

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmakologie a toxikologie

Nové trendy v léčbě diabetu
(diplomová práce)

Hradec Králové
květen 2009

Tereza Vodrážková

Děkuji paní PharmDr. Marii Vopršálové, Csc. za pomoc, ochotu a odborné vedení při sestavování diplomové práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

.....
podpis diplomanta

OBSAH

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE	9
2. DIABETES MELLITUS	10
2.1 Definice DM	10
2.2 Dělení DM	10
2.3 Příčiny vzniku DM	12
2.4 Vyhledávání (screening) DM	12
2.5 Diagnostika DM	13
2.6 Vyšetření při zjištění DM	13
3. INSULIN	16
3.1 Definice insulínu	16
3.2 Syntéza insulínu	16
3.3 Sekrece insulínu	17
3.4 Eliminace insulínu	17
3.5 Induktory insulínu	18
3.6 Inhibitory insulínu	18
3.7 Účinky insulínu	18
3.8 Projevy akutního nedostatku insulínu	19
3.9 Pozdní komplikace nekompensovaného DM	19
4. NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DM	21
4.1 Insulin	21
4.1.1 Insulin v terapii	21
4.1.2 Zdroje insulínu	21
4.1.2.1 Zvířecí insulin	21

4.1.2.2 Lidský insulin	21
4.1.2.3 Insulinová analoga	22
4.1.2.4 Nové trendy ve výrobě	22
4.1.3 Vstřebávání insulinu	23
4.1.4 Nežádoucí účinky léčby insulinem	23
4.1.5 Insulinové přípravky	24
4.1.5.1 Rozdělení insulinových přípravků podle délky účinku	24
4.1.6 Insulinové režimy	29
4.1.6.1 Konvenční režim	29
4.1.6.2 Intenzifikovaný režim	30
4.1.7 Aplikační formy	30
4.1.7.1 Insulinové stříkačky	31
4.1.7.2 Insulinová pera	31
4.1.7.3 Insulinové pumpy	34
4.1.7.4 Insulinové inhalátory	39
4.1.7.5 Nosní inhalátory insulinu	40
4.1.7.6 Další aplikační formy	40
4.2 Perorální antidiabetika	41
4.2.1 Dělení perorálních antidiabetik	41
4.2.2 Deriváty sulfonylmočoviny	42
4.2.3 Glinidy	44
4.2.4 Biguanidy	47
4.2.5 Glitazony	49
4.2.6 Glitazary	51
4.2.7 Inhibitory α -glukosidázy	53
4.2.8 Agonisté inkretinových hormonů	54
4.2.9 Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV	57
4.2.10 Inhibitory SGLT-2	59

4.2.11 Amylinomimetika	60
4.2.12 Selektivní blokátory endokannabinoidních receptorů	61
4.2.13 Antagonisté glukagonového receptoru	63
5.NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DM	64
5.1 Transplantace slinivky břišní	64
5.1.1 Transplantace samotného pankreatu	64
5.1.2 Transplantace Langerhansových ostrůvků	65
5.1.3 Posttransplantační léčba	65
5.1.4 Komplikace transplantace	66
5.2 Kmenové buňky a diabetes	66
5.3 Fytoterapie	67
5.4 Vitamíny a minerály	70
5.4.1 Chrom	70
5.4.2 Zinek	70
5.4.3 Kyselina lipoová	70
5.4.4 Rybí olej/omega-3 nenasycené mastné kyseliny	71
5.4.5 Hořčík a draslík	71
5.4.6 Vitamin E	71
5.4.7 Vitaminy skupiny B	71
5.4.8 Vápník, glukosamin	71
5.5 Diabetická dieta	71
5.5.1 Dieta u diabetu I.typu	72
5.5.2 Dieta u diabetu II.typu	73
5.5.3 Dia potraviny	74
5.6 Fyzická aktivita	74
6. ZÁVĚR	76

7. POUŽITÁ LITERATURA	77
8.SOUHRN	80

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEI	inhibitory angiotenzinkonvertázy
AGE	produkt pokročilé glykace (advanced glycation end product)
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanintransamináza
AST	aspartáttransamináza
ATP	adenosintrifosfát
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
BSE	bovinní spongiformní encefalopatie
CB	kanabinoidní receptory
DM	diabetes mellitus
DPP-IV	dipeptidylpeptidáza IV
EKG	elektrokardiogram
GIP	glukózo dependentní insulinotropní polypeptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptid)
GLP	peptid podobný glukagonu (glucagon-like peptid)
GMT	glutamátdehydrogenáza
HbA	hemoglobin
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein)

ID	insulinová deficience
IKEM	institut klinické a experimentální medicíny
IR	insulinová rezistence
IU	insulinová jednotka (insuline united)
kcal	kilokalorie
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein)
MAOI	inhibitory monoaminoxidázy
NPH	neutral protamin Hagedorn insulin
NSAID	nesteroidní antiflogistika
oGTT	orální glukózový toleranční test
OTC	volně prodejné léčivo (over the counter)
PAD	perorální antidiabetika
PPAR	receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (peroxisome proliferator-activated receptors)
SGLT	sodík dependentní glukózový transportér (sodium dependent glucose transport proteins)
SUR	sulfonylureové receptory
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low-density lipoprotein)
VJ	výměnné sacharidové jednotky

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Diabetes mellitus (zkratka DM) neboli česky cukrovka, zastarale úplavice cukrová, je souhrnný název pro skupinu chronických onemocnění, které se projevují poruchou metabolismu sacharidů. Jde o celosvětově rozšířené klinické onemocnění, které postihuje obě pohlaví a všechny věkové kategorie a je jednou z nejstarších a nejsložitějších chorob lidstva. Běžně se rozlišují dva základní typy: diabetes I. typu a diabetes II. typu, které vznikají důsledkem absolutního nebo relativního nedostatku insulinu. Obě formy nemoci mají podobné příznaky, ale odlišné příčiny vzniku.

Název nemoci vznikl ze dvou slov, z řeckého diabetes, což znamená uplynout, odtékat, a z latinského mellitus, čili sladký. Toto pojmenování zcela jednoznačně vychází z faktu, že moč, kterou neléčení diabetici vylučují v nadměrném množství, obsahuje glukózu.

V současné době se o diabetu hovoří jako o globální epidemii, protože jí trpí více než 200 miliónů lidí na celém světě. Z toho pouze 7,5-10 % připadá na diabetiky I. typu, u ostatních jde o diabetes II. typu, jehož vznik je ovlivněn nezdravým životním stylem člověka v současné společnosti, zejména stresem. Ohroženi jsme všichni, protože cukrovka může bez varování překvapit každého z nás v jakýkoliv čas.

Jedním z důvodů, proč jsem si jako téma diplomové práce vybrala DM, zcela jistě bylo, že se DM objevil naprosto nečekaně i u nás v rodině, konkrétně u mého otce, do té doby zdravého aktivního sportovce, a to tehdy, kdy jeho DM už byl v poměrně rozvinuté podobě a vyústil až v závažnou zdravotní komplikaci – diabetickou nohu.

Byla jsem proto ráda, že jsem mu mohla prospět informacemi, které jsem získala při studiu, začala jsem se tomuto tématu více věnovat a využila i možnost zpracovat tyto poznatky ve formě diplomové práce. Nejvíce jsem ocenila příležitost zpracovat tak další důležité informace týkající se léčby cukrovky, zejména vize její léčby do budoucna.

Cílem mé diplomové práce je podat ucelený přehled o léčbě diabetu a zaměřit se především na nová léčiva, která jsou prozatím v klinickém hodnocení a předpokládá se jejich brzké uvedení na evropský trh.

2. DIABETES MELLITUS

2.1 Definice DM

Existuje mnoho definic vyjadřujících toto onemocnění. V zásadě jde o chronické onemocnění způsobené absolutním nebo relativním nedostatkem insulinu, hormonu, který je produkován B-buňkami pankreatu, a který je zodpovědný za přeměnu stravy v energii. Základní úlohou insulinu je vylučovat cukr z krve a předávat ho životně důležitým orgánům.

2.2 Dělení DM

Z etiopatogenetického hlediska lze rozlišovat:

- a) primární diabetes, při jehož vzniku hrají hlavní úlohu genetické faktory a není prokázána jiná exogenní příčina nebo orgánové onemocnění.
- b) sekundární diabetes, který je naopak důsledkem orgánového poškození (chronická pankreatitida, nádorové onemocnění), léčby kortikosteroidy (steroidní diabetes) nebo porušení glukózové tolerance v těhotenství (gestační diabetes).¹

Klasicky se onemocnění rozděluje na dva základní typy a dva typy speciální:

- a) DM I. typu, kde pacientův pankreas neprodukuje vůbec žádný insulin, protože B-buňky pankreatu jsou zničeny autoimunitním procesem. Tímto typem je postiženo asi 10% pacientů z celkového počtu diabetiků. Jedná se o onemocnění s náhlým začátkem subjektivních potíží, mezi dominantní patří polyurie, polydipsie, únava a hubnutí. Příznaky se projeví, jakmile je zničeno více než 70% B-buněk. Tento typ diabetu může vzniknout v jakémkoliv věku, ale nejčastěji postihuje děti a mladé jedince do 35let.³ Pokud se příznaky přejdou a pacient nebude léčen, může se jeho zdravotní stav nadále zhoršovat. Dále hubne, zvrací a v moči se objeví ketony, stav může dokonce vyústit v ketoacidotické kóma. Po zahájení jediné možné léčby, tj. dodávání insulinu, je možné, že se i vlastní sekrece insulinu upraví a dojde k poklesu spotřeby insulinu exogenně přiváděného. Po určité době ale vlastní sekrece insulinu úplně vymizí a denní dávka injekčně přiváděného insulinu se stabilizuje.
- b) DM II. typu je nejrozšířenější typ diabetu ve vyspělých státech, postihuje asi 90% všech diabetiků. Slinivkou břišní je produkováno normální množství insulinu nebo dokonce jeho nadbytek, ale tkáně jsou vůči němu méně citlivé. Jde o onemocnění, které postihuje pacienty středního a vyššího věku a jeho incidence spolu s věkem stoupá. Ovšem věková hranice vzniku onemocnění se v dnešní době neustále snižuje

z důvodu duševních stresů a nezdravého životního stylu (nadváha a nedostatek pohybu), které toto onemocnění spouštějí. Začátek DM II. typu je na rozdíl od I. typu nenápadný a v mnoha případech se zjistí až při vzniku komplikací, jako jsou např. selhání ledvin, poruchy zraku, vředy na nohou, opakované infekce, zejména plísňové, nebo špatné hojení ran. Pokud toto chronické nevyлéčitelné onemocnění není včas odhaleno a nebo není správně léčeno, může dojít až k trvalé invaliditě či úmrtí.³ Prvním léčebným opatřením je zde snížení hmotnosti, díky kterému se sníží hladina cukru v krvi a tím se zvýší citlivost insulinu ke tkáním. Pokud toto nezabere, přejde se k léčebnému režimu pomocí tablet nebo subkutánního podávání insulinu.

- c) Gestační diabetes je třetím nejrozšířenějším druhem diabetu, a to je nepochybně důvod se zde o něm rovněž zmínit. Postihuje asi 4% těhotných žen a je obvykle zachycen při rutinních krevních testech po dvanáctém týdnu těhotenství, protože žádné jiné příznaky se u ženy většinou neobjeví. Během těhotenství roste hladina krevního cukru v závislosti na těhotenských hormonech. Některé ženy nemají schopnost vyrovnat se se zvýšenými požadavky na insulin. Ženy s gestačním diabetem nemusely mít předtím žádné potíže, a proto u většiny žen onemocnění po porodu obvykle zmizí, avšak 40% žen bude mít i v pozdějším životě v plně rozvinutý DM, většinou II. typu. Na počátku gravidity se diabetičkám vyšetří oční pozadí a zkontrolují se renální funkce. Pro pacientky s diabetem I. typu platí stejná pravidla v kompenzaci diabetu jako pro diabetičku II. typu.⁴ V průběhu těhotenství je nutné dodržovat dietu, pečlivě kontrolovat glykémii a aplikovat insulin přesně podle rad lékaře. Perorální léčba tabletami zde není z důvodu nežádoucích účinků na dítě možná.³

Během gravidity by se dále měl sledovat váhový přírůstek pacientky, krevní tlak a přítomnost otoků. Jedenkrát v každém trimestru se stanovuje mikroalbuminurie nebo proteinurie a pravidelně se provádí vyšetření moči bakteriologicky.⁴

Rizikem cukrovky v těhotenství je především zvýšený počet vrozených vad, čemuž se dá zabránit dobrou kompenzací. Dále je to tzv. diabetická fetopatie, která se projevuje vyšší porodní hmotností novorozence a zvýšenou hladinou žlučového barviva, která může vést k novorozenecké žloutence. Tyto komplikace jsou ale dobře zvládnutelné a netrvají po porodu příliš dlouho.

- d) čtvrtým typem diabetu jsou specifické typy diabetu, kdy je diabetes navozen z důvodu nějakého onemocnění nebo léčbou antagonistickými hormony.

2.3 Příčiny vzniku DM

Diabetes I. typu vzniká většinou v důsledku autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků s následnou poruchou tvorby dvou základních hormonů, insulínu a glukagonu.¹ Ostrůvky jsou infiltrovány T-lymfocyty a lze prokázat autoprotilátky proti tkáni ostrůvků a proti insulínu. Jde o genetickou dispozici, protože se běžně vyskytuje u nositelů HLA-antigenů.²

Diabetes II. typu se většinou vyskytuje ve starším věku, u pacientů s nadváhou, kteří mají vyšší příjem energie než je jejich spotřeba. To poté zvyšuje koncentraci mastných kyselin v krvi, což snižuje využití glukózy ve svalové a tukové tkáni. Důsledkem je insulinová rezistence a relativní nedostatek insulínu, který vede k hyperglykémii a vyššímu výdeji insulínu.²

Dalšími příčinami mohou být: poruchy uvolňování insulínu, odstranění pankreatu nebo onemocnění pankreatu, necitlivost receptoru pro insulin nebo porucha za receptorem uvnitř buňky.² Také to bývá transportní porucha insulínu nedokonalou vazbou na plazmatické bílkoviny nebo porucha při odbourávání insulínu.⁴ Samozřejmě se na vzniku též mohou podílet těžké infekce či zvýšená sekrece antagonistických hormonů, ke kterým se řadí somatotropin, glukokortikoidy, adrenalin, gestageny a choriomamotropin, kortikotropin, hormony štítné žlázy a glukagon.²

2.4 Vyhledávání (screening) DM

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykémie, kdežto vyšetření moče (glykosurie) nepostačuje. Glykémie se provádí:

- jednou za dva roky (u nerizikových osob jako součást preventivních prohlídek dle Zdravotního řádu)
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (diabetes v rodinné anamnéze, věk nad 40 let, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie či hyperlipoproteinémie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg)
- okamžitě u osob se zjevnými příznaky³

2.5 Diagnostika DM

Při podezření na diabetes mellitus je třeba potvrdit diagnózu onemocnění standardním postupem. Rozeznává se:

- a) glykémie na lačno, tedy nejméně 8 hodin od příjmu potravy
- b) glykémie náhodná, z krve odebrané kdykoliv během dne bez ohledu na příjem potravy
- c) glykémie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) se 75 g glukózy⁴

O diagnóze diabetu svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11.0 mmol/l a následně glykemií nalačno vyšší než 7.0 mmol/l (stačí jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie nalačno vyšší než 7.0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (toto stanovení je třeba ověřit alespoň dvakrát)
- c) nález glykémie za 2 hodiny při oGTT, orálním glukózovým tolerančním testu, po vypití 75g sacharózy ve 250 ml roztoku během 10 minut, vyšší nebo rovné 11.0 mmol/l, pokud glykémie nalačno byla pod 7.0 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno)³

Od stanovení diagnózy diabetu je vhodná konziliární spolupráce praktického lékaře s diabetologem. V případě, že se vyskytnou pochybnosti o typu diabetu a o volbě správné terapie, doporučuje se ponechat vedení léčby na diabetologovi. V diferenciální diagnostice je zapotřebí vyloučit případně jiná onemocnění, která mohou být provázena diabetem.³

2.6 Vyšetření při zjištění DM

U každého nově zjištěného diabetika získá ošetřující lékař anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán.

- a) Anamnéza:
 - symptomy nemoci
 - rizikové faktory aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita, hyperlipoproteinémie, včetně rodinné anamnézy)
 - dietní návyky, stav výživy
 - fyzická aktivita
 - podrobnosti v dosavadní terapii (s ohledem na možné ovlivnění glykémie)

- terapie jiných onemocnění ve vztahu ke komplikacím diabetu (oči, srdce, cévy, ledviny, nervový systém)
- frekvence, závažnost a příčina akutních komplikací
- psychosociální a ekonomické faktory ovlivňující léčbu
- rodinná anamnéza diabetu a dalších endokrinních onemocnění
- gestační anamnéza (hmotnost dětí, narození mrtvého dítěte apod.)
- choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním³

b) Fyzikální vyšetření:

- výška, hmotnost, hmotnostní index BMI (body mass index, podíl hmotnosti osoby v kg a druhé mocniny její výšky v metrech), obvod pasu (kdy obvod u žen větší než 80cm a u mužů větší než 94cm značí zvýšené riziko vzniku diabetu, chorob srdce, vysokého TK, cévních mozkových příhod)
- krevní tlak
- vyšetření srdce, posouzení tepu (+EKG)
- vyšetření kůže
- vyšetření štítné žlázy
- vyšetření tepen krčních a též dolních končetin
- oftalmologické vyšetření (oční pozadí)
- neurologické vyšetření (individuálně)³

c) Laboratorní vyšetření:

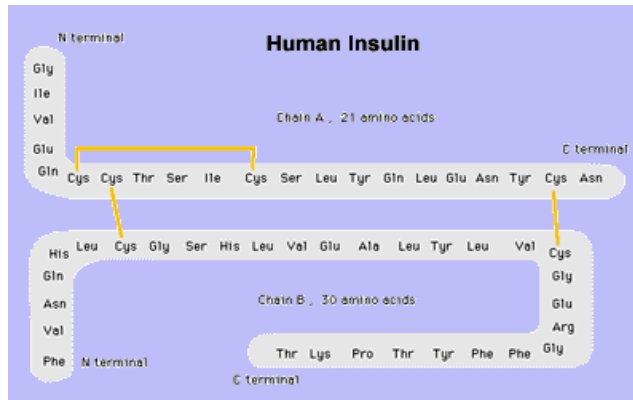
- glykémie nalačno a postprandiálně (či alternativně, přičemž znalost obou se doporučuje)
- lipidy (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, triacylglyceroly)
- močovina, kreatinin, kyselina močová v séru, ALT, AST, ALP a GMT, celková bílkovina
- glykovaný hemoglobin (HbA_{1c})
- v moči: cukr, bílkovina, ketony semikvantitativně, močový sediment, bakteriologické vyšetření (individuálně)³
- C-peptid: zde slouží jako ukazatel endogenní sekrece insulinu, individuálně při nejistém rozlišení diabetu I. a II. typu, protože u diabetiků I. typu bývá jeho

hodnota snižená někdy až k nule. Naopak u diabetiků II. typu bývá jeho hodnota normální a u poruchy inzulinové rezistence může být dokonce i zvýšená.⁴

3. INSULIN

Pro porozumění terapie insulinem je nezbytné vysvětlit, co je to insulin, jak vzniká, funguje, co jeho produkci indukuje či inhibuje.

Obr.1: Chemická struktura insulinu (převzato ze zdroje www.imva.info/images/med_di10.gif, 2/2009)



3.1 Definice insulinu

Lidský insulin je nízkomolekulární protein, který se skládá ze dvou peptidových řetězců – A (21 aminokyselin) a B (30 aminokyselin), spojených dvěma disulfidickými můstky.¹ Jeho silná elektronegativita, způsobená vysokým podílem dikarboxylových aminokyselin, umožňuje vazbu na plazmatické bílkoviny s kladným nábojem i na insulinové receptory membrán senzitivních tkání v periférii.⁴⁴

V trávicím ústrojí se rychle rozkládá proteasami, proto musí být podáván parenterálně, nejčastěji subkutánně, v naléhavých situacích intramuskulárně nebo intravenózně. Nově je zavedena i možnost inhalačního podání.

Bazální koncentrace insulinu v krevní plazmě dosahuje u zdravých jedinců 30-90 pmol/l, během jídla stoupá až na 360-540 pmol/l.¹ U diabetu I. typu jsou koncentrace insulinu sníženy, naopak u diabetiků II. typu mohou být i zvýšeny.

3.2 Syntéza insulinu

Syntéza insulinu se odehrává v hrubém endoplazmatickém retikulu B-buněk pankreatu. Počátkem je preproinsulin, jednořetězcový peptid, který je z endoplazmatického retikula transportován do Golgiho aparátu, kde podléhá posttranslační modifikaci s odštěpením

fragmentu za vzniku proinsulinu. Tento prekurzor je již složen z řetězců A a B a spojujícího segmentu, tzv. C-peptidu. V granulích je pak štěpen na insulin a C-peptid, kdy se řetězce A a B propojují disulfidickými vazbami. Tyto produkty jsou střeženy v granulích a na podnět se společně uvolní exocytózou do portální krve.¹

3.3 Sekrece insulinu

Jeho sekrece i syntéza je citlivě řízena plazmatickou koncentrací glukózy. Asi polovina insulinu se uvolňuje pulsně do portálního řečiště v 5 -15 minutových intervalech společně s C-peptidem a malým množstvím proinsulinu v množství 20-40 IU za den. Tato tzv. bazální sekrece insulinu zajišťuje blokádu nadměrné jaterní produkce glukózy v období na lačno a brání tak k rozvoji hyperglykémie v ranních hodinách. Druhá polovina celkové denní produkce insulinu je vyplavována při příjmu potravy, je označována jako prandiální glykémie, a má úlohu v regulaci postprandiální glykémie.¹¹

Pokud se zvýší hladina glukózy v krvi, vstoupí do B-buněk pankreatu, kde je metabolizována glukokináso, enzymem působícím jako glukózový senzor pro spuštění insulinové reakce. Fosforylace glukózy vyvolá zvýšení koncentrace ATP, tím se zavřou ATP-senzitivní draslíkové kanály, dojde k depolarizaci a následnému otevření napětově závislých vápníkových kanálů. Průnik vápníku do buněk spustí degranulaci a uvolnění insulinu do extracelulárního prostoru.¹

Uvolňování insulinu probíhá ve dvou fázích. Počáteční fáze je rychlá, dochází při ní k uvolnění insulinu pouze z granulí, ale následující fáze, probíhající asi za 1 hodinu po vstupu glukózy, je spojena jak s dalším uvolňováním z granulí, tak především se syntézou de novo.

3.4 Eliminace insulinu

V cévním řečišti se insulin prakticky neváže na bílkoviny, a proto během několika minut opouští cirkulaci. Volný insulin difunduje do extravaskulárního prostoru a dostává se do cílových orgánů – jater, ledvin a svalstva.⁴⁴ Poločas eliminace je 7-10 minut. Játra a ledviny obsahují enzym insulinasu, tedy glutathion-insulin-transhydrogenasu, který hydrolyzuje disulfidické spojení mezi řetězci A a B, poté následuje proteolytické štěpení řetězců.

Eliminace endogenního a exogenního insulinu je odlišná. U exogenně podaného insulinu se více než 60 % degraduje v ledvinách, na zbylé části se podílejí játra. Naopak na degradaci endogenního insulinu se podílejí ze 60 % játra, ledviny z 35 % a zbytek připadá na tukovou tkáň. Tím, že se endogenní insulin vyplavuje z pankreatu do portální krve a eliminace probíhá

v játrech, dostane se do systémové cirkulace pouze malá část, která vytváří značný koncentrační gradient mezi játry a periferií, což vysvětluje jeho zvýšený účinek na jaterní funkce. U exogenně podaného insulínu by se takového gradientu dosáhlo pouze při podání vysokých koncentrací, které by ale mohly vyvolat nebezpečnou periferní hyperinsulinémií.¹

3.5 Induktory insulínu

Kromě glukózy stimulují uvolňování insulínu také aminokyseliny, zejména arginin, leucin, lysin, ale také řada gastrointestinálních hormonů, jako jsou gastrin, sekretin, cholecystokinin a inkretiny. Právě tyto gastrointestinální hormony způsobují, že orální příjem glukózy vyvolává větší uvolnění insulínu než parenterální přívod stejného množství.² Jako induktory se též uplatňují: glukagon, somatotropin, mastné kyseliny, parasymptická stimulace nebo perorální antidiabetika typu sulfonylmočoviny.

3.6 Inhibitory insulínu

Do skupiny látek inhibujících uvolnění insulínu můžeme zařadit: amylin, galanin, adrenalin nebo somatostatin, který vzniká v D-buňkách pankreatu a působí přímo na A- i B- buňky pankreatu, čímž inhibuje jak uvolnění insulínu, tak i glukagonu.

3.7 Účinky insulínu

Pochopení účinků insulínu v těle je asi nejdůležitějším faktorem komplexního pochopení onemocnění a jeho léčby.

Insulin je hlavním hormonem regulujícím látkový metabolismus v játrech, svazech a tukové tkáni. Podporuje vytváření zdrojů energie tím, že usnadňuje vychytávání a skladování glukózy, aminokyselin a lipidů z potravy.¹

V metabolismu sacharidů se uplatňuje ve všech tkáních. V játrech stimuluje syntézu glykogenu, zvyšuje glykolýzu a snižuje glukoneogenezi. V kosterním svalu zrychluje transport glukózy do svalových buněk, který je oproti jaterní tkáni pomalejší. Dále zde zintenzivňuje glykolýzu a syntézu glykogenu. V tukové tkáni zejména zesiluje syntézu triacylglycerolů, které jsou nejefektivnější formou uskladnění energie v organismu.

U metabolismu lipidů insulín brání mobilizaci mastných kyselin z tukové tkáně a snižuje tak tvorbu ketonových látek, a současně zvětšuje syntézu triacylglycerolů v tukové tkáni i játrech. V játrech taktéž podporuje vznik cholesterolu VLDL.

Insulin samozřejmě rovněž podporuje tvorbu bílkovin v játrech i kosterním svalu a také transport aminokyselin do svalových buněk.

Kromě ovlivňování metabolismu základních živin se insulin podílí také na stimulaci transportu draslíku do buněk, jeho nitrožilní podání se poté používá v urgentní medicíně k léčbě hyperkalémie.¹

3.8 Projevy akutního nedostatku insulinu

Nejmarkantnějším příznakem nedostatku insulinu je hyperglykémie.

Zvýšená hladina cukru v krvi vede k hyperosmolaritě, v ledvinách je překročeno transportní maximum glukózy, takže se glukóza začne vylučovat močí. Jejím následkem je polyurie, ztráta elektrolytů, dehydratace a polydipsie. Dehydratace následně může vést k hypovolemii, čímž se zvýší sekrece aldosteronu, adrenalinu a glukokortikoidů, tímto se zesílí katabolismus a sníží prokrvení ledvin a renální vylučování glukózy, což opět prohloubí hyperglykémii.²

Při nedostatku insulinu se začínají ve svalech štěpit bílkoviny na aminokyseliny, což společně s poruchou elektrolytů vede ke svalové slabosti a snížení svalové výkonnosti.²

V tukové tkáni převažuje odbourávání tuků na mastné kyseliny, které se v játrech přetvářejí na kyselinu acetoctovou a β -hydroxymáseľnou, jejich hromadění vede k acidóze a hlubokému dýchání (Kussmaulovo dýchání) spojenému se zápachem z úst v důsledku přeměny kyselin na ketolátky (aceton). Z mastných kyselin se v játrech také tvoří triacylglyceroly, které se zabudovávají do VLDL, část jich zůstává v játrech, kde mohou způsobit steatózu jater.

Odbourávání tuků, bílkovin a polyurie vedou po čase ke ztrátám hmotnosti. Poruchy metabolismu elektrolytů a změny objemu buněk mohou omezit funkci neuronů a vyvolat hyperosmolární nebo ketoacidotické kóma, které je nejvážnější komplikací diabetu I. typu.²

3.9 Pozdní komplikace nekompensovaného DM

Za všemi komplikacemi stojí dlouhotrvající hyperglykémie.

Glukóza se v buňkách aldózoreduktázou redukuje na sorbit, který nemůže procházet buněčnou membránou a jeho koncentrace v buňkách stoupá, takže vede k jejich edému.² U oční čočky toto vede k zakalení, tedy šedému zákalu (katarakta).

Nahromaděním sorbitu ve Schwannových buňkách v neuronech se narušuje vedení vzruchu, což vede k polyneuropatii a poškození především vegetativního řízení, reflexů a čítí.² Ve větší míře postihuje většinou dolní končetiny.

Hyperglykémie také podporuje tvorbu plazmatických proteinů, jako jsou fibrinogen, haptoglobin a koagulační faktory V a VIII.² Toto může vést ke zvýšení viskozity krve a pohotovosti ke srážení a tím se samozřejmě zvyšuje i tromboembolické riziko.

Buňky neabsorbující v dostatečné míře glukózu se v důsledku extracelulární hyperosmolarity svrašťují.² Patrné je to zvláště u lymfocytů, kdy svrašťení vede k omezení jejich funkce, která je důležitá pro imunitní obranné reakce, a proto jsou pacienti s diabetem náchylnější ke vzniku infekce.

Glukóza je mimo jiné též schopna vázat se na volné aminoskupiny proteinů. Tímto nevratným přeskupením vznikají „advanced glycation end product“ (AGE). Ty se váží na receptory buněčné membrány a mohou podporovat ukládání kolagenu v bazálních membránách cév. Tyto změny způsobí ztlustění bazálních membrán se sníženou propustností a zúžením lumina, tedy mikroangiopatie. Na sítnici se to projevuje jako retinopatie, která při zanedbání může vést až k oslepnutí. V ledvinách vyvolá glomerulosklerózu, která může vyústit v proteinurii, zániku glomerulů, hypertenzi a insuficienci ledvin.²

Hypertenze vyvolaná nedostatečnou funkcí ledvin podporuje společně se zvýšením koagulační pohotovosti a vstupem VLDL vznik makroangiopatií, které mohou vést k dalšímu poškození ledvin, srdečnímu nebo mozkovému infarktu a k uzávěrům periferních cév.²

Na reakci glukózy s hemoglobinem (HbA) za vzniku HbA_{1c} je dokonce založen způsob sledování dlouhodobé glykémie. Nevýhodou tohoto spojení je, že HbA_{1c} vykazuje vyšší afinitu ke kyslíku než HbA, a proto jej na periférii hůře uvolňuje.

4. FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DM

4.1 Insulin

4.1.1 Insulin v terapii

Insulin je hormon, bez kterého se žádný člověk neobejde, je jedinou možnou léčbou u pacientů s diabetem I. typu a rovněž je indikován i pacientům s diabetem II. typu, a proto před objevením insulinu a jeho uvedením do terapie, byl diabetes letálním onemocněním.⁴⁴ Cílem terapie insulinem je normalizovat koncentraci glukózy způsobem, který by byl co možná nejvíce podobný fyziologické sekreci. Během desítek let bylo vypracováno množství insulinových režimů a vyvinuta škála přípravků lišících se nástupem a trváním účinku i vlastní rozpustností. V dnešní době jsou tyto metody neustále vylepšovány a doplňovány o nové poznatky tak, aby se nemoc nestávala překážkou a umožnila pacientovi žít život stejným způsobem jako zdravým lidem.

4.1.2 Zdroje insulinu

4.1.2.1 Zvířecí insulin

První přípravky insulinu byly izolovány z vepřových nebo hovězích pankreatů. Zvířecí insuliny se liší od lidského zastoupením aminokyselin v molekule, hovězí se odlišuje třemi aminokyselinami, vepřový pouze jednou.⁴⁴ V dnešní době se od používání zvířecích insulinů ustupuje, protože u nich stále existuje určitá odlišnost od humánního insulinu, která může u citlivých pacientů vyvolat nežádoucí účinky. V případě hovězího insulinu také hrozí riziko přenosu onemocnění BSE.

4.1.2.2 Lidský insulin

Velkým pokrokem byla výroba humánního insulinu, protože humánní insulin nemívá tak vysoké riziko závažných hypoglykemií jako zvířecí formy. Jeho příprava je dvojitá:

- a) biosynteticky - rekombinační technologií přenosu DNA do buněk bakterie *Escherichia coli* nebo kvasinky *Saccharomyces cerevisiae*. Tento proces probíhá tak, že se do buňky vpraví gen z krátkého ramene 11. chromozomu s pokynem pro výrobu lidského insulinu. Bakterie se pomnoží a umístí se do výživného roztoku. Po několika dnech se scedí, rozruší se jejich buněčné stěny a následuje několikanásobné čištění a úpravy, až se získá pravý lidský insulin, který je totožný s insulinem vyprodukovaným pankreatem.

- b) polysynteticky - z vepřového insulinu záměnou treoninu za alanin na 30. pozici B-řetězce, ale tento způsob je oproti prvnímu dost finančně náročný, a proto převažuje první typ.

4.1.2.3 Insulinová analoga

Poznatky z mnohaletých výsledků léčby insulinem ukázaly, že využití humánních insulinů nevede k požadovaným výsledkům. Opakovaně se vyskytují hypoglykémie, farmakokinetika i farmakodynamika podávaných preparátů se liší od tělu vlastního insulinu. Tyto důvody vedly vědce ke snaze napodobit fyziologicky uvolňovaný insulin. Začaly se zkoušet různé obměny molekuly, které vedly k vývoji insulinových analog.

Jedná se o biosynteticky připravené molekuly, které se od humánního insulinu liší pořadím aminokyselin na určitých pozicích v primární struktuře a díky tomu i farmakokinetickými vlastnostmi.⁴⁴ Připravit takto modifikovaný insulin je možné biotechnologicky prostřednictvím bodové mutace insulinového genu. Kromě vlastností týkajících se účinnosti musí všechny přípravky splňovat také požadavky na bezpečnost, jako je nízká intraindividuální variabilita ke vstřebávání, nízké riziko hypoglykemií a hmotnostních přírůstků, nízká mitogenní aktivita a malé riziko kancerogeneze.

4.1.2.4 Nové trendy ve výrobě

Protože fermentační výroba lidského insulinu není jedna z nejlevnějších, hledají se dále i jiné levnější možnosti výroby. Nejsnadnější by bylo využití transgenních rostlin. Již v roce 2000 se objevily některé studie zabývající se problémem transgenních rostlin typu tabáku nebo ječmene. Čtyři roky nato už vznikl první insulin „z rostlin“ připravený v rýži a tabáku.

Geneticky modifikovanou rostlinu tabáku vyvinul profesor Henry Daniell z University of Central Florida. Jeho trik spočívá v tom, že insulin neizoluje, ale rostlinný materiál zmrazí a dehydratuje, a pak ho podává per os myším. Insulinový peptid projde žaludkem uzavřen v rostlinných buňkách, takže ho trávicí enzymy nerozštěpí. Teprve ve střevě se z těchto buněk pozvolna uvolní a vstřebá. Kdyby tento postup fungoval i u lidské populace, znamenalo by to velký pokrok, protože diabetici by se mohli zbavit nepříjemné injekční aplikace. Floridská skupina má v plánu vyvinout podobně modifikovaný hlávkový salát, protože je vhodnější formou aplikace než tabák.¹⁰

V letošním roce začaly také probíhat v Kanadě klinické zkoušky lidského insulinu ze světlice barvířské (*Carthamus tinctorius*). Firma SemBioSys do této rostliny vpravila gen řídící syntézu proinsulinu, který se tvoří v semenech a po izolaci se enzymaticky mění v insulin. Byly již provedeny nezbytné předklinické zkoušky a na 30 dobrovolnících se vyzkoušela

účinnost. Firma uvádí výtěžnost několika kilogramů z hektaru.¹⁰ Po skončení klinického testování v průběhu roku 2009 je možno očekávat vyhodnocení a požádání firmy o uvedení přípravku na trh. Je zřejmé, že takto vyrobený lidský insulin bude podstatně levnější než preparát získávaný fermentací pomocí bakterií.

4.1.3 Vstřebávání insulinu

V trávicím ústrojí se insulin rychle rozkládá proteasami, proto musí být podáván parenterálně, nejčastěji subkutánně, v naléhavých situacích je možnost intramuskulárního nebo intravenózního podání. Nově byla zavedena i možnost inhalačního podání, ovšem to se ukázalo jako ekonomicky nevýhodné.

Vstřebávání insulinu z podkoží vykazuje velkou inter- a intraindividuální variabilitu. Rychlost vstřebání závisí zejména na fyzikálně-chemických vlastnostech a dávce přípravku, ale také na místě aplikace a jeho prokrvení.¹ Nejčastější místa aplikace jsou břicho, paže, stehna a hýždě. Fyzická aktivita, slunění, sauna, vzestup teploty, masáž místa vpichu a vazodilatační léčba pomáhá vstřebání, oproti chladu, dehydrataci, kouření a vazokonstrikci, které ho zpomalují. Důležité je také měnit místa aplikace, protože při několikanásobném podání se může vytvořit boulička na kůži a insulin se bude velmi špatně vstřebávat.

4.1.4 Nežádoucí účinky léčby insulinem

Jako každá farmakologická léčba je i léčba insulinem provázena nežádoucími účinky, z nichž jsou nejčastější hypoglykémie, lipodystrofie, edémy, alergické reakce a insulinová presbyopie.

Reakce mírné hypoglykemie se mohou vyskytnout při předávkování insulinem, vynechání jídla nebo vyšší tělesné zátěži. Typickými příznaky jsou sympatické reakce, jako je pocení, tremor, tachykardie, palpitace nebo slabost, ale také parasympatické reakce – pocit hladu, nauzea, zastřené vidění. U starších pacientů s dlouhodobým dodáváním insulinu se do popředí dostávají projevy narušení funkcí CNS, jako je zmatenost, nekoordinovaná řeč nebo zvláštní chování. Tyto varovné signály mohou být méně zřejmé po humánních insulinech než po insulinech zvířecích.¹

Mírnou hypoglykémii lze upravit podáním nápoje s obsahem glukózy nebo sacharózy nebo potravou obsahující glycidy. Pokud je hypoglykémie opravdu velká, objeví se hypoglykemické kóma, které je nutno odlišit od komatu hyperglykemického, protože kdybychom pacientovi s hypoglykemií podali insulin, byl by vážně ohrožen jeho život.

Jednoznačným lékem je zde intravenózní podání glukózy, která upraví kóma do několika minut. Pokud není k dispozici infúze glukózy, je možno aplikovat glukagon intramuskulárně nebo subkutánně, toto přivede pacienta k vědomí a glukózu je mu možné podat perorálně. Kvůli těmto situacím by měl každý pacient u sebe neustále nosit identifikační průkaz diabetika a několik kostek cukru, popřípadě injekci glukagonu.

Opakovaná aplikace insulínu do podkoží může vyvolat lipodystrofii, tedy atrofii tukové tkáně na imunologickém podkladě.¹ V dnešní době při použití humánních insulínů či insulínových analogů je tento jev vzácný. Ovšem i nadále zůstává problémem hypertrofie podkožní tukové tkáně při subkutánní aplikaci, proto je místa vpichů dobré střídát podle doporučeného schématu.

Kromě již uvedených problémů mohou při nasazení terapie insulínem nastat také poruchy vidění vyvolané změnami nitroočních tekutin nebo edémy, které se později upraví.

Alergické reakce byly častým nežádoucím účinkem zejména při podání zvířecích insulínů, dnes jsou již vzácné, protože většina pacientů se léčí humánním insulínem, u kterého se tyto reakce prakticky nevyskytují.

4.1.5 Insulinové přípravky

Insulin se v přípravcích vyskytuje jako monomer, dimer, tetramer nebo hexamer. Do přípravků se k němu přidávají konzervační přísady, jako je fenol, p-aminobenzoát, a různá další aditiva, která zajišťují neutrální pH, izotonizaci a zvyšují stabilitu směsi.¹

Účinnost insulínu se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách, s anglickou zkratkou IU a u nás se obvykle označuje jako insulinová jednotka. 1 mg insulínu obsahuje 28 IU. Koncentrace insulínu vyjadřuje, kolik jednotek insulínu je obsaženo v 1 ml roztoku, a může se v jednotlivých zemích lišit. Tato koncentrace musí být na lahvičce nebo krabičce výrazně vyznačena, protože právě koncentrace spolurozhoduje o tom, kolik insulínu se bude píchat. V ČR se v současné době používají směsi s koncentrací 100IU/ml, které nahradily dřívější koncentraci 40IU/ml.

4.1.5.1 Rozdělení insulínových přípravků podle délky účinku

a) Krátce působící insuliny

Jedná se o čiré roztoky obsahující komplexy krystalického insulínu se zinkem, rozpustné ve vodě, které se nástupem a délkou trvání nejvíce podobají přirozenému insulínu. Tyto přípravky bývají tradičně označovány jako „rapid“ insuliny.¹

V současnosti se jedná zejména o **krystalický zink-insulin**.

Krátkodobé insuliny mohou být jako jediné podávány nitrožilně v injekci nebo infúzní pumpou ke zvládnutí naléhavých situací, jako je hyperglykemické kóma s ketoacidózou nebo těžký chirurgický zákrok. Po intravenózní aplikaci nastává účinek téměř okamžitě a trvá asi 30 minut.¹ Krátké insuliny bývají též součástí intenzifikovaných postupů, v nichž se podávají podkožně. Jedinou nevýhodou je u nich to, že mají tendence k přirozenému vytváření dimerických nebo hexametrických komplexů, což poněkud prodlužuje jejich vstřebávání z místa podání.

b) Krátce působící insulinová analoga

Opožděný nárůst plazmatické koncentrace a tím i zpožděný nástup účinku, společně s několikahodinovým přetrvávajícím účinkem s rizikem hypoglykemií u rychle působícího humánního insulinu, vedly k hledání nového analoga, které by tyto účinky nemělo.¹²

V současné době se vyskytují pro klinické využití tři analoga:

- **insulin lispro**, kde je provedena záměna pořadí prolinu a lysinu na pozicích B29 a B30
- **insulin aspart**, v němž je prolin v poloze B28 nahrazen kyselinou asparagovou
- **insulin glulisin**, nejmladší z insulinů, u kterého jsou umístěny lysin v poloze B3 a kyselina glutamová v poloze B29

Tyto analoga se odlišují od rychlého humánního insulinu zejména rychlým nástupem účinku, který je způsoben vstřebáním monomeru analoga, protože nepodléhá polymeraci na hexamery, díky změně aminokyseliny v poloze B28/B29, na kterých je polymerace závislá a dále dosažením vrcholu za poloviční čas ve dvojnásobné koncentraci.¹² Na rozdíl od jiných forem se mohou aplikovat až těsně před jídlem. Přechod z humánního insulinu na analog se obvykle podmiňuje úpravou dávkování prandiálního i bazálního insulinu.

Z výsledků několika studií vyplývá, že správné dávkování krátce působícího analoga redukuje výskyt postprandiálních hypoglykemií. Dále došlo ke sníženému výskytu postprandiální hyperglykémie u diabetiků I.typu, kteří se léčili kombinací rychlého analoga a NPH insulinu, ale celková kompenzace onemocnění zůstala většinou nezměněna. U pacientů léčených insulinovou pumpou vede použití analoga naopak

k lepší kompenzaci než při podávání humánního insulínu, i když musíme vzít v úvahu, že při poruše pumpy s přerušením dodávky krátkodobého analogu dojde k rychlejšímu rozvoji ketoacidózy než při použití humánního insulínu. U diabetiků II. typu se podávají krátkodobě působící analoga především kvůli náhradě časné fáze sekrece insulínu, která je u těchto pacientů pravidelně postižena. Při terapii NPH insulínem většinou docházelo k nahromadění insulínu a následné hyperinsulinemii, jejíž dlouhá expozice je pro tělo nežádoucí.¹²

Rychle působící analoga se v současné době používají i ve fixních poměrech s NPH insulínem, tyto premixy jsou označovány jako **bifázické insuliny**. Zatím se používá insulín lispro s NPH (25:75) nebo insulín aspart s NPH (30:70). Bifázické insuliny jsou využívány především u diabetiků II. typu. U těchto pacientů byl v klinickém zkoušení zaznamenán pokles výskytu postprandiálních hyperglykemií i hypoglykemií, pouze hodnoty glykovaného hemoglobinu ovlivněny nebyly.¹²

c) Středně dlouho působící insuliny

Tento typ insulínu vytváří zakalenou suspenzi. Je určen pouze pro podkožní aplikaci a nikdy nesmí být podán nitrožilně. Intermediární insuliny jsou ještě rozdělovány do několika skupin:

- **insuliny s kratší dobou účinku**, tradičně nazývané „semilente“ nebo „dep“, zahrnují **suspenzi zink-insulínu**, což je suspenze vepřového, hovězího nebo humánního insulínu obsahující kombinaci 30% amorfního insulínu a 70% krystalického insulínu.
- **insuliny s prodlouženým účinkem**, tzv. „lente“ nebo „interdep“, k nimž řadíme **protamin-zink-insulín neboli isophan insulín neboli NPH insulín** (tj. neutral protamin Hagedorn insulín). Tento insulín je sterilní neutrální suspenze humánního insulínu připravená jako komplex insulínu s protamin sulfátem a malým množstvím zinku. Pro vytvoření isophanového komplexu, tedy komplexu, kde žádná ze složek nemá volná vazebná místa, je zapotřebí dodržet poměr protaminu a insulínu 1:10. Prodloužený účinek zde vytváří protamin, který je v podkoží pozvolně rozkládán, a tím se insulín postupně uvolňuje.
- **stabilizované směsi insulínů s bifázickým účinkem** jsou suspenze obsahující krátce působící humánní insulín a isophan insulín v různých poměrech (10:90,

20:80, 30:70, 40:60, 50:50). Nástup účinku je rychlý a jeho trvání závisí na poměru složek, obvykle od 12 do 24 hodin.¹

d) Dlouhodobě působící insuliny

Jsou to velmi pomalu disociující neutrální **suspenze obsahující velké krystaly zink-insulinu** označované také jako „ultralente“ nebo „superdep“. Aplikují se výhradně do podkoží, výjimečně také intramuskulárně. Nástup jejich účinku je pomalý, u humánních 26-28 hodin a u zvířecích dokonce 32-36 hodin.¹ Ovšem jejich absorpce je značně variabilní, proto se od nich v současnosti upouští.

e) Dlouhodobě působící insulinová analoga

Zajištění bazální insulinémie bylo dalším problémem, který se řeší již několik let. Humánní NPH insuliny i ultradlouze působící insuliny působí totiž vrcholově. To znamená, že po jejich podání účinek postupně narůstá, po 5-6 hodinách dosahuje vrcholu, a pak pozvolna klesá. Ovšem ideální by bylo, aby jejich křivka byla lineární, proto se podnítil výzkum dlouhodobě působících analog insulinu.

V současné době jsou k dispozici:

- **insulin glargin**, kde je nahrazen asparagin glycinem v pozici A21 a přidány dvě molekuly argininu v poloze B30. Tato úprava způsobila, že se roztok po aplikaci do podkoží stává méně rozpustným a ze vzniklého precipitátu se insulin pomalu uvolňuje. Aplikuje se pouze samostatně, s ničím se nemíchá. Bývá označován jako bezvrcholový, protože je jeho účinek vyrovnaný po celých 30 hodin. Po opakovaném podání nebyla zaznamenána jeho kumulace.
- **insulin detemir**, který má nahrazen threonin v poloze B30 kyselinou myristovou, která reverzibilní vazbou s albuminem vytváří hexamer a tím zpomaluje jeho účinek. V těle přetrvává asi 20 hodin, a proto se doporučuje dávkovat ho dvakrát denně.

Studie provedené u diabetiků I.typu ukázaly, že použití glarginu vede ke sníženému výskytu zejména nočních hypoglykemií při podání před spaním. Také byl zaznamenán pokles koncentrace HbA_{1c} v porovnání s léčbou NPH insulinem. Totéž platí i pro diabetiky II.typu, ovšem vyššího poklesu HbA_{1c} bylo dosaženo při podání glarginu ráno. Jiné zlepšení kompenzace studie neprokázaly. Při převodu pacienta z NPH insulinu na glargin se doporučuje použít zahajovací dávku asi o 20% menší než je

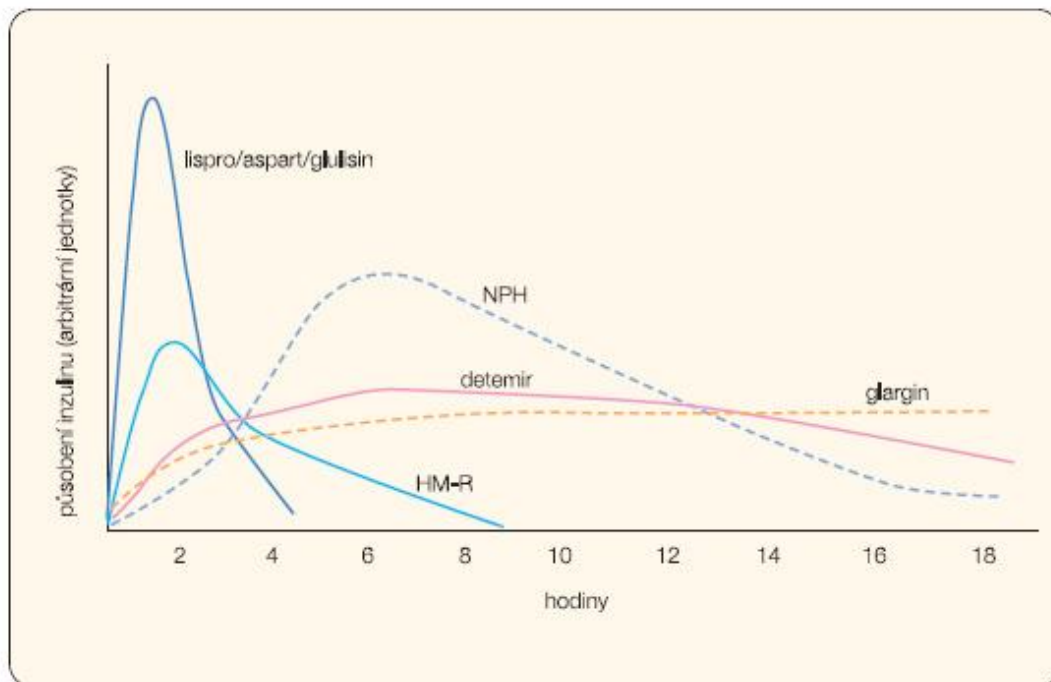
součet obou dávek insulínu, a poté ji postupně upravit. U některých pacientů docházelo k poklesu účinnosti glarginu již po 15 hodinách, a proto je ve výjimečných případech dobré aplikovat ho dvakrát denně. Kombinace insulínu lispro s glarginem aplikovanými insulínovými pery vedla u diabetiků I. typu ke srovnatelné kompenzaci onemocnění jako při použití insulínové pumpy.¹²

Podávání detemiru u diabetiků I. typu vedlo k poklesu výskytu nočních hypoglykemií a menšímu vlivu na hmotnost pacienta ve srovnání s NPH insulínem. Kombinace detemiru s insulínem aspart navodila lepší kompenzaci diabetu s nižším výskytem hypoglykemií a menším hmotnostním přírůstkem než při terapii klasickými humánními insulíny.¹²

Tab. 1: Rozdělení insulínových přípravků podle působení (převzata ze zdroje č.12)

INSULIN		Začátek působení	Vrchol působení	Délka působení	Prodejný název
humánní	krátce působící	30-60 min	2-3 hod	6-8 hod	Actrapid HM®, Humulin R®, Insuman Rapid®
	NPH	90-120min	4-10 hod	12-18 hod	Humulin N®, Insulatard HM®, Insuman Basal®
	dlouhodobě působící	3-4 hod	10-15 hod	18-26 hod	Ultratard (není registrován), Humulin U (není registrován)
Rychle působící analoga	lispro	5-15 min	30-90 min	3-5 hod	Humalog®
	aspart	5-15 min	30-90 min	3-5 hod	NovoRapid®
	glulisin	5-15 min	30-90 min	3-5 hod	Apidra®
Dlouhodobě působící analoga	glargin	3-4 hod	není	20-30 hod	Lantus®
	detemir	2-4 hod	5-10 hod	16-20 hod	Levemir®

Graf 1: Schéma časového působení humánních insulinů a insulinových analog (převzato ze zdroje č.12)



4.1.6 Insulinové režimy

Podle stavu pacienta a závažnosti choroby rozhodne ošetřující diabetolog o speciálním léčebném postupu vedoucím k dobře kompenzovanému diabetu. Tento postup je pro každého pacienta individuální, ale snahou všech je používat co možná nejnižší dávky insulinu. V zásadě můžeme dnes používané insulinové režimy rozdělit na dva typy – konvenční a intenzifikovaný.

4.1.6.1 Konvenční režim

Tento režim je možné použít pouze u pacientů s částečně zachovanou sekrecí insulinu, tedy v počátečním stadiu diabetu I. typu nebo u diabetiků II. typu. Nemocný si aplikuje insulin podkožně v jedné nebo dvou dávkách denně. K tomu se používají následující schémata:

- podání středně rychle působícího insulinu v jedné dávce na noc. Tento postup je lékaři doporučován zejména u diabetiků II. typu v kombinaci s užíváním derivátů sulfonylmočoviny. Dávka podaná těsně před spaním omezuje noční produkci glukózy v játrech a ranní hyperglykémii. Přes den je potřeba insulinu kryta perorálními antidiabetiky.
- podání rychle a středně rychle působícího insulinu ve dvou denních dávkách.

- c) třídávkový režim - rychle a středně působící insulin ráno, rychle působící insulin před večerí a středně rychle působící těsně před spaním. Toto schéma je přechodem k intenzifikovanému režimu a je vhodný pro nemocné s vyšší ranní glykemií a se sklonem k nočním hypoglykemiím.¹

4.1.6.2 Intenzifikovaný režim

Léčba pomocí tohoto režimu se snaží o to, co nejvíce napodobit přirozenou sekreci insulinu. Umožňuje velmi dobrou kompenzaci diabetu I. typu za předpokladu dobré spolupráce pacienta a selfmonitoringu glykémie. U diabetiků II. typu se používá v zátěžových situacích, při chirurgickém zákroku, infekci, také v případech diabetických komplikací (diabetická noha), nebo u pacientů, u kterých by konvenční režim vyžadoval vysoké dávky insulinu nad 60 IU denně. V tomto režimu se uplatňují čtyři schémata:

- a) podání krátce působícího insulinu před hlavními jídly a středně dlouho působícího před spaním. Tento postup se používá k rychlé kompenzaci diabetu u hospitalizovaných nemocných nebo k dlouhodobé terapii u hůře kompenzovaných pacientů s labilnějším diabetem.
- b) aplikace krátce působícího insulinu před hlavními jídly a dlouze působícího v jedné denní dávce ráno nebo večer. Tento způsob je používán na počátku léčby u pacientů se zbytkovou sekrecí na insulinu.
- c) vícedávkový režim krátce působícího insulinu, který umožňuje dosáhnout dřívější kompenzace i při nižší celkové denní dávce. Jednotlivé dávky se podávají před hlavními jídly, před spaním a ve 3-4 hodiny ráno.
- d) kontinuální podkožní infúze rychle působícího insulinu podávaného pomocí insulinové pumpy. Tento režim se nejvíce podobá přirozenému vyplavování. Je vyhrazen pro nemocné, u kterých není možná nebo vhodná podkožní aplikace insulinovými dávkovači.¹

4.1.7 Aplikační formy

Snaha co nejvíce pacientovi usnadnit způsob podání insulinu vedla vědce k vývoji nových aplikačních forem, které by pacient mohl nosit všude s sebou a vlastní podání by se pro něj stalo jednodušší. I v dnešní době se stále pokračuje ve vývoji, aplikátory se stávají stále modernějšími a důraz je kladen nejen na funkčnost, ale už i na design.

4.1.7.1 Insulinové stříkačky

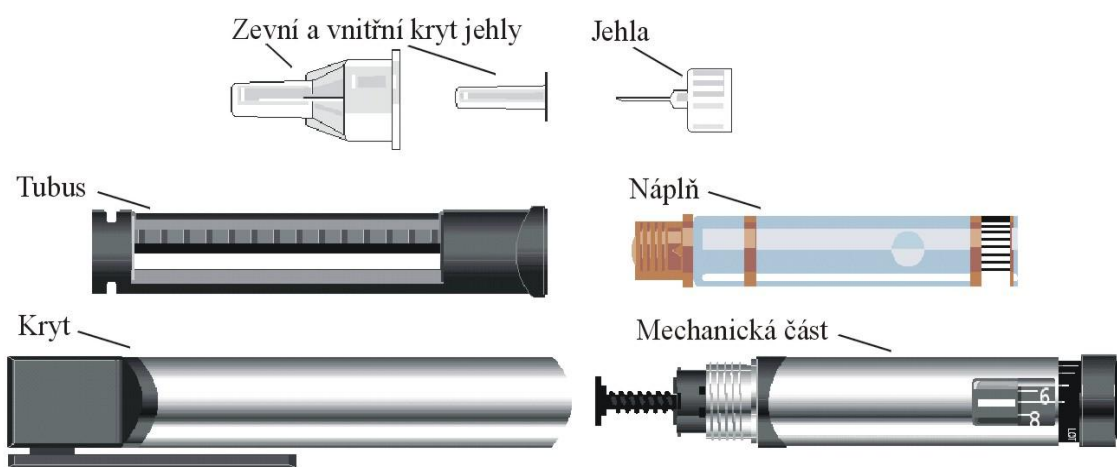
Představují nejstarší možnost podání insulínu. Na trhu jsou tzv. insulinové sety, tedy sterilní insulinové stříkačky s již fixovanou velmi ostrou podkožní jehlou o objemu 0,5 ml, kde 1 dílek odpovídá 1 jednotce insulínu nebo 1 ml, kde 1 dílek představuje 2 insulinové jednotky. Insulin pro tento způsob aplikace je dodáván ve skleněných 10 ml lahvičkách s pryžovým uzávěrem a hliníkovou objímkou. Uchovávají se při teplotě 2-8°C.

Na začátku aplikace odstraníme krytku skleněné ampulky a nasajeme přesný počet insulinových jednotek. V případě míchání insulinů nejprve natáhneme krátkodobý a poté dlouhodobý. Krátkým protřepáním v dlaních zahřejeme obsah injekční stříkačky na tělesnou teplotu. Vydesinfikujeme místo aplikace a subkutánně pícháme.

V dnešní době je trendem převádět i dospělé diabetiky na insulinová pera a postupně tak odbourat injekční podání, které je pro pacienta nepohodlné.

4.1.7.2 Insulinová pera

Obr. 2: Základní součásti insulinového pera (převzato ze zdroje www.novonordisk.cz, 2/2009)



Převážně kvůli zjednodušení přenosu byly vynalezeny dávkovače s tvarem a velikostí plnicího pera. Používají se zvláště k intenzivní insulinové terapii ve vícedávkových režimech. K výhodám patří snadné uskladnění, lehká aplikace díky jednoduché obsluze, přesné dávkování i u pacientů se zhoršeným zrakem a špatnou jemnou motorikou a samozřejmě také vyšší diskretnost aplikace. Insulinové pero má taktéž své nevýhody, a to zejména složitější výměnu insulinů, komplikovanější kontrolu aplikace zvláště u starších roztržitých pacientů a

možnost rozbití pera při nesprávné manipulaci. Pokud by došlo k jeho rozbití, musí pacient přejít na aplikaci injekční stříkačkou, protože nárok na vydání nového pera zdravotní pojišťovnou má pouze jedenkrát za tři roky.

Patrony pro insulinová pera představují skleněné válečky o objemu 3 ml podobné vícedávkovým ampulím, ovšem místo skleněného dna mají plastový píst. Jsou určeny výhradně pro zasunutí do příslušného insulinového pera, protože pero každého výrobce insulinu se od ostatních odlišuje. Nenačaté náplně se uchovávají při 2-8°C, ale pero s náplní se již do lednice nedává, je možné ho uchovávat 4-6 týdnů při pokojové teplotě do 25 °C. Na pero se musí dávat zvýšený pozor, aby nedošlo k nárazu nebo jinému poničení. Nejlépe je chráněno v originálním pouzdře.

Jehly, které jsou součástí pera, jsou taktéž vhodné jen pro určitý typ pera. Musí mít správnou délku, aby dosáhly do podkoží. Pokud by byly kratší, tak by se kůže nepropíchl a insulin by byl pouze vylit na kůži, delší jehla by zasáhla sval, došlo by k rychlejšímu vstřebání a tím ke sníženému ovlivnění glykémie. Pacienti většinou používají jehly č.8. Teoreticky by se jehly měly měnit po každé aplikaci, ovšem v praxi se provádí jejich výměna při vložení nové náplně nebo při zvýšené bolestivosti vpichu. Každý pacient musí mít své pero a neměl by ho nikomu půjčovat, protože i zde hrozí riziko nákazy různými druhy onemocnění. Postup výměny zásobníku a jehly se liší u každého druhu pera. Po výměně se musí vždy odstříknout několik insulinových jednotek, abychom zjistili, zda je pero funkční.

Před samotnou aplikací není nutno provádět desinfekci, ta je nutná pouze při cestování nebo v prašném prostředí. Pokud používáme suspenzi insulinu, je dobré před aplikací pohybovat perem nahoru a dolů, aby dávka byla rovnoměrná. Zkontrolujeme funkčnost pera a jehly. Na voliči dávky nastavíme potřebný počet jednotek. Pokud byl omylem nastaven jiný počet jednotek, lze jej zrušit bez ztráty insulinu u každého pera svým vlastním způsobem. Dávka se aplikuje pod úhlem 45-90 stupňů do kožní řasy úplným stlačením dávkovacího tlačítka. Po vpichu se jehla ponechá pod kůží asi 6-10 sekund. Po celou tuto dobu je třeba držet tlačítko stlačené, až do vytažení jehly.

Dělení aplikátorů podle výrobců:

a) Sanofi-Aventis

Humánní insulin – pera Autopen, Optipen

Analoga: Lantus, Apidra – pera Opticlick

Obr. 3: Insulinová pera Optipen Pro 2 a Opticlick (převzato ze zdroje www.diaexpert.de, 2/2009)



b) Novo Nordisk

Humánní insulin: Actrapid, Insulatard, Mixtard 30

Analoga: Novorapid, Levemir, Novomix 30

pera NovoPen 4, NovoPen Junior

Obr. 4: Insulinová pera NovoPen 4 a NovoPen Junior (převzato ze zdroje www.mte.cz/images/np4.jpg, www.mte.cz/images/novo-pen-junior.jpg, 2/2009)



c) Eli Lilly

Humánní insulin: Humulin R, N, M3

Analoga: Humalog, Humalog mix 25, Humalog mix 50

pera – HumaPen Luxura

Obr. 5: Insulinové pero Humapen Luxura (převzato ze zdroje www.mte.cz/images/luxura.jpg, 2/2009)



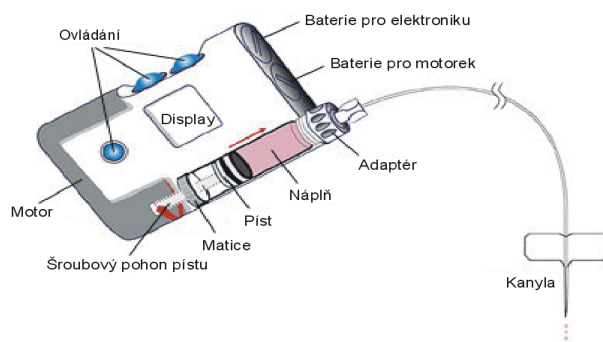
4.1.7.3 Insulinové pumpy

Insulinová pumpa je zdravotní pomůcka určená převážně pro léčbu diabetiků I. typu. Prakticky se jedná o digitální miniaturizované zařízení velikosti pageru, které simuluje fyziologickou produkci insulinu, díky kontinuálnímu dodávání rozpustného insulinu, tzv. bazální dávky, přesně definovanou rychlostí pomocí zavedeného katetru do podkoží. Hodnoty těchto dávek jsou individuální, stanoví je ošetřující lékař na základě monitorování hladiny krevního cukru a jsou předem naprogramovány do pumpy. Na pokrytí jídla se dávkuje tzv. bolusové dávky, jejich velikost je závislá na odhadu množství výměnných jednotek v konzumované stravě. Na rozdíl od sekrece insulinu u nediabetiků zatím klasická insulinová pumpa nedovede řídit dávku insulinu podle kolísání glykémie, a proto jeho regulace i nadále závisí na manuálním přidání bolusové dávky podle naměřené glykémie. Bolusová a bazální dávka insulinu by měla být přibližně v poměru 1:1. Moderní přístroje nabízejí různé nastavení bazální dávky pro pracovní den, víkend, sport atd.

Součástí pumpy je zásobník insulinu, který je plněn z vícedávkové insulinové ampule, což vyžaduje určitou zručnost, neboť je ho nutné naplnit bez vzduchových bublin. Na dnešním trhu existuje ještě druhá možnost, plnit zásobník předplněnými bombičkami – tzv. cartridge. Kromě zásobníku se pumpa skládá také ze zdroje energie a infuzního setu, který je s pumpou spojen kanylou. Infuzní set se zpravidla zavádí podkožně (subkutánně) do oblasti břicha,

hýždí, stehen nebo horní části rukou. Kanyla se musí každých 3-5 dnů přepichovat, aby nedocházelo ke kožním infekcím. V dnešní době se nejčastěji používají teflonové sety, jejichž povrch je méně dráždivý než klasický kov a jeho funkčnost je ověřena minimálně na dobu 5 dnů.

Obr. 6: Základní funkční části insulinové pumpy (převzato ze zdroje www.medatron.cz, 2/2009)



V insulinových pumpách se používá krátkodobý humánní insulin bez složek prodlužující jeho účinek nebo dnes častější insulinová analoga. Do pump je dodáván speciálně upravený insulin, který je schopen zůstat stabilní při teplotě těla po celou dobu použití, díky neutrálnímu pH nemá tendenci krystalizovat a ucpávat jehlu nebo kanylu. Nevytváří depo a tím se snižuje možnost vzniku neočekávané hypoglykémie.

Dá se říci, že insulinová pumpa je mezičlánek mezi konvenční léčbou insulinovými pery a léčbou pomocí "umělé slinivky" - tj. přístroj, který sám měří glykémie a podle složitého algoritmu sám dodává inzulin.¹³

Léčba insulinovou pumpou může zlepšit kompenzaci diabetu pouze tehdy, když si diabetik sám přeje toto zařízení a je s ním smířený - nelze mu jej vnutit. Tento přístroj je doporučován u pacientů s čerstvě zachyceným DM, labilním nebo akutně dekompenzovaným DM, také u dětí, při prekoncepčním stadiu a graviditě, při prevenci mikrovaskulárních komplikací a k ochraně transplantované ledviny. Po schválení revizním lékařem je pumpa zapůjčována zdravotní pojišťovnou na 4 roky.

Diabetik, který nově získal insulinovou pumpu, musí být nejprve dobře zaškolen v ovládání pumpy i v úpravě dávek insulinů v závislosti na naměřených glykemiích. Musí být upozorněn, že i při stabilizaci glykemických profilů si musí nadále měřit glykémie minimálně 1x denně a alespoň 2x týdně dělat glykemické profily a zapisovat hodnoty. Za optimální je

však považováno měření glykémie 4x denně. Pokud by nastala neočekávaná hypoglykémie nebo hyperglykémie, měl by být schopen pružně zareagovat. Při vyšších glykemiích se rovněž doporučuje udělat si testy na ketolátky v moči a při opakovaně neuspokojivém výsledku vyhledat lékaře. Samozřejmě by pacient s insulinovou pumpou měl chodit na pravidelné kontroly ke svému ošetřujícímu lékaři, stejně jako každý diabetik.

Mezi výhody používání insulinových pump se řadí: zvýšený komfort podání insulinu nemocnému, relativní uvolnění diabetické diety a režimu a zkvalitnění pacientova života. Také se omezí riziko hypoglykemií a zvýší se možnost zvládnutí „dawn fenoménu“ (ranní hyperglykémie neovlivnitelné intenzifikovaným insulinovým režimem) a ostatních komplikací. Dalším pozitivem je i snížení spotřeby insulinu až o 20% oproti intenzifikované terapii.

Hlavní nevýhodou dosud používaných pump je jejich vysoká cena pořizovací cena a tudíž několikrát dražší léčba než při použití insulinových per. Nutnost opakovaného měření glykémie během dne je obtěžující, stejně jako fakt, že se pumpa musí nosit pořád u sebe. I když je velká pouze jako mobil a váží kolem 60 -120 gramů, stejně některým pacientům vadí neustálý strach, aby ji nerozbili nebo nenastala porucha, protože je známo, že dojde k rychlejšímu rozvoji ketoacidózy než u insulinových per. Jsou to však přístroje velmi bezpečné, vybavené řadou alarmů, připomínající nutnost výměny infuzního setu při jeho ucpání, vybití baterie, docházení insulinu v zásobníku a další.

Na českém trhu jsou dostupné insulinové pumpy vyráběné firmami: Roche, Medtronic Minimed, Animas Corporation a Sooil Development. S novým typem pump vždy přichází i další rozšíření služeb pro pacienta. Jednodušší pumpy, jako je H-Tron V 100 Plus, Minimed 507c a 508, Dana II, mají pouze možnost jednoho bazálního profilu a jednoduchého bolusu. Novější insulinové pumpy - Accu-Chek Spirit, Minimed Paradigm 511, 712 a 722, Animas IR 1200 mají již možnost rozloženého bolusu a několika bazálních profilů. Pokud je v pumpě přítomen i bolusový kalkulátor, je zde možnost odhadu dávky insulinu podle glykémie a obsahu sacharidu v potravě.¹⁴ Tato vylepšení jsou sice užitečná, ale díky nim se stává jejich ovládání složitější, což zvláště u starších pacientů používání limituje. V dalších letech bude vývoj pokračovat vylepšováním programovatelných pump dodávajících insulin podle aktuální plazmatické koncentrace kontrolované glukózovým senzorem.

Rovněž se pracuje na vývoji aplikování insulinu přímo do dutiny břišní prostřednictvím tzv. portu. Do kůže se operativně implantuje titanové kolečko velikosti pětikoruny, které je spojeno se systémem katétru. Jedna část katétru je externě napojena na insulinovou pumpu a

druhá část je vyvedena na břišní stěnu, kde se insulin vstřebává přímo do krevního řečiště, popř. do vrátnicové žíly. Tento proces nejuvěrněji napodobuje přirozenou cestu insulinu. Výměna kolečka i katétru probíhá zároveň ambulantně jedenkrát za 3-4měsíce.

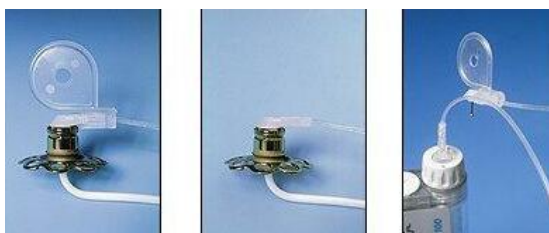
Nasazení diaporu je vhodné zvláště tehdy, pokud je kompenzace pomocí subkutánní léčby problematická. Jako tzv. lékařské indikace se uvádí:

- a) subkutánní insulinorezistence, tj. enormní spotřeba insulinu při aplikaci insulinu subkutánně, kterou provází nedostatečná efektivita účinku insulinu a z toho vyplývající nedostatečná kompenzace látkové výměny
- b) značně kolísavé hodnoty glykemií při subkutánní léčbě insulinovou pumpou
- c) těžké neregulovatelné hypoglykémie při subkutánní léčbě insulinovou pumpou
- d) změny podkožního tuku nebo zjizvení kůže a s tím spojená zhoršená absorpce insulinu při subkutánní aplikaci
- e) nesnášenlivost jehly při subkutánní léčbě insulinovou pumpou, např. alergie na materiál, ze kterého je katétr vyroben
- f) fobie z jehel, tj. extrémní strach z aplikace insulinu pomocí jehly¹⁵

Největším problémem při léčbě pumpou s diaportem jsou chronické kožní infekce v okolí titanového těla portu, nejvíce díky mechanickému dráždění kůže, ale také kvůli probíhajícím zánětům v těle, jejichž následkem organismus všeobecně inklinuje k doprovodnému zánětu. Méně častými komplikacemi jsou protržení kůže titanovým tělem portu nebo ucpání vnitřního katétru či tvorba srůstů v dutině břišní, kdy tělo reaguje přemrštěně na materiál, ze kterého je katétr vyroben, tvorbou vláknitých vazivových struktur, které následně srůstají se stěnou břišní nebo vnitřnostmi, např. s játry nebo se střevem.¹⁵

Velkou výhodou portu je všeobecně dobrá ovladatelnost insulinu na základě přímé cesty do vrátnicové žíly a jednoduché použití.

Obr. 7: Diaport (převzato ze zdroje: [//old.lf3.cuni.cz/diabetologie/Podani_Inzulinu.htm](http://old.lf3.cuni.cz/diabetologie/Podani_Inzulinu.htm), 2/2009)



Taktéž se objevuje snaha implantovat pumpu do podkoží s dávkováním insulínu přímo do dutiny břišní. Právě takovéto zařízení navrhli vědci z kalifornské firmy Medtronic Minimed, které je momentálně ve fázi klinického zkoušení. Senzor, který je vložen do spojnice pravé srdeční předsíně a horní duté žíly, s použitím elektrochemické technologie nepřetržitě měří úroveň glukózy. Je schopen zaznamenat hodnoty více než 288krát v průběhu dne a informace předat pumpě. Insulinová pumpa o velikosti hokejového puku (průměr 80mm a výška 20mm) je implantovaná do podkoží pod žeberní oblouk. Z pumpy vycházející katétr je vsunut do břišní dutiny, kam dává insulín. Insulín je podáván ve stejném schématu jako při léčbě externí pumpou. Speciální vysokokonzentrovaný insulín je do pumpy podáván injekcí a jeho zásoba zde vydrží 3-6měsíců. Pumpa je programována radiofrekvenčními signály z příručního komunikátoru. V současnosti je tato metoda pouze experimentální. Nejvíce z této léčby profitují pacienti s labilním diabetem a četnými těžkými hypoglykemiemi. Výsledky prvních testů oznamují, že diabetes je u pacientů kompenzován lépe než při tradičních postupech měření glykémie. Prozatím největším problémem je funkčnost senzoru a ucpávání katétru, který musí být vyměňován jednoduchou laparoskopickou operací.

Obr. 8: Insulinová pumpa určená k implantaci (převzato ze zdroje: [//old.lf3.cuni.cz/diabetologie/Podani_Inzulinu.htm](http://old.lf3.cuni.cz/diabetologie/Podani_Inzulinu.htm), 2/2009)



Do budoucna se očekává objevení mikročipových minipump o velikosti menší vizitky a tloušťky kolem 3 mm, které budou dálkově programovatelné a složené pouze z čipu a zásobníku na insulín.¹⁴

4.1.7.4 Insulinové inhalátory

V roce 2006 byl v EU registrován humánní insulin ve formě prášku k inhalaci. Registrovala si ho firma Pfizer pod obchodním názvem Exubera o síle 1mg a 3mg, ovšem v listopadu 2007 byly výroba i prodej zrušeny kvůli příliš vysoké výrobní ceně. Balení obsahovalo 1-9 sáčků po 30 ks perforovaných jednodávkových blistrech, eventuálně i insulinový inhalátor.

Tato léková forma byla určena pouze pro dospělé pacienty k léčbě diabetu II. typu, kde nebylo dosaženo dostatečné kompenzace perorálními antidiabetiky. Kontraindikovaný byl pro kuřáky, těhotné a nemocné s astmatem nebo chronickou obstrukční nemocí.

Každý pacient musel být před prvním použitím proškolen lékařem o správné inhalační technice, protože s elektronicky řízenými inhalátory je o něco horší manipulace než s inhalátory k léčbě astmatu. Blistr s práškem se vložil do inhalátoru a přes ústa se obsah inhaloval do plic.¹⁶ Část insulinu se po inhalaci vstřebala do těla a zbytek se rozpadl v plicích. Z tohoto důvodu ho bylo nutné aplikovat desetkrát více než při subkutánním podání. Dávkování záviselo na individuálních potřebách pacienta a jeho reakci na přípravek.

Při srovnání se subkutánně podaným insulinem vykazoval rychlejší nástup hypoglykemizujícího účinku. 1mg odpovídal 3 IU a 3 mg 8 IU rychle účinkujícího subkutánně podaného insulinu. Insulin do tohoto přípravku byl vyroben biosynteticky. Nejběžnějšími vedlejšími účinky byla hypoglykémie a dráždění ke kašli. Z krátkodobého užívání bylo zjištěno, že přípravek měl malý negativní účinek na plicní funkce, který vymizel po vysazení přípravku.¹⁶

Obr. 9: Insulinový plicní inhalátor (převzato ze zdroje www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/6,2/2009)



4.1.7.5 Nosní inhalátory

Tyto přípravky jsou v současné době stále v klinickém zkoušení. Jedná se o aerosolové přípravky rychle působícího rozpustného insulinu ve speciálním médiu s detergentem. Rychle se vstřebávají do cirkulace a do budoucna se uvažuje o jejich nahrazení nárazových dávek insulinu v mnohočetných režimech.¹

4.1.7.6 Další aplikační formy

V klinickém zkoušení jsou nové aplikační formy, zejména, insulin inkorporovaný do makrosfér z biodegradovatelných polymerů, insulin enkapsulovaný lektinem do membrány propustné pro glukosu. Počítá se taktéž s tím, že v blízké budoucnosti se bude insulin také podávat ve formě bukání náplasti nebo implantovaný v kuličkách.¹

4.2. Perorální antidiabetika

Skupina těchto léčiv, určená zejména pro léčbu diabetu II. typu, je používána přibližně stejně dlouho jako insulin. Od svého objevení skupina prošla dlouhým vývojem a podstatné změny se týkaly nejen minimalizace účinné dávky, ale také variability rychlosti nástupu a síly účinku a zejména snížení rizika nežádoucích účinků a bezpečnosti léčby.¹⁷

V současné době při probíhající pandemii civilizačních chorob, mezi které se diabetes řadí, je jejich postavení na trhu velmi významné, vědci se neustále snaží vylepšovat stávající léčivé přípravky a rovněž hledají nové skupiny, které by léčbu zase o něco zmodernizovaly.

Při objevení diabetu II. typu je nejprve důležité důsledné dodržování režimových opatření (dietní a pohybový program). Pokud tento postup selže, je na místě medikamentózní léčba perorálními antidiabetiky. Ovšem i toto opatření vyžaduje dlouhodobou ochotu nemocného spolupracovat, v praxi proto výborných výsledků kompenzace dosahuje pouze malá část nemocných. Je statisticky doloženo, že během 5 let léčby dojde až u 50 % nemocných k selhání účinku antidiabetika. Zodpovědný přístup k léčbě je ovlivněn věkem nemocného, jeho socioekonomickým zázemím, délkou trvání diabetu, přítomností a stupněm chronických komplikací diabetu a ostatními závažnými chorobami.

DM II. typu je navíc heterogenní skupinou onemocnění s rozdílně zastoupeným podílem insulinové rezistence (IR) a insulinové deficience (ID). S délkou trvání diabetu se poměr obou složek mění. Insulinová rezistence je společně s glukózotoxicitou a lipotoxicitou považována za příčinu apoptózy β -buněk a prohloubení insulinového deficitu nemocného. Nepříznivý efekt IR se projeví i při hyperglykémii v důsledku jaterní glukoneogeneze a současně i ve snížené utilizaci glukózy v buňkách tukové a svalové tkáně.¹⁷

4.2.1 Dělení perorálních antidiabetik

Perorální antidiabetika (PAD) můžeme samozřejmě dělit podle různých hledisek. Asi nejčastější dělení je podle toho, jaké patofyziologické mechanismy svou činností ovlivňují.

a) *Insulinová sekretagoga*

Jedná se o preparáty, které přímým působením na β -buňky pankreatu stimulují sekreci insulinu. Patří sem dlouho známé deriváty sulfonylmočoviny, zvyšující zejména bazální insulinovou sekreci, a dále nové přípravky zvané glinidy, které krátkodobě stimulují postprandiální sekreci insulinu. Užívají se s jídlem a v jistém smyslu nahrazují dávky krátkodobě působících insulinů.

b) *Insulinové senzitizerý*

Tato léčiva zlepšují zejména citlivost k insulinu. Můžeme mezi ně zařadit biguanidy a thiazolidindiony (glitazony). Výjimečnost této lékové skupiny je v tom, že ovlivňují nejen glykémii, ale díky zlepšení IR v různé míře i všechny ostatní složky metabolického syndromu.

c) *Inhibitory α -glukosidázy*

Problém nedostatečné postprandiální sekrece insulinu spojené s hyperglykemií po jídle je u některých nemocných možné řešit zpomalením resorpce glukózy z gastrointestinálního traktu pomocí inhibitoru glukosidázy - akarbózy nebo novějšího miglitolu.

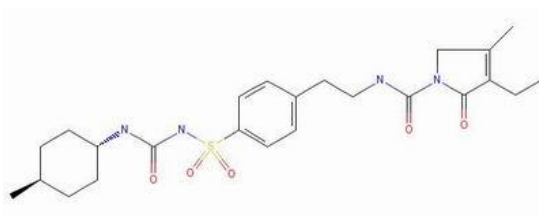
d) *Perspektivní látky*

Současný vývoj je zaměřen především na stimulaci insulinové produkce, ale i snížení sekrece glukagonu nebo dokonce blokádu jeho účinku. K těmto inovativním látkám se řadí exenatid nebo seyrin.

4.2.2 Deriváty sulfonylmočoviny

Deriváty sulfonylurey patří mezi časem prověřená antidiabetika, jde o jedny z nejdéle známých účinných látek vůbec. Na počátku jejich vzniku stála náhoda, kdy se v experimentech na zvířatech objevily hypoglykemizující účinky některých sulfonamidových antibiotik.

Obr. 9: Chemická struktura glimepiridu (převzato ze zdroje www.medicalook.com/molecular/amaryl.gif, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Základní účinek spočívá ve stimulaci sekrece insulinu B-buňkami pankreatu, díky blokování ATP-senzitivním draslíkovým kanálům v membráně B-buněk pankreatu. Deriváty sulfonylmočoviny se navážou na receptor draselného kanálu, dojde k depolarizaci membrány a aktivaci napětově řízených vápníkových kanálů. Do buňky

začne proudit vápník a tím se zvýší uvolnění insulinu z B-buněk. Tyto látky tedy působí podobně jako fyziologická sekretagoga - glukóza nebo leucin.¹

- **Vlastnosti**

Deriváty sulfonylmočoviny se dobře vstřebávají z trávicího traktu a mají vysoký stupeň vazby na plazmatické albuminy, díky tomu mohou soutěžit o vazebná místa s dalšími léčivy. Metabolizují se v játrech oxidasami na neaktivní (tolbutamid, glipizid) nebo aktivní (tolazamid, glibenclamid) metabolity, které jsou vylučovány močí, žlučí nebo stolicí.¹

- **Nežádoucí účinky**

U většiny pacientů jsou velice dobře snášeny. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je riziko hypoglykemie, obzvláště u pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Příčinou zde může být požití léčiv zvyšujících plazmatickou koncentraci sulfonylmočoviny nebo vypití většího množství alkoholu. Hypoglykemizující účinek je různě silný u různých zástupců, nejsilnější vykazuje chlorpropamid a glibenclamid. Mírně působí na zvyšování chuti k jídlu, což ztěžuje dodržování dietního režimu. Mezi další nežádoucí reakce se řadí nevolnost, bolest hlavy, fotosenzitivita, retence vody nebo alergické reakce, ovšem výskyt těchto projevů je velice vzácný.

- **Lékové interakce**

Deriváty sulfonylmočoviny patří mezi skupiny skupiny s vysokým interakčním potenciálem. Riziko interakcí spočívá v mnohdy nebezpečném zesílení hypoglykemizujícího účinku nebo v zesílení účinků až toxicitě současně podávaných léků. Interakce lze očekávat při současném podávání hypnotik, sedativ, nesteroidních antirevmatik, kumarinových antikoagulancií, sulfínpyrazonu, antibiotik (sulfonamidy, trimethoprim, chloramfenikol) a antimykotik (mikonazol, flukonazol), ale i u inhibitorů monoaminoxidázy.¹

Při kombinaci glibenclamidu nebo glipizidu s antacidem (Maalox) došlo ke zvýšení účinku PAD, a tím k násobnému zvýšení hypoglykemizujícího účinku, stejně jako při současném podání glibenclamidu s ciprofloxacinem a gastifloxacinem, u těchto skupin léčiv se doporučuje monitorovat glykémii a případně upravit dávky PAD. Taktéž byl popsán ojedinělý případ, kdy se při současném podání glibenclamidu s warfarinem zvýšil účinek warfarinu a došlo ke krvácivé komplikaci, která dokonce vedla až ke smrti pacientky. Pozitivní vliv má interakce glibenclamidu nebo glipizidu s orlistatem, bylo

prokázáno, že orlistat snížil dávku glibenclamidu. Tato situace je obzvláště vhodná pro obézní diabetiky, ovšem je zapotřebí častěji stanovovat glykemii.¹⁸

- **Terapeutické užití**

Deriváty sulfonylmočoviny jsou lékem první volby u neobézních pacientů s diabetem II. typu. V těžších případech mohou být kombinovány s biguanidy nebo inhibitory α -glukosidasy.

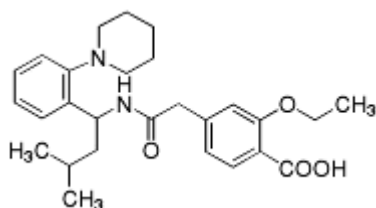
Tab. 2: Přehled léčivých látek derivátů sulfonylmočoviny (převzato ze zdroje č.1)

Látka		Trvání účinku (hod)	Ochodní název
I. generace	chlorpropamid	36-48	-
	tolbutamid	6-12	-
II. generace	glibenclamid	18-24	Maninil®, Glucobene®
	glipizid	16-24	Minidiab®
	gliclazid	16-20	Diadeon®, Diaprel®, Diaprel MR®, Gliclazide®, Glyclada®
	gliquidon	5-10	Glurenorm®
III. generace	glimepirid	24	Amarwin®, Amaryl®, Amyx®, Apo- glimep®, Eglymad®, Glemid®, GlimTek®, Glimegamma®, Glimepirid®, Glimestada®, Glymexan®, Melyd®, Metis®, Oltar®

4.2.3 Glinidy

Představují skupinu insulinotropních látek s rychlým účinkem na hladinu cukru v krvi. Tato skupina se taktéž označuje jako nesulfonamidová sekretagoga. Jejich struktura není odvozena ani od sulfonylmočoviny, ani od biguanidů, a proto se glinidy staly vhodným doplňkem v terapii diabetu II. typu.

Obr. 10: Chemická struktura repaglinidu (převzato ze zdroje www.fass.se/LIF/RootMedia/Formler/0764.gif, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Glinidy působí na B-buňky pankreatu tím, že se kompetitivně vážou na jejich sulfonylureové receptory (SUR) a způsobí inhibici ATP- senzitivních draslíkových kanálů. Po inhibici dojde k depolarizaci buňky a otevření napěťově řízených kalciových kanálů. Vzestup intracelulárního vápníku má za následek exocytózu proinsulinu, který se následně v krevním oběhu štěpí na insulin a C-peptid.

Na rozdíl od derivátů sulfonylmočoviny je vazba na SUR rychlejší, slabší a trvá kratší dobu, takže nevede k trvalé stimulaci, která by snižovala vnímavost B-buněk vůči jejich působení.

V experimentálním modelu byla účinnost závislá na koncentraci glukózy. V nepřítomnosti glukózy se při použití glinidů nestimulovalo uvolnění insulinu, na rozdíl od derivátů sulfonylmočoviny.

- **Vlastnosti**

Dobře se vstřebávají z trávicího ústrojí, zvláště na lačno, proto se doporučuje užívat je 15-30 minut před jídlem asi třikrát denně.

Silně se vážou na plazmatické bílkoviny a metabolizují se v játrech. Repaglinid se vylučuje převážně žlučí a v organismu se metabolizuje na neúčinné metabolity. Díky tomu mohou být podávány i pacientům s poruchou ledvin. Naopak nateglinid se vylučuje renálně a jeden z hlavních metabolitů je farmakologicky účinný, takže je možnost kumulace při těžší formě nedostatečnosti ledvin. Podání nateglinidu se proto u těchto pacientů nedoporučuje.

Dlouhodobá léčba glinidy nejen zlepšuje úpravu diabetu, ale také příznivě ovlivňuje endoteliální dysfunkci, omezuje postprandiální koncentrace triglyceridů, upravuje prokoagulační stav při diabetu a v důsledku poklesu glykemie taktéž vede ke zlepšenému účinku insulinu.

- **Nežádoucí účinky**

Hlavním nežádoucím účinkem je hypoglykémie. Ale vzhledem k tomu, že se stimuluje pouze první fáze insulinové sekrece, je jejich výskyt o hodně nižší než při léčbě deriváty sulfonylmočoviny. Mezi další nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže (bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea), hypersenzitivní reakce jako vyrážka a svědivost a vzestup hmotnosti, který je menší než při léčbě deriváty sulfonylmočoviny nebo thiazolidindiony.

- **Kontraindikace**

Nateglinid a repaglinid jsou kontraindikovány u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacientů s diabetem I.typu, diabetickou ketoacidózou (s nebo bez komatu) a s vážným onemocněním jater. Těhotenství a kojení je také kontraindikováno, protože studie na potkanech prokázaly vývojovou toxicitu.^{23, 24}

- **Lékové interakce**

Mezi nateglinidem a repaglinidem existuje velký rozdíl v možnostech vzniku lékových interakcí.

Zatím nebyl nalezen poznatek, že by nateglinid ovlivňoval farmakokinetiku některých léčiv, včetně warfarinu, diklofenaku a dioxinu.

Naopak repaglinid má vliv na metabolismus velkého množství léčiv. Látky, které mohou zvyšovat nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu jsou: gemfibrozil, klarithromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporin, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní β -blokátory, ACEI, salicyláty, NSAID, alkohol a anabolické steroidy. Látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu jsou: perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a β -sympatomimetika. Také bylo zjištěno, že repaglinid nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu, theofylinu nebo warfarinu.²⁴

- **Zástupci**

Nateglinid

Nateglinid je látka odvozená od D-fenylalaninu, která byla objevena při hledání derivátů aminokyselin s rychlým a krátkým působením na sulfonylureové receptory B-buněk pankreatu. Je registrován pod obchodním názvem Starlix® nebo Trazec® k indikaci u pacientů s diabetem II.typu v kombinaci s metforminem, u kterých byl nedostatečný

terapeutický účinek, přestože dobře snášeli maximální dávky samotného metforminu. Neměl by být používán v monoterapii.

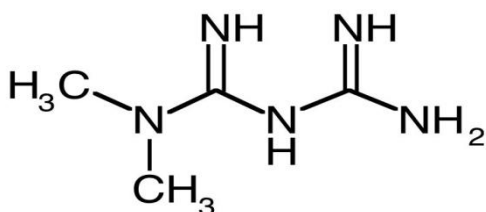
Repaglinid

V ČR je registrovaný pod obchodními názvy Novonorm® a Prandin®. Typická je pro něj indikace u pacientů s diabetem II. typu v monoterapii, u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Také je používán pacienty s diabetem II. typu v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.²⁴ Velice dobrý účinek také vykazuje kombinace nočního insulinu s denním podáváním repaglinidu. Jde o jakýsi ekvivalent intenzifikované insulinové léčby. Pro kombinaci s deriváty sulfonylurey není důvod, protože nepřináší žádné výhody oproti monoterapii.

4.2.4 Biguanidy

Objeveny byly ihned po derivátech sulfonylmočoviny, v 50. letech 20. století.

Obr. 11: Chemická struktura metforminu (převzato ze zdroje upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7b/Metformin.jpg, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Základním účinkem je zvýšení citlivosti periferních tkání (jater a kosterních svalů) k insulinu. Ke svému účinku tedy potřebují zachovanou alespoň částečnou sekreci insulinu. Biguanidy snižují vstřebávání glukózy přes stěnu tenkého střeva urychlením přeměny glukózy na laktátové produkty, zlepšují utilizaci glukózy v kosterním svalu a snižují glukoneogenezi v játrech. Dále stimulují anaerobní glykolýzu v periferních tkáních za zvýšené tvorby laktátu a urychlují odplavování glukózy z krevního oběhu.¹

Kromě zásahu do metabolismu glukózy se osvědčil i jejich účinek na metabolismus lipidů, kde snižují koncentrace cirkulujících lipoproteinů s nízkou i velmi nízkou denzitou

(LDL a VLDL), neesterifikovaných mastných kyselin a triacylglycerolů, a tím se stávají přínosem i pro pacienty s hyperlipoproteinémií.

Také zvyšují fibrinolytickou aktivitu díky inhibici inhibitoru plazminogenového aktivátoru, což vede ke zlepšení reologických vlastností krve.

- **Vlastnosti**

Vazba na plazmatické albuminy je nízká. Biguanidy nejsou v organismu metabolizovány a vylučují se ledvinami v aktivní nezměněné formě. Metformin, základní zástupce, se kumuluje ve tkáních trávicího ústrojí a ve slinných žlázách, a s tímto nejspíš souvisí nežádoucí účinky ze strany trávicího ústrojí.

- **Nežádoucí účinky**

Největším rozdílem oproti skupině derivátů sulfonylmočoviny je, že nevyvolávají hypoglykémii. Nezvyšují ani chuť k jídlu, naopak mohou vyvolat nechutenství a ubývání hmotnosti. Ale častěji se u nich vyskytují gastrointestinální obtíže – nauzea, zvracení, tlak v epigastriu, průjmy. Tyto potíže většinou způsobí vysazení terapie. Nebezpečnou komplikací léčby byla u prvně objevených zástupců laktátová acidóza, ale při používání metforminu je velmi vzácná. Ovšem osoby s onemocněním ledvin, kardiopulmonární insuficiencí a jinými stavy snižující zásobování těla kyslíkem, jsou i v případě metforminu náchylnější k laktátové predispozici, a proto jsou biguanidy u těchto osob přísně kontraindikovány. Po dlouhodobém užívání biguanidů se snižuje absorpce vitamínu B₁₂ a kyseliny listové a to může vést k rozvoji megaloblastové anémie.

- **Interakce**

Významnější reakce doposud nebyly zaznamenány. Při reakci s alkoholem může dojít u citlivějších pacientů k disulfiramové reakci. Při současném podávání thiazidových diuretik mohou snižovat jejich účinek.

- **Terapeutické užití**

U obézních pacientů jsou léčivy první volby. U neobézních se většinou dávají do kombinace s deriváty sulfonylmočoviny v případě nedostatečné kompenzace. Možná je taktéž jejich kombinace s insulinem.

- **Zástupci**

Phenformin byl prvním přípravkem, po čase byl stažen z trhu kvůli vysokému riziku laktátové acidózy.

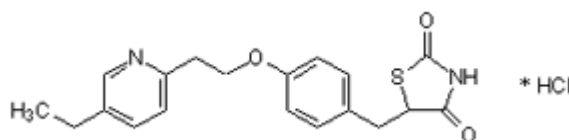
Buformin není v ČR registrován.

Metformin je v současné době nejvíce používaný a v ČR je registrován pod těmito obchodními názvy: Adimet®, Diaphage®, Glucomerck®, Glucophage®, Gluformin®, Glumetsan®, Langerin®, Metfirex®, Metfogamma®, Metformin®, Normaglyc®, Siofor®, Stadamet®.

4.2.5 Glitazony

Jedná se o skupinu nesulfonamidových perorálních antidiabetik s odlišnou chemickou strukturou – thiazolidin-2,4-dion, které byly do terapie zavedeny ve druhé polovině 90. let. Jejich hlavní účinek na snížení glykémie spočívá v ovlivnění rezistence tkání k insulinu, proto jsou glitazony také označovány jako senzitivátory insulinových receptorů.¹ Jako další vlastnosti bychom mohli uvést také ovlivňování lipidů, krevního tlaku, hmotnosti a dalších kardiovaskulárních a metabolických faktorů.

Obr. 12: Chemická struktura pioglitazonu (převzato ze zdroje www.mpa.se, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Tato skupina působí na jaderné receptory aktivované enzymovými proliferátory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). Dnes rozlišujeme PPAR receptory α , β , γ , které se liší distribucí v tkáních. Receptor PPAR- α , vyskytující se hlavně v hnědé tukové tkáni a játrech, méně v ledvinách, srdci a kosterním svalu, je ovlivňován hypolipidemiky ze skupiny fibrátů, které účinně snižují hypertriglyceridémii a zvyšují nízkou koncentraci HDL-cholesterolu. V oblasti PPAR- β prozatím nebyly žádné klinicky použitelné látky vyrobeny, ale předpokládá se, že by mohly mít antiobezitické, onkologické či proliferální účinky, jejich největší výskyt je zaznamenán ve střevě, ledvinách a srdci. Jako PPAR- γ senzitivátory jsou dnes používaná antidiabetika rosiglitazon a pioglitazon.¹⁹ U lidí byly identifikovány izoformy PPAR- γ 1 obsažené v mnoha tkáních, PPAR- γ 2 v tukové tkáni a PPAR- γ 3 vyskytující se pouze v makrofázích a tlustém střevě.²⁰

Receptor PPAR- γ patří mezi nukleární steroidní receptory, které regulují expresi určitého počtu genů kódujících enzymy zapojené v glukózovém a lipidovém metabolickém řetězci.

Jejich výsledkem je zvýšení citlivosti kosterního svalu na insulin, snižování glykémie a insulinémie a klinicky významné změny lipidového spektra.

V současnosti se vývoj ubírá směrem k tomu, aby látky ovlivňovaly současně oba dva typy PPAR receptorů, tzv. double senzitizerů, a mohly působit jako ideální léčiva pro metabolická onemocnění. V klinickém zkoušení jsou již látky TZD-18 a MK-767. U pioglitazonu byl také zjištěn mírný hypolipidemický účinek – pokles hladiny triglyceridů, volných mastných kyselin, snížení aterogenního indexu plazmy, zvětšení velikosti LDL částic (a tím vzniku maligních lipidových formací pro aterosklerotické změny cév) a zvýšení hladiny HDL cholesterolu, ovšem jeho aktivita je nižší než bychom potřebovali.¹⁹

- **Vlastnosti**

Tato skupina byla původně do terapie zavedena kvůli svým silným antioxidačním vlastnostem, díky působení α -tokoferolovému postrannímu řetězci v molekule thiazolidin-2,4-dionu, který působí jako zhášec volných kyslíkových radikálů až desetkrát silněji než vitamin E. Glitazony se rychle vstřebávají z trávicího traktu a jejich biologická dostupnost se zvyšuje s příjmem potravy. Po kompletním navázání na plazmatické bílkoviny jsou metabolizovány v játrech a v neaktivní podobě vylučovány močí.¹

Z důvodů ne zcela jasných se výraznější efekt glitazonů projevuje až za 6-8 týdnů a maxima dosahuje až po několika měsících nebo roce.

- **Nežádoucí účinky**

Všechny přípravky z této skupiny mohou vyvolávat mírnou retenci tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšenou hladinu triacylglycerolů a mírnou anémii, proto nejsou tato léčiva doporučována u pacientů s městnavým srdečním selháním. V kombinaci s insulinem mohou zvyšovat riziko hypoglykemií, ale jejich kombinace není kontraindikována.

V placebem kontrolovaných studiích byly dalšími z nežádoucích účinků bolest hlavy, hyperglykémie, myalgie, faryngitis, sinusitid a infekce horních cest dýchacích.¹⁹

Troglitazon měl poměrně vysokou hepatotoxicitu, a proto je v dnešní době nutná pravidelná jaterní kontrola i u ostatních preparátů.

- **Kontraindikace**

Výhodou této skupiny léčiv jsou nepříliš časté kontraindikace. Podle směrnice EMEA ze 14.12.2006 je pioglitazon kontraindikován při přecitlivělosti na některou složku přípravku, u pacientů se srdečním selháním, poruše jaterních funkcí nebo po proběhlé

diabetické ketoacidóze. Prozatím nebyl prozkoumaný vliv na těhotenství a kojení a taktéž na děti a mladistvé, a proto se těchto skupin užívání glitazonů nedoporučuje.

- **Interakce**

Thiazolidindiony mají malé riziko vzniku lékových interakcí. Nebyly zjištěny žádné interakce s warfarinem, dioxinem nebo metforminem.

Rovněž klinické použití pioglitazonu s atorvastatinem nebo antileukotrieny nevyvolalo žádné nežádoucí reakce. Pouze u rifampicinu bylo zaznamenáno významné snížení plazmatických koncentrací pioglitazonu.¹⁹

Bez problémů lze kombinovat glitazony s deriváty sulfonylmočoviny a metforminem.

- **Terapeutické užití**

V monoterapii se glitazony indikují u pacientů s nadváhou nedostatečně kompenzovaných dietou a fyzickou aktivitou, u kterých nelze využít metformin pro kontraindikace nebo intoleranci.

Dvojkombinace s metforminem se využívá u pacientů s nadváhou a s nedostatečnou kompenzací při použití maximální tolerované dávky metforminu. Při kombinaci s deriváty sulfonylurey se přidává u pacientů, kteří netolerují metformin nebo je kontraindikován a kompenzace diabetu je nedostatečná.

Lze využít i trojkombinaci s metforminem a deriváty sulfonylurey, zejména u pacientů s nadváhou a nedostatečnou kompenzací při léčbě dvojkombinací.

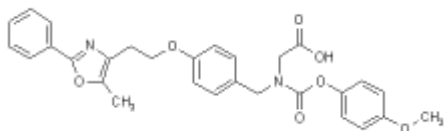
Tab. 3: Přehled léčivých látek typu thiazolidindionu

Látka	Obchodní název
Troglitazon	V ČR neregistrován
Rosiglitazon	Avandia®
Pioglitazon	Actos®, Glustin®

4.2.6 Glitazary

V poslední době často zkoumané nethiazolidindionové látky, řadící se mechanismem účinku k obdobným látkám jako jsou glitazony. Rozdíl je pouze v tom, že glitazary ovlivňují naráz oba dva typy receptoru PPAR α i γ , mají tedy současně vlastnosti fibrátů i glitazonů a díky tomu příznivě ovlivňují dyslipidemii i insulinovou rezistenci – hlavní metabolické odchylky nacházející se hlavně u diabetiků II. typu.

Obr. 13: Chemická struktura muraglitazaru (převzato ze zdroje upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bc/Muraglitazar.png, 2/2009)



- **Vlastnosti**

Glitazary snižují koncentrace triglyceridů o 30-60% a celkového cholesterolu o 15-20%. Naopak HDL-cholesterol zvyšují o 15-30%. Z toho je patrné, že nepříznivý vliv agonistů PPAR- γ na celkový cholesterol je vyvážen α -aktivitou glitazarů. Zlepšení insulinové rezistence odpovídá účinkům glitazonů.

Hlavním účinkem, který se od glitazarů očekává, je především zlepšení kardiovaskulární prognózy u diabetiků, ovšem klinické důkazy prozatím chybí.

- **Závěry z klinického testování**

U ragaglitazaru a farglitazaru bylo klinické testování zastaveno z důvodu významné toxicity. Ragaglitazar sice snižoval u pacientů s diabetem II. typu hladiny HbA_{1c}, triglyceridů, volných mastných kyselin a celkového cholesterolu a současně zvyšoval koncentraci HDL cholesterolu, ale bohužel také způsoboval zvýšenou incidenci nádorů močového měchýře.²²

Pouze tesaglitazar a muraglitazar se dostaly do třetí fáze klinických zkoušek. Muraglitazar, nejvíce zkoušený přípravek této skupiny, vedl ke zvýšení výskytu kardiovaskulárních příhod (kromě srdečního selhání). Taktéž byl pozorován trend zvýšení výskytu srdečního selhání a maligních tumorů. Ovšem jedná se o souhrnnou analýzu, takže toto riziko není jednoznačně prokázané, ale lze jen těžko uvěřit, že by v budoucnu byly prokázány příznivé kardiovaskulární účinky. V současné době nelze vyloučit, že tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny současnou stimulací receptorů PPAR- α a PPAR- γ .²¹

- **Zástupci**

Do fáze klinického zkoušení se zatím dostaly **muraglitazar, ragaglitazar, tesaglitazar a farglitazar**. Jednotlivé molekuly se odlišují afinitou vůči PPAR- α i γ receptorům.

- **Budoucnost**

V současné chvíli se začínají vyvíjet látky, které by ovlivňovaly všechny tři typy receptorů PPAR- $\alpha/\beta/\gamma$, ale budoucí stav vývoje v oblasti glitazarů je zahalen určitou

skepsí. Jejich zavedení do klinické praxe by bylo výhodné, ovšem díky pochybnostem o klinické účinnosti a bezpečnosti je nutné pokračovat v dalším testování, což je velice finančně náročné a mnohdy je právě kvůli výši investic vývoj glitazarů ukončen.

4.2.7 Inhibitory α -glukosidázy

Látky z této skupiny zpomalují a omezují vstřebávání sacharidů díky inhibici enzymů v tenkém střevě.

- **Mechanismus účinku**

Díky kompetitivní inhibici aktivity α -glukosidas v kartáčovém lemu epitelu tenkého střeva se brzdí hydrolytické štěpení oligosacharidů a disacharidů na monosacharidy. Důsledkem je zpomalení a omezení absorpce cukrů ze střeva a následné snížení postprandiální hyperglykémie a také postprandiálního vzestupu triacylglycerolů. Samotné vstřebávání monosacharidů narušeno není.

- **Vlastnosti**

Akarbosa působí pouze lokálně v lumen střeva, nevstřebává se. Vylučuje se stolicí v nezměněné formě. Je stále třeba mít na paměti, že štěpení sacharózy je akarbosou zablokováno, a proto v případě vzniku hypoglykémie jí nelze zabránit podáním kostky cukru a stav se musí zvládnout podáním glukózy.

- **Nežádoucí účinky**

Jsou do značné míry závislé na přísunu sacharidů v potravě. Nerozštěpené sacharidy vedou v tlustém střevě k tvorbě střevních plynů, proto se při nedodržování dietního režimu vyskytuje meteorismus, bolesti břicha a průjmy. Tyto nežádoucí účinky nutí pacienta ke kázni v konzumaci pokrmů a tím se řadí mezi tzv. edukační léčiva.

- **Zástupci**

Akarbosa

Nejčastěji používaná látka této skupiny je oligosacharid rostlinného původu, obsahující v molekule pseudomaltosu, která je nezbytná pro inhibici střevních α -glukosidas. V ČR je registrovaná pod obchodními názvy Akarboza Mylan® a Glucobay®.

Miglitol registrovaný pod názvem Diastabol®.

Voglibosa není v ČR registrovaná.

Obě látky mají podobný mechanismus účinku jako akarbosa. Odlišují se pouze v tom, že se u nich vyskytují v menší míře nežádoucí účinky.

- **Terapeutické užití**

Nejčastěji slouží jako doplňková léčba diabetu II. typu v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo jinými perorálními diabetiky. Možné je také použití u diabetiků I. typu léčených insulinem.

4.2.8. Agonisté inkretinových receptorů

Inkretinové hormony a peptidy uvolňované z gastrointestinálního traktu odpovídají na požití potravy a pomáhají dosažení glukózové homeostázy. Hlavními inkretinovými hormony jsou glucagon-like-peptid-1 (GLP-1) a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). GLP-1 je peptid odštěpený z proglukagonu a secernovaný střevními L-buňkami po požití sacharidů a tuků. Jeho účinek je zprostředkován receptorem GLP-1, který je exprimován na pankreatických ostrůvcích, v žaludku, plicích a nervové tkáni.²⁵

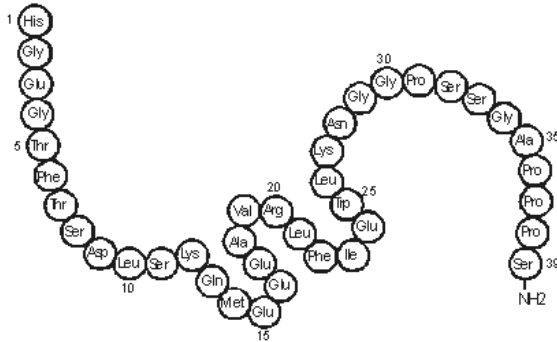
- **Biologické působení GLP-1**

Pankreas	- zvýšení glukózou stimulované insulinové sekrece - stimulace biosyntézy insulinu - stimulace insulinové genové transkripce pro glukokinasu a glukózové transportéry - inhibice sekrece glukagonu - stimulace sekrece somatostatinu - zvýšení odpovědi B-buněk na glukózu - indukce neogeneze a proliferace B-buněk
Gastrointestinální trakt	- zpomalení vyprazdňování žaludku - inhibice sekrece kyselin v žaludku
Kardiovaskulární systém	- zrychlení srdeční akce a zvýšení krevního tlaku
CNS	- potlačení příjmu jídla a tekutin - stimulace TSH, LH a sekrece kortikoidů
Svalová, tuková tkáň a játra	- zvýšení insulinem stimulovaného metabolismu glukózy v tukových buňkách - stimulace tvorby glykogenu ve svalové tkáni a v játrech ²⁷

Díky zjištění účinků, které GLP-1 ovlivňuje, se spustila vlna vývoje léků směřujících k tomuto peptidu. Použití nativního GLP-1 je u pacientů limitováno, protože ho nelze

užívat perorálně a navíc je velice rychle inaktivován enzymem dipeptidylpeptidázou IV. Proto došlo k výrobě molekul se změněnou strukturou, díky které mají delší biologický poločas nebo nepodléhají inaktivaci.

Obr. 14: Chemická struktura exenatidu (převzato ze zdroje www.mpa.se, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Látky strukturně podobné inkretinu se váží na receptor pro GLP-1 a stimulují sekreci insulinu v B-buňkách závislou na glukóze, zejména v časné fázi. Tím dojde i k normalizaci patologické hypersekrece glukagonu v A-buňkách.¹

- **Zástupci**

Exenatid

Klasický představitel této skupiny je polypeptidový hormon se sekvencí homologní k lidskému GLP-1 nepodléhající rychlé degradaci. Původně byl izolován ze slin ještěřky *Heloderma suspectum*, která přijímá potravu čtyřikrát ročně a v mezidobí je schopna zastavit sekreci insulinu; až nastane čas, inkretiny znovu obnoví insulinovou sekreci.²⁵ Zlepšuje glykemickou kontrolu několika mechanismy:²⁵

- a) zvyšuje glukózo-dependentní sekreci insulinu z pankreatických β -buněk
- b) restauruje časnou fázi insulinové sekrece
- c) inhibuje sekreci glukagonu z pankreatických α -buněk v případě hyperglykemie a to vede k redukci výdeje glukózy z jater
- d) zpomaluje vyprazdňování žaludku a zvyšuje pocit sytosti, při jeho používání dochází k výraznému a trvalému poklesu hmotnosti

Indikace a dávkování

Exenatid je indikován k léčbě diabetes mellitus II.typu v kombinaci s metforminem či sulfonylmočovinou nebo v trojkombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou u

pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykémie při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků.²⁶

Jedinou nevýhodou je prozatím nutnost injekční aplikace dvakrát denně do stehna, břišní oblasti nebo horní části paže. Není doporučován intramuskulární nebo intravenózní způsob aplikace. Pro snadnější dávkování se vyrábí ve formě dávkovacího pera.

Podává se 1 hodinu před ranním a večerním jídlem, rozhodně se nesmí podat po jídle. Léčba by měla být zahájena dávkou 5 µg podávaných dvakrát denně alespoň po dobu jednoho měsíce, aby se zlepšila snášenlivost. Potom může být dávka zvýšena na 10 µg dvakrát denně pro další zlepšení kontroly glykémie. Dávky vyšší než 10 µg dvakrát denně se nedoporučují. Doporučená dávka je fixní pro všechny pacienty a nezvyšuje se ani s velikostí jídla a fyzickou aktivitou.²⁶

Kontraindikace

Protože není náhradou insulinu a k jeho činnosti jsou nutné funkční B-buňky, nemůžeme ho podat pacientům s diabetem I. typu. Dále je kontraindikován u pacientů s terminálním postižením ledviny a s těžkými gastrointestinálními chorobami a při přecitlivělosti na exenatid nebo některou z pomocných látek.²⁵

Nežádoucí účinky

Riziko hypoglykémie se vyskytuje v kombinaci s metforminem nebo derivátem sulfonylmočoviny, samotný exenatid hypoglykémii nevyvolává. Možné jsou dále i bolest hlavy, závratě, pocit nervozity nebo astenie. Z gastrointestinálních problémů se nejvíce vyskytly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha, gastroezofageální reflex a abdominální distenze.²⁶

Lékové interakce

Účinek exenatidu může způsobit zpomalené vyprazdňování žaludku, které může vést k redukcii absorpce léků podávaných perorálně, zejména u antibiotik a kontraceptiv, kdy jejich účinek závisí na dosažené koncentraci. Tyto léky by tedy měly být podávány nejpozději 1 hodinu před aplikací.

Nebylo zjištěno, že by přípravek měl jakékoli klinicky významné účinky na farmakokinetiku metforminu nebo sulfonylmočoviny, a proto nejsou potřebná žádná časová omezení týkající se podání těchto přípravků ve vztahu k aplikaci injekce.²⁶

Od uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšení INR během současného užívání warfarinu a exenatidu. Během zahájení podávání přípravku a zvyšování dávky

by měla být u pacientů užívajících warfarin nebo kumarinové deriváty hodnota INR pečlivě monitorována.²⁶

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny žádné studie o tom, jak látka působí na těhotné a kojící ženy a u potkanů se objevila reprodukční toxicita, tak je v tomto období exenatid přísně kontraindikován.²⁶

V ČR je exenatid registrován pod obchodním názvem Byetta®.

Liraglutid

Molekulu liraglutidu představuje klasický humánní GLP-1 navázaný na mastnou kyselinu. Celá molekula je schopna se navázat na sérový albumin, blokovat tak štěpení pomocí dipeptidylpeptidázy IV, a tím si prodloužit absorpci z místa aplikace.

U pacientů s diabetem II. typu jedna denní dávka před spaním snižuje hodnoty noční glykémie a glykemické výkyvy v době jídla a také zvyšuje jídlem stimulovanou sekreci insulínu.

Ale bohužel má stejně jako exenatid časté vedlejší nežádoucí reakce, zejména nauzeu, zvracení, zácpu a průjem.

V současné době probíhá 3. fáze klinického hodnocení a podle prozatím dobrých výsledků se v blízké budoucnosti očekává jeho registrace na evropském trhu.

• Budoucnost

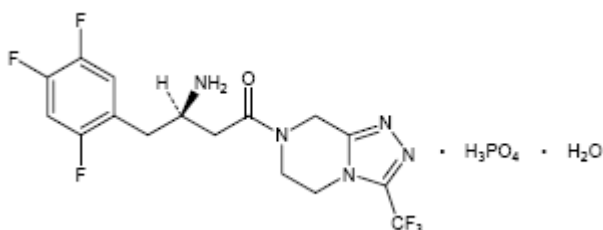
Do dneška již bylo vyrobeno několik dalších příbuzných perspektivních látek označených zatím pouze čísly, př. **CJC-1131**, který je syntetickým analogem GLP-1 s prodlouženým biologickým poločasem až na 10 dnů.

4.2.9 Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV

Potenciálně nová skupina antidiabetik, nazývaná gliptiny, která úzce souvisí s regulací glykémie pomocí inkretinových hormonů. V této chvíli jsou ve fázi klinického vývoje s prozatím velice kladnými výsledky.

Obr. 15 Chemická struktura sitagliptinu (převzato ze zdroje

images.rxlist.com/images/rxlist/januvia1.gif, 2/2009)



- **Mechanismus účinku**

Jak již bylo uvedeno dříve, tak dipeptidylpeptidáza IV (DPP-IV) je enzym odpovědný za degradaci dvou endogenních hormonů: GLP-1 a GIP.³¹ Prostřednictvím inhibice enzymu napomáhají gliptiny k zesílení a prodloužení účinku obou endogenních peptidů.

Je zajímavé, že určitý malý účinek blokády dipeptidylpeptidázy-IV je prokazatelný např. i u atorvastatinu, metforminu a mnoha dalších molekul.²⁸

- **Vlastnosti**

Při dlouhodobém podávání inhibitorů DPP-IV dochází u pacientů s DM II. typu k poklesu hladin glukagonu a ke zvýšení koncentrací endogenních GLP-1 a GIP. Díky zvýšení funkčnosti endogenních GLP-1 a GIP jsou schopny snížit postprandiální glykémii, zvýšit masu B-buněk podpořením jejich proliferace a neogeneze a urychlit pocit sytosti, čímž se zmenší příjem potravy a sníží se hmotnost.²⁵

Blokáda dipeptidylpeptidázy-4 je dlouhodobá, což umožňuje podávání léků jednou denně, ale není zcela závislá na dávce. Hladina GLP-1 při zvyšování dávky dále nestoupá, a GLP-1 je pak pravděpodobně odbouráván jinými mechanismy.²⁸ Dostatečně se vstřebávají z trávicího traktu, a proto je u nich možnost perorálního podávání.

- **Nežádoucí účinky**

Většina nežádoucích účinků u vildagliptinu byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušování léčby. Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy), vzácné případy angioedému.²⁹ Z poruch CNS lze jmenovat třes, bolest hlavy, závratě, únavu a astenie. Z gastrointestinálních problémů se vyskytovala zejména nevolnost nebo zácpa.

- **Kontraindikace**

Gliptiny se neřadí mezi léčiva s rozsáhlým výčtem kontraindikací, vildagliptin by neměl být užíván u pacientů s přecitlivělostí na některou ze složek přípravku, se zhoršenou funkcí jater. Opatrní by měli být pacienti s poruchou ledvin a srdečním selháním, protože s podáváním gliptinu nejsou ještě dostatečné klinické zkušenosti.³⁰ U těhotných a kojících není přípravek doporučován vzhledem k neprovedení studií.

Výhodou této nové skupiny léků je, že prakticky nevyvolávají epizody hypoglykémie, vykazují nízký potenciál pro lékové interakce, mají jednoduchou formu podání a dávkování, lze je kombinovat s mnoha dalšími léky a mohou být podávány až do vysokého věku.²⁸ Teoretickým problémem inhibice DPP-IV je široké pole účinnosti. Je prokázáno, že metabolizuje i celou řadu jiných regulačních peptidů.²⁵

Gliptiny jsou bezpečná a účinná antidiabetika. Jejich místo v terapeutickém schématu diabetu II. typu se v současné době hledá. Zatím jsou podávány ve druhé volbě v kombinacích s metforminem, deriváty sulfonylurey a thiazolidindiony, v brzké budoucnosti nelze vyloučit i časné podání v monoterapii.

V současnosti jsou na trh zavedeny dvě látky a to **vildagliptin**, registrovaný pod obchodním názvem Galvus®, Jalra® a Xiliarx® a **sitagliptin** s obchodními názvy Januvia®, Tesavel® a Xelevia®. Brzy budou pravděpodobně registrovány **alogliptin**, **saxagliptin** a **denagliptin**, které mají být na trh uvedeny v nejbližších letech. Mnoho dalších zkoumaných látek působících na principu blokády dipeptidylpeptidázy-IV je dnes označeno pouze čísly.

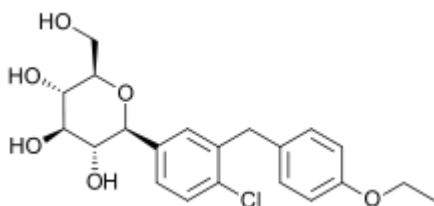
4.2.10 Inhibitory SGLT2

Sodium dependent glukose transport proteins (SGLT) hrají klíčovou roli v glukózové homeostáze v lidském organismu. Nacházejí se jednak ve střevu (SGLT1) a jednak v ledvinách (SGLT1, SGLT2) v pars convoluta v proximálním tubulu nefronu.³⁷

Glukóza je samovolně filtrována v glomerulu a následně zpětně absorbována v proximálním tubulu, kde se nachází dva sodíko-glukózové kotransportéry SGLT1 a SGLT2. Za reabsorpci 90 % glukózy zodpovídá SGLT2, za 10 % SGLT1. Koncentrační gradient pohánějící výměnu vzniká díky sodno-draselné pumpě.³⁸

Neselektivní inhibitory SGLT2 a jejich účinky jsou známy již po mnoho let, klasickým zástupcem je **phlorizin**. Na zvířecích modelech se ale při klinických studiích se zjistilo, že je jako léčivo nevhodné.³⁸

Obr. 16: Chemická struktura dapagliflozinu (převzato ze zdroje upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Dapagliflozin.svg/500px-Dapagliflozin.svg.png, 2/2009)



Firmy BMS a AstraZeneca společně vyvinuly první látku, **dapagliflozin**, který je selektivní inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéru-2 (SGLT2) v proximálních tubulech ledvin, čímž výrazně omezuje intenzitu zpětného vstřebávání glukózy z primární moči.³⁶ V současné chvíli se u dapagliflozinu a **sergliflozinu** firmy GSK již zahajují studie ve 3. fázi klinického hodnocení u diabetiků II. typu při nedostatečném účinku metforminu nebo dietních opatření. Dvě studie na zdravých dobrovolnících prokázaly jeho bezpečnost a dobrou toleranci. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčiv byly vyrážka, hypoglykemie a vulvovaginální infekce.³⁷

Remogliflozin etabonate je novinkou ze skupiny SGLT2 inhibitorů. Data ze studií prováděných na potkanech ukazují krátkodobou normalizaci glukózy v krvi během orálního glukózového testu s největšími dávkami glukózy. Teď bude zajímavé sledovat, zda toto léčivo bude splňovat stejné výsledky i v klinických studiích.³⁸

ISIS 388626 reprezentuje úplně nový výzkum inhibice SGLT2. Mechanismus účinku spočívá ve specifické inhibici produkce SGLT2 v ledvinové tkáni, díky změně v genové expresi pro SGLT2. Tato genová modifikace nemá však žádný dopad na spřízněné genové produkty - SGLT1. Má délku 12 nukleotidů, což zjednodušuje výrobní potenciál a snižuje náklady.³⁸ Mezi její funkce patří zvyšování glukózové sekrece močí a snižování hladiny krevní glukózy i HbA_{1c} bez nebezpečného snížení krevního cukru - hypoglykemie. Tato molekula vykazuje v preklinickém hodnocení neobvykle vysokou účinnost, proto doufáme, že se osvědčí i v klinických studiích a brzy se stane novou látkou k léčbě diabetu.

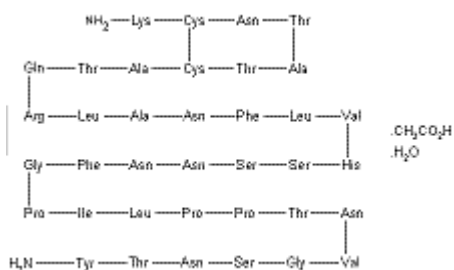
4.2.11 Amylinomimetika

Amylin je neurohormon, amyloidový polypeptid tvořený 37 aminokyselinami, který v organismu působí vazbou na své receptory. Je syntetizován a secernován společně s insulinem v pankreatických ostrůvcích. Jako důležitý komplementární faktor insulinu s ním spolupracuje při kontrole příjmu potravy. Snižuje postprandiální glykémii tím, že omezuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku s následným zpomalením absorpce glukózy ze střeva. Taktéž ovlivňuje centrum sytosti v mozku a díky tomu snižuje chuť k jídlu a příjem potravy.³⁶

Amylin má rychlý nástup účinku a krátké trvání. Přímě aktivuje neurony v area postrema, ovlivňuje laterální hypotalamickou oblast a je často označován jako krátce působící peptid "nasycení".³⁹ Jeho stabilně udržovaná bazální hladina znamená dlouhodobou kontrolu příjmu potravy a kontrolu hmotnosti. Bohužel lidský amylin má vlastnosti, díky kterým nemůže být

používán v léčbě, např. tvoří amyloidová vlákna, která jsou nerozpustitelná. Proto se vědci začali zabývat vývojem jeho analog. Klinické zkušenosti s touto skupinou se datují již od roku 1995.

Obr. 17: Chemická struktura amylinu (převzato ze zdroje journals.prous.com/journals/dof/20073209/html/df320766/images/tab01.gif, 2/2009)



Pramlintid je syntetický analog, který vznikl výměnou molekul aminokyselin. Je stabilní, solubilní a vykazuje účinky totožné s lidským amylinem. Vhodnost podávání je ověřena nejen u pacientů s diabetem I. typu, ale především i diabetiků II. typu. V USA je schválen FDA k subkutánní injekční aplikaci společně s bolusovým insulinem k jídlu. Nelze je podávat dětem a nelze je smíchat do jedné injekce. V klinických studiích provedených u pacientů s diabetem II. typu snížil postprandiální glykémii v 60. minutě po jídle o 4,8 mmol/l a ve 120. minutě po jídle o 3,4 mmol/l. Kromě toho byl také zaznamenán pokles BMI u osob s BMI nad 40.³⁹

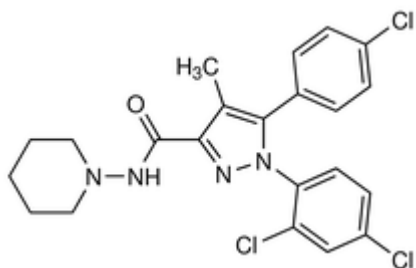
Nejčastějším nežádoucím účinkem je nevolnost, která tak limituje jeho širší klinické využití, dále jsou to zvracení, bolest hlavy a břicha.

V České republice není prozatím k dispozici.

4.2.12 Selektivní blokátory endokanabinoidních receptorů

V současnosti je horkou novinkou také objevení úlohy psychoaktivního endokanabinoidního systému v regulaci energetické homeostázy, příjmu potravy, lipidového a sacharidového metabolismu.

Obr. 18: Chemická struktura rimonabantu (převzato ze zdroje www.medicinescomplete.com, 2/2009)



Lidské tělo tvoří tzv. endokanabinoidy, lipidové působky blízké kyselině arachidonové, z nichž jsou nejlépe známy **anandamid a noladin**, které se vážou na endokanabinoidní receptory a vyvolávají podobné účinky jako kanabinoidy. Kanabinoidní receptory patří do skupiny G-proteinových receptorů, přičemž zatím jsou známy dva podtypy – CB₁ a CB₂. Receptory CB₁ se nacházejí zejména v CNS, tukové tkáni, gastrointestinálním traktu, játrech a ve svalech, zatímco CB₂ jsou přítomny na imunokompetentních buňkách.⁴²

Podle experimentálních údajů je nadměrná stimulace endokanabinoidního systému spojena s vyšším příjmem potravy a ukládáním tuku. To poté může vést ke zvýšeným hladinám kanabinoidních neurotransmiterů v CNS i periferně s důsledkem přerušení zpětné vazby v udržení energetické homeostázy, jež je charakterizováno hyperfagií, nadměrným ukládáním tuku a poruchou glukózového a lipidového metabolismu.⁴² Z uvedeného vyplývá, že blokáda receptorů CB₁ vede ke korekci zvýšené aktivity endokanabinoidního systému a zmírnění metabolických následků.

Látky působící jako inhibitory ovlivňují především receptory CB₁. Ovlivněním hypotalamu se sníží příjem potravy, který vede ke snížení hmotnosti a intraabdominální obezity, obdobného účinku se dosahuje i v ovlivnění gastrointestinálního traktu. V tukové tkáni se účinkem inhibitorů sníží lipogeneze, která následně ovlivní dyslipidemii a insulinovou rezistenci.

Jako jedna z prvních látek byl do klinického zkoušení zapojen selektivní blokátor kanabinoidních receptorů CB₁, **rimonabant** (Acomplia, Sanofi-Synthelabo). Tato molekula představuje nový přístup k ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů spojených s metabolickým syndromem. Je cílen jednak na klasické kardiometabolické rizikové faktory, jakými jsou abdominální obezita, aterogenní dyslipidemie, inzulinová rezistence, nikotinismus a glukózová intolerance, a jednak na zánětlivé parametry, např. C-reaktivní protein.⁴²

Přípravek se podle výrobce indikuje v kombinaci s dietou a cvičením k léčbě dospělých obezních pacientů s BMI 30 kg/m² a vyšší, nebo pacientů, kteří trpí nadváhou (BMI 27 kg/m² a vyšší) a zároveň jsou vystaveni dalšímu rizikovému faktoru, jako je například diabetes II. typu nebo dyslipidémie. Jednou denně, ráno před snídaní, se užívá jedna tableta přípravku. Zároveň s léčbou by měli pacienti dodržovat dietu se sníženým příjmem kalorií a měli by také zvýšit svou tělesnou aktivitu.⁴³

Výsledky studie RIO-Diabetes byly velice příznivé, poukazují na velký potenciál léčby rimonabatem v ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem daným abdominální obezitou, včetně nemocných s metabolickým syndromem nebo s diabetem II. typu, u kterých došlo ke statisticky významnému snížení HbA_{1c}.

Přípravek by neměly užívat osoby s možnou přecitlivělostí na rimonabant nebo jinou složku přípravku, kojící ženy, pacienti trpící závažnou depresí nebo pacienti, kteří jsou léčeni antidepresivy, neboť jeho účinky mohou zvyšovat riziko deprese. Opatrnosti je také třeba při podávání přípravku v kombinaci s jinými léky, např. ketokonazolem nebo intrakonazolem, ritonavirem, telitromycinem nebo klaritromycinem.⁴³

Od 16.1.2009 není přípravek Acomplia® s účinnou látkou rimonabant již v ČR registrován z důvodu nedostatečných klinických výsledků.

4.2.13 Antagonisté glukagonového receptoru

Tyto látky jsou perspektivní skupinou vedoucí ke kontrole glykémie a ke snížení jaterní produkce glukózy. Některé z těchto látek jsou již v klinickém zkoušení.

Prvním zástupcem je bisantrochinonový derivát **scyrin** izolovaný z houby *Talaromyces wortmanni*.¹

5. NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DM

5.1 Transplantace slinivky břišní

Transplantace pankreatu nahrazuje chybějící produkci insulinu a zajišťuje tak léčbu diabetu. V ČR se provádí už od roku 1983 a může ji podstoupit pouze pacient s diabetem I. typu, který těžko zvládá kompenzaci nemoci. Vzhledem ke kumulaci rizikových faktorů je transplantace prováděna pouze pacientům mladším šedesáti let.

K léčbě diabetu se může provést několik druhů transplantací: transplantace ledviny, kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, transplantace samotného pankreatu nebo transplantace Langerhansových ostrůvků.

Nejčastěji bývá transplantován pankreas současně s ledvinou u nemocných se selháním ledviny. Méně často je prováděna izolovaná transplantace pankreatu.

Jediným centrem v ČR, kde se transplantace slinivky břišní diabetikům provádí, je pražský IKEM. Kombinovanou transplantaci ledviny a slinivky břišní podstoupilo v roce 2007 22 lidí, samotnou slinivku dostalo 5 lidí. Transplantaci Langerhansových ostrůvků podstoupilo v IKEM 14 nemocných. Za posledních 25 let transplantaci podstoupilo přesně 309 pacientů. V přepočtu na počet obyvatel se jedná o 2,1 člověka, což řadí Českou republiku v kombinované transplantaci ledvin a slinivky na 3. místo v Evropě.

5.1.1 Transplantace samotného pankreatu

Tento způsob připadá v úvahu u pacientů, kteří dříve podstoupili úspěšnou transplantaci ledviny, nebo u nemocných, kteří nemají ještě rozvinutou nedostatečnost ledvin. V prvním případě pacienti pokračují v dosavadní imunosupresivní léčbě, která se pouze na jeden měsíc zintenzivní. V druhém případě ovšem transplantační léčba znamená, že pacient nejen podstoupí operační výkon, ale bude u něho zahájena dlouhodobá terapie, která má zabránit odhojení transplantovaného orgánu.³²

Samotná operace a následná imunosupresivní léčba představují pro pacienta vždy určité riziko. To je hlavní důvod, proč se léčba diabetu pomocí transplantace pankreatu u nás i ve světě provádí jen ojediněle. Pokaždé se musí individuálně zvážit, zda přínos normalizace glykémie převáží nad možnými riziky transplantační léčby. Transplantace samotného pankreatu u nemocných bez nedostatečnosti ledvin se provádí zatím jen výjimečně, a to zejména u nemocných, kterým jejich každodenní zvládání problémů spojených s vyrovnáním

diabetu těžce narušuje život a je příčinou opakovaných pobytů v nemocnici pro hypoglykémii či hyperglykémii.

- **Operační postup**

Pankreas získaný od mrtvého dárce se po promytí připojí nejčastěji na pánevní tepnu a žílu příjemce a uloží se do pravé kyčelní jámy. Trávicí enzymy, které se ve žláze produkují, bývají odváděny do střeva nebo močového měchýře příjemce.³²

5.1.2 Transplantace Langerhansových ostrůvků

Představuje nový výzkumný přístup. Pro léčbu diabetu jsou z celého pankreatu důležité jen Langerhansovy ostrůvky, které obsahují B-buňky produkující insulin. Jsou však roztroušeny v ostatní tkáni pankreatu a oddělit je není jednoduché, zvláště kvůli tomu, že mají svoje vlastní cévní a nervové zásobení, a pokud se oddělí od ostatní tkáně pankreatu, toto zásobení se poruší.

- **Operační postup**

Po odběru pankreatu z těla zemřelého dárce se do pankreatického vývodu vstříkne enzym kolagenáza, která naruší vazivové součásti orgánu a vede k jeho rozvolnění. Díky tomu, že je kolagenáza vstříknuta do vývodu, kudy jsou odváděny trávicí šťávy, působí zejména na část zažívací, zatímco ostrůvky se pouze uvolní od okolní tkáně a neměly by se působením kolagenázy rozpadnout.³² To se však do současné chvíle nepodařilo zrealizovat, pokaždé se rozpadla alespoň nějaká část buněk, takže jich celkově získáme menší počet, než je ve zdravém pankreatu. Proto jsou k jedné transplantaci někdy zapotřebí dvě až tři slinivky.

Rozvolněná tkáň pankreatu po působení kolagenázy tedy obsahuje rozpadlou „trávicí“ část pankreatu a v ní se nacházejí volně ostrůvky. Ty je třeba v dalším procesu čištění oddělit tak, aby obsahovaly co nejméně příměsí. Používá se k tomu tzv. buněčný separátor, jehož funkce je založena na skutečnosti, že ostrůvková tkáň je lehčí než zbývající části rozvolněného pankreatu. Ostrůvky jsou potom opakovaně promývány a nakonec se uloží ve speciálních baňkách do tkáňové kultury.³²

Samotná transplantace Langerhansových ostrůvků se odehrává vpichem jehly do hlavní žíly, vedoucí do jater. Vpich je veden přes břišní stěnu a není tedy potřeba chirurgické operace.

5.1.2 Posttransplantační léčba

Po transplantaci Langerhansových ostrůvků i pankreatu je pacient několik dní hospitalizován a po propuštění z nemocnice dochází na ambulantní kontroly. Po obou zákrocích je nutno

trvale užívat imunosupresivní léky, které brání odhojení transplantované tkáně. Tyto léky mají nezanedbatelné vedlejší účinky a to je také jeden z důvodů, proč jsou tyto metody voleny jen ve výjimečných případech. Druhým důvodem, proč se transplantace pankreatu či ostrůvků provádějí omezeně, je pochopitelně také nedostatek vhodných dárců orgánů, tedy osob s mozkovou smrtí, u nichž je možné odběr provést. Jiný zdroj orgánů nebo tkání zatím nepřipadá v úvahu.

5.1.3 Komplikace transplantace

Chirurgické komplikace po transplantaci pankreatu jsou stále jednou ze závažných příčin ztráty funkce štěpu. Dokonalá znalost problematiky a pečlivá pooperační péče mohou významně snížit riziko výskytu časných komplikací.

Nejzávažnější komplikací z hlediska přežívání transplantovaného pankreatu je trombóza cév štěpu. Žilní uzávěr se obecně vyskytuje častěji než tepenný. Na poruše mikrocirkulace se může podílet rejekční otok žlázy, hypotenze, porucha koagulace a některé imunosupresivní léky.³³ K prevenci trombózy jsou volena ve většině případů po operaci antikoagulantia a dlouhodobě antiagregancia.

Další poměrně častou pooperační komplikací je krvácení. Jeho zdrojem bývá cévní anastomóza nebo drobná nepodvázaná céva pankreatického štěpu. Řešením je nalezení zdroje krvácení a odstranění hematomu.³³

Pankreatitida štěpu se objevuje velmi vzácně.

Jako ostatní komplikace můžeme jmenovat hematologické komplikace (anémie, erytrocytóza), urologické komplikace (hematurie, infekce močového měchýře, duodenální únik, reflexní pankreatitida), metabolickou acidózu, gastrointestinální komplikace (gingivální hyperplazie, ústní ulcerace, průjem), infekční komplikace (způsobené např. Cytomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Clostridium difficile*, BK-virus).³³

5.2 Kmenové buňky a diabetes

Jedna z nadějí léčby diabetu leží v tkáňovém inženýrství, které řeší hlavně přípravu tkáně z definovaných buněčných linií, jež by bylo možno produkovat in vitro.

Kmenová buňka je nezralá buňka, ze které vzniká celá řada dospělých buněk. První kmenová buňka vzniká po splynutí vajíčka se spermií a rychle se začíná dělit. Ze zárodečných (embryonálních) buněk postupně vzniknou všechny buňky organismu. Zárodečná buňka je tzv. totipotentní, tedy musí z ní vzniknout všechny buňky v těle. S vývojem embrya se jeho určité části specializují a buňky dávají vznik už jen některým orgánům.

Kmenové buňky jsou však přítomny i v dospělém organismu, například v kostní dřeni, ale opět musí dojít k jejich diferenciaci, aby vznikly specializované buňky, např. buňky krevní řady, srdeční, svalové nebo mozkové.

Jako možný zdroj buněk pro léčbu DM se v dnešní době testují embryonální kmenové buňky, dospělé kmenové buňky pankreatu, hematopoetické kmenové buňky a buňky jiných tkání, které jsou schopny transdiferenciace. Ve světě se testy provádí v celé řadě laboratoří, v ČR se kmenovými buňkami zabývají laboratoře v IKEM.⁴⁰

V roce 2007 se podařilo v samotných ostrůvcích a tkáni pankreatických vývodů identifikovat buňky, které jsou schopny po příslušné modifikaci v tkáňové kultuře produkovat insulin do určité míry v závislosti na okolní koncentraci glukózy. Po stimulaci růstovými a diferenciacními faktory je možno vytvořit kromě jednotlivých buněk produkujících insulin také buněčné shluky připomínající ostrůvky. Schopnost produkce insulinu u buněk i shluků je však ve srovnání s nativními B-buňkami malá a po transplantaci se často ztrácí. Také kvalita ani množství nejsou dostatečné. A navíc existuje možnost jejich maligní přeměny, která je nejčastěji zaznamenána u embryonálních buněk kvůli jejich vysokému potenciálu k diferenciaci a množení. Toto se ale nepozoruje u dospělých kmenových buněk, ani buněk získaných z pupečnickové krve.

Z exokrinní tkáně pankreatu je možno také získat buněčné linie, které nesou některé znaky dospělých kmenových buněk pankreatu. V následných studiích bude testována schopnost těchto uměle vytvořených ostrůvků léčit experimentální diabetes.⁴⁰

Působením růstových faktorů je také možno dosáhnout určité míry transdiferenciace jaterních buněčných linií, které jsou schopny produkovat insulin.⁴⁰ Pro experimenty in vitro a in vivo na hlodavcích byly získány i komplexně modifikované linie s umělým genetickým konstruktem produkce insulinu.⁴¹

Žádný z těchto uvedených postupů však nebyl zatím testován u člověka a nelze v nejbližších několika letech očekávat jejich klinické uplatnění.

5.3 Fytoterapie

I přes nesporné úspěchy na poli farmakologie a tvorby nových molekul perorálních antidiabetik si rostlinné drogy stále udržují stabilní místo v pomocné terapii diabetu II. typu. V rámci léčby cukrovky sice neexistují žádné komplexní systémy na rostlinné bázi, které by toto onemocnění výrazně ovlivnily, ale lze sledovat 3 základní přístupy k léčbě zabývající se snížením glykémie, náhradou cukru vhodnými přírodními necukernými sladidly a hledáním

rostlinných dietních doplňků, např. druhů rostlin, jejichž podzemní orgány obsahují místo škrobu inulin.

a) Snížení glykémie

Rostlin, které se podílejí na snižování glykémie, je celá řada. Využívány jsou zejména v čajových směsích nebo taktéž jako monodrogy. Většinou jsou první věcí, kterou si pacient zakoupí, protože nejsou cenově náročné a tradičně je jejich účinek znám již po velmi dlouhou dobu. V komerčně produkováných směsích se mohou vyskytovat některé z těchto drog: *Phaseoli fructus sine semine* (plod fazole bez semen), *Myrtilli herba* (borůvková nať), *Galegae herba* (nať jestřabiny), *Polygoni avicularii herba* (nať truskavce). Všechny tyto drogy obsahují glukokininy, deriváty guaninu, vykazují insulinomimetické a antioxidační působení. Samozřejmě je jasné, že samotný čaj u již rozvinutého diabetu sám o sobě glykémii nesníží, ale je doporučován i samotnými lékaři jako doplněk k léčbě. Z dalších rostlin podílejících se na snižování glykémie je dobré jmenovat nať kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*), oddenek puškvorce obecného (*Acorus calamus*), nebo nepřiliš známý macerát z jmelí bílého (*Viscum album*). Podávání nálevu z listů vavřínu ušlechtilého (*Laurus nobilis*), díky aktivaci tvorbu glykogenu v játrech a podpory slinivkových funkcí, je taktéž spojeno s úspěchy při kompenzaci diabetu. Jedinou nevýhodou čajových směsí a bylin je kontraindikace u některých onemocnění, jako je srdeční nedostatečnost, závažná hypertenze, těžší porucha funkce ledvin, těhotenství a kojení nebo přecitlivělost na některou ze složek. Prodávané čajové směsi u nás: Diabetická čajová směs (Megabyt), Diabetan (Leros), Diabetická čajová směs (Apotheke), DiabeCare (Dr. Müller Pharma), Stop Cukr (Dr. Popov), Čaj pro diabetiky (Natur).

Zvláštní postavení v terapii diabetu zaujímají plody aronie černé, tzv. „černého jeřábu“ (*Aronia melanocarpa*). Tato droga obsahuje velké množství flavonoidů, karotenoidů, antokyanů a vitamínu C. Šťáva z plodů se doporučuje jako preventivní i kurativní prostředek při narušeném prokrvení sítnic. Ovšem kontraindikována je u pacientů s vředovou chorobou žaludku a dvanáctníku.³⁴

V poslední době se také hodně mluví o antidiabetickém působení skořicové kůry, kde je hlavním nositelem účinku methylhydroxychalkonový polymer. Její účinky (snížení glykémie, zvýšení syntézy glykogenu, aktivace insulinreceptorové kinázy, antioxidační účinek) byly potvrzeny klinickými studiemi. Ovšem musíme zvážit, kolik

skořicového extraktu je v přípravku obsaženo, abychom mohli říci, že je užívání potravních doplňků pro pacienty s diabetem úspěšné.

b) Necukerná sladidla

Přírodní necukerná sladidla jsou známá už z dávné minulosti, protože sladká chuť byla vždy v popředí zájmu. V posledních letech se vyhledávají rostliny neobvyklých chutí, snahou je najít sladké látky necukerného charakteru, které by se mohly uplatnit při výrobě dietních potravin. Kořen lékořice lysé (*Glycyrrhiza glabra*) se řadí mezi základní přírodní sladidla. Obsahuje saponin **glycyrrhizin**, který je příčinou sladké chuti, ale má také spoustu nežádoucích účinků, jako je například ovlivňování účinku steroidních hormonů, proto se v dnešní době již nepoužívá a v některých státech jsou dokonce zavedeny limity obsahu této drogy v potravinářském produktu. List stevie sladké (*Stevia rebaudiana*) neboli sladké trávy je znám po staletí zejména v Japonsku a Americe, u nás se využívání této drogy teprve začíná rozmáhat. Stevie obsahuje glykosidy **steviosidy**, které jsou sladší 200-300 krát než cukr, jsou dobře rozpustné ve vodě a odolávají i vysokým teplotám, takže jí lze sladit jak studené nápoje, tak i teplé pokrmy. Dalším novým přírodním sladidlem je **erytritol**, který se vyskytuje v řadě druhů ovoce a zeleniny. Na trh je dodáván již jako produkt fermentace škrobu. Je velmi stabilní vůči teplotě a kyselinám, nemá žádné laxativní nebo dráždivé gastrointestinální účinky, má velmi nízkou energetickou hodnotu a je nekalorické, a proto je vhodné pro diabetiky i další lidi, kteří chtějí hubnout. Další rostliny a látky v nich obsažené, které by mohly v budoucnu sloužit jako přírodní sladidla, se v současnosti různým způsobem zkoušejí, aby byly včas odhaleny jejich nežádoucí účinky.

c) Rostlinné dietní doplňky s obsahem inulinu

K rostlinám obsahujícím inulin řadíme smetanku lékařskou (*Taraxacum officinale*), čekanku obecnou (*Cichorium intybus*), oman pravý (*Inula helenium*) a několik druhů lopuchů (*Arctium lappa*).

Inulin je fruktosanový polysacharid, který je štěpený až bakteriemi tlustého střeva. Získává stále větší význam jako doplněk stravy při redukčních režimech u obézních diabetiků, k úpravě střevní mikroflóry a jako mírné laxans.

Smetanka lékařská (*Taraxacum officinale*), z níž se používá kořen, list, stvol i květ, obsahuje kromě inulinu unikátní hořčiny, pentacyklické triterpeny, steroly a flavonoidy (nať a květ).

Tyto látky umožňují její použití v léčbě nechutenství, hypercholesterolemie, podpoře vylučování žluči a jako diuretikum.³⁴

V lékárnách je inulin dostupný pod obchodními názvy Lycium+inulin, Pangamin bifid s inulinem, Vita Harmony Vlákna-Inulin, MedPharma L-carnitin+Inulin+Chrom a další.³⁴

5.4 Vitamíny a minerály

Dalšími produkty, které diabetik zakupuje jako doplněk k léčbě, jsou vitamíny a minerály. Riziko nedostatku vitamínů a minerálů přichází v úvahu zejména u špatně kompenzovaných diabetiků, u osob ve špatném výživovém stavu, u starších osob a u diabetu vyvolaném stresem. Většinou se uvažuje o nedostatku chromu, zinku, hořčíku, vitamínu E, vitamínů B a železa.

5.4.1 Chrom

Přípravky s obsahem chromu patří mezi nejžádanější, nejužívanější a nepropagovanější OTC přípravky pro podpůrnou léčbu diabetu. Je prokázáno, že chrom je součástí tzv. glukózového tolerančního faktoru, proto se uvažuje, že u osob s deficitem chromu a porušenou glukózovou tolerancí by se jeho suplementace měla projevit lepší citlivostí k insulinu. Účinek chromu u pacientů, kteří nevykazují vážný nedostatek chromu, je stále nejasný, protože ve studiích, které měly ověřit zlepšení cukrovky po přidání chromu, k žádným výrazným změnám nedošlo. Pouze u glykémie na lačno bylo zaznamenáno určité snížení.³⁵ Přesto výrobci účinky chromu v prevenci a léčbě insulinové rezistence intenzivně propagují a veřejnost jejich snahy akceptuje. Přípravků s chromem najdeme na našem trhu celou řadu, například: DiaStabil (Militech), Bioaktivní Chrom Dia, Bioaktivní Chrom 30μg, Bioaktivní Chrom Forte (PharmaNord), Chrom pikolinát 30μg, Chrom Forte 100μg (Walmart), Chrom pikolinát 200μg (MedPharma), Chrom combi (Naturvita).

5.4.2 Zinek

Zinek je považován za důležitý minerál potřebný pro syntézu a účinek insulinu. Pouze jedna studie sledující preventivní suplementaci zinku na insulinovou rezistenci splnila svoje očekávání, a to u obézních žen. Jinak zatím nebyly zjištěny důvody pro jeho preventivní podávání u diabetiků II. typu. Několik studií ale potvrdilo alespoň zlepšení lipidového profilu.³⁵ Taktéž je známo, že přidání zinku může u diabetiků zlepšit špatné hojení ran.

5.4.3 Kyselina lipoová

Tato látka je důležitá především v dekarboxylačním systému pyruvátu a dalších ketokyselin. Má prokázány antioxidační vlastnosti a v perorální nebo injekční formě je schválena pro

léčbu diabetické neuropatie. V provedených studiích se po jejím podávání zlepšilo neuropatické poškození dolních končetin až o 16%. V menších klinických studiích bylo zjištěno snížení insulinové rezistence, rychlejší ukládání glukózy a snížení glykémie, ovšem údaje z větších klinických studií prozatím chybějí.³⁵

5.4.4. Rybí olej/omega-3 nenasycené mastné kyseliny

Je prokázáno, že omega-3 mastné kyseliny při perorálním podání prokazatelně upravují lipidový profil a snižují tak kardiovaskulární riziko, které je u pacientů zvýšené.³⁵

5.4.5. Hořčík a draslík

Snížená hladina hořčíku a draslíku v krvi přispívá k rozvoji insulinové rezistence a zvětšení změn na sítnici oka. Hořčík zlepšuje citlivost tkání na insulin, a proto je dobré ho doplnit, ale pozor bychom měli dávat na předávkování hořčíkem, zvláště u současného onemocnění ledvin.

5.4.6 Vitamin E

Vitamin E by měl snižovat riziko diabetiků k ateroskleróze, avšak jeho příjem prozatím není podpořen studiemi, a proto jeho preventivní doplňování je diskutabilní.

5.4.7 Vitaminy skupiny B

Zejména vitaminy B1, B6 a B12 jsou lékaři doporučovány u pacientů s komplikacemi, zvláště při diabetické neuropatii a nefropatii. U pacientů trpících retinopatií je vhodné doplnit rutin, který se spolu s vitamínem C podílí na zpevňování cévní stěny.

5.4.8 Vápník, glukosamin

Opakovaně byl u diabetiků také prokázán vyšší sklon k osteoporóze, a to až o 40% mužů a 60% žen. Samozřejmě i zde souvisí osteoporóza s věkem, s nedostatkem pohybu, se sníženým přísunem vápníku, s kouřením, nadměrným pitím kávy a alkoholu. Proto se u diabetiků ve starším věku doporučuje doplňovat vápník, a to většinou potravou, a preventivně i užívat některé z doplňků s glukosaminem.

5.5 Diabetická dieta

Dieta je prostředek nejen léčebný, tedy udržující látkovou přeměnu v rovnováze, kdy pomocí stanovené tolerance je určen takový příjem sacharidů, který nevede k zvýšení hladiny krevního cukru, ale i preventivní, který má zabránit vzniku diabetických komplikací či je oddálit. Proto musí mít dieta nejen optimální dávky a složení sacharidů, ale také optimální dávky a složení tuků a bílkovin. Vědomí všech souvislostí mezi dietou a nemocí má patřit mezi základní znalosti každého diabetika.

Každý diabetik by si měl vždy pamatovat, že různé potraviny obsahují různé množství cukru. Při výběru potravin by měl sledovat množství cukru v něm obsažené a následně si ho přepočítat, protože ho může přijmout jen v omezené dávce.

Při diabetické dietě, která se striktně vyžaduje u diabetu I. typu a doporučuje u diabetu II. typu, se může používat jídelníček, v němž je přímo uvedeno množství potravin v gramech tak, aby pacient dodržel předepsanou dávku živin, nebo může využívat tzv. výměnné sacharidové jednotky (VJ).⁵ To znamená, že je možné zaměňovat mezi sebou potraviny, které obsahují vždy stejné množství sacharidů a ovlivní glykémii přibližně stejně, ať potravinu sníme v podobě čokolády, pomeranče, hranolků, chleba nebo řízku. Díky výměnným jednotkám si můžeme měnit složení jídelníčku podle chuti. Jedna výměnná jednotka obsahuje 12 gramů sacharidů, ale v některých zemích se můžeme setkat s tím, že je za výměnnou jednotku považováno pouze 10 gramů sacharidů. Praktické zkušenosti ale dokazují, že mezi těmito jednotkami není rozdíl.⁶

Každý člověk s diabetem by měl mít sestavený svůj jídelní plán, který bude zahrnovat počet výměnných jednotek na celý den. Při jeho prvním sestavování se vychází z počtu výměnných jednotek, které nemocný snědl v době, než mu byl diabetes zjištěn. Potom je dobré jej konzultovat s dietní sestrou nebo diabetologem. Jídelníček by měl být den za dnem rovnoměrný.

5.5.1 Dieta u diabetu I. typu

Cukrovka 1. typu není většinou spojena s obezitou či nadváhou. Proto základním principem léčby je nastolit rovnováhu mezi množstvím cukrů (sacharidů) v dietě, dávkami insulínu a tělesnou aktivitou. Jídelníček u diabetiků tohoto typu se příliš neliší od jídelníčku zdravých lidí, musí však být rozložen na větší počet jídel, zpravidla 5 – 6, zahrnuje snídani, přesnídávku, oběd, svačinu, večeři a druhou večeři.

Mělo by platit, že tři hlavní jídla by neměla být od sebe vzdálena méně než 4 hodiny a více než 7 hodin, a to proto, aby při insulinové léčbě na sebe dávky rychle působícího insulínu plynule navazovaly a nepřekrývaly se. Svačiny by se měly jíst asi až 2-3 hodiny po hlavním jídle a poslední jídlo by mělo být konzumováno nejpozději 2 hodiny před spaním.⁶

Výjimečně může nastat i situace, kdy se nemocný bude chtít najíst více, než má v dietním plánu. Dlouholetý diabetik se s tím vypořádá tak, že si zvýší dávku rychlého insulínu před jídlem. Pokud přesně nevíme, jak bude jídlo velké, vyčká se až do přinesení jídla, spočtou se výměnné jednotky a insulín se nadávkuje až u stolu. Bohužel ale neexistuje pravidlo, kolik insulínu se musí přidat, a proto je to vždy pokus, který ověřujeme měřením glykémie před

jídlem a za hodinu po jídle. Důležité je, aby se glykémie výrazně nezměnila. Tyto situace by se však neměly opakovat příliš často, protože přidávání výměnných jednotek a dávek insulínu může vést k přibírání na váze stejně jako u každého jiného člověka. ⁶

Dřívější přísný zákaz cukrů se již nevyžaduje, přesto se nedoporučuje překračovat dávku 30 gramů cukru denně. V takovém případě je nutné tuto dávku odečíst od doporučené denní dávky cukrů.⁵

Ale samozřejmě stále platí, že diabetik I. typu by se měl vyhnout všem potravinářským výrobkům slazeným či konzervovaným sacharózou, zejména kompotům, marmeládám, cukrovinkám, limonádám, přislazeným ovocným šťávám nebo džusům. Řepný cukr se totiž obzvláště z nápojů vstřebává velice rychle a vede k obrovskému vzestupu glykémie.

5.5.2 Dieta u diabetiků II. typu

Naopak u cukrovky II. typu je studiem podloženo, že její vznik v naprosté většině případů souvisí s obezitou, která ve spojení s vysokým krevním tlakem a zvýšenou hladinou tuků v krvi představuje základní riziko předčasného úmrtí. Udává se, že snížením hmotnosti o 1 kilogram u obézního diabetika se prodlouží jeho život o 3-4 měsíce. Dochází k lepší kompenzaci cukrovky, zlepšení citlivosti na insulin a tím i ke snižování dávek insulínu nebo perorálních antidiabetik.

Základním předpokladem diety je snížení energetické hodnoty stravy tak, aby se docílilo poklesu hmotnosti. To často znamená konzumovat denně méně než 1800 kcal (kcal je zkratka pro kilokalorie, což je měrná jednotka energie, dnes nahrazovaná jednotkou kilojoule (kJ), kdy 1 kcal = 4,18 kJ.) Ve stravě je třeba omezit cukry a tuky, naopak značný by měl být přísun vlákniny, zejména ve formě zeleniny. Její spotřeba nemusí být téměř omezoována. Vhodné je též ovoce, ale jeho množství se musí vzhledem k obsahu cukru propočítávat. ⁵

Dieta nemá obsahovat mnoho tuku. Většina tuku by měla pocházet z masa ryb a drůbeže. Velice nevhodný je tuk z uzenin, tučných sýrů, jogurtů, šlehačky a dalších mléčných výrobků. Množství bílkovin v diabetické dietě nemá být také příliš vysoké, protože by se zatěžovala činnost ledvin, a to by mohlo vyvolat vznik vyššího krevního tlaku nebo postižení ledvin specifickými diabetickými změnami. Pro současnou diabetickou dietu je doporučené množství bílkovin stanoveno na 0,9 - 1,0 gram na kg tělesné hmotnosti za den. ⁵

U obézních osob s diabetem je odůvodněné i omezení příjmu soli, protože je známo, že nadměrné solení provokuje chuť k dalšímu jídlu, je tedy vhodné nahradit sůl bylinkami.

5.5.3 Dia potraviny

Speciálně pro diabetiky byly vyrobeny tzv. diabetické (dia-) potraviny, kde je cukr nahrazen sladidlem. V zásadě se jedná o dva typy sladidel:

- a) Prvním typem jsou sladidla neenergetická (sacharin, aspartam, acesulfam). Tato sladidla jsou výhodná, protože potravinářské výrobky z nich vyrobené mají nižší obsah energie.
- b) Sladidla obsahující fruktózu či jiné sacharidy jsou druhým typem, ty však mají stejný obsah energie v 1 gramu jako řepný cukr (sacharóza) nebo glukóza. Výrobky takto slazené, označené jako diapotraviny, mohou snadno vzbudit přesvědčení, že je lze konzumovat bez omezení, ale to nemůžeme doporučit, a pokud už jsou konzumovány, tak tedy pouze se započítáváním veškeré energie v nich obsažené.

Diapotraviny nejsou v dietě nutné, protože výživové potřeby diabetiků jsou uspokojeny i běžně dostupnými výrobky.

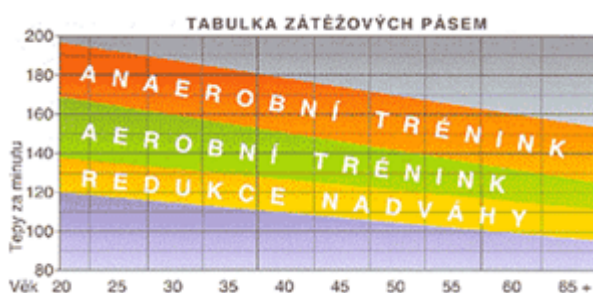
5.6 Fyzická aktivita

Pohyb jako způsob snížení hmotnosti, a tím i hladiny cukru v krvi, je znám už po staletí. Vychází se z toho, že pracující svaly potřebují pro svoji činnost více energie, kterou si nejprve berou ze zdrojů v krvi (glukóza), a později je nutné uvolňovat energii ze zásob v těle, a to především tukových, čímž se snižuje riziko výskytu cévních chorob.⁵

Bylo propočítáno, že ke ztrátě 1 kg tukové tkáně je potřeba výdej okolo 28 – 30 tisíc kJ.

Ke spalování tuků dochází především při aerobní pohybové aktivitě, tj. vytrvalostním cvičení, které je pro obézní diabetiky nejvhodnější. Orientačním ukazatelem je zde puls, protože pásmo aerobní fáze leží okolo 60% naší maximální tepové frekvence s maximem do 75-80%. Doba pohybu by měla být nejméně 30minut, protože v prvních 20 – 30minutách tělo získává potřebnou energii spalováním sacharidů a teprve poté začne spalovat tuk.⁷

Obr. 19: Tabulka zátěžových pásem (převzato ze zdroje www.merrylinka.cz/_images_user/zateze.gif 2/2009)



Nesportovci a obézní pacienti by měli začít s pravidelnými procházkami, které budou postupně prodlužovat. Společně s prodloužením doby chůze se doporučuje zvýšit i její rychlost. Později, kdy už je pacient zdatnější, může procházky zaměnit za pomalý běh nebo cyklistiku. Dalším vhodným sportem i pro nesportovce je plavání, které zvyšuje vytrvalost, nezatěžuje klouby a působí dobře na páteř, která je u obézních dost namáhaná.

Cvičení může také u některých nemocných snížit chuť k jídlu, zlepšuje náladu a toto příjemnější psychické rozpoložení samo motivuje nemocného k dodržování diety.

6. ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem nejdříve charakterizovala onemocnění diabetes mellitus a snažila se poukázat na všechny jeho příčiny, projevy a následky. Rovněž jsem se pokusila o vysvětlení metabolických funkcí insulinu, tj. snažila jsem se objasnit, které funkce insulinu v lidském těle zastává a co se stane, pokud jeho produkce ustane a nebo na něj tkáně přestanou být citlivé. Tato znalost je totiž nesmírně důležitá k pochopení základů farmakologické i nefarmakologické léčby DM.

Dále jsem se pokusila popsat schéma farmakologické léčby s jejími účinky, přínosy k terapii, ale i nežádoucími účinky, indikacemi a kontraindikacemi. Farmakologická léčba zahrnuje především léčbu insulinem a perorálními antidiabetiky. Snažila jsem se zaměřit především na nové způsoby výroby insulinu a jeho aplikace do těla a taktéž na nové skupiny perorálních antidiabetik, které jsou v současnosti ve stádiu vývoje a klinického hodnocení, v brzké době by se měly uplatnit na trhu a doplnit tak mezery, které v léčbě DM stále přetrvávají.

Možná se mi nepodařilo zachytit úplně všechny skupiny léčiv, protože důraz na vývoj stále nových léčiv v této oblasti je obrovský a souvisí se značným rozšířením nemoci diabetes mellitus u obyvatel ekonomicky vyspělých států.

U nefarmakologické léčby jsem chtěla nastínit, jak je její funkce pro terapii DM důležitá, jako např. diabetická dieta nebo pohyb. Také jsem uvedla několik přípravků, zejména z řad rostlin, vitamínů a minerálů, které by měly pomáhat ke snižování glykémie, i když funkce těchto přípravků není ještě v současnosti zcela studii ověřena.

Bohužel se mi do tématu nepodařilo zařadit ucelený přehled léčby komplikací způsobených DM. Po shromáždění všech dostupných materiálů jsem totiž zjistila, že toto téma je tak obsáhlé, že by samo vydalo na další diplomovou práci.

Doufám, že při současném rozmachu metabolického syndromu, do kterého se DM řadí, bude jeho léčba stále dokonalejší, dostupná a nemoc nebude pacienty v jejich životě nijak omezovat. Taktéž si přeji, aby si všichni lidé a tudíž potenciální pacienti uvědomili hrozbu pandemie a dopředu jí předcházeli zdravou stravou, pohybem a omezením stresu ve svém životě.

7. POUŽITÁ LITERATURA

- ¹ Lincová D., Farghali H. at al.: Základní a aplikovaná farmakologie. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Galén, Praha 2007. 384 – 396
- ² Silbernagl S., Lang F.: Atlas patofyziologie člověka. První české vydání. Grada, Praha 2001. 286 – 291
- ³ Svaz diabetiků- edukační materiály na www.diabetes.cz (staženo 1/2009)
- ⁴ Karen I., Kvapil M., Býma S., Herber O.: Diabetes mellitus, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2005. První vydání, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2005. 1-7
- ⁵ Škrha J., Perušičová J., Anděl M.: Cukrovkou trpí pět procent dospělých, www.zdrav.cz, 11/2002 (staženo 1/2009)
- ⁶ Lebl J., Komárková J., Šitová R.: Výměnné jednotky ve stravě diabetika. Druhé doplněné vydání, Sdružení přátel a rodičů diabetických dětí v ČR, Praha 2005. 1-11
- ⁷ Matoulek M., Svačina Š.: Dietou a pohybem proti obezitě a cukrovce. První vydání, Praha 2002. 1-5
- ⁸ Havlová V., Jirkovská A.: Výměnné jednotky sacharidové. První vydání, Abbott Diabetes care, Praha 2003. 1-8
- ⁹ Valíček P.: Byliny k léčbě cukrovky, www.medicina.cz (staženo 1/2009)
- ¹⁰ Drobník J.: Inzulín – superstar v biotechnologii, www.gate2biotech.cz, 02/2009 (staženo 2/2009)
- ¹¹ Pelikánová T., Bartoš V.: Praktická diabetologie, Třetí rozšířené vydání, Maxdorf, Praha 2003. 22-33
- ¹² Škrha J.: Inzulinová analogy, Remedia, 2/2006.164-168
- ¹³ Inzulinové pumpy, www.mte.cz (staženo 2/2009)
- ¹⁴ Kožnarová R.: Dávkovače inzulínu a inzulinové pumpy, Remedia 2/2006. 186-191
- ¹⁵ Pažoutová E., Nové „kolečko“ v břiše, Dia.info 7/2002, www.medatron.cz (staženo 2/2009)
- ¹⁶ Evropská veřejná zpráva o hodnocení Exubera, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ¹⁷ Bělobrádková J.: Perorální antidiabetika, Klinická farmakologie 20/2006. 16-18
- ¹⁸ Prokeš M.: Lékové interakce perorálních antidiabetik, FarmiNews 2/2008. 60-62
- ¹⁹ Šmahelová A.: Pioglitazon, Remedia 2/2007. 126-131

- ²⁰ Kawamori R., Matsuhisa M., Kinoshita J.: Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practise* 41/1998. 35-43
- ²¹ Štulc T., Češka R.: Duální blokáda receptorů PPAR, *Farmakoterapie* 1/2006. 13-17
- ²² Šedová L., Šeda O.: Duální agonisté receptorů PPAR, *Remedia* 2/2006. 170-173
- ²³ Souhrn údajů o přípravku Starlix, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ²⁴ Souhrn údajů o přípravku Novonorm, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ²⁵ Piřhová P.: Inkretinové hormony a úloha inkretin-mimetik v léčbě diabetes mellitus 2.typu, *Remedia* 2/2006. 174-177
- ²⁶ Souhrn údajů o přípravku Byetta, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ²⁷ Peruřičová J.: Exenatid, *Farmakoterapie* 1/2006. 7-8
- ²⁸ Šmahelová A.: Gliptiny – nová skupina léčiv diabetologii, *Farmakoterapie* 4/2008. 347-350
- ²⁹ Souhrn údajů o přípravku Galvus, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ³⁰ Honka M.: Sitagliptin, *Remedia* 4/2007. 394-398
- ³¹ Souhrn údajů o přípravku Januvia, www.emea.europa.eu (staženo 2/2009)
- ³² Edukační materiály České transplantací společnosti, www.transplantace.eu (staženo 2/2009)
- ³³ Adamec M., Saudek F.: Transplantace slinivky břišní a diabetes mellitus, První vydání, Karolinum a Galén, Praha 2005. 1-164
- ³⁴ Jirásek R.: Léčivé rostliny-pomocníci v léčbě diabetu, *FarmiNews* 2/2008. 68
- ³⁵ Végh V.: OTC přípravky v diabetologii z pohledu medicíny založené na důkazech, *FarmiNews* 2/2008. 66-67
- ³⁶ Slíva J.: Nová image antidiabetik, *FarmiNews* 2/2008. 59
- ³⁷ First Phase II Short-term Study on Dapagliflozin Shows Results on Safety, Tolerability and Glycemic Markers in Subjects with Type 2 Diabetes, Press releases 6/2007, www.astrazeneca.com (staženo 3/2009)
- ³⁸ Wilding J.: SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes, American Diabetes Association 2008, www.medscape.com (staženo 3/2009)
- ³⁹ Peruřičová J.: Nové léky pro diabetiky 2.typu do klinické praxe?, 2/2007, www.helpnet.cz (staženo 3/2009)
- ⁴⁰ Saudek F.: Transplantace a regenerace Langerhansových ostrůvků v léčbě diabetu, *Medical Tribune* 19/2007. C4
- ⁴¹ Ouziel-Yahalom L, Zalzman M, Anker-Kitai L, et al.: Expansion and redifferentiation of adult human pancreatic islet cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 341/2006. 291–298

⁴² Jančíková-Žďárská D., Kvapil M.: Rimonabant, Farmakoterapie 1/2006. 9-12

⁴³ Souhrn údajů o přípravku Acomplia, www.emea.europa.eu (staženo 3/2009)

⁴⁴ Hartman J.G., Limbrid L.E., eds.: The pharmacological basis of therapeutics, Desáté vydání, Goodman and Gilman's Mc Graw-Hill, New York 2001. 1679-1711

8. SOUHRN

Diabetes mellitus je název pro skupinu chronických onemocnění, které se projevují poruchou metabolismu sacharidů. Jde o jedno z nejstarších celosvětových onemocnění. Trpí jím 200 milionů lidí, obě pohlaví a všechny věkové kategorie. Diabetes se dělí na DM I. typu, postihující 7% pacientů a DM II. typu, který vzniká z nadměrného stresu, nezdravého jídla a nedostatku sportu. Cílem léčby diabetu je brzká diagnóza, která může zabránit rozvoji těžkého deficitu inulinu, inulinové rezistenci a ostatním metabolickým poruchám.

Diabetická léčba zahrnuje léčbu farmakologickou - inulinem a perorálními antidiabetiky, a nefarmakologickou, která spolupůsobí s léčivými při snižování morbidit a mortality. Moje diplomová práce se zabývá novými typy, novými výrobními technologiemi a novými způsoby aplikace inulinu do těla. Zaměřuje se také na popis nových skupin perorálních antidiabetik, zejména jejich vývoj a klinické testování. Léčba diabetu zahrnuje také transplantaci slinivky a terapii kmenovými buňkami, která je stále ještě ve stadiu klinických studií. K dobré kompenzaci DM rovněž přispívá fytotherapie, diabetická dieta a doporučené sportovní aktivity.

SUMMARY

Diabetes mellitus is the name for the group of chronic diseases, which are manifested as malfunction metabolism of saccharides. It's one of the oldest global disease. 200 millions people, both sexes and all age bracket suffer from it. Diabetes is dividing in DM I.type, which attack 7% of patients, and DM II.type, which rises from a lot of stress, unhealthy food and absence of sport activities. The objective of diabetes treatment is early diagnosis, which can prevent the expansion of severe insulin deficiency, resistance of insulin and other metabolic disorders.

Diabetic treatment includes pharmacology treatment - with insulin and peroral antidiabetics, and unpharmacology treatment, which cooperate with drugs in reducing morbidity and mortality. My dissertation specializes in new types, new production technology and new styles of application insulin to the body. It's also targeted the description of new groups of peroral antidiabetics, especially their development and clinical testing. Treatment of diabetes also involves transplantation of pancreas and therapy by stem-cells, which is still only in phase of clinical trials. To good compensation of DM contribute phytotherapy, diabetic diet and recommended sport activities.