

Novinky v diagnostice a léčbě diabetu

Martin Haluzik

3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha



Výskyt DM v ČR

- Podle ÚZIS bylo v České republice k 31. 12. 2010 hlášeno celkem 806 230 diabetiků, z nichž 739 859 (91.8 %) bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu
- Vedle diagnostikovaných diabetiků 2. typu zůstává v naší populaci ještě značný počet nepoznaných diabetiků
- Absolutní počet diabetiků 2. typu narůstá a s ním se zvyšuje i počet cévních komplikací zahrnujících jak mikro- tak makroangiopatii.



Screening DM (plná kapilární krev, žilní plazma)

U koho screening:

- jednou za dva roky (u nerizikových jedinců, zejména ve věku nad 40 let jako součást preventivních prohlídek)
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (nemocní s kardiovaskulární příhodou v anamnéze, diabetes v rodinné anamnéze, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie či hyperlipoproteinémie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovaríí /PCOS/)
- okamžitě u osob se zjevnými příznaky (viz výše)

Vyhodnocení:

Skriningové vyšetření poruch glukózové homeostázy (diabetu + prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:

- náhodná glykémie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v plné kapilární krvi (stanovení na glukometru je možné) $\geq 7,0$ mmol/l nebo v žilní plazmě $\geq 7,8$ mmol/l.
nebo
- glykémie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoliv na glukometru) $\geq 5,6$ mmol/l
nebo
- glykovaný hemoglobin (HbA1c) stanovený v laboratoři $\geq 3,9$ % (≥ 39 mmol/mol) dle IFCC (fakultativně)

Diagnostika DM (glykémie v žilní plazmě)

Pozor! DM 2. typu často zcela bez příznaků

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

a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykemií v žilní plazmě nalačno rovnou nebo vyšší než 7,0 mmol/l (stačí jedno stanovení)

b) při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie v žilní plazmě nalačno rovné nebo vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát)

c) nález glykémie v žilní plazmě za 2 hodiny při oGTT vyšší než 11,0 mmol/l

Glykovaný hemoglobin

- V ČR kalibrace dle IFCC:

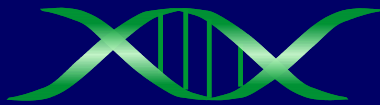
Hodnoty buď v % (norma do 4 %) nebo v mmol/mol (norma do 40 mmol/mol)

Ve světě (USA, další země) ještě kalibrace dle DCCT

5,3 % dle IFCC = 7,0 % dle DCCT

Příčiny nárůstu prevalence DM

Šetrné geny (thrifty genes)



Nedostatek fyzické aktivity



Stres



Špatná strava



Cíl léčby DM 2 typu: snížení celkového KV rizika a mortality

1. Časná intenzivní léčba s dosažením uspokojivé kompenzace **snižuje riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací**
2. Intenzivní léčba a zlepšení kompenzace **u dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků snižuje progresi mikrovaskulárních komplikací, ale již nezmenší kardiovaskulární riziko**
3. **Příliš intenzivní léčba je zatížena vyšším výskytem komplikací (hypoglykémie, zvýšení hmotnosti)**

Cíle léčby nemocného s DM

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA _{1c} (%)*	< 4,5 (< 6,0)
(mmol/mol)*	< 45 (< 60)
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0–6,0 (< 8,0)
postprandiální (mmol/l)	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80

Krevní lipidy

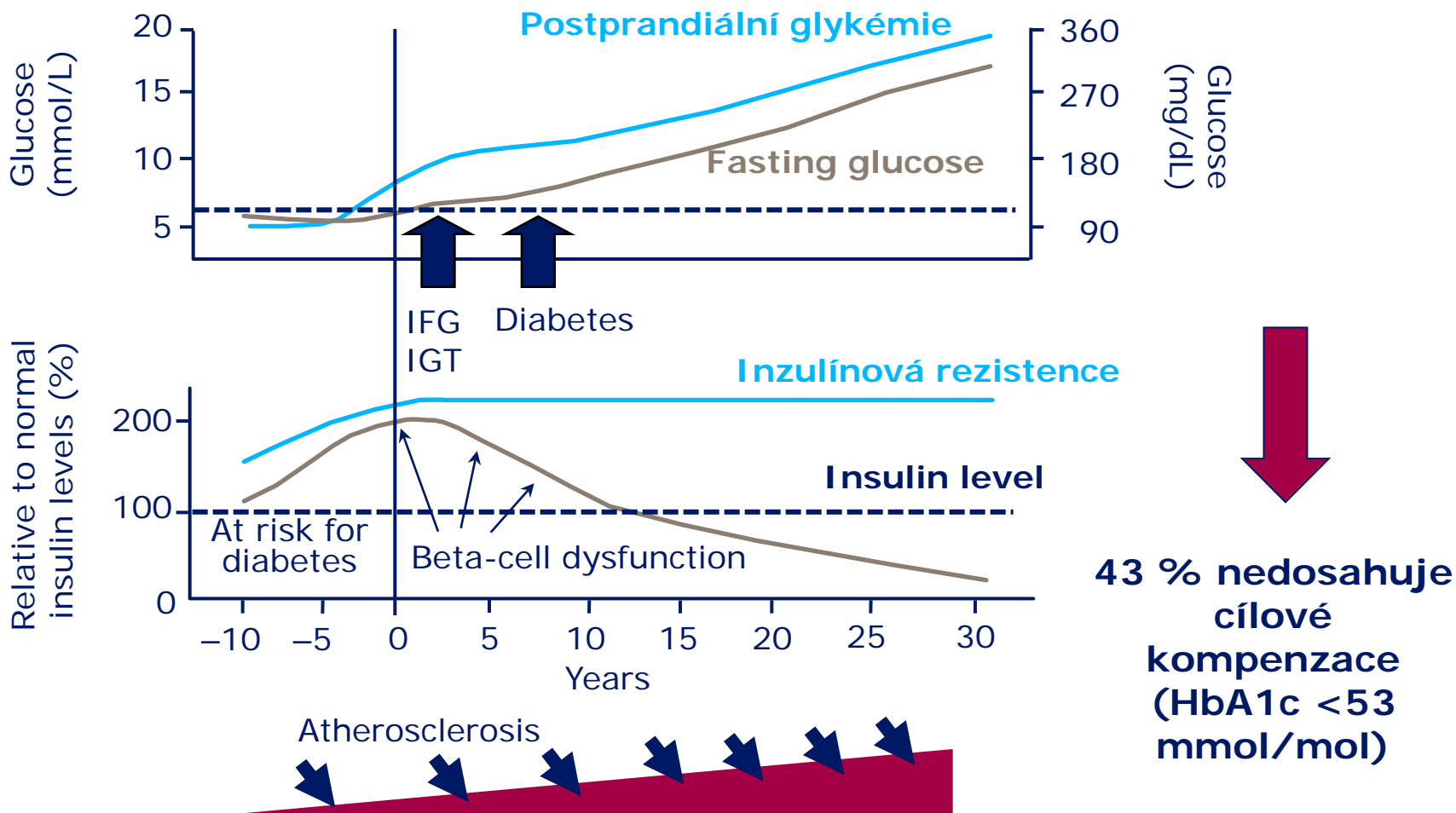
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5
HDL cholesterol (mmol/l) : muži /ženy	> 1 / > 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
body mass index **	19-25
obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 /< 94
Celková dávka inzulínu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

* HbA_{1c} - glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 3,9 % (39 mmol/mol)

** u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5-10 % a následně ji udržet

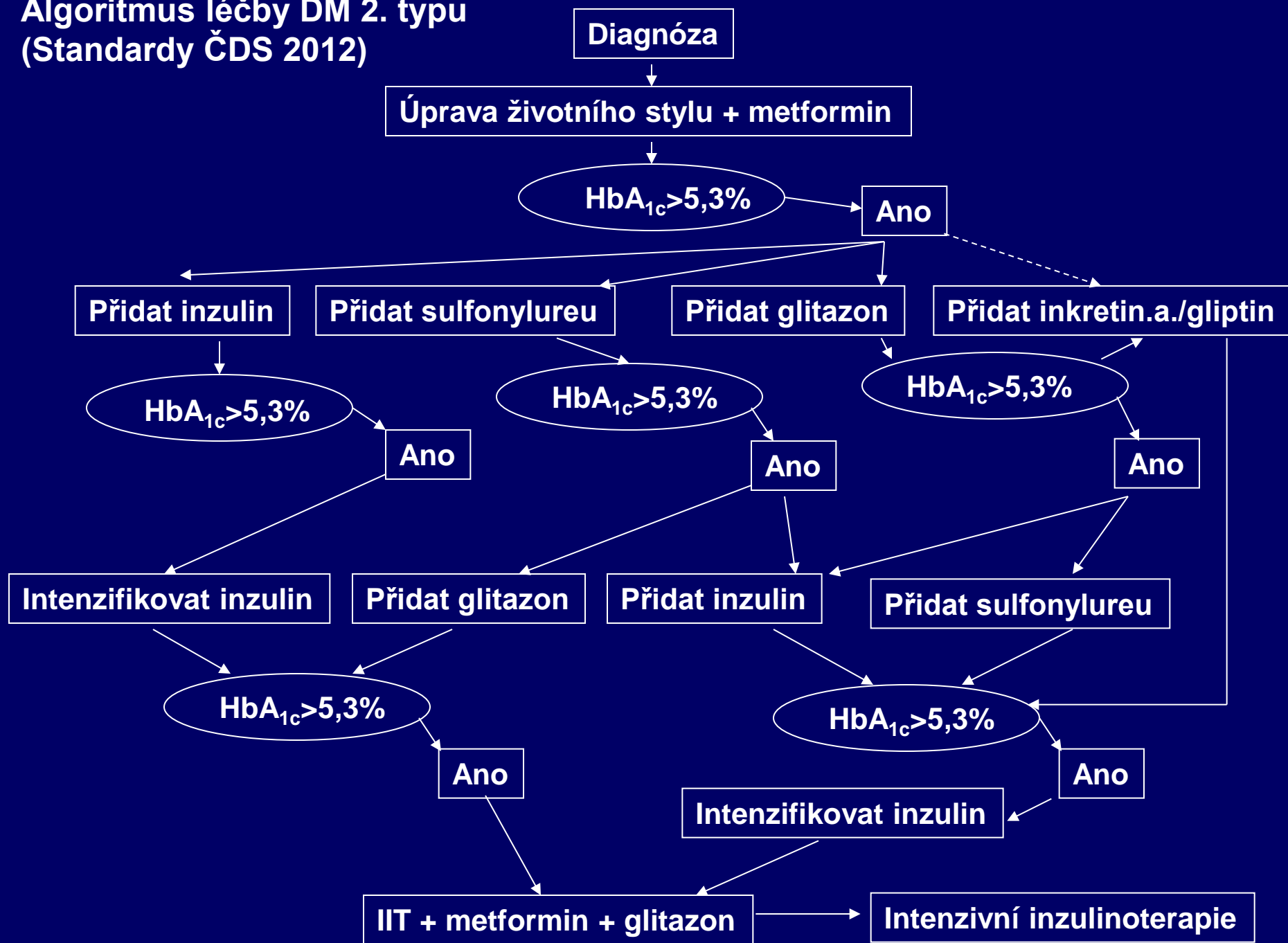
*** u diabetiků po kardiovaskulární příhodě LDL cholesterol pod 2,0 mmol/l

DM 2. typu je progresivní onemocnění: o rychlosti progresu rozhoduje pokles sekrece inzulínu



FG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance

Algoritmus léčby DM 2. typu (Standardy ČDS 2012)



Metformin

Mechanismus účinku: zvyšuje inzulínovou senzitivitu v játrech, částečně i svalu, zpomaluje absorpci glukózy ve střevě, inhibuje DPP-4 (?), aktivuje AMPK (?)

Klinické účinky: snižuje glykémii i GHb (- 1-2%), částečně upravuje dyslipidémii, anorektický efekt - ↓BMI,

Potvrzené snížení KV rizika (UKPDS i metaanalýzy)

Pravděpodobné snížení rizika malignit u diabetiků

Dnes jednoznačně lék první volby pro obézní diabetiky 2. typu.

Inzulínová sekretagoga: deriváty sulfonylurey

Mechanismus účinku: po vazbě na receptor na β -buňkách stimuluje sekreci inzulínu (aby byly účinné musí být zachována endogenní sekrece inzulínu)

Nežádoucí účinky: hypoglykémie, \uparrow hmotnosti, CAVE: lékové interakce - možnost \uparrow účinku

Praktické aspekty: nemá smysl nasazovat při glykémii >15 mmol/l, ne jako lék první volby u obézních diabetiků,

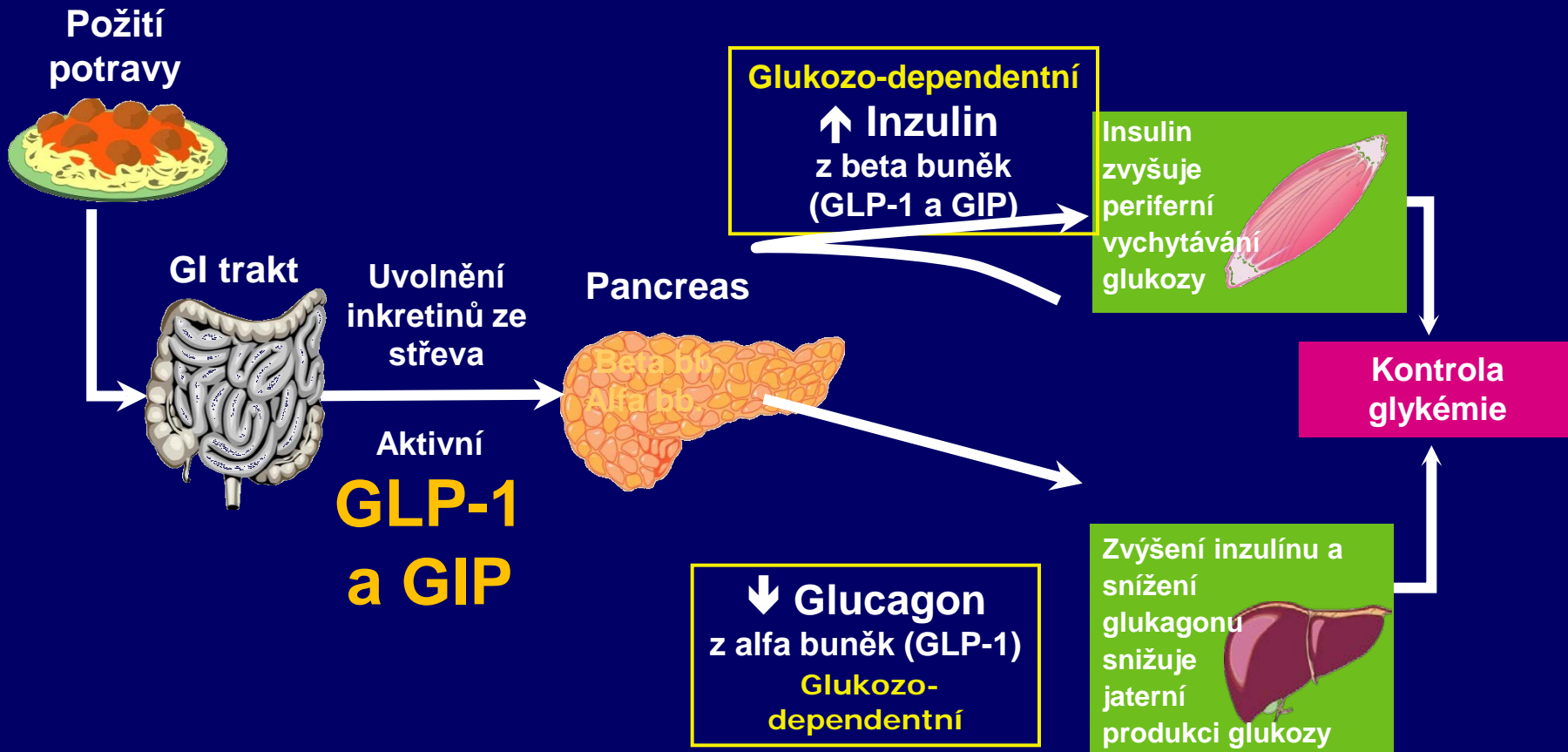
Vyvarovat se starších preparátů s dlouhým poločasem (glibenclamid)

Podávat ve střední dávce

Preferovat gliclazid a glimepirid (nejméně NÚ)

Inkretiny v léčbě diabetu

(GLP-1 = glukagon-like peptid 1)



Terapeutický potenciál GLP-1 je omezen jeho rychlou inaktivací

Rychlá inaktivace (DPP-IV),
Krátký eliminační poločas (~1-2 min)



GLP-1 nutno podávat kontinuálně
(infuze)



Obtížná aplikace pro léčbu chronického
onemocnění jakým je DM 2. typu

Současné strategie pro zlepšení terapeutického potenciálu GLP-1

- **Látky, které prodlužují aktivitu endogenního GLP-1**
 - Inhibitory DPP-IV (gliptiny)
- **Látky, které napodobují účinky GLP-1**
 - DPP-IV–rezistentní deriváty GLP-1
 - příklad: GLP-1 analoga, GLP-1 vázaný na albumin - liraglutid
 - Nové peptidy, které napodobují některé glukoregulační účinky GLP-1
 - Exenatid, lixisenatid

Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 - gliptiny

Účinky: Prodloužení poločasu endogenního GLP-1 ⇒ snížení hlavně postprandiální glykémie

Výhody: váhově neutrální, malý výskyt hypo., dobře tolerovány, potenciální ochrana β -buněk

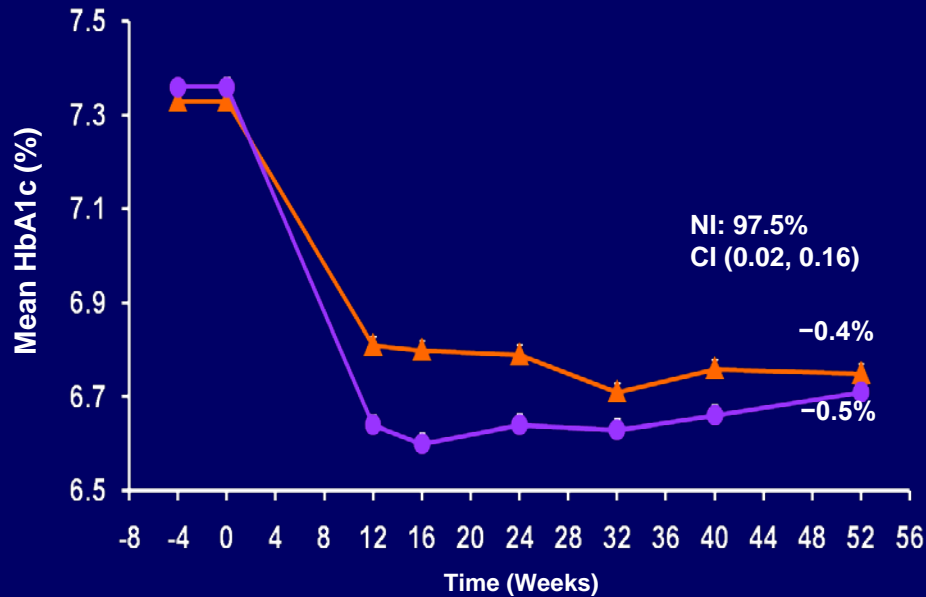
Nevýhody: cena

NÚ: velmi málo

Preparáty: sitagliptin (Januvia) – 100 mg 1x denně
vildagliptin (Galvus) – 50 mg 1-2 x denně
saxagliptin (Onglyza) – 5 mg 1 x denně
linagliptin (Trajenta) – 5 mg 1 x denně
alogliptin (Vipidia) – 25 mg 1 x denně

Gliptiny: srovnatelná účinnost s SU, neutrální vliv na tělesnou hmotnost a minimálním riziko hypoglykemií

Add-on Treatment to Metformin (~1.9 g Mean Daily)



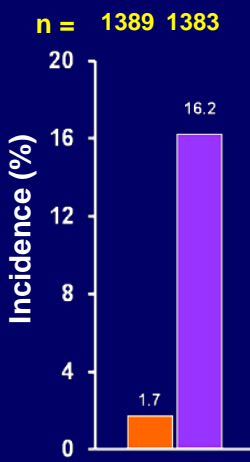
▲ Vildagliptin 50 mg twice daily + metformin
● Glimepiride up to 6 mg once daily + metformin

Duration: 52 weeks

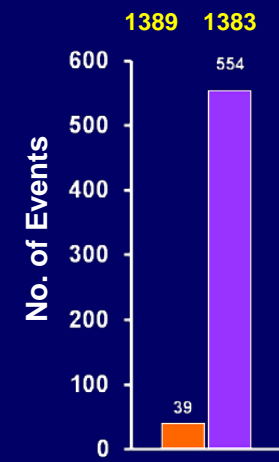
Add-on to metformin: vildagliptin vs glimepiride

CI=confidence interval; HbA1c=hemoglobin A1c; NI=non-inferiority.
 Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 157–166.

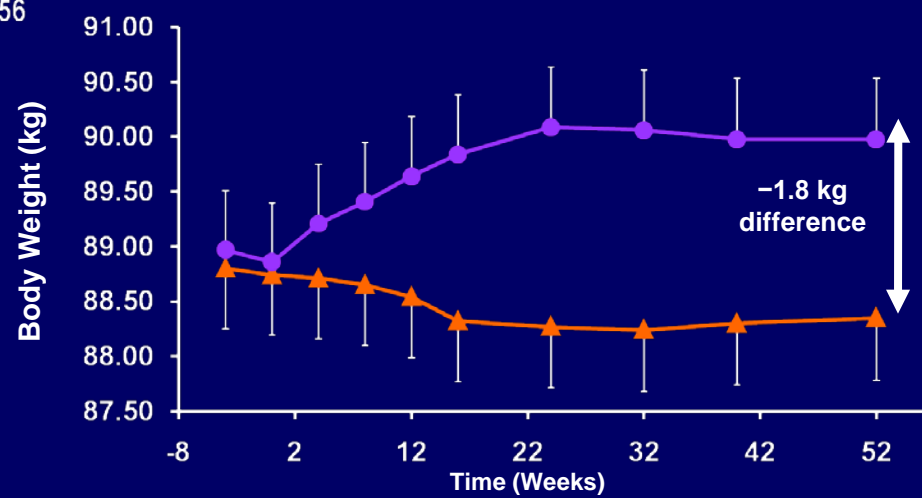
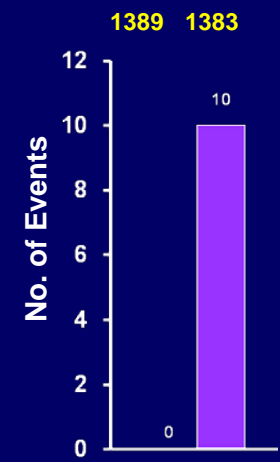
Patients with ≥ 1 Hypos (%)



Number of Hypoglycemic Events



Severe Events (Grade 2 and Suspected Grade 2)



GLP-1 agonisté

Účinky: stimulace GLP-1 recetoru, delší poločas díky rezistenci k DPP-4

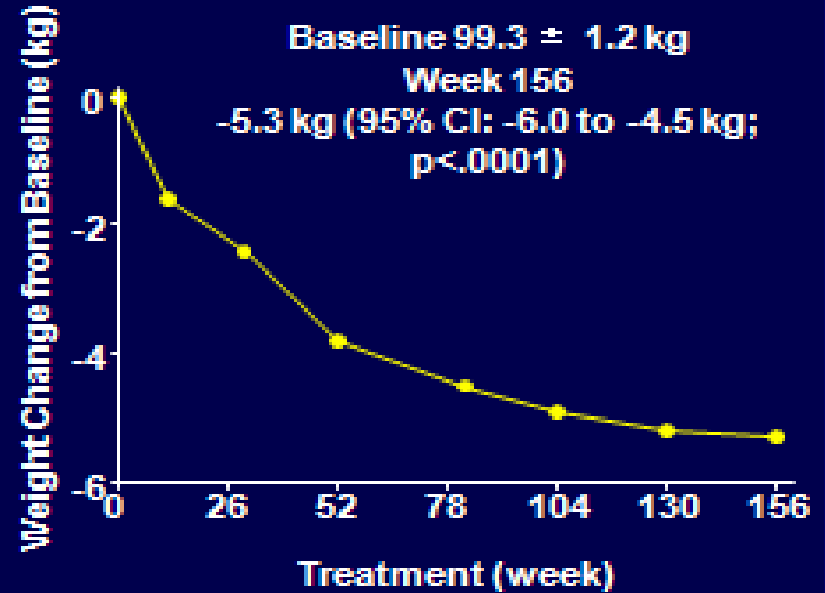
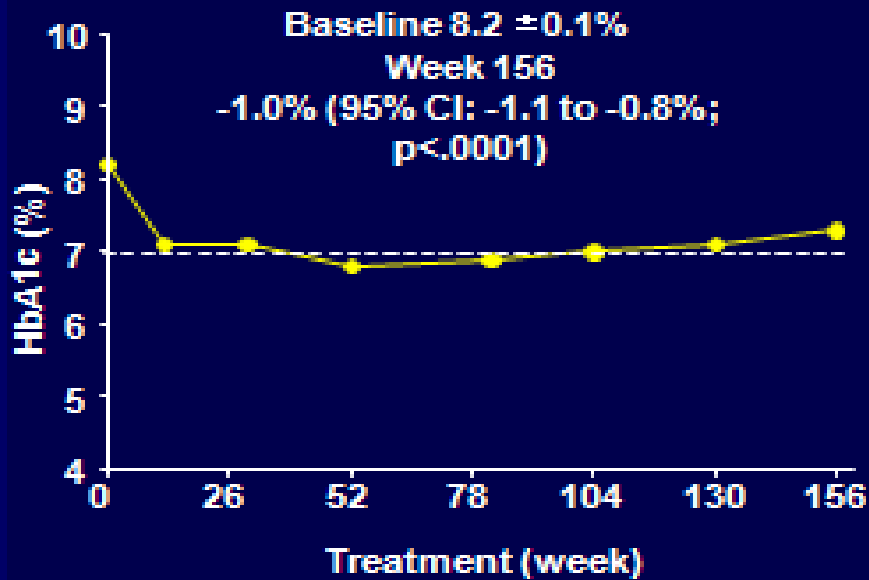
Výhody: malý výskyt hypo., snížení hmotnosti, snížení TK, potenciální ochrana β -buněk, potenciální kardioprotektivita

Nevýhody: cena, častější GIT NÚ, injekční aplikace

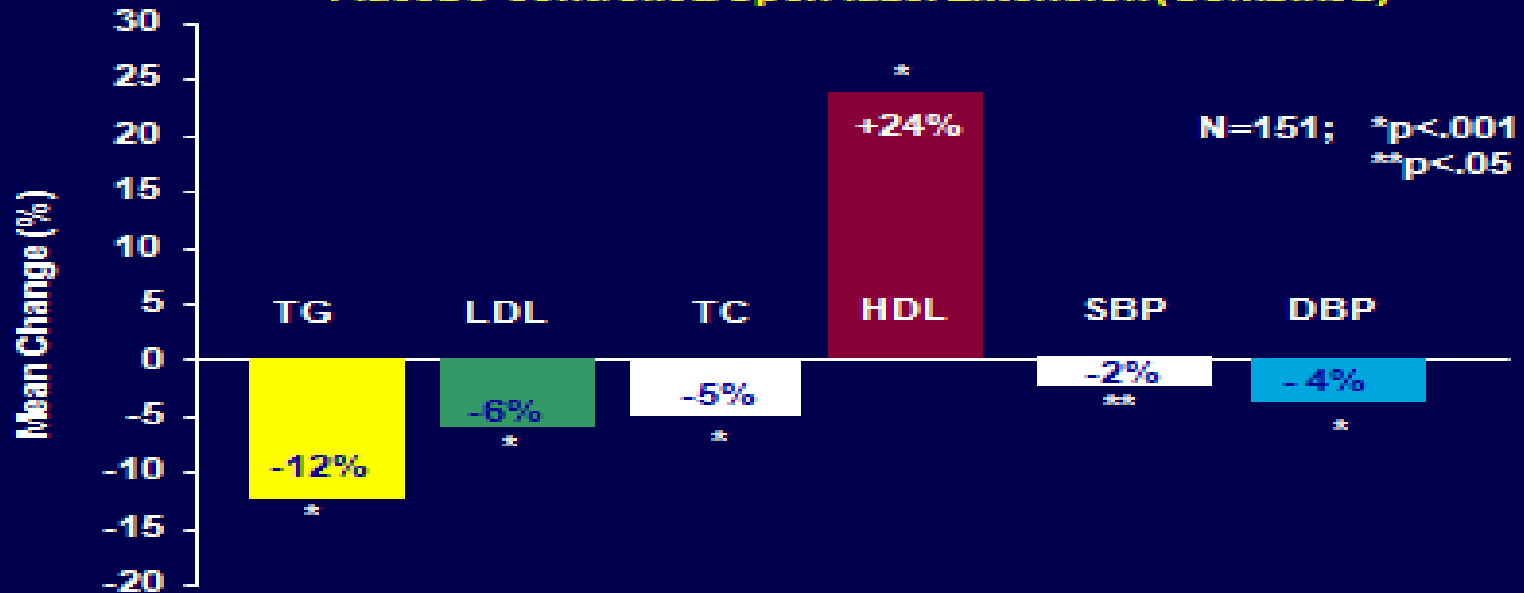
NÚ: častější GIT NÚ

Preparáty: exenatid 2 x d. (Byetta) – 10 ug 2 x denně
liraglutid (Victoza) – 1,2 mg 1 x denně
exenatid 1 x t.(Bydureon) -2 mg 1 x týdně
lixisenatid (Lyxumia) – 20 ug 2 x denně

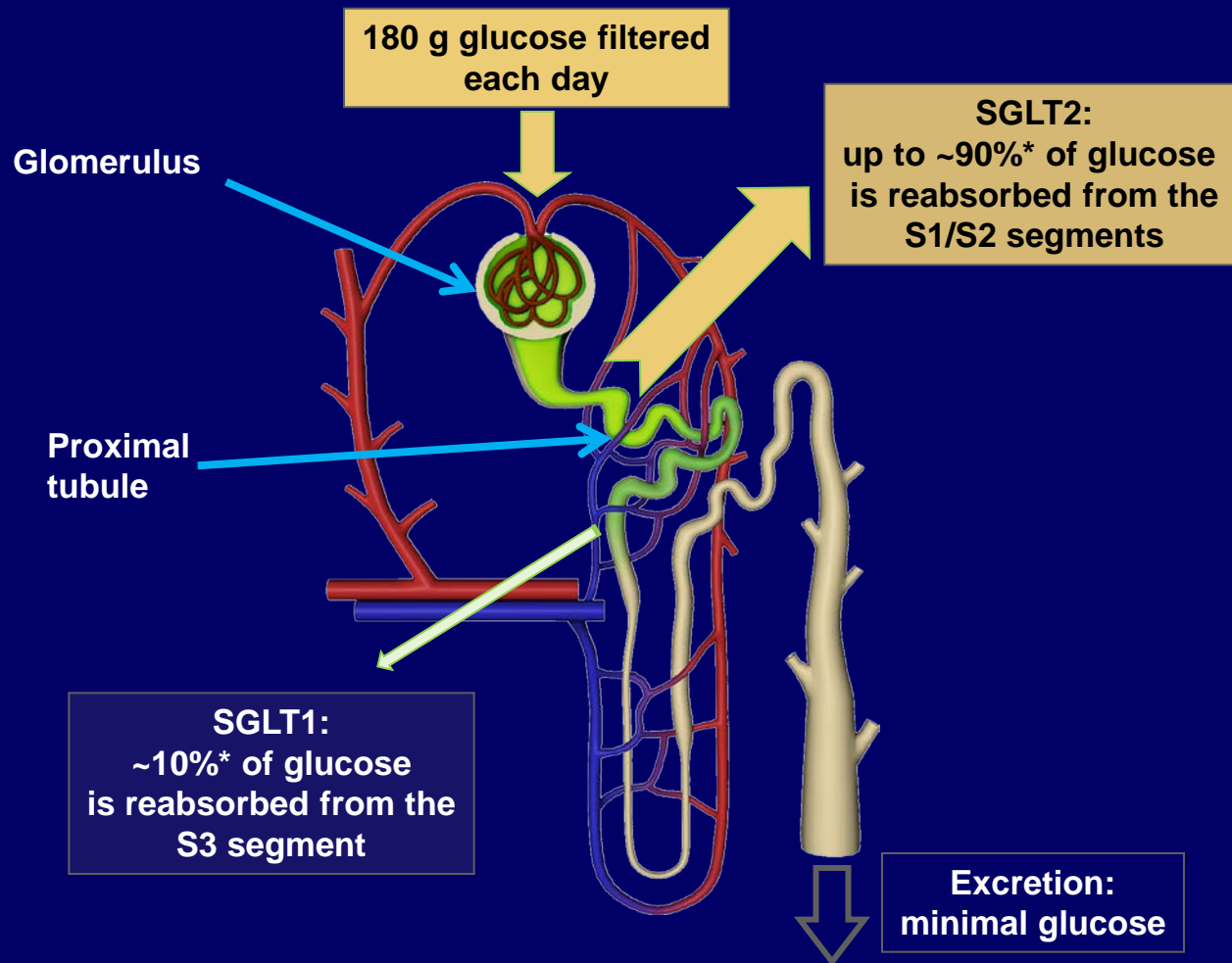
Léčba GLP-1 agonisty (exenatid 2 x denně)



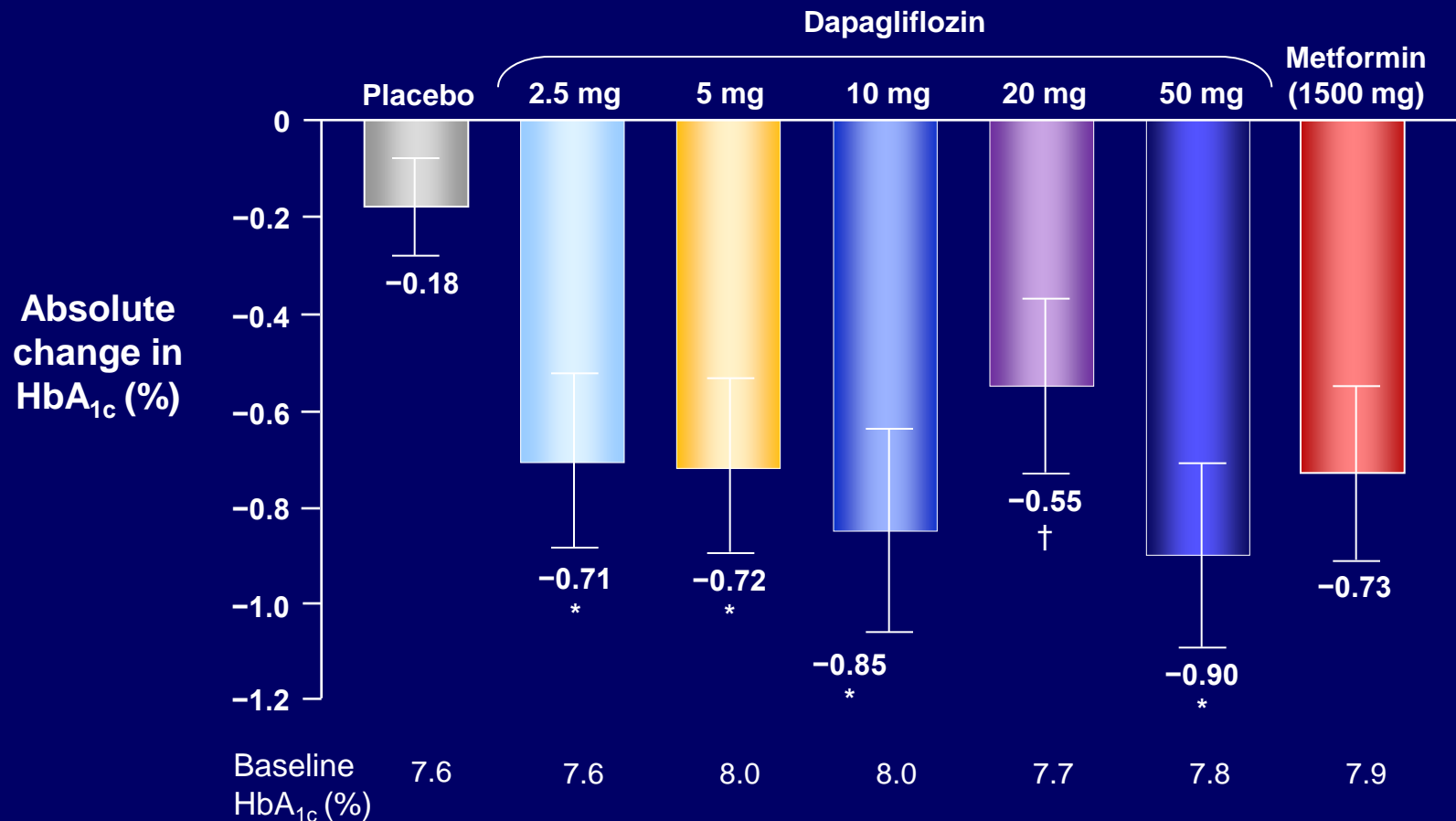
Placebo-controlled/Open-label Extension (Combined)



Reabsorbce glukózy v ledvinách



Zlepšení kompenzace DM při léčbě dapagliflozinem



- Zároveň mírný pokles TK
- Snížení hmotnosti

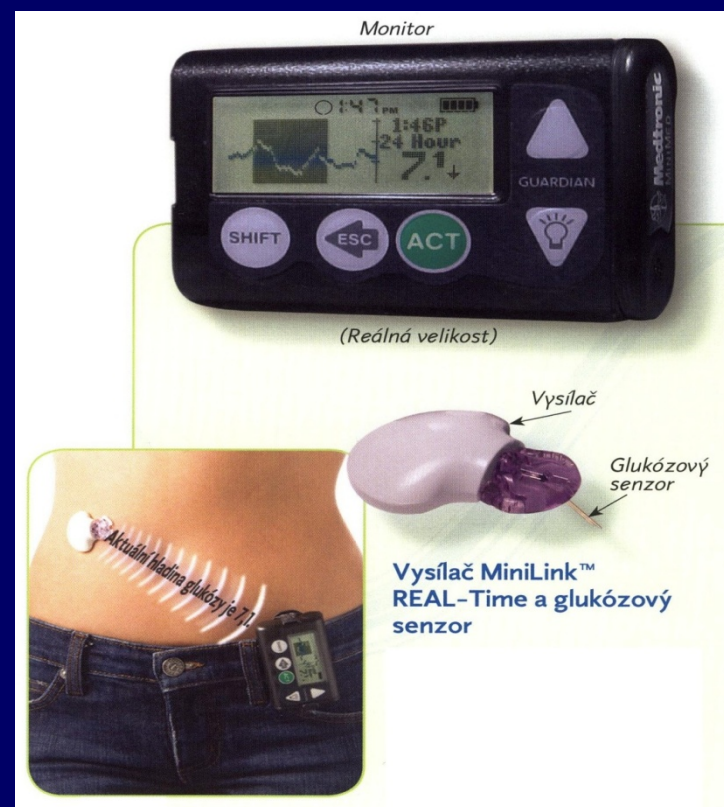
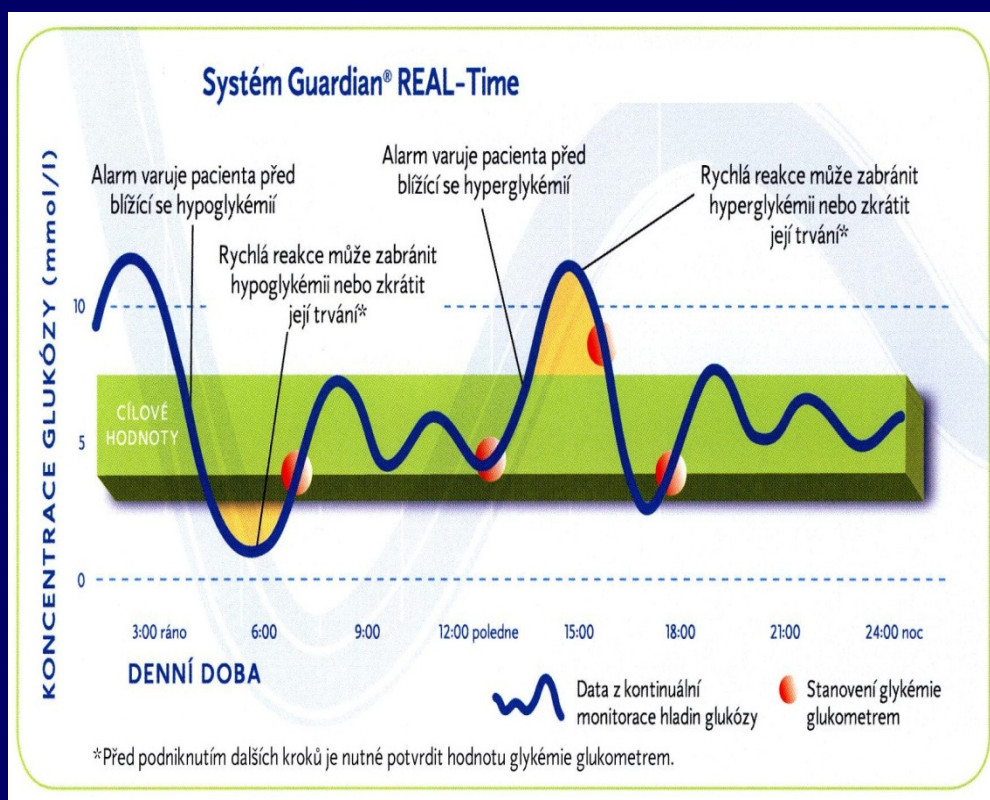
*p<0.001 vs placebo; †p=0.007 vs placebo; data are means ± 95% CI, last observation carried forward.

Základní zásady léčby diabetiků 2. typu v roce 2015

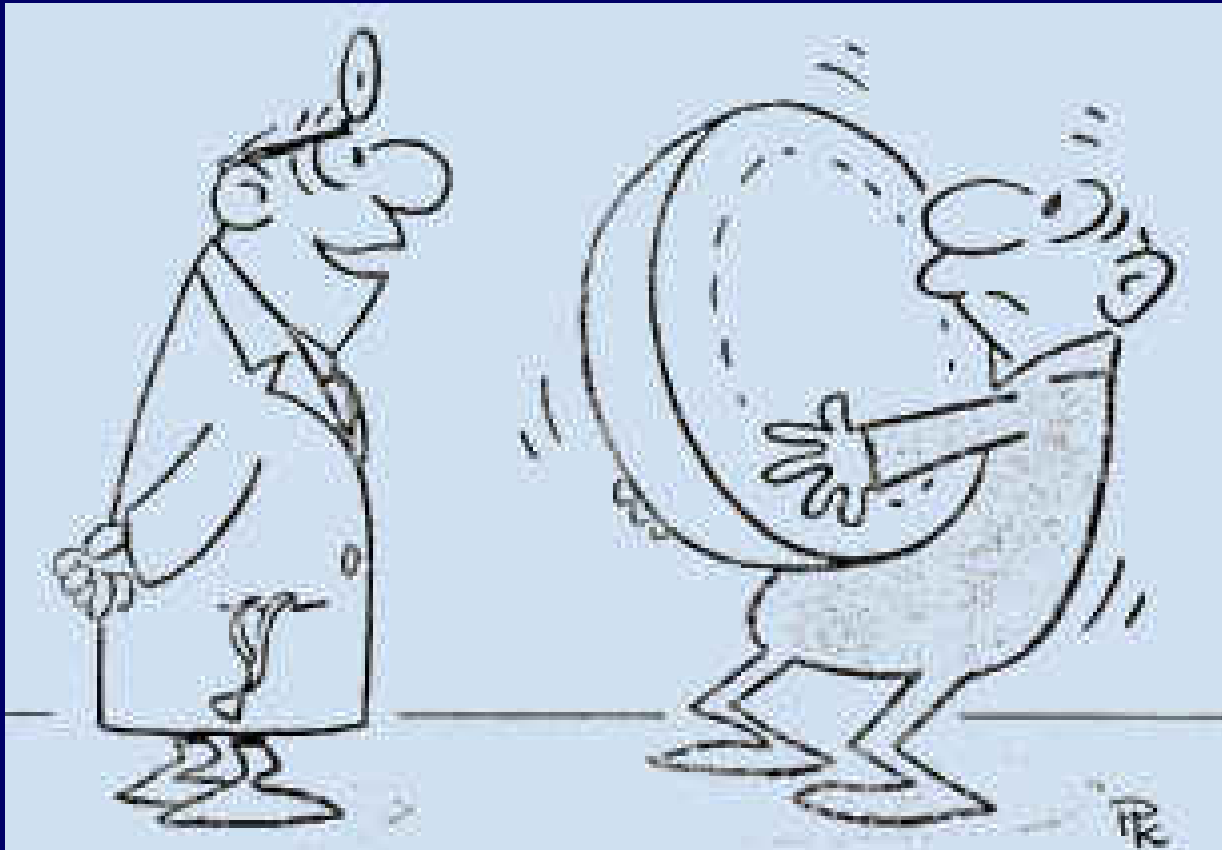
1. **Co nejčasnější diagnóza** (screening, preventivní prohlídky)
2. **Intenzivní léčba včetně farmakoterapie ihned po diagnóze** k dosažení co nejtěsnější kompenzace (u mladších pacientů bez komplikací)
3. U **starších pacientů** s již rozvinutými komplikacemi (zejména KV) **méně těsná kompenzace**, ale co nejbezpečnější léčba bez hypoglykémie a dalších NÚ
4. **Edukace** – dieta, fyzická aktivita, selfmonitoring
5. **Intenzivní léčba všech přidružených onemocnění** (arteriální hypertenze, dyslipidémie, ovlivnění protrombotického stavu)

Novinky v léčbě DM 1. typu

- Využívání kontinuální monitorace glykémie
- Inzulínové pumpy s možností napojení kontinuálního senzoru a funkce automatického zastavení podávání inzulínu
- Pokroky při vytvoření uzavřené smyčky
- Transplantace pankreatu a Langerhansových ostrůvků



Děkuji za pozornost



"To je nová odtučňovací pilulka.
Ta se nepolyká, s tou se běhá."