatření, by bylo provázeno zhoršením prognózy nemocného. Jinými slovy, podle stávajících

znalostí, nelze považovat léčbu inzulinem pouze za poslední východisko, v indikovaných případech má za nejvhodnější **začátkulé čbydiabetu 2. typu.**

a) jedna dávka depotního inzulinu na noc, v kombinaci s perorálními antidiabetiky přes den - u nemocných s výrazně vyšší lačnou glykemií a relativně malým vzestupem po jídle během dne

b) dvě dávky inzulinu denně, obvykle kombinace rychle působícího a depotního - standardní způsoby terapie

c) intenzifikovaná léčba inzulinem, indikována pouze ve zvláštních případech. Přínosem by měla být lepší kompenzace při minimalizaci celkové dávky inzulinu. S výhodou využíváme přitom léčbu diabetiků 2. typu výhod, které přináší analogy inzulinu.

e) edukace; jedním z cílů o které usilujeme při léčbě diabetu, je modifikovat pozitivní chování nemocného takovým způsobem, aby byla léčba jeho chorobou maximálně úspěšná. Edukace je prostředkem k dosažení takového cíle. Pod pojmem edukace rozumíme vzdělávací proces, výchovu, výuku nových návyků, stereotypů, předávání nových informací. Základem úspěšné edukace je motivace nemocného. Edukace se provádí podle plánu, trvale, s pravidelnými kontrolami znalostí nemocného, individualizací přístupu podle profilu jeho osobnosti. Je třeba postupovat srozumitelně, názorně, dovolit nemocnému aby nově získávané dovednosti sám pod dohledem vyzkoušel.

f) selfmonitoring (sebesledování); základ, na kterém je položen úspěch moderní léčby diabetu. Glykémii si vyšetřuje nemocný glukometrem, opakovaně, podle výsledků může upravovat na základě doporučení lékaře svou léčbu.

g) Ostatní léčba Z velikých studií, které byly provedeny v posledních letech, vyplývá nesporně důležitá skutečnost. Nemocní s diabetem 2. typu jsou natolik ohroženi makrovaskulárními komplikacemi (kardiovaskulárními příhodami), že je třeba na ně z hlediska rizikové stratifikace pohlížet jako na nediabetyky popř. stálém infarktu myokardu. Jinými slovy, diabetik 2. typu vyžaduje péči na úrovni sekundární prevence ischemické choroby srdeční. Ukázalo se, že tyto nemocní maximálně profitují z následné léčby krevního tlaku a normalizace lipidového spektra. Je tedy třeba opakovaně zdůrazňovat, že léčba nemocného s diabetem 2. typu se nemůže omezit pouze na snahu o normalizaci glykémie, ale musí být vpravdě **komplexní.**

Cíle léčby

Dosáhnout normalizace metabolických poměrů, krevního tlaku, hmotnosti, zlepšit kvalitu života, zamezit rozvoji komplikací či zpomalit jejich postu, snížit riziko smrti a tedy život prodloužit.