

# Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění

Terezie Pelikánová

*Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

Pelikánová T. **Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění.** *Cor Vasa* 2011;53:242–248.

Kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s diabetem. Léčba hyperglykemie významně redukuje riziko rozvoje a progresu mikrovaskulárních komplikací diabetu, a to v kterémkoli stadiu choroby a nezávisle na volbě léčebného prostředku. Význam léčby hyperglykemie z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika je stále předmětem diskusí. V epidemiologických hodnoceních je hyperglykemie, a to zejména postprandiální, jasným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality a morbidity. Intervenční studie zveřejněné během posledních dvou let ukazují na nutnost diferencovaného přístupu k nemocným. Významně příznivý účinek na redukci kardiovaskulárního rizika má těsná kompenzace diabetu zejména u osob časně po záchytu diabetu v primární kardiovaskulární prevenci. Uplatňuje se tzv. metabolická paměť. Naopak příliš agresivní léčba hyperglykemie u diabetiků s pokročilými komplikacemi a již manifestním kardiovaskulárním onemocněním riziko kardiovaskulárního úmrtí zvyšuje, pravděpodobně v souvislosti s výskytem hypoglykemií.

V prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění u nemocných s diabetem se uplatňuje řada komplexních opatření, která kromě léčby hyperglykemie zahrnují léčbu dalších ovlivnitelných rizikových faktorů, tj. léčbu hypertenze, dyslipidemie, eventuálně léčbu obezity a antiagregační terapii. Pro léčbu hyperglykemie stanovujeme individuální léčebné cíle. Cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem jsou < 4,5 %. U nemocných v sekundární prevenci jsme méně přísní (HbA<sub>1c</sub> < 6 %) a zásadním požadavkem je bezpečnost léčby (nepřítomnost hypoglykemií). Přednost dáváme pozvolnému zlepšování kompenzace. Lékem první volby u diabetiků 2. typu je metformin, jehož podávání zahajujeme ihned po záchytu diabetu spolu s režimovými opatřeními. Pokud monoterapie nezažije uspokojivou kompenzaci, přidáváme do kombinace další perorální antidiabetika, inkretiny nebo inzulin. Protože není jasné, které hypoglykemizující prostředky jsou výhodné z hlediska dlouhodobé prognózy nemocného, je postup liberální. U nemocného s diabetem 1. typu je metodou volby intenzifikovaný inzulinový režim. Součástí komplexní péče je edukace nemocného a pravidelný screening případných komplikací diabetu.

**Klíčová slova:** Diabetes mellitus – Kardiovaskulární onemocnění – Hyperglykemie – Metformin – Inzulin

Pelikánová T. **Diabetes mellitus and cardiovascular diseases.** *Cor Vasa* 2011;53:242–248.

Cardiovascular (CV) complications are the most common cause of death in patients with diabetes. Management of hyperglycemia significantly reduces the risk of development and progression of microvascular complications of diabetes whatever the stage of the disease and irrespective of the therapeutic modality used. The importance of management of hyperglycemia in terms of CV risk reduction continues to be a matter of debate. In epidemiological studies hyperglycemia, in particular postprandial hyperglycemia, has been clearly established as an independent risk factor for CV mortality and morbidity. Interventional studies published over the last two years have shown the need for an individualized approach to patients. A strategy shown to have a significantly beneficial effect on CV risk reduction is tight diabetes control, particularly in patients in primary CV prevention early after they have been diagnosed to have diabetes; in these cases, a role is played by what is called “metabolic memory”. By contrast, excessively aggressive treatment of hyperglycemia in individuals with advanced diabetes-related complications and already overt CV disease will increase the risk for CV death, presumably due to development of hypoglycemic episodes.

A number of comprehensive measures are currently available in the prevention and treatment of CV disease in patients with diabetes. In addition to management of hyperglycemia, these measures include management of other modifiable risk factors such as treatment of hypertension, dyslipidemia and, possibly, treatment of obesity, and antiplatelet therapy. Patients with hyperglycemia have their therapeutic goals “tailored” to meet their specific needs. Target HbA<sub>1c</sub> levels in individuals at low CV risk are below 4.5%. The levels are less strict (HbA<sub>1c</sub> below 6%) in those in secondary prevention, with patient safety (absence of hypoglycemia) being the most important consideration. Preference is given to gradual improvement of diabetes control. The drug of first choice in patients with type 2 diabetes is metformin (started immediately after the diagnosis has been established) in combination with lifestyle measures. If monotherapy fails to provide adequate control, other oral hypoglycemic agents, incretins or insulin can be added. Given the uncertainty regarding the appropriateness of use of hypoglycemic agents in terms of long-term prognosis, the procedure is fairly liberal. The method of choice

*Práce vznikla s podporou grantu IGA MZ ČR č. NS/10534-3.*

in patients with type 1 diabetes is an intensified insulin regimen. Patient education and regular screening of potential complications of diabetes make an integral part of comprehensive management.

**Key words:** Diabetes mellitus – Cardiovascular diseases – Hyperglycemia – Metformin – Insulin

**Adresa:** prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., Centrum diabetologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: terezie.pelikanova@medicon.cz

## Úvod

Kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s diabetem. Specifické morfologické změny, které by odlišily makroangiopatii u nemocných trpících diabetem od aterosklerotických změn u pacientů bez diabetu, neexistují. Rozdíly jsou pouze kvantitativní. Ateroskleróza u nemocných s diabetem se vyskytuje dvakrát až čtyřikrát častěji, ženy-diabetičky jsou postiženy stejně často jako muži, makroangiopatie vzniká v mladším věku a rychleji progreduje a postižení je difúznější a týká se i menších cév.

Protože absolutní většina nemocných s diabetem 2. typu má zároveň známky metabolického syndromu, je možné vyšší výskyt aterosklerózy při diabetu částečně vysvětlit přítomností hypertenze, dyslipidemie, centrální obezity, endoteliální dysfunkce, produkci prozánětlivých a proagregačních mediátorů. K akceleraci aterosklerózy dochází u i nemocných s diabetem 1. typu, kde může obdobně hrát roli dyslipidemie či sekundární hypertenze při pokročilejším stadiu diabetické nefropatie. Onemocnění ledvin při diabetu je dalším nezávislým rizikovým faktorem, který akceleruje kardiovaskulární onemocnění. V prevenci a léčbě kardiovaskulárních komplikací u diabetika hraje proto nepochybnou roli léčba dyslipidemie a hypertenze, eventuálně antiagregační terapie.

Význam léčby hyperglykemie z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika je stále předmětem diskusí.

## Klasifikace a diagnostika diabetu a poruch glukózové homeostázy

Hyperglykemie zahrnuje kategorie poruch glukózové homeostázy (hraniční glykemie nalačno a poruchu tolerance glukózy) a diabetes mellitus.<sup>1–3</sup> Posuzujeme je na základě opakovaného stanovení glykemie ve venózní plazmě s použitím standardních laboratorních metod. Platí, že diagnózu diabetu nelze stanovit na základě glykosurie či glykemie naměřené pomocí glukometru. Pro screeningové účely je měření glykemie v kapilární krvi glukometrem naopak možné a výhodné. Glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) se dosud užíval pouze k hodnocení míry kompenzace diabetu a kvality léčby. V roce 2010 přijala American Diabetes Association (ADA) HbA<sub>1c</sub> jako čtvrté nezávislé kritérium pro diagnostiku diabetu a v poslední době se o vhodnosti jeho stanovení pro screeningové a diagnostické účely diskutuje také u nás. Hodnota HbA<sub>1c</sub> > 4,8 % by mohla být dalším nezávislým kritériem pro diagnózu diabetu srovnatelným s glykemií nalačno, náhodnou glykemií a glykemií ve 120. minutě orálního glukózového

tolerančního testu (OGTT). Naopak hodnota < 3,9 % by mohla být hodnocena jako negativní screeningové vyšetření. U osob s vysokým rizikem diabetu, mezi něž patří nemocní s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze či metabolickým syndromem, by mohlo vyšetření HbA<sub>1c</sub> významně omezit potřebu OGTT. Orální glukózový toleranční test je totiž v současné době standardně doporučován u všech výše uvedených nemocných, kteří mají nalačno a postprandiálně hodnoty glykemií nižší, než jsou hodnoty diagnostické pro diabetes.

Kategorie hyperglykemie a diagnostická kritéria diabetu a poruch glukózové homeostázy uvádí *tabulka 1*.

## Hyperglykemie a kardiovaskulární riziko

Léčba hyperglykemie významně redukuje riziko rozvoje a progresu mikrovaskulárních komplikací diabetu 2. typu, a to v kterémkoli stadiu choroby a nezávisle na volbě léčebného prostředku (UKPDS, ADVANCE). Význam hyperglykemie pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je jednoznačně dokumentován v experimentálních a epidemiologických studiích, zatímco výsledky intervenčních studií jsou stále předmětem diskusí.

*In vitro studie a studie na experimentálních modelech aterosklerózy*<sup>4</sup> jasně prokazují, že hyperglykemie přímo a nezávisle na koncentracích sérových lipidů potencuje rozvoj časných aterosklerotických lézí, jejichž markerem je zvýšená adheze leukocytů, tvorba lipidových proužků či akumulace pěnových buněk v lézích. Toxický vliv hyperglykemie se uplatňuje s časovým odstupem i po normalizaci

**Tabulka 1 Diagnostická kritéria diabetu a poruch glukózové homeostázy**

**Porucha glukózové homeostázy (PGH) – kategorie zvýšeného rizika diabetu**

- glykemie nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l a  $\leq 6,9$  mmol/l (hraniční glykemie nalačno)
- glykemie ve 120. OGTT  $\geq 7,8$  mmol/l a  $\leq 11,0$  mmol/l (porucha tolerance glukózy)
- HbA<sub>1c</sub>\*  $\geq 3,9$  % a  $\leq 4,7$  %

**Diabetes mellitus**

- přítomnost klasických příznaků diabetu + náhodná glykemie  $\geq 11,1$  mmol/l nebo
- glykemie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l nebo
- glykemie ve 120. minutě OGTT  $\geq 11,1$  mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> (podle IFCC)\*  $\geq 4,8$  %

\* podle American Diabetes Association, 2010

*Klasické příznaky zahrnují žízeň, polyurii a hubnutí bez jasné příčiny. Náhodná glykemie je hodnota naměřená kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy. Stavem nalačno rozumíme nejméně osm hodin po příjmu potravy. OGTT by měl být prováděn při zátěži 75 g glukózy standardním způsobem.*

koncentrací glukózy (metabolická paměť); v experimentu po týdnech až měsících, tj. v době, kdy glykemie je již v normálním rozmezí. Hyperglykemie také zvyšuje riziko ruptury aterosklerotických plátů a krvácení do plátů mechanismem, který je podmíněn zvýšenou koncentrací triglyceridů (> 2 mmol/l). Pokud není přítomna zároveň abnormalita v lipidovém spektru, sama hyperglykemie rozvoj pokročilých aterosklerotických lézí neakceleruje. Mechanismů, které se mohou uplatnit při poškození cévní stěny glukózou, je řada. Typické je, že buňky, které se účastní v procesu aterogeneze (endotelové buňky, imuno-kompetentní buňky – makrofágy, trombocyty, fibroblasty), nemají enzymatickou výbavu, která by umožnila využít jako zdroj energie mastné kyseliny, a jejich energetický metabolismus je vázán na oxidaci glukózy. Obecně se glukóza do buněk dostává dvěma různými mechanismy: a) na inzulínu závislým transportem glukózy, který je zprostředkován glukózovými transportery 4 (GLUT 4); b) na inzulínu nezávislým transportem. Ten je zajištěn také glukózovými transportery (GLUT 1–3, 5–8), které však jsou jinak geneticky kódovány, mají pozměněné složení aminokyselin. Důležité je, že nejsou aktivovány inzulínem, ale zejména hyperglykemií a hypoxií. Endotelové i imuno-kompetentní buňky nejsou vybaveny GLUT 4. Obsahují pouze GLUT 1 a 2 a transport glukózy do těchto buněk je zajištěn na inzulínu nezávislými mechanismy. Závisí především na koncentračním spádu. Buňky tak mají omezenou schopnost regulovat vstup glukózy a bránit se jejímu „toxickému vlivu“ při hyperglykemii. Hyperglykemie pak indukují oxidační stres, řadu funkčních a morfologických změn cílových buněk, změny v sekreci řady mediátorů, buněčnou proliferaci, eventuálně apoptózu (trofické změny) a fibroprodukcí.<sup>5,6</sup>

V *epidemiologických hodnoceních* je hyperglykemie, a to zejména postprandiální, také jasným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality a morbidity. V epidemiologických hodnoceních je hyperglykemie, a to zejména postprandiální, jasným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality a morbidity.<sup>7,8</sup> Kardiovaskulární riziko se extrémně zvyšuje, pokud jsou splněna kritéria diabetu, který s sebou navíc přináší rizika mikrovaskulárních komplikací (diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie). Pro glykemii nebyla v epidemiologických studiích nalezena prahová hodnota, každé snížení glykemie a HbA<sub>1c</sub>, dokonce i v rozmezí normálních hodnot,<sup>9</sup> je provázáno další redukcí kardiovaskulárního rizika, nezávisle na použitém léčebném prostředku a nezávisle na pokročilosti komplikace.

*Intervenční studie* u diabetiků nevyznívají zcela jednoznačně; vliv léčby na redukcí kardiovaskulární mortality v nich není významný nebo se pohybuje na hranici významnosti (UKPDS,<sup>10</sup> PROactive,<sup>11</sup> DIGAMI 2<sup>12</sup>). Důležité je, že pouze 10–40 % nemocných ve studiích publikovaných v minulých letech dosahovalo cílových hodnot HbA<sub>1c</sub>.

V roce 2008 a 2009 byly zveřejněny výsledky velkých randomizovaných, multicentrických intervenčních studií UKPDS,<sup>13</sup> VADT,<sup>14</sup> ACCORD,<sup>15</sup> ADVANCE,<sup>16</sup> RECORD.<sup>17</sup>

Ani ony neprokazují v celých souborech významný pozitivní vliv intenzivní léčby hyperglykemie na kardiovaskulární mortalitu, a studie ACCORD<sup>15</sup> dokonce poukázala na vyšší úmrtnost v intenzivně léčené skupině diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Významný posun přineslo prodloužené sledování nemocných zařazených do DCCT<sup>18</sup> a UKPDS.<sup>13</sup> Za deset let po ukončení studie byla významně nižší kardiovaskulární mortalita u původně intenzivně léčených nemocných s diabetem 2. typu (UKPDS po deseti letech) i diabetem 1. typu (DCCT po deseti letech), přestože kompenzace byla již bez rozdílů.

Poznatky z intervenčních studií s konkrétními dopady na léčbu diabetiků:

- Agresivními způsoby léčby je možné dosáhnout cílových hodnot glykemie HbA<sub>1c</sub> < 7 % podle výsledků DCCT (odpovídá 5,3 % IFCC používaných u nás) u 70–80 % nemocných.
- Zlepšení kompenzace je však provázáno zvýšenou frekvencí hypoglykemických příhod. Hypoglykemie jsou nepochybným rizikovým faktorem kardiovaskulárních příhod, a mohou tak smazat případné pozitivní vlivy těsné kompenzace.
- Studie upozorňují na poměrně dlouhou dobu latence, po které se může příznivý účinek normoglykemie projevit, a na nutnost diferencovaného přístupu k nemocným. Významně příznivý účinek na redukcí kardiovaskulárního rizika má těsná kompenzace diabetu zejména u osob časně po záchytu diabetu v primární kardiovaskulární prevenci. Uplatňuje se tzv. metabolická paměť. Naopak příliš agresivní léčba hyperglykemie u diabetiků s pokročilými komplikacemi a již manifestním kardiovaskulárním onemocněním může kardiovaskulární riziko umrtit dokonce zvýšit, pravděpodobně v souvislosti s výskytem hypoglykemií.

## Volba hypoglykemizujícího prostředku a kardiovaskulární riziko

V léčbě hyperglykemie byly a jsou tradičně využívány metformin, deriváty sulfonylurey (SU), akarboza a inzulín, a v poslední době se paleta léčebných prostředků rozšířila o další látky s hypoglykemizujícím účinkem. Kromě výše uvedených pronikly do širší klinické praxe glitazony (thiazolidindiony), glinidy a léky na bázi inkretinů (inkretinová mimetika = analogy GLP-1 či blokátory DPP4 = gliptiny).

Rozdělení hypoglykemizujících prostředků, jejich výhody a nevýhody shrnuje *tabulka 2*.

V současné době nemáme jasné důkazy pro rozdíly mezi používanými hypoglykemizujícími prostředky, které by z hlediska prevence kardiovaskulárních komplikací odůvodnily jejich přednostní užití.

Určité výhody, které však jsou poloviční, než je přínos statinů či blokátorů RAS, má podávání metforminu u obézních diabetiků 2. typu,<sup>13</sup> akarbozy u osob s poruchou glukózové tolerance<sup>19</sup> a pioglitazonu u diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem.<sup>11</sup> Relativně bezpečná je také léčba deriváty SU<sup>10,16</sup> nebo

Tabulka 2 Rozdělení antidiabetik, jejich výhody a nevýhody

Skupina	Účinná látka	Nežádoucí účinky a kontraindikace	Výhody
PAD	Biguanidy	metformin	GI obtíže Kontraindikace při renální insuficienci (eGF < 1 ml/s)
	Glitazony	pioglitazon	Retence tekutin Vzestup hmotnosti Rozvoj kardiální insuficience Zlomeniny kostí
	Deriváty SU	glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid, gliquidon	Přírůstky hmotnosti Hypoglykemie
	Glinidy	repaglinid	Dávkování 3× denně Menší riziko hypoglykemií a hmotnostních přírůstků (ve srovnání s deriváty SU)
	Inhibitory α-glukozidázy	akarbóza	GI obtíže Dávkování 3× denně Finanční náročnost
Inkretiny	Inkretinová mimetika	exenatid, exenatid LAR*, liraglutid	Chybějí důkazy o dlouhodobé bezpečnosti Finanční náročnost Nutnost injekčního podávání Velmi časté GI obtíže
	Gliptiny (inhibitory DPP4)	sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin*	Chybějí důkazy o dlouhodobé bezpečnosti Finanční náročnost
Inzulin	humánní inzulin, inzulinová analoga	1–5 s.c. injekce denně Selfmonitoring glykemií Hmotnostní přírůstky Hypoglykemie Finanční náročnost (analoga)	Účinnost Nemá maximální dávku

\* V registračním řízení

inzulinem.<sup>10,12</sup> Diskuse, které odstartovaly v roce 2007 a týkaly se kardiovaskulární rizikovosti rosiglitazonu, byly v loňském roce ukončeny pozastavením registrace rosiglitazonu. Důkazy pro kardiovaskulární bezpečnost zatím logicky chybějí u novějších látek s inkretinovým účinkem. Také hypoglykemizující účinek jmenovaných farmak s výjimkou inzulinu je velmi podobný a náš výběr se obvykle řídí kontraindikacemi a nežádoucími účinky jednotlivých lékových skupin. Protože hlavní překážkou v dosažení těsné kompenzace jsou hypoglykemie, o nichž je také známo, že zvyšují kardiovaskulární mortalitu, je logické, že přednost by měla mít farmaka, která mají nízké riziko hypoglykemií. Druhým problémem při léčbě diabetu 2. typu, který musíme brát v potaz, jsou hmotnostní přírůstky.

Protože zatím nebyly doloženy žádné výhody inzulinu proti perorálním antidiabetikům (PAD), je inzulin u nemocného s diabetem 2. typu využíván jako hypoglykemický prostředek druhé volby v období po selhání perorálních antidiabetik. V současné době probíhající studie ORIGIN, která testuje vliv časněho podání glarginu u osob s poruchou glukózové homeostázy či nově zjištěným diabetem 2. typu na kardiovaskulární mortalitu, možná

přinese změny v zavedené strategii. Pokud je u nemocného s diabetem 2. typu indikována léčba inzulinem, pak vždy, pokud není kontraindikace, kombinujeme inzulin s metforminem. Byť neexistují intervenční studie, které by prokázaly, že kombinovaná léčba inzulinem a PAD má proti monoterapii inzulinem jasné výhody z hlediska mortality a morbidit diabetiků ani z hlediska přirozeného průběhu choroby, v poslední době podpořily tuto strategii poznatky z epidemiologických studií, které dokládají příznivý účinek léčby metforminem na redukci mortality na nádorová onemocnění.<sup>20</sup>

Otázkou také je, jaký inzulinový režim je u nemocných s diabetem 2. typu výhodnější z hlediska kardiovaskulární mortality, dlouhodobé prognózy a z hlediska ovlivnění přirozeného průběhu choroby. HEART2 byla první randomizovanou intervenční studií, která tuto problematiku řešila. Ukázala, že po pěti letech léčby není rozdíl v kardiovaskulární mortalitě u skupiny léčené jednou dávkou bazálního inzulinu či třemi dávkami prandiálního inzulinu.<sup>21</sup> Studie 4T navíc doložila menší výskyt hypoglykemií a nižší hmotnostní přírůstky při iniciaci inzulinu formou jedné dávky bazálního inzulinu proti intenzifikované léčbě.<sup>22</sup>



## Praktické postupy v prevenci a léčbě kardiovaskulárních komplikací diabetiků

Podle posledních doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP, která jsou v souladu s evropskými a americkými standardy, je prevence a léčba chronických cévních komplikací, včetně makrovaskulárních, samozřejmou součástí komplexních opatření, která následují po vyšetření diabetika a stanovení diagnózy.<sup>1-3</sup>

Kromě léčby hyperglykemie zahrnují snahu o působení na všechny ovlivnitelné rizikové faktory, tj. zanechání kouření, léčbu hypertenze, dyslipidemie a obezity a eventuálně antiagregační terapii.

Při léčbě hyperglykemie platí vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku následující zásady.

Uplatňuje se diferencovaný přístup k nemocným. Cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem jsou < 4,5 %. U nemocných v sekundární prevenci jsme méně přísní (HbA<sub>1c</sub> < 6 %). Hodnota HbA<sub>1c</sub> kolem 5,3 %

je obvykle považována za určitou hranici, která nutí k re-vizi stávající léčby, nicméně cílové hodnoty u konkrétního pacienta vždy volíme individuálně.

Zásadním požadavkem je bezpečnost léčby (nepřítomnost hypoglykemií). Přednost dáváme pozvolnému zlepšování kompenzace a větší důraz je kladen na edukaci nemocného a selfmonitoring. U diabetu 2. typu jsou základním kamenem léčby režimová opatření. Lékem první volby je metformin, jehož podávání zahajujeme ihned po záchytu diabetu spolu s režimovými opatřeními. Pokud monoterapie nezajistí uspokojivou kompenzaci, přidáváme do kombinace další perorální antidiabetika, léky s inkretinovým účinkem nebo inzulin. Přípravky dostupné na českém trhu a jejich dávkování uvádí *tabulka 3*. *Tabulka 4* obsahuje výčet dostupných kombinovaných farmak. Protože není jasné, které hypoglykemizující prostředky jsou výhodné z hlediska dlouhodobé prognózy nemocného, je postup v jejich volbě liberální. Inzulin zatím zůstává lékem druhé volby. Při jeho iniciaci volíme jednodušší inzulinová schémata v kombinaci

Tabulka 3 Antidiabetika – přípravky a dávkování

Generický název (obchodní název)	Účinná látka v tabletě nebo v dávce	Trvání účinku	Dávkování		
			počáteční dávka	denní dávka	počet dílčích dávek
Biguanidy (metformin)					
■ metformin (Glucophage tbl., Glucophage prášek)	500, 850 a 1 000 mg	8–12 h	500 mg	500–3 000 mg	1–3
■ metformin s prodlouženým uvolňováním (Glucophage XR tbl.)	500 mg	24 h	500 mg	500–2 000 mg	1
Thiazolidindiony (glitazony)					
■ pioglitazon (Actos)	15, 30 a 45 mg	24 h	15 mg	15–45 mg	1
Akarbóza					
(Glucobay tbl.)	50 a 100 mg	6–12 h	50 mg	150–900 mg	3
Deriváty sulfonylurey					
■ glibenclamid (Maninil tbl.), mikronizovaný (Glucobene tbl.)	5 mg 3,5 mg	16–24 h	2,5 mg 1,75 mg	2,5–10 (15) mg 1,75–10,5 mg	1–2
■ glipizid (Minidiab tbl.)	5 mg	12–24 h	2,5 mg	2,5–20 (30) mg	1–3
■ gliclazid (Diaprel tbl.)	80 mg	10–15 h	80 mg	80–240 (320) mg	1–2
■ gliclazid MR s řízeným uvolňováním (Diaprel MR tbl.)	30 mg	24 h	30 mg	30–120 (120) mg	1
■ gliquidon (Glurenorm tbl.)	30 mg	5–7 h	15 mg	15–120 mg	1–3
■ glimepirid (Amaryl tbl., Oltar tbl. atd.)	1, 2, 3, 4 a 6 mg	10–15 h	1 mg	2–4 (6) mg	1
Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy)					
■ repaglinid (NovoNorm tbl.)	0,5, 1, 2 mg	3–4 h	0,5 mg	4–16 mg	3–4
Inkretinová mimetika (agonisté receptoru GLP-1)					
■ exenatid (Byetta), injekční roztok, předplněné pero	5 µg, 10 µg v 1 dávce	12 h	2,5 µg	10–20 µg	2
■ liraglutid (Victoza) 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru po 3 ml	0,6 mg v 1 dávce	24 h	0,6 mg	1,2 mg	1
Gliptiny (inhibitory DPP-4)					
■ sitagliptin (Januvia tbl.)	100 mg	24 h	100 mg	100 mg	1
■ vildagliptin (Galvus tbl.)	50 mg	24 h	50 mg	50–100 mg	1–2
■ saxagliptin (Onglyza tbl.)	5 mg	24 h	5 mg	5 mg	1

**Tabulka 4 Kombinované přípravky**

Metformin + glibenclamid	Glibomet tbl.	400 mg/2,5 mg
	Glucovance tbl.	500 mg/2,5 mg 500 mg/5 mg
Pioglitazon + metformin	Competact tbl.	15 mg/850 mg
Sitagliptin + metformin	Janumet tbl.	50 mg/850 mg 50 mg/1 000 mg
Vildagliptin + metformin	Eucreas tbl.	50 mg/850 mg 50 mg/1 000 mg

s metforminem, přestože jednoznačné důkazy, které by podpořily racionálnost tohoto postupu, zatím chybějí.

U diabetu 1. typu je metodou volby intenzifikovaný inzulinový režim.

Součástí léčby je edukace zaměřená na změnu stravovacích zvyklostí a životního stylu, včetně zákazu kouření. Pokud je nemocný léčen PAD či inkretiny, musí být seznámen s jejich riziky. Při léčbě inzulinem, zvláště intenzifikovaným způsobem, je nutnou podmínkou selfmonitoring glykemií a samostatné úpravy dávek inzulinu.

Nezbytnou součástí péče o nemocného s diabetem je pravidelný screening všech potenciálních cévních kom-

**Tabulka 5 Pravidelná sledování nemocného s diabetem (minimální frekvence)**

Glykemie (pre- a postprandiální, glykemický profil)	při každé kontrole
HbA <sub>1c</sub>	1× za 6 měsíců
Krevní tlak	při každé kontrole
Sérová koncentrace lipidů	1× za rok
Hmotnost, eventuálně obvod pasu a BMI	při každé kontrole
TSH	1× za rok
Albuminurie	1× za rok
S-kreatinin a výpočet GF	1× za rok
Oční vyšetření	1× za rok
Vyšetření dolních končetin včetně orientačního neurologického a cévního vyšetření*	1× za rok
Interní vyšetření*	1× za rok
EKG	1× za rok

\* Provádí diabetolog, internista či praktický lékař

plikací diabetu, ať již makro-, či a mikroangiopatických (tabulka 5).

## Literatura

- Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S11–S61.
- Výbor ČDS ČLS JEP. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. DMEV 2007;10:191–198. [www.diab.cz](http://www.diab.cz)
- Pelikánová T, Bartoš V. *Praktická diabetologie*. 4. vyd. Praha: Maxdorf, 2010.
- Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S335–S339.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–1625.
- Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:260–268.
- ESC a EASD, Ryden L, Standl E, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
- Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004;116(Suppl 5A):11S–22S.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26: 650–661.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.
- Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322–326.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–1747.

*Došlo do redakce 6. 4. 2011*

*Přijato 6. 4. 2011*