

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



DIABETES MELLITUS A KOMORBIDITY

Autoři:

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

NOVELIZACE 2021



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, Sokolská 31, Praha 10

DIABETES MELLITUS A KOMORBIDITY

DRUHÉ, AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ 2021

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře

Autoři:

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

Spoluautoři:

MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

Česká společnost pro léčbu rány

prof. MUDr. Martin Prázný, Ph.D.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

doc. MUDr. Tomáš Sosna, Ph.D.

Česká oftalmologická společnost ČLS JEP

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Česká nefrologická společnost

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Česká společnost pro aterosklerózu

Oponenti:

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Dana Moravčíková

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Kateřina Oulehle

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Česká nefrologická společnost

MUDr. Petr Šonka

Sdružení praktických lékařů ČR

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

MUDr. Josef Štolfa

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Jan Vachek

Česká nefrologická společnost

Hlavní koordinátor:

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

ÚVOD.....	3
1 KLINICKÝ OBRAZ DIABETES MELLITUS.....	4
2 ALGORITMUS DIAGNOSTIKY DIABETU 2. TYPU.....	4
3 DIABETES MELLITUS V TĚHOTENSTVÍ.....	5
4 AKUTNÍ KOMPLIKACE DIABETU.....	5
4.1 Hypoglykemie.....	5
4.2 Diabetická ketoacidóza.....	6
4.3 Hyperosmolární hyperglykemický stav.....	6
4.4 Laktátová acidóza.....	7
5 CHRONICKÉ KOMPLIKACE DIABETU.....	7
5.1 Mikrovaskulární komplikace.....	7
5.1.1 Diabetické onemocnění ledvin.....	7
5.1.2 Diabetická neuropatie.....	8
5.1.3 Diabetická retinopatie.....	9
5.1.4 Erektální dysfunkce.....	10
5.2 Makrovaskulární komplikace.....	10
5.3 Syndrom diabetické nohy.....	11
5.4 Infekční komplikace diabetu.....	12
5.4.1 Vakcinace u pacientů s diabetem.....	12
6 PREVENCE DIABETU.....	12
7 TERAPIE DIABETU.....	13
7.1 Léčebný plán u diabetu 1. typu.....	13
7.2 Léčebný plán u diabetu 2. typu.....	13
7.3 Dieta a režimová opatření.....	13
7.4 Farmakoterapie diabetu.....	13
7.4.1 Biguanidy (metformin).....	14
7.4.2 Sulfonylureové deriváty (glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon).....	14
7.4.3 Antidiabetika s inkretinovým efektem.....	16
7.4.4 Inhibitory SGLT2 – glifloziny (empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin) nebo inhibitor SGLT1 a SGLT2 (kanagliflozin).....	16
7.4.5 Thiazolidindiony (pioglitazon).....	18
7.4.6 Inhibitory alfa-glukosidázy (akarbóza).....	18
7.4.7 Glinidy (repaglinid, nateglinid).....	18
7.4.8 Inzuliny.....	18
7.5 Postup při léčbě DM2.....	18
7.5.1 Omezení volby antidiabetik při chronickém onemocnění ledvin.....	20
7.5.2 Další omezení volby antidiabetik při komorbiditách.....	20
7.5.3 Algoritmus léčby DM2.....	20
7.5.4 Antidiabetika a kardiovaskulární riziko.....	22
7.5.5 Cíle terapie diabetu.....	23
7.5.6 Ukazatele kvality léčby diabetu.....	23
7.5.7 Doporučení pro volbu cílových hodnot kompenzace DM.....	24
8 TERAPIE PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ.....	25
8.1 Nastavení antidiabetické terapie.....	25
8.2 Léčba arteriální hypertenze.....	26
8.3 Léčba dyslipidemie.....	26
8.3.1 Cílové hodnoty sérových lipidů pro diabetiky.....	27
8.4 Léčba obezity a nadváhy.....	28
8.5 Léčba a prevence diabetického onemocnění ledvin.....	28
9 DISPENZARIZACE PACIENTA S DIABETEM.....	29
10 KÓDY VYKAZOVANÉ ZDRAVOTNÍM POJIŠŤOVNÁM U PACIENTŮ S DM2 V ORDINACI VPL.....	31
Literatura.....	32

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je definován jako chronické heterogenní onemocnění provázené hyperglykemií v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. V posledních letech je narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak i rozvojových státech světa.

Jako **komplikace diabetu** jsou historicky označovány stavy, které akutně či chronicky vznikají u diabetiků. Pojem **komorbidit** pak lépe vystihuje situace, kdy onemocnění mají komplexní příčinu a vznikají nejen v souvislosti s diabetem, ale i v souvislosti s dalšími složkami metabolického syndromu, tedy s hypertenzí, obezitou a dyslipidemií. Mohou tak vzniknout již i před manifestací diabetu či prediabetu nebo brzy po zjištění těchto poruch glykoregulace.

Rostoucí výskyt zejména pozdních komplikací a komorbidit DM podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace a určuje také hlavní cíle zdravotníků: časnou diagnostikou, účinnou léčbou a prevencí snížit výskyt chronických komplikací. Tyto komplikace výrazně zvyšují nároky na poskytovanou léčbu a její nákladnost, kdežto správnou, včasnou a intenzivní léčbou diabetu od jeho zjištění lze naopak rizika komplikací zřetelně zmenšit. Pacient s diabetem by měl být léčen v zařízení nebo na pracovišti, které mu může poskytovat léčbu na patřičné úrovni podle typu diabetu a jeho závažnosti, složitosti a náročnosti léčby s ohledem na přítomné komplikace. Léčbu a dispenzarizaci pacienta s **DM 2. typu (DM2)** zajišťuje ordinace všeobecného praktického lékaře (VPL) nebo diabetologa. Sledování a léčba by měly být v souladu s doporučenými standardními postupy.

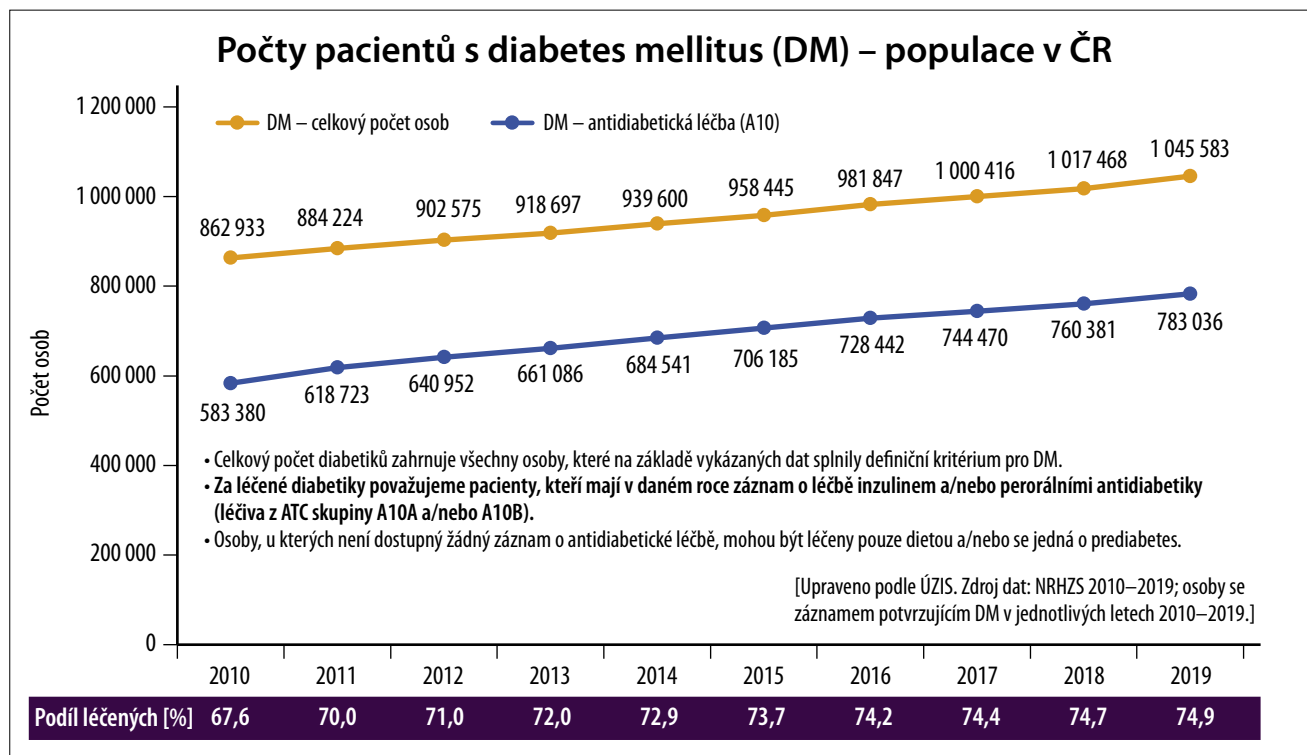
Tento Doporučený postup (DP) navazuje na již vydané doporučené postupy **DP Diabetes mellitus a komorbidity** z roku 2015 a **DP Diabetes mellitus** z roku 2020. Aktualizovaný DP DM a komorbidity rozšiřuje a zpřesňuje všechna současná doporučení zejména cílových hodnot u pacientů s DM2 a komplikacemi.

Podle souhrnných dat od zdravotních pojišťoven je v současné době léčeno a dispenzarizováno zhruba v 3000 ordinacích VPL přes **220 tisíc** pacientů s DM2 (průměrně 75 diabetiků na ordinaci VPL). Podle dat ÚZIS (viz obrázek níže) **počet pacientů s DM každoročně narůstá a tímto onemocněním je v současnosti postižen již nejméně každý desátý občan ČR** bez ohledu na věk; ve vyšších věkových kategoriích je potom četnost onemocnění ještě mnohem vyšší.

Z komplikací DM jsou statisticky sledovány diabetické onemocnění ledvin, diabetická retinopatie a komplikace označované jako diabetická noha. V minulých obdobích trpělo **diabetickým onemocněním ledvin** 10 % pacientů z celkového počtu léčených diabetiků, z toho 33 % jich bylo postiženo selháváním ledvin. **Diabetická retinopatie** byla zaznamenána u 11,7 % pacientů, z toho 23,7 % mělo velmi nebezpečnou proliferativní formu, která má za následek novotvorbu cév, sklivcovou hemoragii, riziko odchlípení sítnice a poruchu zraku. Z celkového počtu pacientů s diabetickou retinopatií bylo 2,6 % postiženo slepotou. Další zaznamenávanou komplikací je **diabetická noha**. V České republice se toto vážné postižení dolní končetiny týkalo v průměru 5,6 % sledovaných diabetiků. Nejtěžším důsledkem této komplikace diabetu je amputace dolní končetiny, která musela být provedena u 18,5 % pacientů s diabetickou nohou.

Včasná a kvalitní péče o tyto pacienty nabývá na významu i s ohledem na celosvětovou pandemii COVID-19, kde je diabetes jedním z nejrizikovějších faktorů pro průběh onemocnění.

Kapitoly epidemiologie, klasifikace, diagnóza a specifika DM jsou přehledně uvedeny v DP DM z roku 2020. Tento DP je zaměřen na diagnostiku a léčbu diabetu především s ohledem na jeho komplikace a komorbidity.



1 KLINICKÝ OBRAZ DIABETES MELLITUS

Typické příznaky jako žízeň, **polydipsie a polyurie (spolu s nykturií)** se vyskytují u rozvinutého onemocnění. Jindy si pacient všimne hubnutí při normální chuti k jídlu, únavy, nevykonnosti, malátnosti, případně kolísání zrakové ostrosti. Na počátku DM2 příznaky zcela chybějí a DM se projeví pouze laboratorně hyperglykemií.

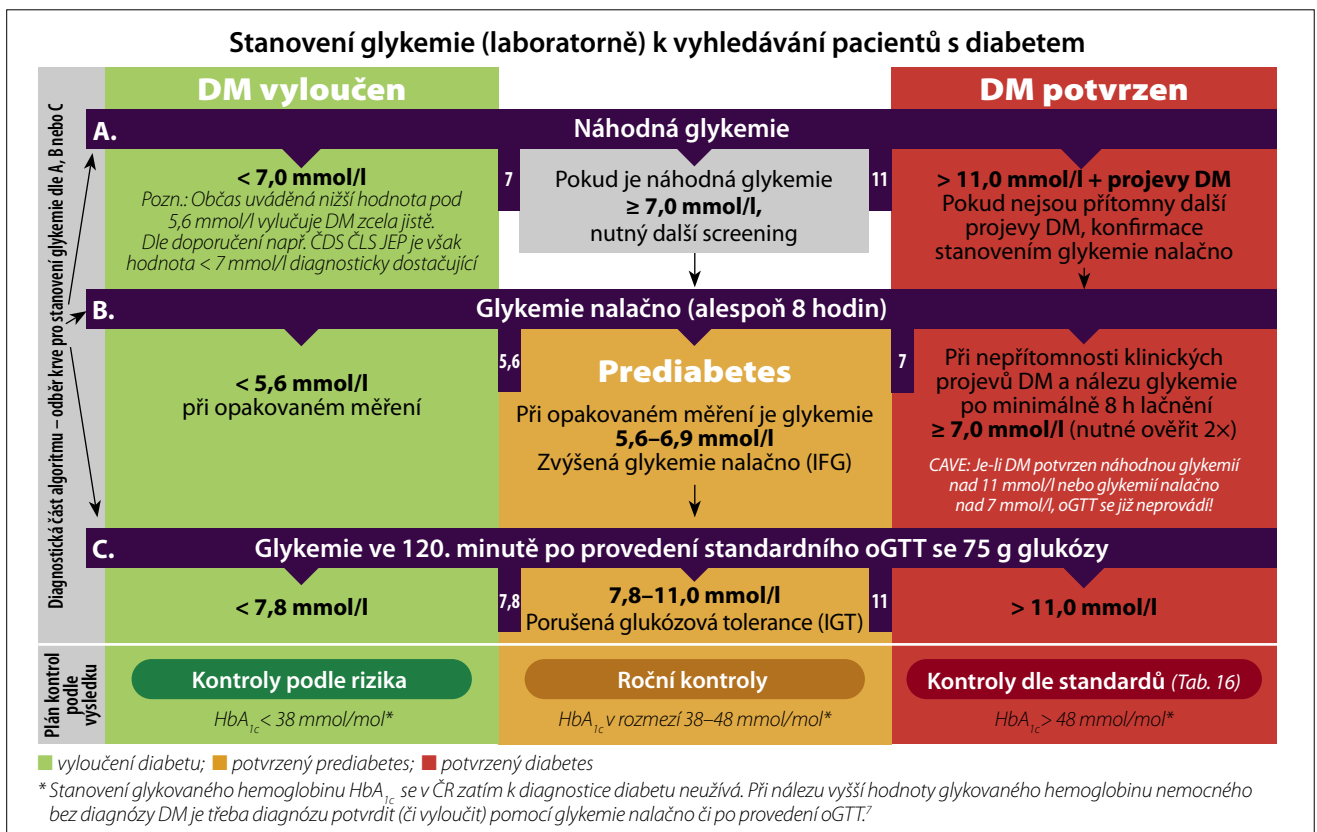
DM2 se může někdy manifestovat později až projevy diabetických komplikací, které jsou důsledkem neléčené hyperglykemie. Tyto projevy jako první známky DM dnes však vidíme poměrně zřídka. Dnes by měl být DM diagnostikován dříve, než se rozvinou klinické symptomy, tedy již ve stadiu prediabetu. K častým symptomům komplikací patří například parestezie a noční bolesti dolních končetin při periferní neuropatii, poruchy vyprazdňování žaludku, průjmy, zácpa, poruchy vyprazdňování močového měchýře, erektilní dysfunkce a další projevy autonomní neuropatie příslušných orgánů, případně poruchy zraku při pokročilé retinopatii a také selhání ledvin. Mohou se rovněž manifestovat projevy ischemické choroby srdeční (stenokardie, známky srdečního selhání) nebo ischemické choroby dolních končetin (klaudikace), které jsou známkou akcelerované aterosklerózy při déletrvajícím diabetu. U neléčeného DM je častější sklon k recidivujícím infekcím, především urogenitálního systému a kůže a k parodontózámu.

2 ALGORITMUS DIAGNOSTIKY DIABETU 2. TYPU

Algoritmus diagnostiky DM 2. typu je uveden na obrázku 1 (Obr. 1). K zařazení pacienta do kategorie „prediabetes“ postačuje přítomnost i pouze jedné abnormality, IFG (zvýšená glykemie nalačno) nebo IGT (porušená glukózová tolerance). Rizikovitost prediabetu jak IFG, tak IGT je všeobecně známa, nicméně podceňována, především ze strany pacientů, ale i lékařů.

Výše rizika vzniku DM u pacientů s prediabetem:

- u pacientů s IFG je riziko vzniku DM v následujících letech 4,7× zvýšené,
- u pacientů s IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 6× zvýšené,
- u pacientů s IFG i IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 12× zvýšené.



Obr. 1 – Algoritmus diagnostiky diabetu 2. typu podle výsledků laboratorně stanovené glykemie. K diagnóze DM stačí průkaz jakýmkoliv způsobem, tj. nalačno, náhodná glykemie nebo oGTT, stejně jako prediabetes může být stanoven také jen na základě IFG nebo IGT. oGTT – orální glukózový toleranční test, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin (uvedené hodnoty neslouží k vlastní diagnostice diabetu!)

3 DIABETES MELLITUS V TĚHOTENSTVÍ

S dobře stabilizovaným diabetem jsou šance na porod zdravého dítěte téměř shodné jako u žen bez diabetu. Těhotenství je považováno za diabetogenní stav. U 5 % těhotných se vyvine **gestační diabetes mellitus (GDM)**. Screening GDM je prováděn celoplošně, tj. **do 14. týdne těhotenství** u všech těhotných žen s výjimkou žen, které se již s diabetem léčí. Je zajišťován ambulantním gynekologem. Screening GDM má být prováděn vždy v certifikované laboratoři a je dvofázový. **V prvním trimestru těhotenství** se stanovuje venózní glykemie nalačno. Pokud má těhotná žena glykemii nalačno opakovaně (tzn. 2 dny za sebou) $\geq 5,1$ mmol/l, je u ní diagnostikován GDM a nemusí již dále podstupovat oGTT. Všechny ženy s negativním výsledkem v prvním trimestru pak mezi **24. a 28. týdnem těhotenství** podstupují třibodový 75g oGTT.

Kritéria pozitivity 75g oGTT: glykemie v 60. minutě $\geq 10,0$ mmol/l a/nebo glykemie ve 120. minutě $\geq 8,5$ mmol/l. Zvýšení alespoň jedné glykemie při oGTT znamená přítomnost GDM. Co nejdříve po stanovení diagnózy GDM má být těhotná odeslána ke sledování a léčbě diabetu do diabetologické ambulance. **Všechny ženy s GDM zůstávají po porodu v dispenzarizaci praktického lékaře nebo diabetologa. Nejvyšší pravděpodobnost manifestace DM (hlavně 2. typu) je prvních pět let po porodu.**

Za 3–6 měsíců po porodu (po ukončení plného kojení) je indikován kontrolní oGTT. Vzhledem k tomu, že je GDM rizikovým faktorem rozvoje DM, je třeba pacientky sledovat a pravidelně provádět screeningové vyšetření (glykemie nalačno z žilní krve, glykovaný hemoglobin, oGTT) a dále jednou ročně, neboť GDM patří k rizikovým faktorům rozvoje DM.

4 AKUTNÍ KOMPLIKACE DIABETU

- Hypoglykemie (viz 4.1)
- Diabetická ketoacidóza (viz 4.2)
- Hyperglykemický hyperosmolární stav (viz 4.3)
- Laktátová acidóza (viz 4.4)

4.1 HYPOGLYKEMIE

Je definována jako glykemie nižší než 3,9 mmol/l (laboratorní hranice hypoglykemie je $\leq 3,8$ mmol/l) a je nejčastější komplikací léčby inzulinem a dalšími antidiabetiky, nejčastěji sulfonylureovými či glinidy. Až na zcela vzácné případy spontánní hypoglykemie v počátečních stádiích dosud neléčeného DM2 (vlivem snadno navoditelné hyperinzulinemie) jde vždy o iatrogenní komplikaci. Příčinou je hyperinzulinemie, způsobená nejčastěji vynecháním, zpožděním či malým množstvím jídla a/nebo zvýšenou fyzickou námahou při nezměněné dávce inzulínu, sulfonylurey, glinidu nebo dalších antidiabetik. Nebezpečí hypoglykemie se výrazně zvyšuje po požití alkoholu, zvláště při současném nedostatečném příjmu potravy (deplece jaterního glykogenu a inhibice jaterní glukoneogeneze) a při snížené funkci ledvin (snížená clearance inzulínu, nedostatečná renální glukoneogeneze a reabsorpce). Hypoglykémii diagnostikujeme glukometrem nebo v laboratoři a klasifikujeme podle závažnosti jako asymptomatickou, symptomatickou nezávažnou (pacient ji zvládne sám) nebo symptomatickou závažnou včetně kómatu (vyžaduje zásah druhé osoby).

Klinické příznaky: Příznaky hypoglykemie jsou jednak adrenergní (třes, pocení, tachykardie) a jednak neuroglykopenické, dané nedostatkem glukózy v **centrálním nervovém systému (CNS)** – poruchy kognice, zmatenost, nevolnost, agresivita, křeč. Pokročilá neuroglykopenie vede k poruchám vědomí až kómatu. U seniorů převažují neuroglykopenické (centrální) poruchy.

U asi 20 % pacientů se po opakovaných hypoglykemiích a také vlivem stárnutí postupně ztrácí kontraregulační odpověď na hypoglykémii a pacienti ji hůře rozpoznávají (syndrom nerozpoznávaných hypoglykemií, defektní kontraregulace). Při delším trvání diabetu dochází ke změnám hypoglykemického prahu a hypoglykemie se může projevit přímo poruchou vědomí bez varovných adrenergických příznaků.

Rizika hypoglykemie: Hypoglykemie může pacienty ohrozit maligní arytmií, akutním koronárním syndromem, neurologickým postižením CNS s ložiskovými příznaky imitujícími cévní mozkovou příhodu, generalizovanými křečemi nebo sekundárními komplikacemi, jako jsou aspirace zvratků, úraz, dopravní nehoda. Adrenergní odpověď při hypoglykémii je riziková zejména u starších pacientů s anamnézou **ischemické choroby srdeční (IČS)**. Dlouhodobá hluboká hypoglykemie může vést k trvalému poškození nebo smrti mozku.

Léčba: Základem pomoci při hypoglykémii je podání glukózy pacientovi co nejrychleji, a to bezodkladně v adekvátním množství tak, aby byla zajištěna normalizace glykemie na obvyklé hodnoty. Běžnou nezávažnou hypoglykémii je pacient schopen v 90 % případů zvládnout sám perorálním příjmem asi 10–20 g rychle vstřebatelných sacharidů. Ve specifických případech (hypoglykemie podmíněné deriváty sulfonylurey, případně po výrazné fyzické aktivitě) lze použít kombinaci rychle vstřebatelných a komplexních sacharidů (**Tab. 1**). Důležitý je pečlivý selfmonitoring. Při nemožnosti podání per os je nutno glukózu podat intravenózně. Při hypoglykémii po inzulínu s poruchou vědomí lze jako první pomoc u pacientů s dostatečnou zásobou jaterního glykogenu aplikovat intramuskulárně glukagon, je-li k dispozici (aplikace je prováděna poučeným laikem, nejčastěji rodinným příslušníkem). Tento postup je neúčinný při dlouhotrvající hypoglykémii (deplece glykogenu), po požití většího množství alkoholu a není vhodný u starších pacientů. Většinou v rámci první pomoci je nutno aplikovat

Tab. 1 – Pacient s hypoglykemií – zásady léčby

<p>Bez poruchy vědomí</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacient zvládne sám • 200 ml sladkého nápoje (oslazený čaj, sladký nápoj typu kola – ne light!, džus) nebo 10–20 g hroznového cukru (2–4 tbl. po 5 g), sladký gel • Dále 20–30 g komplexních sacharidů – pečivo, přílohy • Kontrola glykemie po 15–20 minutách, pokud hypoglykemie přetrvává, postup opakovat • Pokud přetrvává i po dalších 15–20 minutách, nutný příjem dvojnásobného množství sacharidů, než je uvedeno výše • Nevhodná je čokoláda a tučná jídla • Časná kontrola ošetřujícím lékařem, zvážení úpravy léčby
<p>S poruchou vědomí</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40–60 ml 10–20%, event. i 40% glukózy i. v. – pokud není k dispozici, použít adekvátně vyšší objemy roztoku glukózy o nižší koncentraci • Kontrola glykemie po 5–10 minutách – pokud hypoglykemie přetrvává, postup opakovat • Po zvládnutí hypoglykemie jídlo se 30–40 g komplexních sacharidů – pečivo, přílohy • Glukagon, je-li k dispozici a indikován (v současnosti je možné podat glukagon i prostřednictvím nosního spreje) • Po nekomplikovaném průběhu není hospitalizace nutná • Hospitalizace je nutná, pokud není úprava stavu kompletní (přetrvávají neurologické nebo psychiatrické příznaky) či je zde riziko opakování hypoglykemie v krátkém čase • Časná kontrola ošetřujícím lékařem, zvážení úpravy léčby
<p>Trvající porucha vědomí</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trvá porucha vědomí při nebo po verifikované hypoglykemii (glykemie byla nízká a již je normální nebo zvýšená): bezodkladný transport prostřednictvím RLP do nemocnice, monitorované lůžko, pokračuje kontinuální infuze 5–20% glukózy • Porucha vědomí, hypoglykemie nebyla verifikována (např. při první kontrole glykemie je přítomná normální nebo vyšší glykemie): transport do nemocnice, monitorované lůžko, nemusí jít o následek hypoglykemie
<p>Hypoglykemie po sulfonylureovém perorálním antidiabetiku</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riziko rekurence • Vhodná hospitalizace a infuzní aplikace glukózy až 24 hodin podle klinického a laboratorního nálezu • Časná kontrola ošetřujícím lékařem, vysazení sulfonylurey, změna léčby
<p>Po zvládnutí hypoglykemie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20–40 g komplexních sacharidů v potravě – pečivo, přílohy • Častější selfmonitoring glykemie • Zjistit příčinu • Zabránit opakování • U recidivující hypoglykemie změnit strategii léčby, zvolit vyšší cílové hodnoty glykemie a HbA_{1c}

glukózu intravenózně. V současnosti existuje i možnost intranazálního podávání glukagonu. Po závažné hypoglykemii navozené sulfonylureou či dlouhodobě působícími inzuliny by měla být vždy zvážena hospitalizace pro riziko recidivy (dlouhý biologický poločas sulfonylurey). Po proběhlé hypoglykemii je nutné rozebrat její příčiny a zabránit recidivě pečlivou edukací, případně úpravou antidiabetické léčby. Zásady zvládnutí hypoglykemických stavů jsou uvedeny v tabulce 1 (Tab. 1).

4.2 DIABETICKÁ KETOACIDÓZA

Může se v ordinaci všeobecného praktického lékaře vyskytnout jako první příznak **DM 1. typu (DM1)**. Její časná diagnostika je velmi důležitá. Může být prvním projevem DM1 u pacientů, kteří zanedbali klinické známky diabetu (polyurii, polydipsii, hubnutí) a o své nemoci nevěděli. Časté je zvracení a bolesti břicha připomínající náhlou příhodu břišní. Pro pokročilou ketoacidózu s poruchou vědomí včetně kómatu je typické hluboké a rychlé, tzv. Kussmaulovo dýchání. Může být nápadný acetonový foetor a aceton v moči. Po zjištění hyperglykemie (obvykle nad 18–20 mmol/l) je nutný neodkladný transport do nemocnice. Základní lékařskou první pomocí je zavedení žilního vstupu a hydratace, nejlépe fyziologickým roztokem, event. inzulinová léčba velmi malými dávkami, v terénu může být zahájena až po iniciální rehydrataci s krátkým odstupem. Pacient má být co nejrychleji dopraven do nemocnice posádkou RLP a patří na monitorované lůžko (JIP, JIMP). Základním léčebným opatřením je rehydratace, inzulinoterapie, suplementace a monitorace kalia a podpora základních životních funkcí. Euglykemická diabetická ketoacidóza se, byť vzácně, může rozvinout při léčbě glifloziny.

4.3 HYPEROSMOLÁRNÍ HYPERGLYKEMICKÝ STAV

Rozvíjí se u pacientů s DM2 a je obvykle provázen velmi vysokou glykemií (> 40–60 mmol/l) a těžkou dehydratací. Velmi často jde o starší pacienty, mnohdy léčené diuretiky, u nichž stav progreduje po dobu několika dnů a může dospět do stadia kómatu. Často je provázen dalšími komplikacemi (CMP, tromboembolie, infekce). Stav má relativně vysokou mortalitu. Nutný je neodkladný transport do nemocnice. Podobně jako při ketoacidóze je základní lékařskou první pomocí zavedení žilního vstupu a hydratace, nejlépe pomocí fyziologického roztoku. Léčba pacienta za hospitalizace je prakticky shodná jako u pacientů s ketoacidózou.

4.4 LAKTÁTOVÁ ACIDÓZA

Může se vyskytnout u všech stavů, které jsou spojeny s tkáňovou hypoxií (oběhové a respirační selhání, kardiogenní šok) i u pacientů bez diabetu. **Riziko laktátové acidózy je zvýšené u pacientů s DM2 léčených metforminem v případech, pokud nejsou respektovány kontraindikace podávání metforminu** (renální insuficience, těžší respirační insuficience, jaterní insuficience či těžší jaterní poškození nebo pokročilé srdeční selhání s hypoxií). Laktátová acidóza se může rozvinout relativně rychle např. při dehydrataci a prerenálním selhání. Při pokročilé laktátové acidóze můžeme nacházet Kussmaulovo dýchání. Základní lékařskou první pomocí je zavedení žilního vstupu, hydratace, podpora základních životních funkcí a transport na JIP. Mortalita na laktátovou acidózu je vysoká. **Dnes tuto komplikaci můžeme nejčastěji vidět u těch pacientů, u nichž lékař přehlédl uvedené kontraindikace metforminu (nejčastěji renální insuficience) a pokračoval v léčbě metforminem přes kontraindikaci, nebo u pacientů s nestabilní renální funkcí, kdy se renální insuficience rozvine rychleji, než může být metformin vysazen.**

5 CHRONICKÉ KOMPLIKACE DIABETU

MIKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE (viz 5.1)

- Diabetické onemocnění ledvin
- Diabetická neuropatie (DN)
- Diabetická retinopatie (DR)

MAKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE (viz 5.2)

- Ischemická choroba srdeční (ICHS)
- Cévní mozková příhoda (CMP)
- Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

5.1 MIKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE

Mikrovaskulární komplikace (retinopatie, nefropatie, neuropatie) se vyskytují většinou v pozdějších fázích DM a jsou víceméně obrazem dlouhodobé nedostatečné kompenzace této nemoci.

5.1.1 Diabetické onemocnění ledvin

Jedná se o postižení ledvin, pro které je charakteristické vylučování bílkovin porušenou glomerulární membránou do moči, postupný zánik glomerulů a snižování glomerulární filtrace až do renálního selhání. Původní dělení **chronického onemocnění ledvin (CKD)**, které je mnohdy dosud používáno v klinické praxi, uvádí tabulka 2 (Tab. 2).

Pozn.: Občas se pro diabetické onemocnění ledvin (DOL) používá promiskuitně užívaný termín diabetická nefropatie – část diabetiků však klasickou diabetickou nefropatií nemá, ale mají (nejčastěji) ischemickou nefropatii. Navíc je DOL charakterizováno klinicky – albuminurií a úrovní glomerulární filtrace. O diabetické nefropatii lze (v klinice) hovořit jen při průkazu typických změn v renální biopsii, kterou ale samozřejmě provádíme jen u pacientů s atypickým močovým nálezem nebo atypickým vývojem onemocnění.

Dnes se při klasifikaci stadia renálního poškození obvykle postupuje podle doporučení KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome, což je samostatná iniciativa podporovaná Mezinárodní nefrologickou společností – ISN) z roku 2012 (Tab. 3). Tato klasifikace rozděluje chronické onemocnění ledvin podle příčiny poškození ledvin, a to podle úrovně **glomerulární filtrace (GF)** a podle míry albuminurie/proteinurie. Nová klasifikace zohledňuje fakt, že renální i kardiovaskulární prognóza závisí nejen na GF, ale i na albuminurii a primárním onemocnění ledvin. Obecně nefropatie akceleruje rozvoj aterosklerózy, jak je i barevně znázorněno v novém dělení v tabulce 3 (Tab. 3).

Čím nižší je GF a vyšší **albuminurie (MA)**, tím horší je kardiovaskulární prognóza, a naopak. Podle GF se rozlišují stadia G1–G5 a podle albuminurie se klasifikují stadia A1–A3. To znamená, že G1/A1 má nejlepší prognózu a G5/A3 nejhorší.

Diabetiky lze zařadit do kategorie G1 a A1, přičemž nelze mluvit o onemocnění – jen pokud mají nějakou další renální patologii, např. hematurii nebo cysty. Často se ale do této kategorie zařazují diabetici s normoalbuminurií a normální GF, aby bylo možno ukázat, jak vzestup albuminurie a pokles GF zvyšují kardiovaskulární i renální riziko.

Tab. 2 – Původní dělení CKD, které je mnohdy dosud používáno v klinické praxi

Stupeň	Klinický popis	Glomerulární filtrace	
		[ml.s ⁻¹ .1,73 m ²]	[ml.min ⁻¹ .1,73 m ²]
1	Známky poškození ledvin, normální GF	≥ 1,5	≥ 90
2	Mírná chronická renální insuficience	1,00–1,49	60–89
3	Středně závažná chronická renální insuficience	0,50–0,99	30–59
4	Těžká chronická renální insuficience	0,25–0,49	15–29
5	Chronické selhání ledvin, potřeba náhrady funkce	< 0,25	<15

Tab. 3 – Současná nomenklatura chronického onemocnění ledvin (CKD) používaná KDIGO. Kategorizace na podkladě dvou faktorů: glomerulární filtrace (GF) a albuminurie (MA) [Upraveno podle 19, 20]

Prognóza chronického onemocnění ledvin podle úrovně glomerulární filtrace a míry albuminurie KDIGO 2012. ¹⁹ Čísla v barevných rámečcích slouží jako vodítka k frekvenci monitorování (počet opakování ročně) podle kategorie GF a albuminurie. ²⁰ Zároveň je v nich uvedeno, kdy je vhodné konzultovat s nefrologem další postup. ²⁰				Přetrvávající kategorie albuminurie, popis, rozsah		
				A1	A2	A3
				Normoalbuminurie (hodnoty normální až mírně zvýšené) < 30 mg/24 h	Mikroalbuminurie (hodnoty mírně zvýšené) 30–300 mg/24 h	Proteinurie (hodnoty silně zvýšené) > 300 mg/24 h
GF kategorie [ml.s ⁻¹ .1,73 m ²] popis a rozmezí	G1	Známky poškození ledvin normální GF	≥ 1,5	1 pokud CKD	1 Monitorace	2 Konzultace s nefrologem
	G2	Mírně snížené glomerulární filtrace	1,0–1,49	1 pokud CKD	1 Monitorace	2 Konzultace s nefrologem
	G3a	Mírná chronická renální insuficience	0,75–0,99	1 Monitorace	2 Monitorace	3 Konzultace s nefrologem
	G3b	Středně těžká chronická renální insuficience	0,5–0,74	2 Monitorace	3 Monitorace	3 Konzultace s nefrologem
	G4	Těžká chronická renální insuficience	0,25–0,49	3 Konzultace s nefrologem	3 Konzultace s nefrologem	4+ Konzultace s nefrologem
	G5	Selhání ledvin	< 20	4+ Konzultace s nefrologem	4+ Konzultace s nefrologem	4+ Konzultace s nefrologem

■ nízké riziko (nebo bez CKD – nemá-li jiné známky poškození ledvin); ■ středně zvýšené riziko; ■ vysoké riziko; ■ velmi vysoké riziko
CKD je definována jako abnormality struktury nebo funkce ledvin přítomné po dobu minimálně 3 měsíců s dopadem na zdraví. CKD se klasifikuje podle příčiny, kategorie GFR (G1–G5) a kategorie albuminurie (A1–A3).

U všech pacientů s DM je z preventivního hlediska nutné vyšetření sérového kreatininu a **výpočet odhadu glomerulární filtrace (eGF)**, což je odhad glomerulární filtrace bez sběru moči. Přesný sběr moči totiž představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Výpočet eGF provádíme minimálně 1× ročně, není-li stanoveno jinak. Pacienti s DM by měli být odesláni k nefrologovi nejpozději při poklesu eGF na hodnotu 0,50 ml/s, což přibližně odpovídá vzestupu sérového kreatininu k hodnotě 200 μmol/l, resp. v některých případech 150 μmol/l (kreatinin závisí na svalové hmotě, a zejména u starších drobných žen je hodnota kreatininu kolem 150 μmol/l již spojena s eGF pod 0,5 ml/s). **Při hodnotách eGF 0,50–0,25 ml/s a nižších (CKD 4, odpovídá hodnotám kreatininu 150–300 μmol/l) je nezbytná dispenzarizace u nefrologa k zajištění predialyzační péče a přípravě pacienta. Hodnoty eGF je nezbytné kalkulovat podle rovnice CKD-EPI (rovnice MDRD u pacientů s téměř normální renální funkcí eGF podhodnocuje).**

Při zhoršení funkce ledvin je třeba revidovat medikaci a případně upravit dávkování léčiv vylučovaných ledvinami, a to platí nejen pro antidiabetika (viz Tab. 7 v kapitole 7.5.1), ale i ostatní chronickou medikaci. Barevné odlišení v tabulce odráží KV riziko pacientů od mírného až po velmi vysoké. Konzultace s nefrologem a odeslání pacienta je též nutné především při atypickém nebo rychle progredujícím zhoršování renálních funkcí, při náhlém rozvoji nefrotického syndromu, při prudkém zhoršení dříve normální funkce ledvin nebo hematurii. **U pacientů s diabetem se mohou vyskytnout i jiné formy postižení ledvin. Při nejasných nebo atypických nálezech je vhodné neotálet a pacienta odeslat k nefrologovi.**

Závěr pro praxi: Diabetické onemocnění ledvin vede ke zhoršení kvality života a ke zvýšení kardiovaskulární morbidita a mortality. Včasná stanovení diagnózy může oddálit manifestaci a progresi choroby. Prevence a léčba diabetické nefropatie se opírá o tři hlavní pilíře, kterými jsou těsná kompenzace diabetu, **léčba arteriální hypertenze a dieta s omezením bílkovin** (kromě nefrotického syndromu). Vždy zohledňujeme celkovou prognózu pacienta a zvažujeme i rizika příliš intenzivní léčby (hypoglykemie). Pokud je příliš těsná kompenzace diabetu riziková, volíme bezpečnější léčbu a soustředíme se kromě léčby diabetu zejména na léčbu arteriální hypertenze. **Cílový krevní tlak u pacientů s diabetickou nefropatií je 130/80 mmHg.**

5.1.2 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie se dělí na somatickou (nejčastěji se setkáváme s distální senzoricou neuropatií) a viscerální (autonomní) formu. Prevalence neuropatie se zvyšuje s délkou trvání diabetu a s mírou jeho dekompenzace. Pohybuje se kolem 6–51 %. Typicky se diabetická neuropatie rozvíjí po několika letech trvání diabetu, ale v některých případech je přítomna již u prediabetu nebo ji můžeme detekovat při záchytu DM 2. typu (dáno nejasnou délkou trvání poruchy metabolismu glukózy).

Somatická, především periferní distální senzoricá neuropatie se projevuje typicky pozitivními příznaky – paresteziemi, dysesteziemi, ale mnohdy spíše negativními – anestezií dolních končetin (viz dále). Na horních končetinách se projevuje periferní neuropatie rukavicovitou ztrátou citlivosti, na dolních končetinách ponožkovitou, na obou končetinách většinou symetricky. V některých případech se mohou objevit nespecifické bolesti dolních končetin. Postižení nervů a dané projevy postupují pomalu proximálním směrem.

Mezi negativní příznaky somatické senzitivní periferní neuropatie řadíme ztrátu vnímání dotyku, bolesti, tepla, chladu nebo vibrací. Tyto výpadky senzoricých vjemů jsou pro pacienta nejrizikovější zejména s ohledem na možný

nárůst rizika vzniku syndromu diabetické nohy. Často se kombinuje periferní somatická neuropatie s periferní motorickou neuropatií, při které nejsou dostatečně inervovány interoseální svaly nohy, což napomáhá poruše hybnosti nohy (omezená kloubní hybnost – limited joint mobility), dochází ke zborcení nožní klenby a k rozvoji deformit. Diabetická neuropatie také vede k poruše taxy, objevuje se nestabilita při stoji, nestabilní chůze či ataxie. **Periferní neuropatie je výrazným rizikovým faktorem pro rozvoj syndromu diabetické nohy (viz níže).**

Autonomní (viscerální) neuropatie postihuje jednotlivé vnitřní orgány a vede k jejich dysfunkci. Může se projevit v rovině kardiiovaskulární např. setrvalou sinusovou tachykardií s omezenou srdeční variabilitou, ortostatickou hypotenzí, dále na úrovni urogenitálního (poruchy evakuace močového měchýře spojené s močovými retencemi, erektilní dysfunkce) nebo gastrointestinálního traktu (poruchy střevní motility – nejčastěji ve smyslu „autonomních“ průjmů, gastroparézy). **Přítomnost autonomní neuropatie signalizuje zvýšené kardiiovaskulární riziko.**

Kromě obou hlavních forem neuropatie při diabetu pozorujeme ještě vzácnější mononeuropatie, proximální motorické neuropatie, thorakoalgie a relativně časté úžinové syndromy dané i poruchami vaziva při diabetu, např. syndrom karpálního tunelu.

Prevence: Je základním opatřením, vyžaduje zejména optimální dlouhodobou kompenzaci DM. Pro možný neurotoxický účinek je vhodné omezení nadměrného příjmu alkoholu či jiných neurotoxických látek.

Diagnóza: Orientační stanovení diagnózy periferní sensorické neuropatie je relativně snadné – lze testovat standardním 10g monofilamentem nebo ladičkou, ve vybraných případech jinými metodami nebo detekcí poruch vibračního čítí pomocí biothesiometru/vibrometru. Diagnózu je v atypických případech vhodné potvrdit neurologickým vyšetřením (EMG). Ovšem jak testování monofilamenty, ladičkou, tak biothesiometrem odhalí až poměrně pokročilé formy distální neuropatie.

Léčba: Kauzální léčba neexistuje. Negativní příznaky (ztráta čítí) nejsou farmakologicky ovlivnitelné. Pozitivní příznaky je možné zkusit ovlivnit v první volbě gabapentinem v dávce 300–1800 mg/den. Jeho efekt nastupuje pozvolněji, často bývá ovšem poddávkován. Jeho nevýhodou může být tachyfyaxe. V klinické praxi lze využít i pregabalin v dávkách 75–600 mg/den. Další volbou může být duloxetin nebo tricyklická antidepresiva – např. amitriptylin 10–25 mg na noc. Nesteroidní analgetika nebývají příliš účinná, ve výjimečných případech je nutné indikovat opioidní analgetika nebo opiáty. Studie s kyselinou alfa-lipoovou (thioktovou) poskytují ne vždy konzistentní výsledky, efektivnější se jeví podávání parenterálních forem.

Příznaky autonomní neuropatie je nutné zvládat symptomatickou léčbou – betablokátory při tachykardii, při ortostatické hypotenzii např. midodrin nebo dočasně fludrokortizon, při gastroparéze prokinetika – např. itoprid, při průjmech antidiarotika, nejčastěji preparáty s kodeinem.

Preskripce některých léků je bohužel stále omezena pouze na specialisty. Pacienty k nim odesíláme po vyčerpání diagnostických a léčebných možností praktického lékaře.

5.1.3 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je mikroangiopatie postihující sítnicové kapiláry nemocných s DM. V posledních letech se spekuluje o tom, zda jsou diabetické sítnicové komplikace primárně vaskulopatické, nebo neuropatické. Ukazuje se, že výraznou roli ve vzniku DR hrají časně neurodegenerativní změny, takzvaná diabetická retinální neurodegenerace (DRN), která bezprostředně souvisí s diabetickou neuropatií. Je tak velmi pravděpodobné, že se neurodegenerace podílí na mikrovaskulopatii.

Epidemiologie: DR je nejčastější příčinou slepoty pacientů produktivního věku prakticky ve všech industriálně vyspělých zemích. Podle světových statistik má jakoukoliv formu DR 34,6 % nemocných. Proliferativní formou DR trpí 6,96 % diabetiků. Diabetickou makulopatii má 6,81 % nemocných. VTDR (vision-threatening diabetic retinopathy), tedy bezprostředně zrak ohrožující DR, má 10 % nemocných.

Klasifikace DR: Na základě sítnicových změn rozlišujeme následující klinická stadia a formy DR: **neproliferativní DR (NPDR), proliferativní DR (PDR) a diabetickou makulopatii (DMP)**. NPDR dále dělíme na počínající, středně pokročilou a pokročilou formu. PDR pak na počínající a vysoce rizikovou. Makulární edém (následek zhroucení hematookulární bariéry) je definován jako retinální ztlustění (prosáknutí) či tvrdé exsudáty v oblasti centra makuly, místa nejostřejšího vidění. **Klinicky signifikantní makulární edém (KSME)** je jednoznačně definovaný výraz pro zdůraznění makulárního edému, který bezprostředně ohrožuje foveu a centrální zrakovou ostrost. Tento stav již vyžaduje neprodlenou léčbu.

Klinické projevy DR: V počátečních stádiích je diabetická retinopatie klinicky dlouhodobě němá. Časté stesky pacientů na kolísání zrakové ostrosti většinou nebývají známkou DR, ale jsou způsobeny výkyvy glykemie. Zvýšená akumulace sorbitolu způsobuje v čočce hyperosmózu a vede k nasávání tekutiny podle osmotického gradientu. Tento stav může přechodně myopizovat pacienta. DR se na zrakové ostrosti projevuje až v pokročilejších stádiích poruchami zorného pole, které jsou způsobeny krvácením na sítnici. Rychle se horšící zraková ostrost na čtení může být projevem diabetického makulárního edému. Krvácení do sklivce, hemoftalmus, vede k prudkému, dramatickému poklesu zraku. Zmiňované stavy jsou většinou známkou selhání screeningů!

Preventivní strategie a screening: V iničiálních stádiích pacient nemusí mít vůbec žádné poruchy zrakové ostrosti. Proto je nezbytně nutné provádět 1× ročně screeningové vyšetření sítnice v mydriáze u oftalmologa. Pacienta odeslaného k oftalmologickému vyšetření by měla vždy provázet žádanka obsahující základní údaje o diabetu, jeho léčbě a rizikových faktorech, jako je krevní tlak, hladina lipidů, kreatininu včetně hladiny HbA_{1c}.

V případě pozitivního nálezu pak další kontroly a jejich frekvenci indikuje oftalmolog. Je však třeba, aby ošetřující lékař kontroloval, zda se pacient na toto vyšetření dostavil. Náhlý pokles zraku u pacienta s DM vyžaduje oční vyšetření.

Komplexní léčebně preventivní postupy, které zahrnují především intervenci rizikových faktorů (hyperglykemie, hypertenze, hyperlipidemie), aktivní screening DR a specializovanou oftalmologickou léčbu, redukuji riziko úplné ztráty zraku o více než 90 %.

Projevy DR na očním pozadí: První známkou DR jsou kapilární výdutě, **mikroaneurysmata (MA)**. Jejich dekompenzací či prasknutím změněných kapilár sítnice vznikají **hemoragie (HM)**, které mohou být umístěny v různých vrstvách sítnice. Prosakující kapiláry vedou ke vzniku tvrdých exsudátů, což jsou uloženiny lipidů, proteinů a fibrinu v retinálních vrstvách. Pokud prosakují kapiláry v oblastech kolem makuly a foveální avaskulární zóny, vzniká diabetický makulární edém. Ischemie periferie sítnice podněcuje rozvoj **neovaskularizace na papile zrkového nervu (NVD)** nebo **kdekoliv na sítnici (NVS)**. Patologické novotvořené cévy mají tendenci praskat, což má za následek akutní hemoftalmus, který je provázen náhlým poklesem zrakové ostrosti. Následné fibrózní změny mohou také způsobit trakční odchlípení sítnice. Proliferace cév sítnice je zcela specifický jev, jenž se nevyskytuje u jiných orgánů v těle.

Léčba DR: Naprosto zásadní vliv na rozvoj diabetické retinopatie má kompenzace DM. Je doloženo, že časná a těsná kompenzace diabetu je účinná v prevenci rozvoje a progresu DR. Uplatňuje se tzv. metabolická paměť. Nejvyšší nároky na těsnost kompenzace (HbA_{1c} pod 45 mmol/mol) jsou, nezávisle na typu diabetu, v období bezprostředně po záchytu onemocnění. Brzký záchyt prvních změn na sítnici nemocných diabetem dává vysokou šanci na zachování plných zrakových funkcí diabetika.

Včasná a správně indikovaná léčba laserem zůstává stále zlatým standardem a může stabilizovat pokročilé formy jak NPDR, tak i PDR. Je indikována také u některých forem diabetické makulopatie, kde však již sníženou zrakovou ostrost nemůže výrazně zlepšit, ale může zabránit dalšímu poklesu vizu. V léčbě makulárního edému se užívají intravitreálně aplikované látky, jako jsou kortikosteroidy a preparáty inhibující vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), tzv. anti-VEGF preparáty. Jejich aplikace je však v České republice pojišťovny zatím omezena, a to jak oftalmologickými, tak i diabetologickými indikačními kritérii.

Diabetologická indikační omezení úhrady těchto preparátů: Po interní stránce musí diabetik splňovat **následující kritéria:**

- hodnota HbA_{1c} při zahájení léčby musí být nižší než 70 mmol/mol,
- TK nesmí být vyšší než 140/90 mmHg,
- u diabetiků s diabetickým onemocněním ledvin nesmí být hladina sérového kreatininu vyšší než 180 μ mol/l.

Anti-VEGF preparáty je **zakázáno aplikovat** tři měsíce po iktu a infarktu myokardu.

Pouze **doporučujícím kritériem** je hladina celkového cholesterolu nižší než 4,8 mmol/l.

Zásadním předpokladem je také dobrá compliance pacienta s odpovídajícím diabetologickým zázemím. Pro splnění těchto podmínek je tedy nutná těsná spolupráce oftalmologa s ošetřujícím lékařem.

Komplikované stavy, jako je hemoftalmus či odchlípení sítnice, lze řešit operačně pars plana vitrektomií. Tento zákrok většinou vyžaduje celkovou anestezii.

Medikamentózní léčba: Medikamentózní léčba klasickými preparáty nepřinesla výsledky. Vliv na průběh DR mohou mít antihypertenziva a hypolipidemika. Existují důkazy o nelipidovém mechanismu působení fibrátů na DR. Hojně skloňované je také použití nesteroidních antiflogistik.

Syndrom časného (přechodného) normoglykemického zhoršení retinopatie: Zahájení intenzifikovaného inzulínového režimu, přechod na léčbu inzulínovou pumpou nebo úspěšná transplantace pankreatu vedoucí k rychlé a těsné kompenzaci subkompenzovaného diabetika vede někdy paradoxně ke zhoršení stávající DR. Proto je nutné oftalmologa o změnách léčebného režimu včas informovat a pacienta odeslat preventivně na oční vyšetření před plánovanou změnou a časně po ní.

Jistá rizika zhoršení stávající DR přináší podávání některých inzulínových syntetizérů – glitazonů a inkretinů. Jednou z příčin může být retence vody a vznik makulárního edému. Po změně terapie se stav většinou upraví. Proto je u těchto pacientů vhodná kontrola oftalmologem před nasazením, ale i v průběhu této terapie.

Častější kontroly jsou nutné také během těhotenství a při pokročilých formách diabetického onemocnění ledvin a zahájení dialýzy.

5.1.4 Erektální dysfunkce

Erektální dysfunkce (ED) se u mužů s diabetem vyskytuje asi třikrát častěji než u stejné skupiny mužů bez diabetu. Dokonce u 12 % mužů je prvním příznakem diabetu! Z praktického hlediska je tedy ED jasným signálem k provedení screeningu DM a vyšetření metabolických parametrů. Patogeneticky zde hrají hlavní roli angiopatie, neuropatie a sekundární hypogonadismus. Pro podrobnější informace odkazujeme na DP Erektální dysfunkce vydaný SVL ČLS JEP.

Farmakoterapie: K lékům první volby patří inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5) – např. sildenafil, tadalafil, vardenafil a avanafil. Vzhledem k tomu, že tyto léky mají u pacientů s DM menší účinnost než u běžné mužské populace, doporučuje se terapii zahájit maximálními dávkami (sildenafil 100 mg, tadalafil 20 mg, vardenafil 20 mg a avanafil 100 mg, resp. 200 mg). Léčba inhibitory PDE5 je u pacientů, kteří jsou na trvalé terapii nitráty, kontraindikována; ostatní viz *SPC jednotlivých preparátů*.

5.2 MAKROVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE

Ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody a ischemická choroba dolních končetin se vyskytují u DM velmi často a jsou hlavní příčinou morbidit a mortality. Jejich klinický a socioekonomický dopad je stejně jako u makrovaskulárních komplikací velmi významný. Makrovaskulární komplikace jsou aterosklerotické projevy na velkých tepnách diabetiků. U diabetiků je jejich výskyt 2–4násobně vyšší v porovnání s nediabetickou populací a postižení žen i mužů je stejně časté. Makrovaskulární komplikace vznikají dříve, rychleji progredují a jsou difuznější než u nediabetiků. Většina pacientů s diabetem má totiž současně další rizikové faktory makrovaskulárních komplikací jako arteriální hypertenzi, dyslipidemii, obezitu a další.

Na cévní mozkové příhody umírá kolem 15 % diabetiků. Diabetes tedy přináší výrazné riziko všech typů mozkových příhod. Podle skóre CHA₂DS₂-VASc by každá diabetička s fibrilací síní měla být antikoagulována a u diabetiků mužů stačí jeden další rizikový faktor, např. hypertenze či věk nad 65 let, k indikaci antikoagulační léčby. Bohužel téměř žádná anti-diabetika neovlivňují primární ani sekundární prevenci mozkových příhod. V poslední době bylo snížení rizika mozkových příhod prokázáno po pioglitazonu a po inkretinových analogích semaglutidu a dulaglutidu.

Velmi často ve srovnání s nediabetickou populací bývají postiženy u pacientů s DM tepny **dolních končetin (DK)**. Ischemické změny na DK se zpočátku projevují poruchou trofiky (atrofie kožních adnex, ztráta ochlupení, suchá kůže), při další progresi se vyskytují typické klaudikační bolesti při chůzi. Klaudikace však mohou být vlivem diabetické neuropatie oslabené nebo mohou zcela chybět. **Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)** zvyšuje riziko rozvoje syndromu diabetické nohy a riziko amputace ve vyšších etážích. Proto je vhodné vyšetřovat u pacientů s DM nejméně 1× ročně tepny DK palpačně, lépe však oscilometrickým přístrojem či tužkovým dopplerem, a stanovit poměr tlaků krve na paži a nad kotníkem (**ABI – ankle brachial index**). Pokud je ABI < 0,9, je riziko ICHDK vysoké a pacienta je nutné dále vyšetřit (duplexní sonografie, angiografie, CT-angiografie, transkutánní tlak kyslíku). Výrazně zvýšený ABI může být známkou falešně negativního výsledku při mediokalcinóze, která se často u pacientů s DM vyskytuje, a je nutné další dovyšetření tepen DK, například pomocí duplexní sonografie aj. (Podrobnosti jednotlivých makrovaskulárních komplikací, zejména ICHS a ICHDK, jsou součástí dalších doporučených postupů, viz www.svl.cz.)

5.3 SYNDROM DIABETICKÉ NOHY

Syndrom diabetické nohy (SDN) je definován jako infekce, ulcerace nebo destrukce tkáně nohy (distálně od kotníku včetně kotníku) u pacientů s nově zjištěným nebo dříve diagnostikovaným diabetem, obvykle způsobené nebo doprovázené distální neuropatií a/nebo ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Neuropatie může kvůli poruše vnímání řady podnětů (porucha vnímání dotyku, vibrací, polohy, chladu, tepla apod.) vést k porušené hybnosti nohy, ke snadnějšímu přetížení nohy, poranění, což ve svém důsledku vede k tvorbě exkoriací, ragád, puchýřů s následným rozvojem defektů, které se poměrně snadno u diabetiků mohou infikovat a rychle vést k progresi lokálního nálezu.

Již z definice vyplývá, že do SDN řadíme zejména ulcerace vznikající více či méně na podkladě distální senzomotorické a autonomní neuropatie a/nebo ICHDK. Proto rozlišujeme ulcerace neuropatické, neuroischemické (kterých je většina) a ischemické. Neuropatické a neuroischemické ulcerace jsou lokalizované zejména v místech s největším tlakem (prsty, oblast pod prsty, pata, oblast deformit), ischemické na akrech dolních končetin (prsty, hrana nohy, pata). Je možné je klasifikovat různými klasifikačními systémy, které určují i prognózu nemocných, zejména s ohledem na riziko amputace (TEXAS, PEDIS, SINBAD, Wifi klasifikace apod.). **Nejjednodušší je Wagnerova klasifikace zohledňující zejména rozsah/hloubku ulcerací:**

- Wagner 0 – preulcerativní léze
- Wagner 1 – nekomplikované povrchové ulcerace
- Wagner 2 – ulcerace sahající hlouběji do podkoží, ke svalům, šlachám, kloubům
- Wagner 3 – hluboké ulcerace s abscesy, osteomyelitidami
- Wagner 4 – gangrény lokalizované na částech nohy
- Wagner 5 – gangrény celé nohy

V některých případech dojde k rozvoji další komplikace patřící do SDN – Charcotovy neuroosteoartropatie (ChaO). Především vlivem neurologických a prozánětlivých změn dochází k poruše muskuloskeletálních struktur s následnou zvýšenou osteoresorpcí způsobující mikrofraktury a spolu s ostatními změnami napomáhají subluxacím, luxacím kloubů nebo patologickým zlomeninám. Klinicky je ChaO charakterizována jednostranným otokem, vyšší kožní teplotou na postižené končetině (rozdíl 2 °C), v některých případech i zarudnutím a může být přítomna již i deformita dolní končetiny, která je ale typická spíše pro pozdější pokročilá stadia.

Syndromem diabetické nohy trpí v ČR podle posledních údajů NRHZS (Národní registr hrazených zdravotních služeb) téměř 70 tisíc nemocných s diabetem, přičemž podle dostupných údajů počty amputací dosahují téměř 5 tisíc. Výskyt této komplikace je tedy relativně častý a měl by být kladen důraz na její prevenci a včasnou diagnostiku ve všech ambulancích, kde je pacient léčen a dispenzarizován. Je nutné provádět pravidelnou pečlivou vizuální prohlídku a vyšetření dolních končetin u každého pacienta s diabetem a neuropatií a/nebo ICHDK. Je nutné si všimnout mykotických infekcí (onychomykóz, tinea pedis, interdigitálních mykóz) a exkoriací, puchýřů a hyperkeratóz, které řadíme mezi tzv. preulcerativní léze. Ty lze snadno ošetřit a zabránit rozvoji později hůře léčitelných ulcerací.

Pacienti by měli provádět pravidelně každý den kontrolu nohou (i pomocí zrcátka), dodržovat hygienu nohou a patřičně ošetřovat drobná poranění. V případě zhoršené mobility vše za pomoci druhé osoby. Také by měli provádět řádnou pedikúru, v případě potřeby je možné navázat spolupráci s odborně vyškolenými pedikéry (*jejich seznam naleznete na www.podiatric.cz*).

U každého diabetika bychom měli klást důraz i v rámci primární péče na zjištění přítomnosti rizikových faktorů – zejména neuropatie (diagnostika viz výše) a ICHDK. K odhalení ICHDK v případě nemocných s diabetem nepostačuje prosté fyzikální vyšetření, ale dle nových doporučení (Peripheral arterial disease guidelines – ESC Clinical Practice guidelines)¹ je nutno použít řadu instrumentálních diagnostických metod (např. minimálně dopplerovské vyšetření kotníkových a/nebo palcových tlaků, lépe duplexní ultrasonografii, v některých případech transkutánní tenzi kyslíku apod.). V případě suspekce na ICHDK po vyčerpání diagnostických možností nebo k pravidelné dispenzarizaci by měl být tedy pacient odeslán na vyšší specializované pracoviště (nejlépe na angiologii v případě izolované ICHDK, při souběhu rizikových faktorů, viz dále, na podiatricii).

Z klinického hlediska je důležité tzv. skórování rizika nemocného stran SDN, které ukazuje tabulka 4 (Tab. 4).

Pacienti v kategorii 0 mohou být běžně dispenzarizováni svými ošetřujícími lékaři, ale pacienti ve vyšším riziku syndromu diabetické nohy (1–3) nebo pacienti se syndromem diabetické nohy v remisi (zhojení – kategorie 3) by měli být dispenzarizováni nejlépe v podiatrických ambulancích. Všichni nemocní s již rozvinutým syndromem diabetické nohy by měli být sledováni hlavně v podiatrických ambulancích, kde může být včas zahájena jejich komplexní terapie (adekvátní lokální terapie, odlehčení, léčba cévních změn, terapie infekce). Seznam podiatrických ambulancí naleznete na www.diab.cz.

Tab. 4 – Stratifikace rizika syndromu diabetické nohy [Upraveno podle IWGDF; <https://iwgdfguidelines.org>]

Kategorie	Riziko ulcerace	Charakteristiky	Frekvence kontrol
0	Velmi nízké	Bez ztráty protektivního čítí, bez ICHDK	1× ročně
1	Nízké	Ztráta protektivního čítí nebo ICHDK	Jednou za 6–12 měsíců
2	Střední	Ztráta protektivního čítí + ICHDK nebo ztráta protektivního čítí + deformita nebo ICHDK + deformita	Jednou za 3–6 měsíců
3	Vysoké	Ztráta protektivního čítí nebo ICHDK a jeden nebo více z následujících faktorů: • Dřívější diabetická ulcerace • Nízká nebo vysoká amputace • Renální selhání	Každé 1–3 měsíce

5.4 INFEKČNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Pojednávat o jednotlivých nozologických jednotkách kožních, respiračních či močových komplikací není cílem tohoto DP, i přesto je však vhodné se o nich zmínit a upozornit na jejich častější výskyt u pacientů s DM, zejména u těch s neuspokojivou kompenzací. Z respiračních infekcí je nutné upozornit na pneumokokové infekce, které často způsobují bronchopneumonie či recidivující pneumokokové infekce horních cest dýchacích. Podle aktuálních DP (SVL ČLS JEP) Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí, verze 2018, je při indikaci antibiotik zásadní ohodnocení rizika komplikací u konkrétního pacienta, a pokud jsou antibiotika indikována, je nutné podat je co nejdříve. Velmi vhodné je využít pomocných laboratorních metod, např. vyšetření CRP k odlišení virové a bakteriální etiologie infekce.

Z dalších infekčních komplikací lze zmínit ještě větší prevalenci **parodontózy, periodontitidy, ischiorektálních a rektálních abscesů**. Akutní infekční onemocnění u diabetika s třeba i dosud latentní aterosklerózou zvyšuje v následujících měsících riziko kardiovaskulárních příhod. V posledním roce byla opakovaně diskutována problematika infekce COVID-19 u diabetiků. Diabetes pravděpodobně nezvyšuje riziko této infekce a riziko plicních komplikací u dobře kompenzovaných diabetiků. Riziko vyšší morbidity a mortality je přítomno zejména u obézních diabetiků.

5.4.1 Vakcinace u pacientů s diabetem

Pro praxi je vhodné upozornit, že proti pneumokokovým infekcím existuje očkování. Je vhodné ho zvážit u všech pacientů s DM. Očkování se provádí pomocí očkovacích látek konjugované vakcíny Prevenar 13 bez ohledu na věk pacientů. V roce 2020 se na trh vrátila polysacharidová 23valentní vakcína Pneumovax 23. Současně je nutné zmínit možnost každoročního očkování proti chřipce, které je uvedeno ve vyhlášce MZ ČR a pro všechny pacienty s DM je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Lze rovněž zvážit vakcinaci proti klíšťové meningoencefalitidě, neboť ČR je endemickou zemí a klíšťata se vyskytují prakticky v celé ČR. Vzhledem k nárůstu volnočasových aktivit ve volné přírodě je riziko pro aktivní jedince vyšší. Imunizaci můžeme realizovat prakticky celoročně, v teplých obdobích roku lze využít zkrácené schéma jak u očkovací látky FSME Immun, tak i u vakcíny Encepur. Důležitá je též vakcinace proti COVID-19, zejména u obézních a starších diabetiků.

6 PREVENCE DIABETU

V prevenci DM1 bohužel dosud nemáme dostatečně účinnou a bezpečnou strategii. Naproti tomu existují účinné preventivní strategie u DM2, které jsou velmi významné, neboť mohou snížit výskyt diabetu o 30–50 %. Jiné literární prameny dokonce uvádějí, že osmi z deseti případů diabetu 2. typu by bylo možné předejít změnou životního stylu, konkrétně vyšší fyzickou aktivitou a změnou životosprávy. Výrazně jsou diabetem ohroženi pacienti s nadváhou, obezitou a dalšími složkami metabolického syndromu a také pacienti s nedostatečnou fyzickou aktivitou a nadměrným kalorickým příjmem. Počínající porucha metabolismu glukózy se zpočátku projevuje pouze mírným zvýšením hodnot glykemie. Toto mírné zvýšení podle platných doporučení již klasifikujeme jako prediabetes. Je velmi žádoucí detekovat pacienty s prediabetem a začít tyto pacienty nejen léčit, ale i intenzivně intervenovat pro změnu jejich životosprávy. Další informace lze nalézt v DP Prediabetes (novelizace z roku 2016; www.svl.cz).

7 TERAPIE DIABETU

Hlavním cílem léčby diabetu je **dosáhnout dlouhodobě normoglykemie nebo se aspoň k ní co nejvíce přiblížit**. Léčba každého pacienta s diabetem musí být vždy provázena doporučením nefarmakologických opatření, k nimž patří vhodně volená **dieta a fyzická aktivita** s ohledem na věk, typ diabetu, hmotnost pacienta a přítomnost přidružených komplikací. Podle situace volíme diety diabetické/rationální nebo diety redukční. Cílem terapie je sestavení komplexního léčebného plánu tak, aby se dosáhlo trvalé normalizace hodnot glykemií a zabránění nebo oddálení rozvoje komplikací diabetu.

Jedním z nejdůležitějších opatření v léčbě diabetu je **pravidelná aerobní fyzická aktivita** (chůze, rychlá chůze, rotoped, běh) **minimálně 3× týdně 30–40 minut, optimálně 5× týdně 30–40 minut, ideálně 7× týdně 30–40 minut**. Efekt je však bezprahový a každá pravidelná i menší a méně častá aerobní fyzická aktivita má pozitivní efekt.

7.1 LÉČEBNÝ PLÁN U DIABETU 1. TYPU

Diabetes 1. typu vyžaduje od počátku léčbu inzulinem, kterou provádí diabetolog nebo internista s příslušnou erudicí. Zahrnuje individuální dietní režim (tzv. regulovanou stravu), doplněný vhodným životním stylem (nejlépe každodenní fyzickou aktivitou a vyloučením kouření), cílenou edukaci pacienta a případně členů rodiny a léčbu dalších přidružených onemocnění. Inzulin je aplikován v intenzifikovaných režimech, nejčastěji typu bazál – bolus (bazální inzulin 1× denně, rychle působící inzulin k jídlu nebo ke korekci hyperglykemie na základě principů flexibilního dávkování inzulinu – vyžaduje nutnost počítání sacharidů ve stravě) nebo pomocí inzulinové pumpy. Cílem je napodobit fyziologickou sekreci inzulinu. Nedílnou součástí léčby DM1 je pečlivý selfmonitoring (sebekontrola) glykemií prováděný pacientem pomocí glukometru nebo pomocí glukózového senzoru, který přináší často větší profit než použití inzulinové pumpy samotné. Podle doporučení České diabetologické společnosti (ČDS JEP ČLS) z roku 2019 by měla být monitorace pomocí glykemického senzoru nabídnuta každému pacientovi s DM 1. typu.

7.2 LÉČEBNÝ PLÁN U DIABETU 2. TYPU

Po stanovení diagnózy DM 2. typu zahajujeme současně s režimovými opatřeními léčbu metforminem (pokud není kontraindikován). Při nedostatečném léčebném efektu metforminu můžeme dále léčbu intenzifikovat k dosažení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu podle schémat uvedených na obrázcích 3 a 6 (*viz Obr. 3 v kapitole 7.5.3 a Obr. 6 v kapitole 8.1*), kdy je možno použít do kombinace zástupce dalších skupin antidiabetik včetně inzulinu. Všechny skupiny antidiabetik (kromě gliptinů a GLP-1 analog) lze navzájem libovolně kombinovat (léčba by měla být volena individuálně podle hlavních komorbidit a mechanismu účinku antidiabetik podle předpokládané dominantní patofyziologické poruchy) s tím, že základním lékem v kombinační terapii zůstává metformin. Kontroly diabetika 2. typu se provádějí většinou po 3 měsících, nevyžaduje-li stav jinou frekvenci.

7.3 DIETA A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Úspěšná léčba pacienta s DM není možná bez režimových opatření, tedy bez úpravy diety a fyzické aktivity. Na praktickou realizaci dietních opatření, možné problémy s dietou a na fyzickou aktivitu se ptáme pacientů při každé kontrole a ověřujeme, zda byly splněny edukační cíle. Analyzujeme současné dietní zvyky pacienta před vznikem diabetu a eliminujeme nebo razantně omezuje kalorické složky stravy s cílem redukovat hmotnost alespoň o 5–10 %. V dietě omezuje zejména živočišný i rostlinný tuk. Dieta by vždy měla být pestrá, vyvážená, racionální, s omezením tuků, smažených a propečených potravin a měla by vést i ke zlepšení lipidového profilu. Z náhradních sladidel jsou vhodná nekalorická jako sacharin, aspartam nebo stévie. K navození redukce hmotnosti musíme snížit energetický obsah stravy o 500 až 1000 kJ a dále redukovat až k 4000–5000 kJ. Samozřejmě dietní cíle vždy individuálně upravujeme s ohledem na pacienta. Dnes je rozumnější rozdělení jídel do 3–4 porcí než klasické podávání 6 porcí denně, které se užívalo dříve.

U takto přísných diet, které však nelze zpravidla udržovat dlouhodobě, je obvykle redukce příjmu sacharidů dostatečná. Jednou z důležitých otázek je dotaz na to, o kolik pacient jí méně než dosud. Pokud uvede, že jí více, jde o hrubou edukační chybu. To se obvykle stávalo, když byl pacientovi vydán leták s kaloričtější diabetickou dietou, např. s obsahem 175 g sacharidů na den a příliš častým příjmem jídel. Kromě regulace celkového energetického příjmu regulujeme i příjem cukrů, komplexních i jednoduchých (obvykle do 150 g/den podle typu diety), a to s jejich rovnoměrným rozložením do celého dne. Obsah sacharidů v potravinách by měl pacient znát a měl by si být schopen jejich příjem vypočítat. Dnes již nenutíme pacienty jíst 6× denně, pokud jim to nevyhovuje, obvyklá frekvence jídel je 3–4× denně a nověji je možné u některých pacientů vyzkoušet i diety s jídlý 2× denně – zde je otázka dlouhodobého udržení takové diety a jejího dlouhodobého efektu. Koncentrace sacharidů do dvou denních dávek však může vést i k vysoké postprandiální glykemii, což je vhodné ověřit selfmonitoringem glykemie.

7.4 FARMAKOTERAPIE DIABETU

Perorální i injekční antidiabetika a inzulinová terapie:

1. **biguanidy** (metformin),

2. **deriváty sulfonylurey** (glimepirid, gliklazid, gliquidon, glipizid),

3. **inkretinová léčba:**

a) **analoga GLP-1** (exenatid, liraglutid, lisenatid a také depotní exenatid, semaglutid a dulaglutid podávané 1× týdně),

b) inhibitory DPP-4 – gliptiny (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) – jejich preskripce je od 1. června 2020 uvolněna i pro všeobecné praktické lékaře,

4. **inhibitory SGLT2** – glifloziny (empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin) nebo inhibitor SGLT1 a SGLT2 (kanagliflozin),
5. **thiazolidindiony** (pioglitazon),
6. **inhibitory alfa-glukosidázy** (akarbóza),
7. **glinidy** (repaglinid),
8. **inzuliny** – používáme dnes výhradně humánní inzuliny (zejména krátce působící a středně dlouze působící – NPH) nebo inzulinová analoga jak krátkodobá, tak i dlouhodobá (bazální).

Terapii **perorálními antidiabetiky (PAD)** obvykle zahajujeme nízkými dávkami zvoleného léku a pokračujeme zvyšováním do středních dávek. Při nedostatečném efektu se ale většinou nepoužívá dávka maximální, raději se přechází na kombinaci antidiabetik s různým mechanismem účinku.

7.4.1 Biguanidy (metformin)

Metformin se používá v ČR jako jediný zástupce skupiny biguanidů v klinické praxi. Ze všech biguanidů má nejmenší riziko laktátové acidózy jako komplikaci léčby a nevyvolává hypoglykémii. Ovlivňuje zejména jaterní inzulinorezistenci, méně působí na inzulinorezistenci periferní. Léčba metforminem je zahajována nejnižší dávkou (500 mg, ev. 750 až 850 mg) podanou jednou až dvakrát denně s postupným navýšením podle efektu a snášenlivosti pacientem.

Dlouhodobá udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2500 mg denně, maximální dávka je 3000 mg denně. U pacientů s intolerancí klasických forem metforminu jsou preferovány formy s prodlouženým účinkem (metformin XR má nižší výskyt projevů dolního dyspeptického syndromu, meteorismu, řídké stolice apod.). Metforminem XR lze rovnou zahájit terapii i u nově zjištěných pacientů s DM2, a tím částečně eliminovat i vyšší výskyt popsanych NÚ.

V ČR jsou k dispozici různé variace od 500 mg, přes 750 mg až po 1000 mg metforminu XR formy. Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (při eGF < 1 ml/s, respektive < 60 ml/min) a dále u pacientů se srdečním selháním NYHA III. či IV. stupně, s dehydratací a při hypoxických či šokových stavech. Horní věková hranice jako kontraindikace pro podávání tohoto preparátu není stanovena. Pokud je již u pacienta metformin nasazen a delší dobu užíván a dojde ke snížení eGF pod 60 ml/min, je nutné jej redukovat na poloviční dávky ze stávající medikace, a pokud dojde k dalšímu snížení eGF pod 30 ml/min, je nutné metformin bezpodmínečně zcela vysadit. Nicméně v posledních letech došlo u metforminu k přehodnocení redukcí dávek a jeho vysazení (Tab. 5). V hraničních případech je nutné kontrolovat častěji eGF.

Tab. 5 – Úprava dávkování metforminu při zhoršených renálních funkcích

GF [ml/min]	Celková maximální denní dávka metforminu	Další skutečnosti ke zvážení
60–89	2000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45–59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30–44	1000 mg	
< 30	–	Metformin je kontraindikován.

Pozn.: GF – glomerulární filtrace

Velmi zajímavé jsou signály o pozitivních onkologických efektech metforminu. Podle některých studií snižuje výskyt nádorů u pacientů s DM až o 40 %.

V současné době je již metformin doporučován podle ČDS, SVL, EASD, ADA i pacientům s prediabetem ve stejném dávkování jako u pacientů s DM2, nicméně je vhodné zahajovat zcela nejnižšími dávkami metforminu, což je 500 mg, lze použít i XR formy, které mají lepší snášenlivost a menší výskyt nežádoucích účinků. Kódy na dispensarizaci a léčbu pacientů s diabetem jsou uvedeny v kapitole 10.

Metformin je vhodné redukovat či vysazovat před operací a před rentgenovým kontrastním vyšetřením – doporučení se liší v jednotlivých zemích (Tab. 6). Při použití rtg kontrastních látek je důležitá též následná kontrola renálních funkcí 2–3 dny po vyšetření. Riziko laktátové acidózy je sice malé, ale pokud se vyvine, jedná se o opravdu závažnou komplikaci.

7.4.2 Sulfonylureové deriváty (glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon)

Sulfonylureové deriváty (SU) patří mezi inzulinová sekretagoga, mohou častěji vyvolávat hypoglykémie a zvyšovat hmotnost. Dnes jsou některá sulfonylureová antidiabetika (používaná již 50 let) vnímána jako osvědčená, rutinně používaná léčiva. Je možné je použít jak v monoterapii (při kontraindikaci metforminu), tak i do kombinace s dalšími PAD. V praxi mají být v současné době používány preparáty třetí generace s nízkým rizikem hypoglykémie a přírůstkem hmotnosti (glimepirid, gliklazid). U renální insuficience je možno použít gliquidon. Přidávají se do kombinace k metforminu, pokud s ním není dosaženo požadovaného efektu. SU podáváme v nejmenších možných dávkách 1–2× denně a při nedosažení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu se zvyšují dávky SU na střední nejdříve po několika týdnech.

U mladších pacientů s DM2 s rizikem kardiovaskulárního postižení je vhodný glimepirid, který navíc vykazuje nízké riziko hypoglykémie a má výhodné dávkování 1× denně. Hlavním rizikem léčby SU je hypoglykémie, léčbu zpravidla provází přírůstek hmotnosti. Pro zahájení kombinační léčby DM2 jsou sulfonylureové deriváty jednou z dobře ověřených možností rozšíření terapie v případě, že metformin v monoterapii ke kompenzaci nestačí. Při terapii deriváty SU je

Tab.6 – Přehled doporučení odborných společností a expertních skupin [Upraveno podle: Linhartová A, Murínová I, Kovačič M, Gregorová J. Perioperační podávání metforminu: co je nového? Čas Lék Čes 2020;159:210–212.]

Odborná společnost/ expertní skupina	Vysazovat/nevysazovat	Čas vysazení	Čas nasazení
Česká diabetologická společnost ČLS JEP (2020) ¹	Nevysazovat: malé a ambulantní výkony Vysazovat: ostatní případy	V den výkonu (lze akceptovat i tradiční přístup, tj. 1–2 dny před výkonem)	24–48 hodin po výkonu, u pacientů s renální insuficiencí až po ověření stability renálních funkcí
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP (2019) ²	Nevysazovat: krátké a nekomplikované výkony, obnovení příjmu stravy do 24 hodin, stabilní renální funkce Vysazovat: ostatní případy	Není specifikováno	Není specifikováno
UpToDate (2019) ³	Vysazovat:	V den výkonu	Po obnovení příjmu stravy a vyloučení renální insuficience, významného jaterního poškození nebo městnavého srdečního selhání
Frankofonní diabetologická společnost a Francouzská společnost anesteziologie a resuscitace (2018) ⁴	Nevysazovat: malé a ambulantní výkony u pacientů bez renální insuficience Vysazovat: malé a ambulantní výkony u pacientů s renální insuficiencí, velké výkony	Večer před výkonem	48 hodin po výkonu, po ověření stability renálních funkcí
Americká diabetologická společnost (2019) ⁵	Vysazovat:	V den výkonu	Není specifikováno
Asociace anesteziologů Velké Británie a Irska (2015) ⁶	Nevysazovat: krátké období hladovění (vynecháno max. 1 jídlo) Vysazovat: odhadovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m ²	V den výkonu	48 hodin po výkonu, po ověření, že odhadovaná glomerulární filtrace je > 50 ml/min/1,73 m ² , není specifikováno
Spojené britské diabetologické společnosti (2012) ⁷	Nevysazovat: krátké období hladovění (vynecháno max. 1 denní jídlo) – s výjimkou podávání metforminu v režimu 3× denně, kdy je třeba vynechat prostřední dávku Vysazovat: renální insuficience	Se zahájením předoperačního lačnění	Po obnovení příjmu stravy
Australská diabetologická společnost (2012) ⁸	Nevysazovat: malé výkony Vysazovat: velké výkony	V den výkonu	Po ověření stability renálních funkcí

Pozn.: Management terapie metforminem při zobrazovacím vyšetření s podáním jodové kontrastní látky se řídí zvláštními pokyny, které nejsou v uvedeném přehledu zahrnuty.

Zdroje:

- Odborné stanovisko České diabetologické společnosti k podávání metforminu v perioperačním období. Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 31. 1. 2020. Dostupné na: www.diab.cz/dokumenty/Lecba_metforminem.pdf.
- Karen I, Svačina Š, Jurašková B. Diabetes mellitus, léčba u starších pacientů v ČR. Novelizace 2019. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2019. Dostupné na: www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DM-u-star-sich-pac-2019.pdf.
- Khan N, Ghali W, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. UpToDate 2018.
- Cosson E, Catargi B, Cheisson G, et al. Practical management of diabetes patients before, during and after surgery: a joint French diabetology and anaesthesiology position statement. *Diabetes Metab* 2018;44:200–216.
- American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42:S173–S181.
- Barker P, Creasey PE, Dhatriya K, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2015;70:1427–1440.
- Dhatriya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabetic Medicine* 2012;29:420–33.
- Peri-operative Diabetes Management Guidelines. Australian Diabetes Society, 2012 Jul. Dostupné na: <https://diabetessociety.com.au/documents/Peri-operativeDiabetesManagementGuidelinesFINALCleanJuly2012.pdf>.

nutno brát v úvahu jejich vedlejší účinky a lékové interakce SU (zvláště důsledně u starších polymorbidních jedinců). Ze sulfonylureových preparátů má v současné době kardiovaskulární bezpečnost prokázanou pouze glimepirid (ve studii CAROLINA). Při glykemii kolem 15 mmol/l nelze kvůli glukotoxicitě vůči B-buňkám očekávat od zvýšení dávky SU další terapeutický efekt a je nutno uvažovat o zásadní změně terapie.

V posledních několika letech jsou deriváty SU podle odborných doporučení ADA, EASD, ČDS v rámci Algoritmu kombináční terapie doporučovány až jako 2.–5. alternativa (viz Obr. 3 v kapitole 7.5.3). Naopak pro větší bezpečnost a efektivitu jsou u pacientů preferovány do kombináční terapie s metforminem antidiabetika s inkretinovým efektem (GLP-1 analoga nebo inhibitory DPP-4 [gliptiny]) či inhibitory SGLT2 transportérů (glifloziny). Další skupinou do kombinace jsou glitazony.

Bohužel v praxi se tento Algoritmus kombináční terapie ne zcela úplně daří dodržovat všemi lékaři pečujícími o pacienty s DM, a to vlivem preskripčních i ekonomických omezení.

7.4.3 Antidiabetika s inkretinovým efektem

Antidiabetika s inkretinovým efektem jsou buď **analoga GLP-1** (glucagon-like peptide-1), k nimž patří exenatid, liraglutid a lixisenatid a také depotní exenatid, semaglutid a dulaglutid, podávaná 1× týdně (tzv. inkretinová mimetika), nebo **inhibitory dipeptidylpeptidázy-4** (DPP-4, enzym fyziologicky inaktivující GLP-1), tzv. **gliptiny**. Do gliptinové skupiny patří sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Tato perspektivní skupina zlepšuje sekreci inzulínu z B-buňky mechanismem závislým na hyperglykemii a má řadu dalších efektů (např. supresi sekrece glukagonu, zpomalené vyprazdňování žaludku, snížení chuti k jídlu). Některé gliptiny mohou být podávány ve fixní kombináční terapii s metforminem či thiazolidindiony. U obézních pacientů je výhodný efekt analog GLP-1 na redukci hmotnosti (exenatid, lixisenatid, liraglutid). Inhibitory DPP-4 hmotnost výrazněji neovlivňují.

a) Analoga GLP-1: Jedná se o účinná injekční antidiabetika. Liraglutid, semaglutid a dulaglutid mají navíc pozitivní efekt na snížení rizika kardiovaskulárních příhod. U nás bohužel mají výrazná indikační omezení a VPL nemůže většinu z nich předepsat. Brzy bude dostupný orální semaglutid, který musí být podáván v dávce až 3 mg/den 30 minut před jídlem bez dalších léků nebo 2 hodiny po jídle. Je proto žádoucí, aby mezi diabetologem a VPL došlo k domluvě o podávání léků u daného pacienta. Optimální snad bude, aby diabetologové využili pro podání orálního semaglutidu spíše čas během dne nebo večer. U obézních pacientů je výhodný efekt analog GLP-1 na redukci hmotnosti (exenatid, lixisenatid, liraglutid, semaglutid a dulaglutid). V léčbě obezity není užití liraglutidu omezeno a může být indikován všeobecným praktickým lékařem i u diabetiků. Léčba liraglutidem v dávce 3 mg/den v indikaci léčby obezity však není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

b) Gliptiny (inhibitory DPP-4): Do klinického užívání se u nás dostalo pět látek – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Sitagliptin se v dávce 100 mg podává obvykle jednou denně. Vildagliptin v tabletách po 50 mg se podává 1× nebo 2× denně. Saxagliptin 5 mg se podává v jedné denní dávce. Linagliptin se podává v dávce 5 mg jednou denně. Alogliptin se podává 1× denně v dávce od 6,25 mg do 25 mg. Jde o selektivní inhibitory DPP-4, které zvyšují hladinu endogenního inkretinu GLP-1. Ke stimulaci sekrece inzulínu z B-buňek Langerhansových ostrůvků dochází jen při hyperglykemii u diabetiků. U osob bez diabetu nezvyšují sekreci inzulínu a nesnižují glykemii, a nevyvolávají tedy hypoglykemie. Gliptiny také snižují (modulují) sekreci glukagonu, opět v závislosti na hyperglykemii, a snižují proto jaterní nadprodukcii glukózy. Hlavním efektem je ale především zlepšení funkce a fyziologičtější reaktivita A- a B-buňek pankreatu a úprava patologicky zvýšené sekrece glukagonu a snížené sekrece inzulínu. U pacientů, kterým není možné podávat metformin pro některé jeho kontraindikace nebo intoleranci, se jeví gliptiny jako velmi vhodná alternativa, která je bezpečnější než zástupci skupiny SU (4–5× nižší riziko hypoglykemie). Už několik let je v ČR používán čtvrtý zástupce této lékové skupiny linagliptin, který se nevyklučuje renálně, může být proto podáván i u pacientů s renální insuficiencí i při dialýze v neredukovaných dávkách. Lze ho podávat i u pacientů s hepatopatií. Ostatní gliptiny je nutno v renální insuficienci podávat v poloviční dávce nebo čtvrtinové dávce podle SPC. Dávkování antidiabetik při renální insuficienci je uvedeno v tabulce 7 (viz Tab. 7 v kapitole 7.5.1).

Gliptiny při dlouhodobém podávání mohou snížit glykovaný hemoglobin až o 10 mmol/mol v monoterapii. Pokud jde o kombinace s metforminem, bylo nejprve prokázáno, že léky jsou v účinku na HbA_{1c} prakticky ekvivalentní s metforminem. V dalších studiích bylo u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem v monoterapii prokázáno, že přidání např. linagliptinu, vildagliptinu či sitagliptinu vede k poklesu HbA_{1c}. Účinnost v kombinaci s metforminem během půlroční léčby je zhruba 0,6–0,8 %. Překvapivým zjištěním bylo, že gastrointestinální vedlejší příznaky byly častější u pacientů léčených samotným metforminem proti pacientům léčeným kombinací. Pro pacienty, kteří profitují z této kombináční terapie, jsou na trhu k dispozici též **fixní kombinace metforminu spolu s gliptiny**.

Gliptiny je možno podávat v následujících kombinacích:

- s metforminem u pacientů nedostatečně kompenzovaných při maximální tolerované dávce v monoterapii,
- s derivátem sulfonylurey zejména u pacientů s nedostatečnou kompenzací při maximální dávce v monoterapii, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti,
- s thiazolidindionem u pacientů s nedostatečnou kompenzací,
- v kombinaci s inhibitory SGLT1 či SGLT2 (s glifloziny),
- v kombinaci s inzulínem.

7.4.4 Inhibitory SGLT2 – glifloziny (empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin) nebo inhibitor SGLT1 a SGLT2 (kanagliflozin)

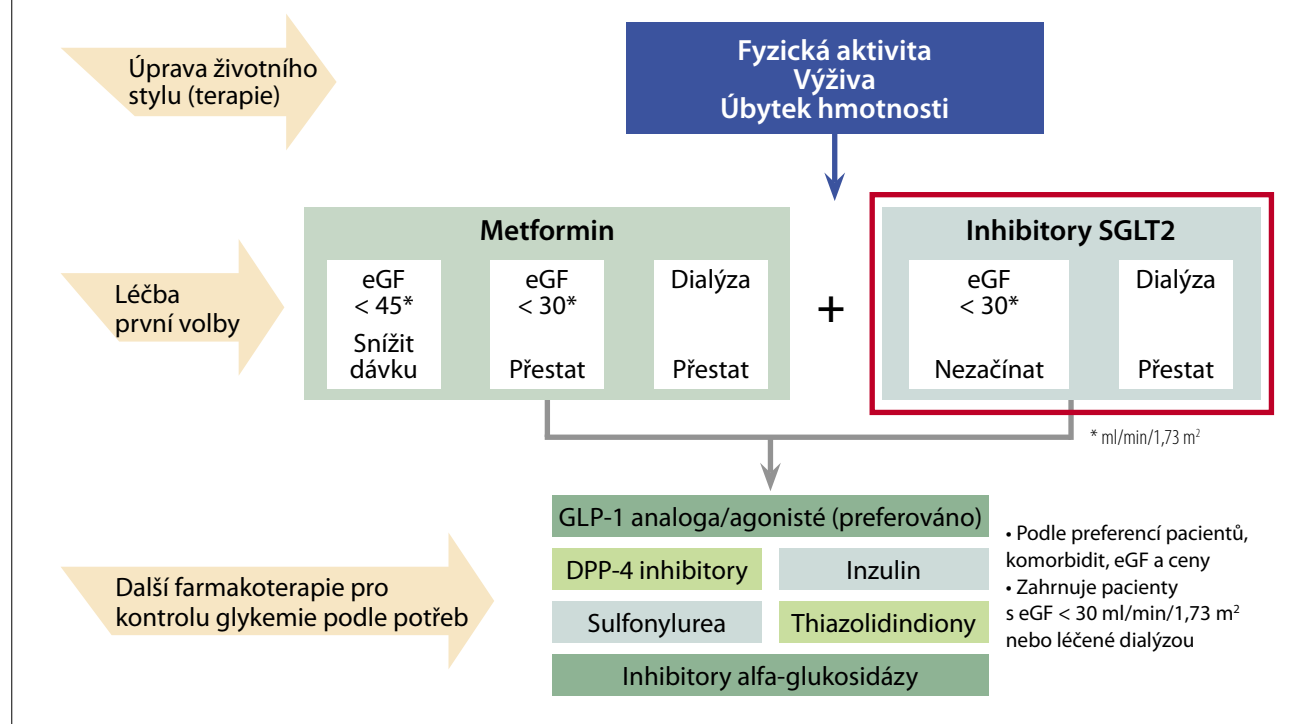
V letech 2014–2015 vstoupila do léčby diabetu v ČR nová skupina léků, která nejen redukuje výrazně HbA_{1c}, ale vede i k poklesu hmotnosti. Jde o skupinu gliflozinů, které blokují reabsorpci SGLT2 transportérů (sodium-glucose transporter-2). Za normálních podmínek se 90 % glukózy z primární moči reabsorbuje transportérem SGLT2 a zbývajících 10 %

pomocí SGLT1. U pacientů s DM je reabsorpce glukózy SGLT2 vystupňovaná a pacienti mají malou nebo žádnou glykosurii i po překročení tradičně uváděného renálního prahu glykemie. SGLT1 se vyskytuje i v dalších orgánech, např. ve střevě, a proto byly vyvíjeny SGLT2 inhibitory s vyšší selektivitou, které prakticky nemají nežádoucí účinky v jiných orgánech. Ztráta glukózy močí činí denně asi 70 g (300 kcal). Dochází tedy jak k poklesu glykemie, tak i k energetickému deficitu. Glifloziny lze kombinovat se všemi skupinami antidiabetik a lze je podat i v monoterapii. Velmi výhodná je např. kombinace s inzulinem, kdy dochází kromě zlepšení kompenzace DM také k mírnému poklesu hmotnosti a obvykle i k redukci dávky inzulínu. Konzistentním efektem gliflozinů je i pokles krevního tlaku. Lékaři mají často obavy z uroinfekce při zvýšené glykosurii, ale výskyt infekcí močových cest je v klinických studiích srovnatelný s placebem, častější jsou mykotické infekce zevního genitálu hlavně u žen, které lze přeléčit lokálním antimykotikem (ne celkovým) a většinou není nutné přerušovat léčbu. Léčbu glifloziny nezahajujeme při glomerulární filtraci pod 30 ml/min, již zavedený empagliflozin lze podávat až do eGF 45 ml/min (nicméně renoprotektivní efekt byl pozorován až do eGF 30 ml/min). Kanagliflozin je možné podávat až do zahájení dialýzy/transplantace ledviny (dokonce je možno zahájit podávání kanagliflozinu při eGFR 45–30 ml/min, pokud je významná proteinurie). Velmi vzácnou, ale závažnou komplikací při léčbě glifloziny může být ketoacidóza, která se atypicky rozvíjí již při nízkých hodnotách glykemie (i pod 10 mmol/l), označuje se proto jako euglykemická. Nemusí ji doprovázet žádné interkurentní onemocnění a je převážně projevem deficitu inzulínu – často postihuje pacienty s latentním diabetem 1. typu. Léčebný přístup je shodný s léčbou typické ketoacidózy. U pacientů s diabetem (zejména u těch s doprovodnými srdečními a cévními obtížemi nebo s nedostatečně kontrolovaným diabetem) je zvýšené riziko vzniku infekcí a vředů, které mohou vyústit až v amputaci dolních končetin. V jedné z řady klinických studií s kanagliflozinem u pacientů s vysokým rizikem srdečních a cévních komplikací bylo zaznamenáno malé, nevýznamné zvýšení počtu nízkých amputací. V poslední, validní klinické studii s kanagliflozinem (CREDENCE) s prospektivním sledováním výskytu amputací nebyl jejich zvýšený výskyt potvrzen. Ani u ostatních inhibitorů SGLT2 nebyl vyšší výskyt amputací prokázán. Použití inhibitorů SGLT2 vyžaduje ale zvýšenou opatrnost u pacientů s vyšším rizikem pro amputaci (stav po již prodělané amputaci, diabetický vřed, ischemická nemoc dolních končetin, závažná neuropatie).

Využití gliflozinů u pacientů s DM2 je výhodné z několika důvodů:

- působí odlišným mechanismem, nezávislým na inzulínu, a doplňují tak efekt dalších antidiabetik,
- lze je kombinovat prakticky se všemi antidiabetiky,
- mají komplexní metabolický efekt,
- snižují riziko nově vzniklého srdečního selhání i jeho zhoršení včetně hospitalizací pro srdeční selhání,
- působí významně renoprotektivně (**Obr. 2**),
- empagliflozin a dapagliflozin mají prokázané snížení celkové a KV mortality ve vysoce rizikové populaci diabetiků.

Podle publikovaných doporučení KDIGO by měli být všichni pacienti s diabetickým onemocněním ledvin a eGF > 30 ml/min/1,73 m² léčeni inhibitory SGLT2



Obr. 2 – Shrnutí léčby diabetu publikované v roce 2020 v doporučeních KDIGO k léčbě chronického onemocnění ledvin (CKD). Postupy založené na důkazech v monitorování a léčbě. [Upraveno podle: *Kidney international* 2020;98;839–448.]

Glifloziny je možno podávat v následujících kombinacích:

- s metforminem u pacientů nedostatečně kompenzovaných při maximální tolerované dávce v monoterapii,
- s derivátem sulfonylurey zejména u pacientů s nedostatečnou kompenzací při maximální dávce v monoterapii, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti,
- s thiazolidindionem u pacientů s nedostatečnou kompenzací,
- v kombinaci s gliptiny (inhibitory DPP-4),
- v kombinaci s GLP-1 analogy,
- v kombinaci s inzulinem či analogy inzulínu.

7.4.5 Thiazolidindiony (pioglitazon)

Thiazolidindiony (TZD) snižují zejména inzulínovou rezistenci. Dnes se používá pouze jediný zástupce – pioglitazon (15 mg, 30 mg tbl.) v kombináční terapii s metforminem. Lze jej kombinovat i s dalšími skupinami antidiabetik, podle Algoritmu kombináční terapie např. s deriváty sulfonylurey, DPP-4 inhibitory, inkretinovými analogy, glifloziny i bazálním inzulínem. V monoterapii se používají jen u pacientů, kde nelze podat metformin. Plný efekt léčby se dostavuje až po několikátýdenním či několikaměsíčním podáváníí. Pokud ke zlepšení kompenzace DM po této době nedojde, není pioglitazon dále indikován.

Při léčbě může docházet k retenci tekutiny, proto se glitazony nepodávají u srdečního selhání, edémových stavů a dále v těhotenství. Léčba pioglitazonem je zpravidla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti jednak kvůli retenci tekutin, ale jednak i vlivem nárůstu tukové tkáně. Při léčbě pioglitazonem je vhodné kontrolovat jaterní testy. Pioglitazon je kontraindikován při nejasné hematurii s ohledem na možnost rozvoje tumoru močového měchýře. Jistá rizika přináší podávání glitazonů při počínajícím či stávajícím diabetickým makulárním edému, který po jejich nasazení může rychle narůstat a tím ohrozit zrakovou ostrost. Obdobná rizika progresse diabetické retinopatie přináší GLP-1 analoga liraglutid a semaglutid. Je proto velmi žádoucí vyšetření očního pozadí ještě před nasazením těchto preparátů!

7.4.6 Inhibitory alfa-glukosidázy (akarbóza)

Jediným antidiabetikem, které lze použít u obou typů DM, je akarbóza. Akarbóza je inhibitor střevní alfa-glukosidázy, která štěpí disacharidy (např. sacharózu) a umožňuje tak jejich vstřebání. Obvyklé denní dávkování je 3x 100 mg, ale zahájíme malými dávkami, např. 2x 50 mg, a postupně titrujeme podle tolerance pacienta. Hlavní indikací je snížení postprandiální glykemie. Tento lék má u nás nízkou úhradu pojišťovnou, proto nebyl propagován a má ho relativně málo pacientů s DM. Obecně tyto léky nejsou používány pro gastrointestinální nežádoucí účinky a nízký efekt na pokles glykemie. Rovněž další léky této skupiny (voglibóza, miglitol) u nás nejsou hojněji využívány, můžeme se s nimi však běžně setkat u zahraničních turistů. Při hypoglykemii může akarbóza zhoršit její průběh a významně zpomalit účinek orálně podané sacharózy. Hypoglykemie primárně nevyvolává, někdy se po dietních chybách mohou vyskytnout dyspeptické obtíže.

7.4.7 Glinidy (repaglinid, nateglinid)

Glinidy jsou nesulfonylureová sekretagoga ovlivňující prandiální vzestup glykemie. Vyznačují se rychlým nástupem a relativně krátkým působením na sekreci inzulínu, takže jejich efekt je fyziologičtější než u derivátů sulfonylurey. Nevyvolávají protrahovanou hyperinzulinemii. Podávají se před hlavními jídly, tedy třikrát denně, např. repaglinid tbl. 0,5 mg, 1 mg a 2 mg. Tyto preparáty již nyní nejsou preferovány, nejsou ani v doporučeném základním Algoritmu kombináční terapie.

7.4.8 Inzuliny

V léčbě diabetu používáme dnes výhradně humánní inzuliny (krátce působící a středně dlouze působící NPH) nebo inzulínová analoga. Použití inzulínových analog se stále více rozšiřuje. Rozlišujeme krátkodobě působící (inzulín lispro, aspart a glulisin) a dlouhodobě působící (inzulín glargin-100, glargin-300, detemir a degludek) inzulínová analoga.

První skupina ovlivňuje postprandiální glykemii rychleji a nevyvolává delší hyperinzulinemii jako humánní rychle působící inzulín, kdežto druhá skupina, označovaná také jako bazální analoga, se vyznačuje vyrovnanou hladinou inzulínu (tzv. bezvrcholovým působením), což redukuje výskyt nočních hypoglykemií ve srovnání s inzulínem NPH. Výhody inzulínových analog se využívají u pacientů, kteří nejsou uspokojivě léčeni humánními inzuliny.

Pro léčbu analogy u pacientů s DM2 platí stejná zásada jako pro léčbu humánními inzuliny – pokud je to možné, pak VŽDY kombinujeme s léčbou metforminem.

Řada studií prokázala, že prosté převedení na léčbu analogy humánních inzulínů sice nevede jednoznačně k lepším hodnotám HbA_{1c}, ale při stejné úrovni kompenzace výrazně snižuje riziko hypoglykemie, což má důsledky jak zdravotní, tak ekonomické. Analoga tak vytvářejí prostor pro zlepšení kompenzace DM, neboť u většiny pacientů je právě otevřená či skrytá obava z hypoglykemie nejzávažnější překážkou pro dosažení cílových hodnot glykemie a glykovaného hemoglobinu.

Samozřejmostí při podávání jak humánních inzulínů, tak inzulínových analog je jejich podávání pomocí inzulínových aplikátorů (tzv. inzulínových per, dnes obvykle předplněných), což představuje přesnou a pro pacienty šetrnou metodu aplikace inzulínu.

7.5 POSTUP PŘI LÉČBĚ DM2

Všechna PAD je možno kombinovat také s inzulínem (viz Obr. 3 v kapitole 7.5.3). Není-li dostatečně účinná obvyklá monoterapie metforminem, je třeba ověřit účinnost kombináční léčby s preparáty s inkretinovým efektem (včetně inhibitorů DPP-4 či agonistů receptoru pro GLP-1) nebo s thiazolidindionem (glitazonem) nebo SGLT2 inhibitorem (gliflozinem) či derivátem SU nebo rozhodnout o kombinaci s inzulínem. Volba inzulínového preparátu (humánní inzulín či analog, krátce či dlouze působící), jeho dávek i rozdělení v průběhu dne závisí na dosahovaných výsledcích ukazatelů kompenzace

Tab. 7 – Základní antidiabetika – možnost použití při chronickém onemocnění ledvin (podle stupňů CKD) na základě SPC jednotlivých přípravků

Stupeň CKD kreatinin	Skupiny antidiabetik	Clearance kreatininu [ml/min]	Lehká RI (CKD2)	Střední RI (CKD3)	Těžká RI (CKD4)	Selhání ledvin/dialýza (CKD5)	
		[ml/s]	60–90	30–60	15–30	0–15	
			1,0–1,5	0,5–1,0	0,25–0,5	0–0,25	
1. Biguanidy	Metformin			Redukce dávky (viz Tab. 5)			
2. Deriváty sulfonylurey	Glibenklamid						
	Gliklazid MR						
	Glimepirid						
	Glipizid						
	Gliquidon (pouze 5 % ledvinami)						
3. Inkretiny	a) Analoga GLP-1	Dulaglutid					
		Exenatid		Dávka 5 µg 2× denně, zvyšování dávky obezřetně			
		Liraglutid					
		Semaglutid			Zatím omezené zkušenosti		
		Lixisenatid					
	b) Gliptiny (inhibitory DPP-4)	Alogliptin			Snížit dávku na 12,5 mg 1× denně	Snížit dávku na 6,25 mg 1× denně	
		Linagliptin (pouze 5 % ledvinami)					
		Saxagliptin			Snížit dávku na 2,5 mg 1× denně		
		Sitagliptin			Snížit dávku na 50 mg 1× denně	Snížit dávku na 25 mg 1× denně	
		Vildagliptin			Snížit dávku na 50 mg 1× denně		
4. inhibitory SGLT2 (glifloziny)	Dapagliflozin			Již zavedený lze podávat do CrCl ≥ 45 ml/min			
	Empagliflozin			Již zavedený lze podávat do CrCl ≥ 45 ml/min			
	Ertugliflozin			Již zavedený lze podávat do CrCl ≥ 45 ml/min			
	Kanagliflozin			Možno podávat až do zahájení dialýzy/transplantace ledviny. Lze i zahájit podávání při CrCl v rozmezí 45–30 ml/min, pokud významná proteinurie.			
5. Thiazolidin-diony	Pioglitazon						
6. Inhibitory alfa-glukosidázy	Akarbóza						
7. Glinidy	Repaglinid (pouze 8 % ledvinami)		Postupovat opatrně při titraci				
8. Inzuliny	Inzulin humánní		Riziko hypoglykemie – úpravy dávky jsou nutné				
	Inzulinová analoga		Riziko hypoglykemie – úpravy dávky jsou nutné				

Pozn.: CKD – chronické onemocnění ledvin, DPP-4 – dipeptidylpeptidáza 4, GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1, RI – renální insuficience, SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2

■ plná dávka bez úprav; ■ nutná úprava dávky, upozornění pro použití;

■ podávání kontraindikováno, případně nedoporučeno pro nedostatek zkušeností

a glykemických profilech získaných selfmonitoringem pomocí osobních glukometrů (ideálně vyhodnocených pomocí PC). O nasazení a vedení léčby inzulinem rozhoduje obvykle diabetolog, internista či zkušený všeobecný praktický lékař znalý inzulínové problematiky. Převod na inzulín je nutný též v době řešení akutních situací (např. infekce, operace, úraz). Při dlouhodobé dekompenzaci DM2, kdy selhávají PAD, je třeba volit léčbu inzulinem či jeho kombinaci s PAD.

7.5.1 Omezení volby antidiabetik při chronickém onemocnění ledvin

Volba antidiabetik při chronickém onemocnění ledvin je uvedena v tabulce 7 (Tab. 7).

7.5.2 Další omezení volby antidiabetik při komorbiditách

U srdečního selhání je podle SPC nevhodná především léčba thiazolidindiony, v těžších stupních srdečního selhání i léčba metforminem. Nedoporučuje se saxagliptin a nejasná je pozice alogliptinu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční se musíme vyvarovat především podávání léčiv s rizikem hypoglykemie. Neutrální kardiovaskulární účinky (snížení kardiovaskulární mortality a kardiovaskulárních příhod) se naproti tomu předpokládají u inkretinové léčby.

Jaterní onemocnění jsou u diabetiků rovněž častá. Jaterní steatóza zásadní úpravu dávek antidiabetik nevyžaduje. Po kompenzaci diabetu či po redukci hmotnosti se jaterní steatotické postižení obvykle zmenší. Horší situace nastává při těžším omezení hepatálních funkcí. Tyto pacienty léčíme opatrně inzulinem s vyšším rizikem vzniku hypoglykemie. Vhodnou volbou je i linagliptin, kde podle SPC není třeba upravit dávkování při mírném, středním i závažném postižení jaterních funkcí. Při mírném omezení funkce jater lze podat i saxagliptin a sitagliptin. Při zhoršení jaterních funkcí je nevhodná také léčba pioglitazonem a metforminem. Při závažnějším jaterním postižení jsou nevhodné i deriváty sulfonylurey. Možné přínosy a rizika antidiabetické léčby podle Americké asociace klinických endokrinologů uvádí tabulka 8 (Tab. 8).

7.5.3 Algoritmus léčby DM2

Nedojde-li během tří měsíců k dosažení hodnoty $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol, přistoupíme k některé další alternativě léčby podle Algoritmu léčby DM (viz dále). Metformin vynecháme pouze tehdy, není-li snášen nebo je-li kontraindikován. Nově diagnostikované mladší pacienty léčíme přísněji k hodnotě HbA_{1c} pod 45 mmol/mol. Naopak u rizikových a starších nemocných je cílová hodnota HbA_{1c} vyšší, a to i nad 60 mmol/mol. Při nesplnění stanovených cílů léčby postupujeme k dalšímu kroku.

Na obrázku 3 (Obr. 3) je uveden Algoritmus kombináční terapie pro léčbu DM2 vydaný Evropskou společností pro studium diabetu (EASD) a Americkou diabetologickou asociací (ADA). Tento Algoritmus je plně akceptován Českou

Tab. 8 – Profily antidiabetické léčby podle Americké asociace klinických endokrinologů [Upraveno podle 8]

	MET	GLP-1 RA	SGLT2i	DPP-4i	AGi	TZD	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	Inzulín	PRAML
Hypoglykemie	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Mírná/ těžká Mírná	Neutrální	Neutrální	Mírná až těžká	Neutrální
Hmotnost	Mírný úbytek	Úbytek	Úbytek	Neutrální	Neutrální	Nárůst	Nárůst	Neutrální	Neutrální	Nárůst	Úbytek
Ledviny/ urogenitální systém	Kontraindikováno, pokud eGF < 30 ml/min/1,73m ²	Exenatid ne pokud CrCl < 30	Ne pro eGF < 45 ml/min/1,73m ² Genitální mykotické inf. Možné CKD benefity	Úprava dávků nutná (s výjimkou linagliptidu) Účinné pro snižování albuminurie	Neutrální	Neutrální	Zvýšené riziko hypoglykemie	Neutrální	Neutrální	Zvýšené riziko hypoglykemie	Neutrální
GI symptomy	Mírné	Mírné	Neutrální	Neutrální	Mírné	Neutrální	Neutrální	Mírné	Mírné	Neutrální	Mírné
KV systém	HF					Mírné	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Riziko HF	
	AKVO	Neutrální	Viz # 1	Viz # 2	Viz # 3	Neutrální	Může snižovat riziko	Možné riziko	Přínosné	Bezpečné	Neutrální
Kosti	Neutrální	Neutrální	Mírné riziko fraktur	Neutrální	Neutrální	Mírné riziko fraktur	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální
Ketoacidóza	Neutrální	Neutrální	Může se objevit při stresu	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální	Neutrální

- Možné přínosy
- Neutrální
- Používat s opatrností
- Pravděpodobnost nežádoucích účinků

- # 1. Liraglutid – schválen FDA pro prevenci události MACE.
- # 2. Empagliflozin – schválen FDA ke snížení KV mortality.
Kanalgliflozin – schválen FDA ke snížení události MACE.
- # 3. Alogliptin a saxagliptin – možné zvýšené hospitalizace pro srdeční selhání.

AKVO – aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění, AGi – inhibitory α -glukosidázy, BCR-QR – bromocriptin s rychlým uvolňováním, COLSVL – colesevelam, DPP-4i – DPP-4 inhibitory (gliptiny), GI – gastrointestinální, GLN – glinidy, GLP-1 RA – agonisté receptoru GLP-1, HF – srdeční selhání, KV – kardiovaskulární, MACE – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, MET – metformin, PRAML – pramlintid, SGLT2i – glifloziny, SU – sulfonylurea, TZD – thiazolidindiony

ALGORITMUS PRO VOLBU LÉKŮ SNIŽUJÍCÍCH HLADINU GLUKÓZY U DIABETU 2. TYPU

Pro vyloučení setrvačnosti v léčbě pravidelně přehodnocovat a upravovat léčbu (3-6 měsíců)

Léčbou první volby jsou metformin a komplexní úprava životního stylu (včetně úpravy hmotnosti a fyzické aktivity)

NE

Ukazatel vysoce rizikového nebo stanoveného ASKVO, CKD nebo HF[†]
Zvažte bez ohledu na výchozí hladinu HbA_{1c} nebo individualizovaný cílový HbA_{1c}

Převládá ASKVO

- Stanovené ASKVO
- Ukazatele ASKVO s vysokým rizikem (věk ≥ 55 let + hypertrofie levé komory nebo stenóza srdce, karotid, tepen dolních končetin > 50%)

Převládají HF nebo CKD

- Částečné HFREF (LVEF < 45%)
- CKD; konkrétně eGFR 30-60 ml.min⁻¹/1,73 m² nebo ACR > 30 mg/g (3,39 mg/nmol), případně ACR > 300 mg/g (33,9 mg/nmol)

Přednostně NEBO SGLT2i

SGLT2i s prokázanými KVO benefity¹ pokud je přiměřené eGFR²

Přednostně NEBO SGLT2i

SGLT2i s prokázanými KVO benefity¹ pokud je přiměřené eGFR²

Přednostně

SGLT2i s důkazem snížení progresse HF a/nebo CKD v CVOT, pokud je adekvátní eGFR³

NEBO

Pokud SGLT2i nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány nebo pokud je eGFR nižší⁴, přidejte GLP-1RA s prokázanými KVO benefity⁵

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Pokud je nutné další zintenzivnění nebo pacient není schopen tolerovat GLP-1RA a/nebo SGLT2i, zvolte léky prokazující KV bezpečnost:

- Zvažte přidání jiné třídy (GLP-1RA nebo SGLT2i) s prokázanými KVO benefity
- DPP-4i (ne saxagliptin)
- Bazální inzulín⁶
- TZD⁵
- SU⁶

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

• Vyhnete se TZD v přítomnosti HF
Zvolte léky s prokázanou KV bezpečností:

- Zvažte přidání další třídy s prokázanými KVO benefity
- DPP-4i (ne saxagliptin)
- v přítomnosti HF (pokud není na GLP-1RA)
- Bazální inzulín⁶
- SU⁶

Je zapotřebí minimalizovat hypoglykémii

DPP-4i → GLP-1RA → SGLT2i⁷ → TZD → SGLT2i⁸

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

SGLT2i⁷ nebo TZD → GLP-1RA nebo DPP-4i nebo TZD → SGLT2i⁸ nebo DPP-4i nebo GLP-1RA

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Pokračujte přidáním jiných léků, jak je uvedeno výše

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Zvažte přidání SU⁶ nebo bazálního inzulínu:
• Vyberte generaci SU s nižším rizikem hypoglykemie
• Zvažte bazální inzulín s nižším rizikem hypoglykemie/

Je zapotřebí minimalizovat nárůst hmotnosti nebo podpořit její úbytek

GLP-1RA s dobrou účinností na snížení hmotnosti⁸ → SGLT2i⁹ → BUD/NEBO SGLT2i⁹

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

SGLT2i⁹ → GLP-1RA s dobrou účinností na snížení hmotnosti⁸

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

V případě potřeby trojitě terapie nebo SGLT2i a/nebo GLP-1RA nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány, použijte režim s nejnižším rizikem zvýšení tělesné hmotnosti

PŘEDNOSTNĚ

DPP-4i (pokud není na GLP-1RA) založené na vahové neutralitě

Pokud není připraven DPP-4i tolerován nebo je kontraindikován nebo je pacient již na GLP-1RA, opatrně přidání:

- SU⁶
- TZD¹⁰
- bazální inzulín

Náklady jsou velkým problémem⁹⁻¹⁰

SU⁶ → TZD¹⁰ → **Pokud je HbA_{1c} nad cílem** → TZD¹⁰ → SU⁶ → **Pokud je HbA_{1c} nad cílem**

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

- Inzulínová terapie bazální inzulín s nejnižšími pořizovacími náklady nebo
- Zvažte DPP-4i nebo SGLT2i s nejnižšími pořizovacími náklady¹⁰

Význam použitých zkratk

AKC – poměr albuminu a kreatininu v moči
ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
CKD – chronické onemocnění ledvin
CVOT – kardiovaskulární výsledky
DPP-4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (glitiny)
GLP-1RA – agonisté receptorů glukagon-liké peptidu-1
HF – srdeční selhání
HFREF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí
KVO – kardiovaskulární
LVEF – ejekční frakce levé komory
SGLT2i – inhibitory SGLT2 (glifloziny)
SU – sulfonylurea; TZD – thiazolidindiony

⁷ Degludek (glaglin UB300 – glaglin UIO0) (teminir < NPH inzulín Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid
⁸ Nemli, glistena žádná specifická komorbidity (tj. žádná KVO, nízké riziko hypoglykemie a nízká priorita, aby se zamezilo přírůstku hmotnosti, nebo žádná komorbidity související s hmotností)
⁹ Použijte novější generaci SU s nižším rizikem hypoglykemie.
¹⁰ Acec, kdykoli se z nich stanou nové klinické okolnosti bez ohledu na léky snižující hladinu glukózy v pozadí.
Aktualizace konsenzu 2018 jsou vyznačeny řádkovým písmem (rámečky řádkovou přešouvanou čarou)

Obr. 3 – Algoritmus kombinační terapie pro léčbu DM 2. typu. Update EASD/ADA z prosince 2019. [Upraveno podle 2]

diabetologickou společností (ČDS ČLS JEP) i Společností všeobecného praktického lékařství (SVL ČLS JEP). Algoritmus zahrnuje i použití SGLT2 inhibitorů (gliflozinů). Podle výsledků velké klinické studie (EMPA-REG OUTCOME) empagliflozin, zejména v kombinaci s metforminem, velmi dobře kompenzuje DM2 a současně výrazně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod i srdečního selhání (viz Obr. 6 v kapitole 8.1). U nediabetiků je k léčbě srdečního selhání schválen též dapagliflozin. Výrazně pozitivní je i renální efekt snižující potřebu dialýzy až o 50 %. Z inkretinových analog GLP-1 mají pozitivní data ohledně snižování rizika kardiovaskulárních příhod liraglutid, dulaglutid a semaglutid.

7.5.4 Antidiabetika a kardiovaskulární riziko

Z přehledu studií v tabulce 9 (Tab. 9) vyplývá, že inkretinová analoga mají efekt na prevenci koronárních příhod, resp. velkých kardiovaskulárních příhod (MACE). Glifloziny mají navíc pozitivní efekt na srdeční selhání a funkci ledvin. Proto jsou glifloziny (dapa- a empagliflozin) povoleny v EU pro léčbu srdečního selhání i u nediabetiků. Efekt na prevenci cévních mozkových příhod mají dulaglutid a semaglutid a podle některých novějších studií i pioglitazon. Efekt na diabetické onemocnění ledvin mají zejména glifloziny a inkretinová analoga. Pozor je třeba dát na retenci tekutin po pioglitazonu a na riziko srdečního selhání. Lékem volby u pacientů s DM se srdečním selháním a onemocněním ledvin jsou inhibitory SGLT2; analoga GLP-1 pouze v případě, že nelze inhibitory SGLT2 podávat při intoleranci nebo kontraindikaci.

Kardiovaskulární riziko je významné již u prediabetu. Ten léčíme obvykle metforminem. Ve studiích s prevencí vzniku diabetu 2. typu u prediabetiků byly použity i pioglitazon a liraglutid, u kterých lze rovněž očekávat kardiovaskulární pozitivní efekt. Je třeba připomenout i efekty dalších léků používaných k léčbě komorbidit na mikrovaskulární komplikace diabetu – nefropatii a retinopatii. Jsou to inhibitory ACE, blokátory AT₁ a fibráty.

U pacientů s prokázaným aterosklerotickým postižením (v sekundární prevenci) jsou lékem volby rovnocenně analoga GLP-1 nebo inhibitory SGLT2, data na ovlivnění KV rizika u pacientů s více rizikovými faktory aterosklerózy dosud bez jejího průkazu (tj. v primární prevenci) má pouze dulaglutid ve studii REWIND. Jen u CMP mají analoga GLP-1 příznivější efekt než glifloziny.

Tab. 9 – Výstupy z kardiovaskulárních studií s antidiabetiky [Upraveno podle: ¹Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015;373:2117–28. ²Neal B, et al. N Engl J Med. 2017;377:644–657. ³Wiviott SD, et al. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. ⁴Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375:311–322. ⁵Gerstein, HC et al. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3. ⁶Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375:1834–1844; ⁷Hussain M. et al. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. ⁸Dormandy JA, et al. Lancet. 2005;366:1279–1289.]

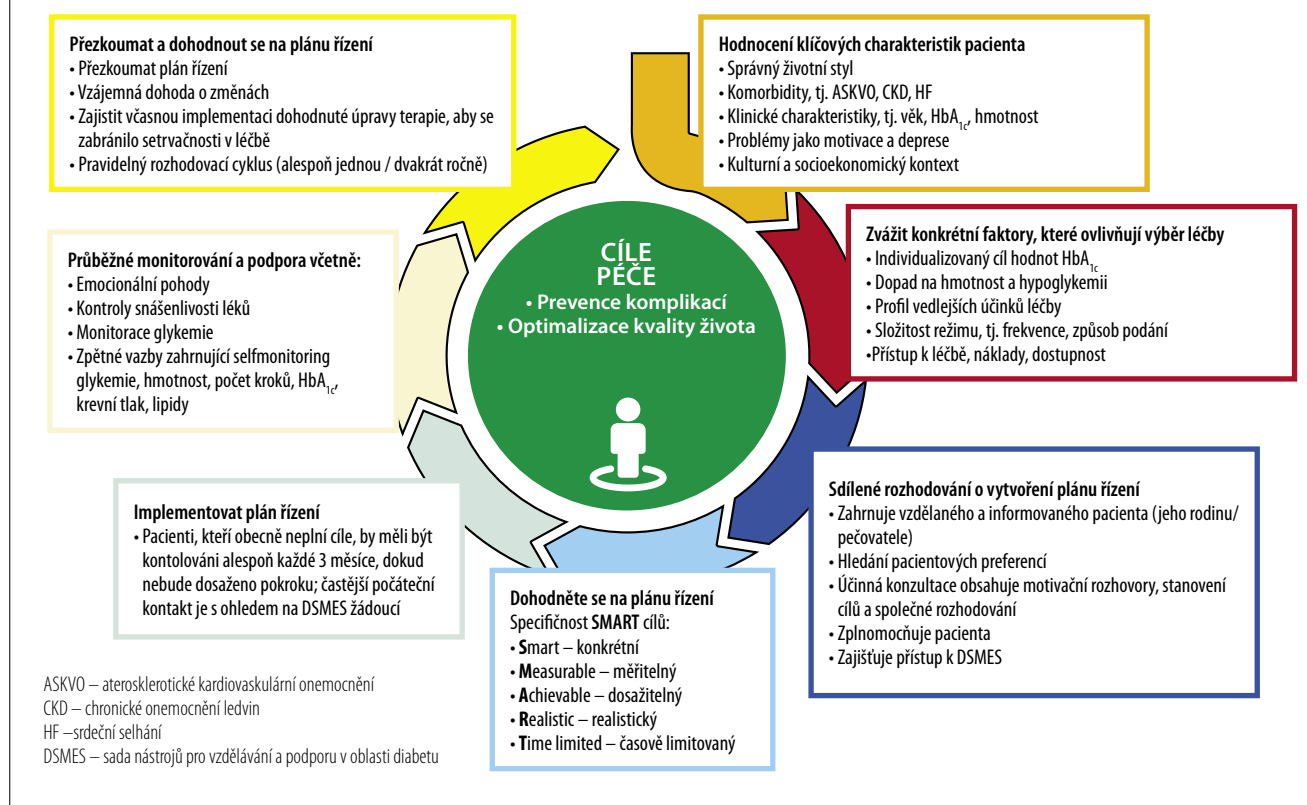
	Inhibitory SGLT2 (glifloziny)			Analoga GLP-1				TZD
	EMPA-REG OUTCOME ¹	CANVAS ²	DECLARE TIMI 58 ³	LEADER ⁴	REWIND ⁵	SUSTAIN-6 ⁶	PIONEER-6 ⁷	PROACTIVE ⁸
Molekula	Empagliflozin	Kanagliflozin	Dapagliflozin	Liraglutid	Dulaglutid	Semaglutid	Semaglutid (oral)	Pioglitazon
Počet pacientů	7020	10 142	17 160	9340	9901	3297	3183	5238
Populace	KV onemocnění	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV nebo renální onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění
MACE	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,87 (0,78–0,97)	0,88 (0,79–0,99)	0,74 (0,58–0,95)	0,79 (0,57–1,11)	0,84 (0,72–0,98)
Nefatální IM	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,79–1,16)	0,74 (0,51–1,08)	1,18 (0,73–1,90)	0,83 (0,65–1,06)
Nefatální CMP	124 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)	1,01 (0,84–1,21)	0,89 (0,72–1,11)	0,76 (0,61–0,95)	0,61 (0,38–0,99)	0,74 (0,35–1,57)	0,81 (0,61–1,07)
KV úmrtí	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,78 (0,66–0,93)	0,91 (0,78–1,06)	0,98 (0,65–1,48)	0,49 (0,27–0,92)	–
Celková mortalita	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,85 (0,74–0,97)	0,90 (0,80–1,01)	1,05 (0,74–1,50)	0,51 (0,31–0,84)	0,96 (0,78–1,18)
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,47–0,77)	0,73 (0,61–0,88)	0,87 (0,73–1,05)	0,93 (0,77–1,12)	1,11 (0,77–1,61)	0,86 (0,48–1,55)	–
Nefropatie*	0,61 (0,53–0,70)	0,60 (0,67–0,77)	0,56 (0,43–0,66)	0,78 (0,67–0,92)	0,85 (0,77–0,93)	0,64 (0,46–0,88)		–

Nejedná se o přímé srovnání. Studie měly rozdílné populace a design.

* Nefropatie byla definována v různých studiích různě. ■ Příznivý efekt na prevenci

MACE – velké KV příhody (ve všech studiích mimo PROACTIVE – KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP, ve studii PROACTIVE – celková mortalita, nefatální IM, CMP), KV – kardiovaskulární, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, TZD – thiazolidindiony

Rozhodovací cyklus pro glykemické řízení diabetu 2. typu zaměřený na pacienta



Obr. 4 – Rozhodovací cyklus pro glykemické řízení diabetu 2. typu zaměřený na pacienta. [Upraveno podle 5]

7.5.5 Cíle terapie diabetu

Při terapii diabetes mellitus máme na paměti následující cíle:

- normalizovat glykemii nebo ji aspoň co nejvíce přiblížit k normálním hodnotám,
- zabránit rozvoji časných i pozdních komplikací,
- souběžně léčit další přidružená onemocnění a preventivně jim předcházet.

Cílem léčby diabetu 2. typu je prevence nebo oddálení komplikací a udržení kvality života (Obr. 4). To vyžaduje kontrolu a řízení glykemie a kardiovaskulárních rizikových faktorů pravidelným sledováním a, což je důležité, přístupem zaměřeným na pacienta s cílem zlepšit jeho zapojení do péče o sebe sama. Pečlivé zvážení faktorů a preferencí pacientů musí poskytnout informace o procesu individualizace cílů a strategii léčby.

7.5.6 Ukazatele kvality léčby diabetu

Podle dosahovaných hodnot jednotlivých sledovaných parametrů je možno hodnotit úroveň kompenzace pacientů s DM (Tab. 10).

Ukazatelem úspěšnosti kompenzace DM je **hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c})**, ale i **glykemie nalačno a glykemie za 1–2 hodiny po jídle (postprandiální glykemie)**. V případě nedosažení cílových hodnot HbA_{1c} a/nebo glykemie při monoterapii či kombinační terapii PAD za 6 měsíců je vhodné pacienta konzultovat s diabetologem i internistou ohledně dalšího postupu pro eventuálně delegovanou preskripci na další skupiny antidiabetik či naopak k převzetí pacienta do další dispenzární péče specialistou v rámci komplexní terapie pacienta včetně léčby dalších komorbidit a zajištění i příslušné preskripce dispenzarizujícím lékařem.

Tab. 10 – Ukazatele léčby kompenzace diabetu

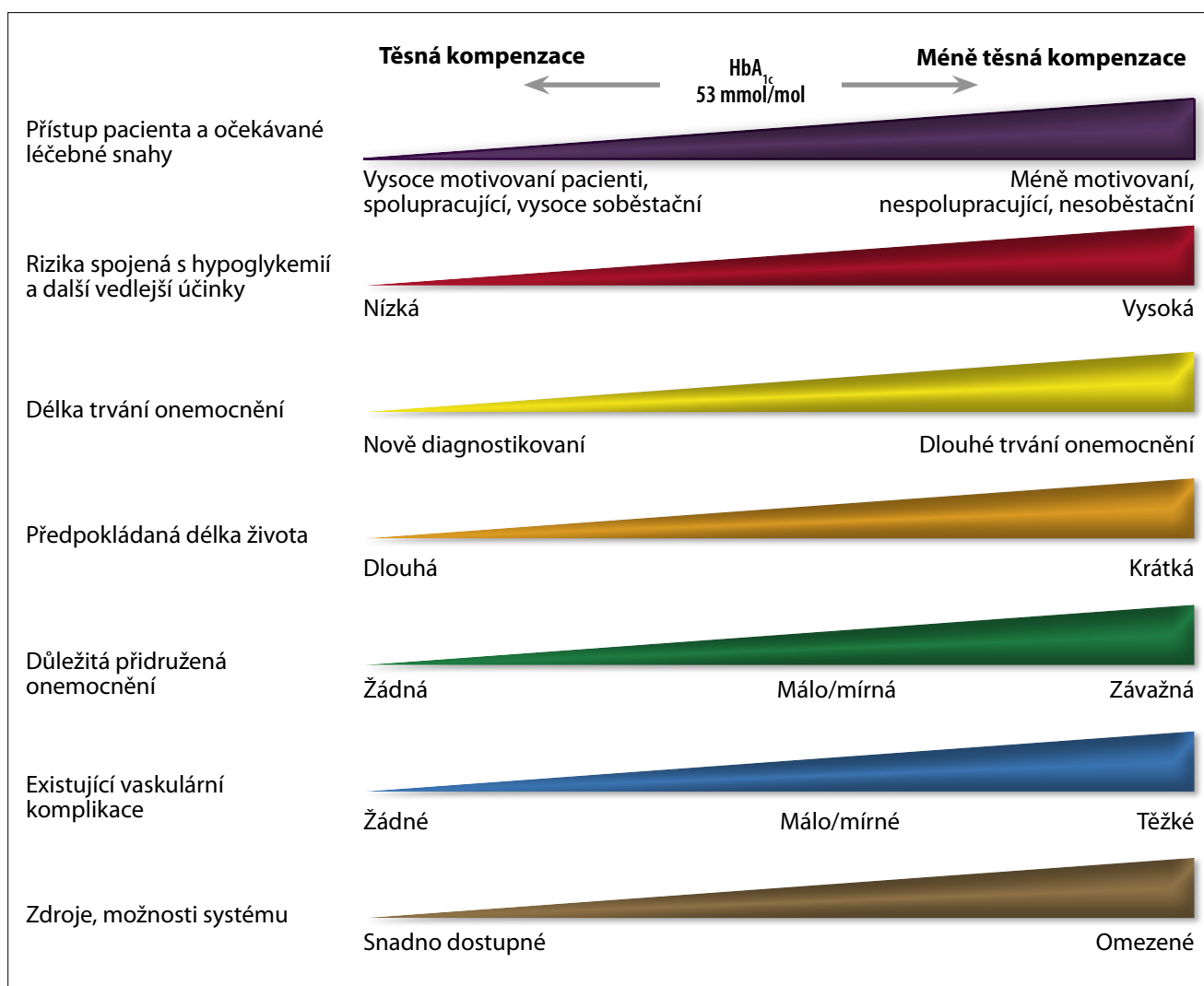
Glykemie v kapilární krvi	Kompenzace DM		
	Vynikající	Přijatelná	Špatná
Nalačno/před jídlem [mmol/l]	4–6,0	6,0–7,0	> 7,0
1–2 hodiny po jídle [mmol/l]	5–7,5	7,5–9,0	> 9,0
Glykovaný hemoglobin HbA _{1c} [mmol/mol] podle IFCC	< 45	45–53	> 53 U rizikových osob, při dlouhém trvání diabetu a posouzení celkového stavu > 60 mmol/mol

7.5.7 Doporučení pro volbu cílových hodnot kompenzace DM

Cíle léčby však mají být vždy stanoveny individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených nemocí. Na základě výsledků studií doporučují experti rozlišovat pacienty s DM2 podle výše rizika (riziko hypoglykemie a přítomnost dalších komplikací) a přizpůsobit podle nich cílové hodnoty. Pacienty s nízkým rizikem je možné vést k těsnější kompenzaci HbA_{1c} do 45 mmol/mol. U pacientů se středním rizikem či dalšími komorbiditami se snažíme o kompenzaci do 53 mmol/mol včetně, kdežto diabetici s vyšším rizikem mohou mít cílové hodnoty HbA_{1c} v pásmu mezi 54–60 mmol/mol. U křehkých pacientů s diabetem se doporučují dokonce hodnoty HbA_{1c} v pásmu kolem 70 mmol/mol i vyšší. Je však nutné zdůraznit, že **pokud lze dosáhnout lepší kompenzace diabetu bez hypoglykemií relativně snadno a způsobem nezatěžujícím neadekvátně pacienta** (tj. například bez intenzifikovaného inzulínu nebo inzulínu obecně či bez nutnosti náročného selfmonitoringu u pacientů nespolupracujících nebo neschopných optimální spolupráce – tj. např. u pacientů s kognitivní poruchou nebo s velmi špatnou životní prognózou), **pak není nutné liberalizovat cíle léčby**. Není nutné, aby všichni fragilní pacienti měli cíl HbA_{1c} 70 mmol/mol i vyšší. Vždy je důležité **učinít rozvahu pro konkrétního pacienta**.

Z nutnosti rozvahy plyne i následující upozornění na kompenzaci u pacientů seniorů s DM 2. typu. Je nutné rozlišovat, zda se jedná o seniory zdatné, seniory závislé či seniory křehké. Podle těchto kategorií seniorů bychom se měli řídit i ve snaze o kompenzaci. Podrobnosti jsou uvedeny ve vydaném DP DM u starších pacientů, verze 2019 SVL ČLS JEP.

Východiska pro volbu těsnější či volnější kompenzace jsou uvedena na obrázku 5 (Obr. 5). Cílové hodnoty kompenzace diabetu volíme individuálně na základě komplexního posouzení přínosů a rizik léčby.

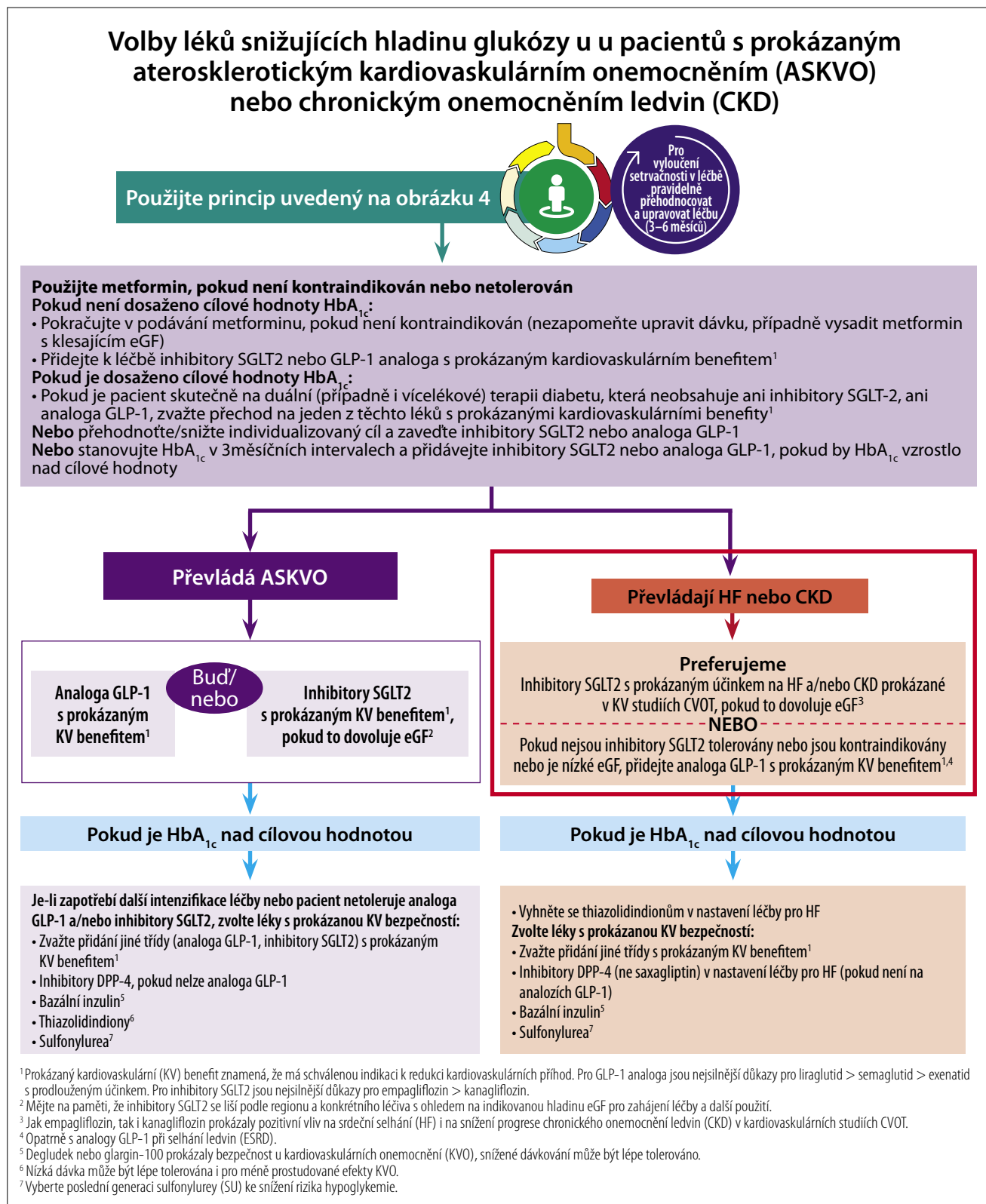


Obr. 5 – Volba cíle kompenzace DM. [Upraveno podle 10]

8 TERAPIE PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ

8.1 NASTAVENÍ ANTIDIABETICKÉ TERAPIE

Samotnou antidiabetickou terapii volíme a upravujeme vždy s ohledem na přidružená onemocnění a možnosti jejich ovlivnění. Kardioprotektivních a renoprotektivních vlastností některých antidiabetik lze s úspěchem využít u přidruženého aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO), srdečního selhání (HF) a chronického onemocnění ledvin (CKD) (Obr. 6).



Obr. 6 – Volby léků snižujících hladinu glukózy u pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO) nebo srdečním selháním (HF) nebo chronickým onemocněním ledvin (CKD). [Upraveno podle 2]

8.2 LÉČBA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Dosažení cílových hodnot kolem **130/80 mmHg** (podle Doporučení České společnosti pro hypertenzi, SVL ČLS JEP a dalších odborných společností) při použití monoterapie nebo mnohem častěji kombinace antihypertenziv s různým mechanismem účinku. V léčbě arteriální hypertenze (AH) se preferují ve dvojkombinaci dlouhodobě působící inhibitory konvertující enzymy, tj. **inhibitory ACE nebo blokátory AT₁-receptorů, tj. sartany (souhrnně blokátory RAAS) a blokátory kalciových kanálů (BKK)**, dále do další kombinace ve smyslu trojkombinace nízké dávky thiazidových diuretik (DIU) nebo thiazidům podobných diuretik. U rezistentní hypertenze by pak mělo být zváženo přidání spironolaktonu, doxazosinu nebo metabolicky neutrálního betablokátoru (např. bisoprololu). Léky další volby jsou pak centrálně působící antihypertenziva rilmenidin, moxonidin či centrálně i periferně působící urapidil. Doporučují se metabolicky pozitivní či neutrální antihypertenziva, mezi něž řadíme zejména první dvě uvedené skupiny AH. Na základě výsledků klinických studií preferujeme z inhibitorů ACE molekuly perindoprilu, ramiprilu a trandolaprilu, z blokátorů AT₁-receptorů preferujeme novější molekuly typu telmisartanu, candesartanu, irbesartanu a valsartanu. Z diuretik by se měla preferovat co nejvíce šetrná a co nejméně diabetogenní, a to indapamid 1,25 mg přes 1,5 do maximálně 2,5 mg/denně či nízké dávky hydrochlorothiazidu od 6,25 mg přes 12,5 mg, z kardioselektivních betablokátorů upřednostňujeme molekulu bisoprololu, dále pak metoprolol, nebivolol, carvedilol. V současné době při narůstající polypragmazií u většiny pacientů s DM a dalšími komorbiditami se doporučuje preferovat fixní kombinace při terapii AH pro zlepšení adherence k terapii, tzv. single pills strategy. V dvojkombinační terapii se doporučují spíše fixní kombinace (jak bylo již uvedeno), blokátory renin-angiotenzinového systému (inhibitory ACE či AT₁-blokátory) a blokátory kalciových kanálů BKK. Do trojkombinační terapie jsou nyní na trhu k dispozici již fixní kombinace s blokátory RAAS + BKK + DIU.

8.3 LÉČBA DYSLIPIDEMIE

Základem intervence dyslipidemie (DLP) je podávání statinu k dosažení primárního léčebného cíle, tedy cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-c), a především ke snížení kardiovaskulárního rizika. Cílové hodnoty LDL-c (a také non-HDL-c a apolipoproteinu B) se odvíjejí od kategorie rizika ASKVO. Poslední doporučené postupy klasifikují nemocné s diabetem 1. i 2. typu do tří rizikových kategorií (Tab. 11).

Tab. 11 – Kategorie rizika ASKVO u pacientů s diabetes mellitus [Upraveno podle 21]

Velmi vysoké riziko ASKVO	Vysoké riziko ASKVO	Středně zvýšené riziko ASKVO
DM s orgánovým postižením* nebo přítomnost alespoň 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let	Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem	Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů

* Poškození cílového orgánu je definováno jako mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie. RF – rizikové faktory

Cílová hodnota LDL-c je u nekomplikovaného diabetika 2. typu stanovena na hladinu pod 2,6 mmol/l, při přítomnosti dalších rizikových faktorů (hypertenze, renální onemocnění, pozitivní rodinná anamnéza) nebo v sekundární prevenci u diabetiků s ICHS či ICHDK jako koncentrace LDL-c < 1,4 mmol/l (viz podkapitola 8.3.1 a Tab. 12). U nemocných s významnou hypertriglyceridemií (triglyceridemie nad 2,5 mmol/l) výhodně používáme sekundární cílový ukazatel non-HDL-cholesterol ($non-HDL-c = [celkový\ cholesterol] - [HDL-c]$), jehož cílové hodnoty jsou o 0,8 mmol/l vyšší než příslušná cílová hodnota LDL-c. Poslední verze doporučených postupů opakuje výhodnost sledování koncentrace apolipoproteinu B zejména u pacientů s inzulinovou rezistencí a hypertriglyceridemií, u nichž je apoB nejcitlivějším ukazatelem „lipidového“ rizika.

S ohledem na nutnost snížit ve většině případů hladiny LDL-c razantně (nově platí požadavek na snížení LDL-c u všech nejméně o 50 % výchozích hodnot), používáme nejčastěji atorvastatin a rosuvastatin, tedy statiny s nejvyšší hypolipidemickou účinností. Titrace dávky k cílové hodnotě je většinou nezbytností. Nedosáhneme-li ani při použití maximálních nebo nejvyšších tolerovaných dávek statinů cílových hodnot LDL-c, je namístě kombinace s blokátory intestinální absorpce cholesterolu – ezetimibem. Kombinace s pryskyřicí (sekvestranty žlučových kyselin) ustupuje do pozadí pro neuspokojivou toleranci nemocnými. U pacientů s diabetem, kteří nejsou schopni dosáhnout cílové hodnoty LDL-c ani při kombinaci maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu, doporučují guidelines zařazení další léčebné modality: inhibitorů proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (inhibitorů PCSK9 – PCSK9i). Jde o monoklonální protilátky blokuující funkci uvedeného proteinu a snižující hladiny LDL-c o dalších 50–60 % po přidání k zavedené terapii. Tato léčba je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění těm pacientům:

- jejichž hladiny LDL-c při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu (případně v kombinaci s ezetimibem) jsou nad 2,6 mmol/l,
- mají anamnézu aterosklerotické cévní komplikace (tj. jsou v tzv. sekundární prevenci).

Léčba PCSK9i může být předepisována specializovanými centry, jejichž seznam je například na webu České společnosti pro aterosklerózu (www.athero.cz). Diabetes mellitus sám o sobě není situací, která by zajišťovala úhradu PCSK9i, ale pacienti s DM budou častěji splňovat obecná úhradová pravidla než osoby bez DM.

U nemocných s trvalou hypertriglyceridemií po dosažení cílové hodnoty LDL-c při terapii statinem indikujeme kombinační léčbu statin a fenofibrát. Bezpečnost této kombinace je srovnatelná s monoterapií statinem. Za popsanych podmínek snižuje kombinace statin + fenofibrát riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací diabetu.

Hypolipidemická léčba statinem je plně indikována i u diabetiků s chronickým renálním onemocněním. V tomto kontextu využíváme preferenčně atorvastatin, jehož dávku není nutné redukovat ani v pokročilých fázích postižení renálních

funkcí na rozdíl od rosuvastatinu. Specifickou otázkou je indikace hypolipidemik u nemocných s elevací transamináz do trojnásobku horního limitu normy (u vyšších elevací je nutno vyšetřit příčinu a postupovat individuálně). U velké většiny diabetiků tyto alterace jaterních testů provází nealkoholové steatotické onemocnění jater (NAFLD). Korekce poruch metabolismu sérových lipidů statinem v tomto kontextu spíše přispívá ke zlepšení jaterní funkce a není třeba se jí obávat.

Fenofibrát zvyšuje litogenicitu žluči a riziko vzniku cholecysto- a choledocholitiázy, avšak opět platí, že snížení hypertriglyceridemie fibrátem působí na průběh NAFLD spíše příznivě.

Statiny i ostatní hypolipidemika jsou obecně dobře tolerovány a i riziko lékových interakcí není velké. Z praktického hlediska se významné jeví pouze interakce s azolovými antimykotiky a makrolidovými antibiotiky. Erytromycin a klaritromycin (a všechna antimykotika) inhibují izoenzym CYP3A4, který je zásadní pro metabolismus atorvastatinu, simvastatinu i lovastatinu. Naproti tomu azitromycin aktivitu tohoto izoenzymu neovlivňuje. Je-li tedy u léčeného statinem nezbytná léčba makrolidovým antibiotikem, volíme právě azitromycin. U pacientů užívajících rosuvastatin (případně fluvastatin nebo pravastatin) se lékové interakce bát nemusíme. Při nutnosti systémové antimykotické terapie statin vysadíme (primární prevence) nebo převedeme nemocného na statin, který není substrátem CYP3A4 izoenzymu (rosuvastatin), což se v kontextu velmi vysokého KV rizika jeví jako vhodná alternativa.

8.3.1 Cílové hodnoty sérových lipidů pro diabetiky

Cílové hodnoty plazmatických lipidů a lipoproteinů naposledy postulovala doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu. Ve svém stanovisku principy těchto guidelines přijala i Česká společnost pro aterosklerózu (Stanovisko, Atheroreview 3/2019) (Tab 12).

U pacientů s velmi vysokým rizikem (diabetes + manifestní kardiovaskulární onemocnění) je žádoucí dosáhnout

Tab. 12 – Cílové hodnoty lipidogramu podle kategorie KV rizika (ESC/EAS guidelines 2019) [Upraveno podle 21]

	KV riziko				
	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní†
LDL-c [mmol/l]	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-c* [mmol/l]	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB [g/l]	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55 g/l

* Cílové hodnoty non-HDL-c jsou vždy o 0,8 mmol/l vyšší než příslušná cílová hodnota LDL-c.

† Extrémní riziko je definováno jako výskyt opakované KV příhody do dvou let od první takové události u pacienta již léčeného statinem.

TC – celkový cholesterol, LDL-c – LDL-cholesterol, non-HDLc – non-HDL cholesterol, apoB – apolipoprotein B. Primární cílová hodnota je stanovena pro LDL-c. Za sekundární cíle léčby označujeme non-HDL cholesterol a apoB. Pro hladinu triglyceridů je stanovena pouze tzv. optimální hladina, < 1,7 mmol/l. Nově doporučené postupy vůbec neuvádějí optimální hladinu HDL-c.

hodnot LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l, totéž platí i pro diabetiky s dalšími rizikovými faktory (chronické renální onemocnění, arteriální hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace aterosklerózy, kouření atd.).

Stručná farmakoterapie dyslipidemií u diabetiků je uvedena v tabulce 13 (Tab. 13). Před zahájením hypolipidemické léčby je vhodné opakovaně stanovení krevních lipidů (s odstupem 2 týdnů až 2 měsíců). Pracujeme s průměrnými hodnotami z obou měření a v případě, že se hodnoty výrazně liší, doporučujeme třetí odběr krve a vylučujeme možnost sekundární příčiny DLP (např. dekompenzace diabetu, abúzus alkoholu, změna životního stylu). Současně vyšetřujeme hladiny ALT a CK, TSH, renální funkce, abychom odhalili onemocnění sekundárně zhoršující dyslipidemii a zvyšující riziko komplikací hypolipidemické léčby (více viz novelizace DP Metabolický syndrom z roku 2019; www.svl.cz).

Jak jsme již ukázali, pacienti s DM mohou být v kterékoli kategorii rizika ASKVO kromě rizika nízkého. Nově se v doporučeních objevuje požadavek na snížení hladin LDL-c o nejméně 50 % a nejen dosažení určité cílové hodnoty. Novinkou je také kategorie extrémního rizika definovaná jako výskyt další aterosklerotické komplikace u pacienta léčeného

Tab. 13 – Farmakoterapie diabetické dyslipidemie

	Farmakologická intervence
Hypercholesterolemie (↑ LDL-c; resp. ↑ celkový cholesterol)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) • Inhibitor intestinální absorpce cholesterolu (ezetimib) • Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) • Inhibitory PCSK9
Kombinovaná hyperlipidemie (↑ LDL + ↑ VLDL)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) (při přetrvávajících zvýšených triglyceridech fibráty v kombinaci se statiny)
Izolovaná hypertriglyceridemie (↑ VLDL ± chylomikrony)	<ul style="list-style-type: none"> • Fibráty • Rybí oleje – omega-3 mastné kyseliny (pozor: triglyceridy snižují až dávky nad 2 g denně) <p>Pozn.: Statiny mají být přidány do terapie ke snížení rizika ASKVO i u pacientů s dominantní hypertriglyceridemií</p>

Pozn.: ↑ LDL-c – zvýšený LDL-cholesterol, resp. zvýšení celkového cholesterolu jde na vrub zejména zvýšenému LDL-c;

VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins); HMG-CoA reduktáza – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktáza

hypolipidemiky k cílovým hodnotám do dvou let od první takové příhody. Cílové hodnoty LDL-c je doporučeno u těchto pacientů snížit pod < 1,0 mmol/l. U těchto pacientů je agresivní hypolipidemická terapie zvláště naléhavá. Přehled hypolipidemické strategie u pacientů s diabetem uvádí tabulka 14 (Tab. 14).

Tab. 14 – Hypolipidemická strategie u pacientů s diabetem [Upraveno podle 28]

Doporučení
<ul style="list-style-type: none"> • U pacientů s DM 2. typu ve velmi vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-c nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,4 mmol/l. • U pacientů s DM 2. typu ve vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-c nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l. • Statiny jsou doporučeny u pacientů s DM 1. typu ve vysokém nebo velmi vysokém riziku. • Před zahájením kombinačních hypolipidemických režimů je doporučeno intenzifikovat terapii statinem. • Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-c, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem. • Terapie statinem může být zvážena u pacientů s diabetem 1. i 2. typu ve věku nad 30 let se známkami orgánového postižení a hladinami LDL-c nad 2,5 mmol/l, za předpokladu, že není plánována gravidita.

8.4 LÉČBA OBEZITY A NADVÁHY

U diabetiků s BMI > 27 kg/m² mohou být indikovány inhibitory lipázy (orlistat) ve spojení s režimovými opatřeními (dietou a fyzickou aktivitou) a další kombinovanou farmakoterapií. K léčbě diabetu volíme antidiabetika, která nezvyšují hmotnost (zejména metformin a inhibitory DPP-4). U diabetiků s BMI > 27,0 kg/m² zvážíme vždy indikaci k bariatrickému chirurgickému výkonu. Po operaci může dojít k remisi diabetu. U obézních diabetiků 2. typu je velmi výhodná léčba injekčními inkretinovými analogy (exenatid, liraglutid a další) a glifloziny, které snižují hmotnost. U pacientů s BMI nad 35 kg/m² je možná tzv. zvýšená úhrada pojišťovnou. Preskripce analogu GLP-1 v základní úhradě je bez omezení na specialistu, ve zvýšené úhradě je omezena pouze na diabetology. Dlouho působící forma exenatidu může být podávána i 1× týdně. Je možno využít i antiobezitikum liraglutid (pod obchodním názvem Saxenda v obezitologické indikaci) až do dávky 3 mg/den s. c. Možné je i u obézních diabetiků podání obvyklé dávky liraglutidu např. ráno ve formě Victozy 1,2 a 1,8 mg s. c. a přidání liraglutidu ve formě Saxendy např. večer až do dávky 3 mg liraglutidu na den. Z centrálně působících léků tlumících chuť k jídlu je dnes nejběžnější naltrexon/bupropion (Mysimba) až 2× 2 tbl. à 8/90 mg. Možno je podávat i orlistat – inhibitor střevní lipázy nebo starší anorektikum fentermin Adipex Retard (riziko plicní hypertenze). Důležité je nezapomínat na bariatrickou chirurgii (viz novelizace DP Obezita z roku 2018; www.svl.cz).

8.5 LÉČBA A PREVENCE DIABETICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Při léčbě a prevenci diabetického onemocnění ledvin je nutná i důsledná léčba a kontrola hypertenze – preferujeme inhibitory RAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu), tj. sartany a inhibitory ACE pro jejich prokázanou nefroprotektivitu. Cílový krevní tlak u pacientů s diabetickou nefropatií je 130/80 mmHg (podle doporučení České nefrologické společnosti). U hypertenzních pacientů s diabetickým onemocněním ledvin by měly být součástí léčby hypertenze (od stadia mikroalbuminurie) inhibitory ACE nebo sartany. Kombinace inhibitorů ACE a sartanů se vzhledem k zvýšenému riziku hyperkalemie nedoporučuje. Léčba inhibitory ACE nebo sartany ve velmi nízkých dávkách by měla být zvážena i u normotenzních pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií (více viz Diabetické onemocnění ledvin v kapitole 5.1.1). Lékem volby u onemocnění ledvin jsou pouze inhibitory SGLT2. Naopak analoga GLP-1 lze použít pouze v případě, že nelze inhibitory SGLT2 podávat při intoleranci nebo jsou kontraindikovány. Analoga GLP-1 totiž prakticky vůbec neovlivňují glomerulární filtraci, tj. funkci, ale jen snižují albuminurii. Inhibitory SGLT2 by měly být podány, i kdyby mělo být kvůli tomu nutné vysadit jiné antidiabetikum (Obr. 2 a 6).

Poškození cílových orgánů, respektive subklinické orgánové poškození a interpretace výsledků:

Nález hraničních nebo mírně abnormálních hodnot vztahujících se k funkci ledvin (viz dále) má vést k intenzivnější léčbě diabetu, ale i arteriální hypertenze tak, aby bylo dosaženo co nejlepších hodnot kompenzace.

- Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (♂: 115–133, ♀: 107–124 μmol/l).
- Nízká glomerulární filtrace (< 60 ml/min/1,73 m², ≤ 1,0 ml/s/1,73 m²)!
- Mikroalbuminurie (albumin 30–300 mg/24 h) nebo ACR (poměr albumin/kreatinin v moči): ♂: 2,5–30 g/mol, ♀: 3,5–30 g/mol kreatininu (Tab. 15).

Tab. 15 – Albumin v moči – interpretace laboratorních výsledků

Vzorek	Pohlaví	Normální exkrece	Mikroalbuminurie	Proteinurie
Náhodný vzorek ACR [g/mol kreatininu]	Muž	< 2,5	2,5 až 30	> 30
	Žena	< 3,5	3,5 až 30	
Časovaný vzorek Vylučování albuminu [μg/min]		< 20	20 až 200	> 200
Sběr moči Vylučování albuminu [mg/24 h]		< 30	30 až 300	> 300

Albuminurii lze požadovat za prokázanou, jestliže je překročení rozhodovacích mezí dosaženo ve dvou ze tří po sobě následujících vzorcích moči analyzovaných v intervalu 3–6 měsíců. Potřeba zvýšeného počtu měření je dána vysokou hodnotou intraindividuální biologické variability albuminu v moči.

9 DISPENZARIZACE PACIENTA S DIABETEM

U pacienta s diagnózou diabetes mellitus (DM) rozhoduje o dispenzarizaci v souladu s § 31 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění, výhradně jeho registrující lékař, kterým je všeobecný praktický lékař, který odpovídá za účelnost a koordinaci dispenzární péče.

Pacient může být dispenzarizován pro jednu diagnózu pouze u jednoho ošetřujícího lékaře. Má-li diabetolog nebo jiný specialista pojištěnce převzít do dispenzarizace, musí všeobecný praktický lékař před odesláním pojištěnce vyplnit tiskopis 06k (Poukaz na vyšetření/ošetření) nebo výměnný list, kde uvede důvod pro předání do péče – tedy že jde o dispenzarizaci.

Dispenzarizace probíhá v souladu s vyhláškou č. 386/2007 Sb., kterou se stanoví nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí dispenzárních prohlídek a označení specializace dispenzarizujícího lékaře, s tím, že dispenzární prohlídky se provádějí v takovém časovém rozmezí, které vyžaduje zdravotní stav pacienta, nejméně však jedenkrát ročně. Dispenzarizující lékař kromě klinického vyšetření vykazuje také výkon číslo 09532 (prohlídka osoby dispenzarizované).

Náplň dispenzárních prohlídek: Náplň dispenzárních prohlídek a laboratorních vyšetření u pacientů s diabetes mellitus 2. typu uvádí tabulka 16 (Tab. 16).

Tab. 16 – Náplň dispenzární prohlídky a laboratorních vyšetření u pacientů s DM 2. typu při ambulantních kontrolách (Doporučení klinických a laboratorních vyšetření)

Náplň dispenzární prohlídky	Frekvence
Glykemie nalačno či postprandiální	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Krevní tlak	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Hmotnost	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Inspekce a vyšetření dolních končetin	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
HbA _{1c}	1× za 3 měsíce do kompenzace cílových hodnot DM; dále 1× za 6 měsíců*
Sérové lipidy (cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy)	1× ročně
Krevní obraz	1× ročně
Urea, kreatinin, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ^{-**} , kyselina močová, ALT, AST, GMT	1× ročně u všech
eGF podle rovnice CKD-EPI	<ul style="list-style-type: none"> • 1× ročně u všech pacientů • Vhodné 2× ročně u pacientů při hraničních hodnotách eGF 60 ml/min • Zvážit 2× ročně u pacientů nad 65 let věku • Minimálně 2× ročně i častěji při poklesu eGF pod 60 ml/mol
Moč chemicky, event. i sediment	1× ročně
Mikroalbuminurie/proteinurie; případně ACR (není nutný sběr moči)	1× ročně (při pozitivitě ještě 1× opakovat)
Manuální palpce tepen DK či dopplerovské nebo oscilometrické měření se stanovením kotníkového indexu ABI v ambulanci	1× ročně
Oční vyšetření (pozadí)	1× ročně
Interní vyšetření***	1× ročně
EKG	1× ročně
Orientační neurologické vyšetření***	1× ročně
TSH, fT4 – fakultativně	Při podezření na tyreopatii, vhodné vyšetřit před zahájením hypolipidemické farmakoterapie

* Stabilizovaného diabetika lze po dosažení cílových hodnot HbA_{1c} kontrolovat 1× za 6 měsíců.

** Vyšetření chloridů Cl⁻ má význam hlavně v akutních situacích k rozlišení typu metabolické acidózy, ale i stanovení v stabilní chronické situaci umožňuje určitý odhad, jak těžkou může mít pacient metabolickou acidózu, aniž by bylo nutné provádět vyšetření acidobazické rovnováhy (ASTRUP).

*** Provádí dispenzarizující lékař – zaměřen na postižení velkých cév a známky ischemické choroby srdeční, dolních končetin a CNS (cílená anamnéza a objektivní vyšetření včetně poslechu krkavic, stehenních tepen a palpce periferních tepen). Nález při interním vyšetření vede k indikaci dalších laboratorních vyšetření (krevní obraz, enzymy apod.).

Prognóza: Prognóza je závažná vždy a v každém věku. Neexistuje lehký diabetes, pouze jen dobře nebo špatně léčený. Bez farmakologické léčebné intervence nelze u diabetiků 2. typu zabránit rozvoji makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. U všech diabetiků zhoršuje kardiovaskulární prognózu postižení ledvin.

Prevence diabetu: Výrazně jsou diabetem ohroženi pacienti s nadváhou, obezitou a dalšími složkami metabolického syndromu. Terapie viz *DP Prediabetes (novelizace z roku 2016; www.svl.cz)*.

Kvalifikační předpoklady: Péči o diabetiky 2. typu zajišťuje všeobecný praktický lékař (VPL) nebo diabetolog s požadovaným vybavením ordinace a se zajištěnou návazností vyšetření laboratorních biochemických parametrů krve a moče v akreditované laboratoři či s certifikovanými přístroji pro ambulance. VPL má mít zajištěnu návaznost na diabetologickou ordinaci či spádové diabetologické centrum. Péči o všechny diabetiky 1. typu a špatně kompenzovatelné diabetiky 2. typu má provádět diabetolog. *Podrobnější informace lze nalézt v DP Diabetes mellitus (novelizace z roku 2020; www.svl.cz)*. Spolupráce s neurologickou, oční, nefrologickou, kardiologickou a angiologickou ambulancí či dalšími specializovanými pracovišti by měla být samozřejmostí.

10 KÓDY VYKAZOVANÉ ZDRAVOTNÍM POJIŠŤOVNÁM U PACIENTŮ S DM2 V ORDINACI VPL

Základní kód pro vykazování péče o pacienta s DM2 v ordinaci VPL:

• Kód 01201 – péče o stabilizovaného kompenzovaného diabetika 2. typu, který není v pravidelné péči diabetologa a je dispenzarizován u VPL; vyšetření je limitováno 4x ročně.

V souvislosti s péčí o pacienta s DM2 v ordinaci VPL si lze požádat ještě o následující kódy:

• Kód 01441 – stanovení glukózy glukometrem; tento kód lze již vykazovat a použít při dispenzární prohlídce, a to ve frekvenci 3x ročně (1x ročně musí být vyšetřena glykemie ve spádové biochemické laboratoři).

• Kód 81327 – albumin – průkaz v moči; vykazujeme ve frekvenci 1x ročně.

• Kód 12024 – oscilometrické vyšetření DKK v ambulanci a stanovení ABI (index); vykazujeme ve frekvenci 1x ročně; indikace u tohoto vyšetření (celkem 3 oblasti indikace):

1. suspektní ICHDK,
2. diabetes mellitus 2. typu,
3. věk 60 let + 1 rizikový faktor.

Pozn.: Toto vyšetření lze realizovat a vykázat příslušné zdravotní pojišťovně 1x ročně u všech dispenzarizovaných a léčebných pacientů v ordinaci VPL.

• Kód 09532 – prohlídka osoby dispenzarizované; osoby pro chronické onemocnění (DM2) dispenzarizované v příslušné ambulanci; vykazujeme ve frekvenci 4x ročně à 3 měsíce.

• Kód 09127 – EKG vyšetření; vykazujeme ve frekvenci 1x ročně pro uvedenou diagnózu.

• Kód 01445 – stanovení HbA_{1c} v ambulanci lékařem; vykazujeme 1–3x ročně v ambulanci podle kompenzace a 1x ročně posíláme do spádové biochemické laboratoře.

• Kód 09123 – analýza moči chemicky; vykazujeme ve frekvenci 1x ročně pro uvedenou diagnózu.

• Kód 13024 – vyšetření rizika syndromu diabetické nohy = nově 254 bodů

V souvislosti s bonifikačním programem VZP ČR s názvem VZP PLUS – Organizace a hodnocení kvality péče o pacienty s onemocněním diabetes mellitus – DM (VZP PLUS – DIABETES), který byl spuštěn 1. 7. 2019, se objevila pro VPL možnost nasmlouvání výkonu 13024 v rámci tohoto programu. Výkon lze nasmlouvat v rámci programu VZP PLUS – DIABETES a lze jej sdílet i u ostatních ZP. Je však třeba o něj požádat a doložit osvědčení od ČDS ČLS JEP, které je podmíněno absolvováním kurzu vyšetření rizika syndromu diabetické nohy.

Preskripce zdravotních prostředků pro pacienty s DM2 v ordinaci VPL:

Skupina 05 – ZP pro pacienty s diabetem: pacientovi lze předepsat diagnostické proužky pro stanovení glukózy z krve (100 ks/rok). V ordinaci VPL však zatím nelze předepsat glukometr a lancety.

Literatura

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–821. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
3. Býma S, Hradec J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018.
4. Češka R, Herber O, Vrablík M, Brát J. Dyslipidemie: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2017.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
6. Doporučené postupy České diabetologické společnosti ČLS JEP: www.diab.cz.
7. Friedecký B, Kratochvíla J, Springer D, et al. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Společné doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České diabetologické společnosti ČLS JEP. *Klin Biochem Metab* 2019;1:32–47.
8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Practice* 2018;24(1):91–121. <https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153>.
9. Chlíbek R, et al. Očkování v ordinaci všeobecného praktického lékaře: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2013.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429–442. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>.
11. Karen I, Filipovský J, Souček M. Arteriální hypertenze – suplementum: Kapesní vydání – doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Axonite, 2016.
12. Karen I, Roháčková H, Hercogová J, a kol. Antibiotická terapie 2020 – suplementum: Kapesní vydání – doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 3rd rev. ed. Praha: Axonite, 2020.
13. Karen I, Rosolová H, Souček M, et al. Metabolický syndrom: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2019.
14. Karen I, Svačina Š, et al. Diabetes mellitus a komorbidity: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2015.
15. Karen I, Svačina Š, Jurašková B. Diabetes mellitus u starších pacientů v ČR: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2019.
16. Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus v primární péči. 2., rozšířené vydání. Praha: Axonite, 2014.
17. Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2020.
18. Karen I, Svačina Š. Prediabetes: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2016.
19. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
20. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International* 2014;85:49–61.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Euro Heart J* 2020;41:111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
22. Pelikánová T, Bartoš V, a kol. Praktická diabetologie. 5., rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2011:742 s.
23. Svačina Š, a kol. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén, 2010.
24. Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy. Praha: Axonite, 2016.
25. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Praha: Triton, 2013.
26. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton, 2008:152 s.
27. Škrha J. Farmakoterapie diabetes mellitus. In: Marek J, et al. Farmakoterapie nemocí vnitřních. 4. vydání. Praha: Grada Publishing, 2010:395–407.
28. Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019;4(3):19–30.
29. Zlatohlávek L, a kol. Dietologie. Praha: Current media, 2020.

Igor Karen, Štěpán Svačina a kol.

Diabetes mellitus a komorbidity – novelizace 2021

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře

Hlavní koordinátor: Igor Karen

Jazyková redakce a grafická úprava: Axonite CZ s.r.o. – nakladatelství lékařské literatury (www.axonite.cz)

Vydala: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz), Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2
Druhé, aktualizované vydání, Praha 2021

Tisk byl podpořen společností Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. (www.teva.cz)

ISBN 978-80-88280-26-2

Tisk této publikace byl podpořen společností



Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-26-2



© 2021, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP