

Diabetologie pro internisty v roce 2019

*Seminář k atestačním otázkám pro mladé internisty
16. 10. 2019*

Jan Škrha jr.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN



Diabetologie v „Otázkách“

- 62. Diabetes mellitus 1. typu
- 63. Diabetes mellitus 2. typu, prediabetes
- 64. Sekundární diabetes, geneticky podmíněný diabetes
- 65. Akutní komplikace diabetu
- 66. Pozdní komplikace diabetu, diabetická noha

- 38. Akutní stavy v diabetologii

- 28. Specifika diabetu u seniorů

- 60. Hypertenze a diabetes mellitus

Osnova

- dg. kritéria a typy diabetu
- terapie ketoacidózy
- novinky v léčbě neinzulinovými antidiabetiky
- jak s inzulínem



Diabetes mellitus - prevalence

North America and
Central America

2015:

415 000 000

Europe
million
million

Middle East and
North Africa

2015 35.4 million
2040 72.1 million

South and
Central America

2015 29.6 million
2040 48.8 million

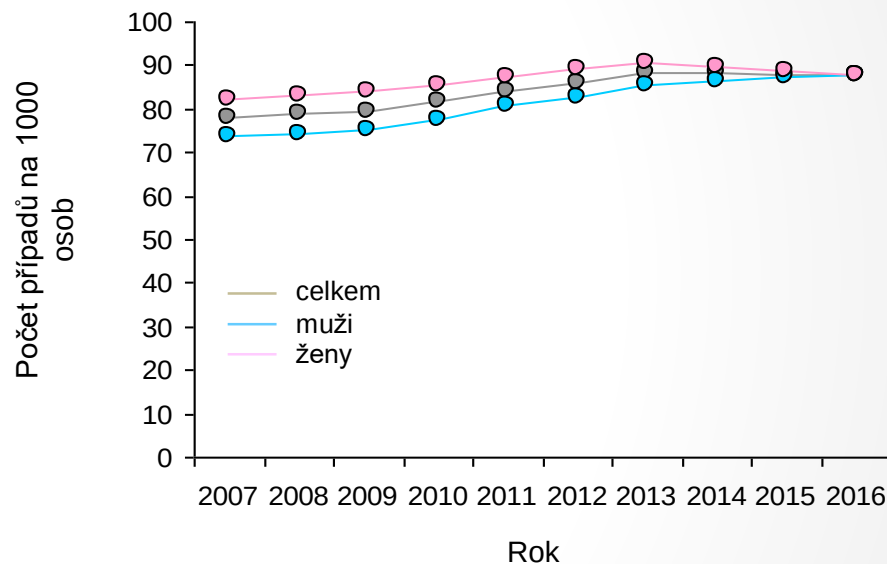
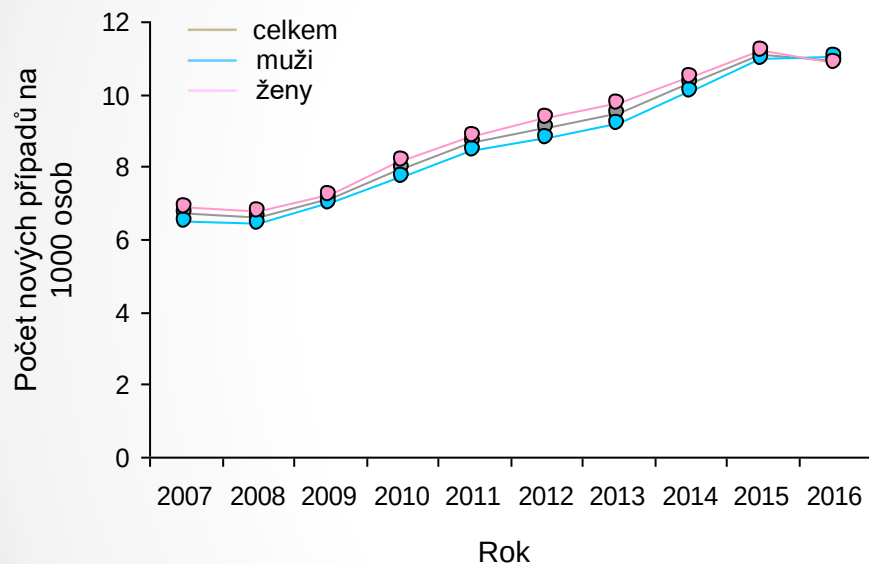
Africa

2015 14.2 million
2040 34.2 million

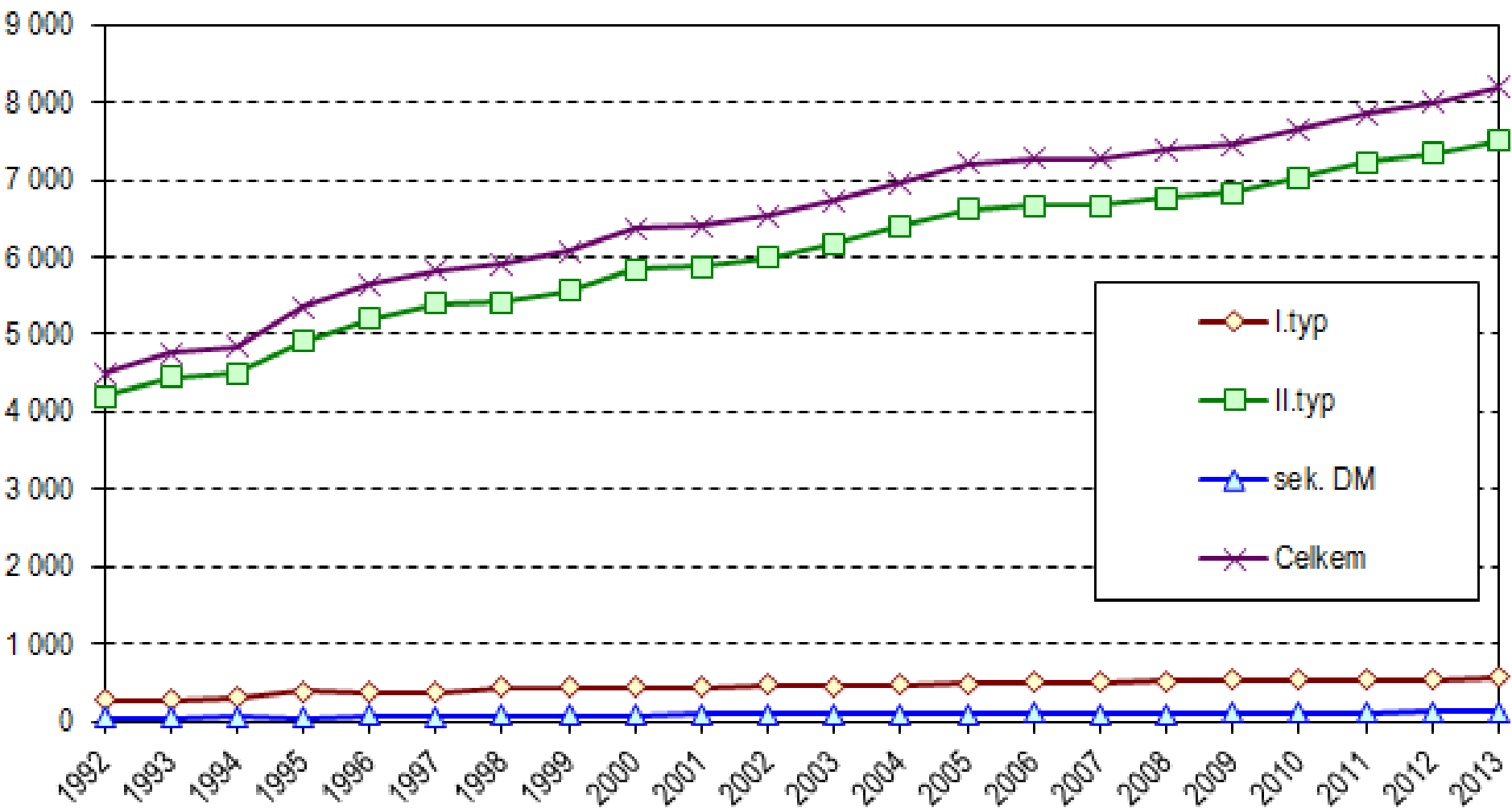
2040:

642 000 000

Incidence a prevalence diabetu v ČR



Prevalence diabetu v ČR (na 100 000 osob)





Současná diagnostika diabetu v ČR

náhodná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l
+ klinické příznaky DM

glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l
- osmihodinové lačnění a splnění dalších opatření

glykémie za 2 h při oGTT $\geq 11,1$ mmol/l
při pochybnostech, rozporu hodnot glykémie
screening rizikové populace

HbA_{1c} ≥ 47 mmol/mol
od roku 2010 v USA, ne v ČR

Poruchy glukózové homeostázy

Glykémie nalačno

< 5,6

5,6 – 6,9

> 7,0

NORMÁLNÍ

PREDIABETES

=

IFG (hraniční glyk. nalačno)
a/nebo

IGT (porušená gluk. tolerance)

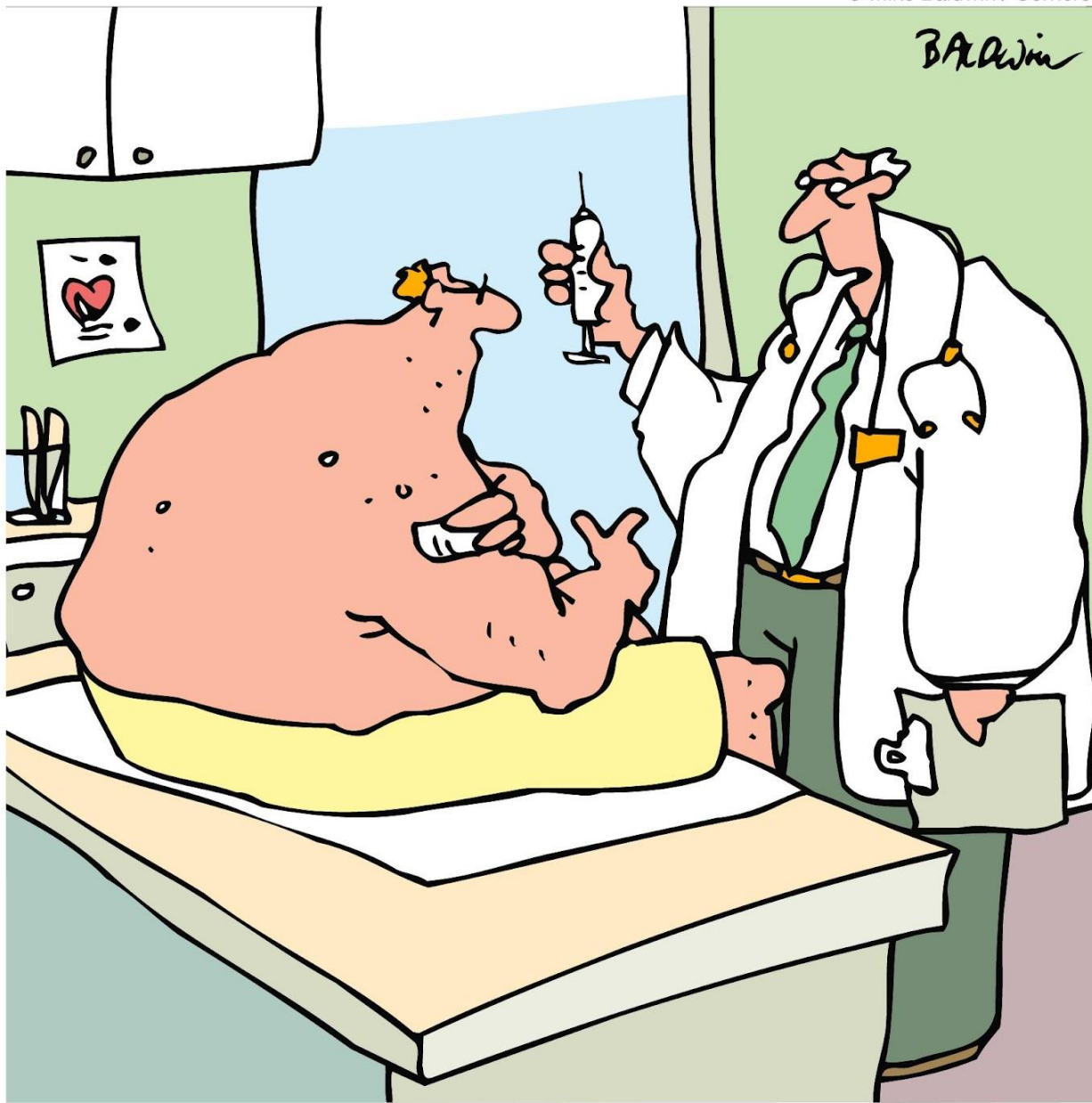
DIABETES

< 7,8

7,8 – 11,0

> 11,0

oGTT (glykémie ve 120. minutě)



„To ještě nebyl inzulin. Ještě nemáte diabetes. To byl jen varovný vpich...”

Klasifikace diabetu

1997 – ADA, 1998 – EASD

I. DM 1. typu

- autoimunitní
- idiopatický

II. DM 2. typu

90 %

III. Jiné specifické typy

- genetické defekty B buňky (MODY)
- genetické defekty působení inzulinu
- poruchy exokrinního pankreatu
- endokrinopatie
- léky a chemikálie
- genetické syndromy (Wolfram etc.)

IV. Gestační diabetes

DIABETES MELLITUS 1. TYPU

a) autoimunitní

- protilátky proti B buňkám
(anti GAD, anti IA2, IAA)
- součást „komplexních autoimunitních poruch“
(tyreopatie, celiakie atd.)

b) idiopatický (bez autoprotilátek)

DIABETES MELLITUS 1. TYPU

Manifestace: v jakémkoli věku

v dětství:

rychlá progresse autoimunitního procesu

v dospělosti:

někdy pomalá progresse



LADA

(latent autoimmune diabetes in the adults)

Diabetické hyperglykemické koma (hyperglykemický stav)

**diabetické
ketoacidotické koma**

(DKK)

**hyperglykemické
hyperosmolární
koma**

(HHK)

Laboratorní rozdíly

	Diabetické ketoacidotické koma	Hyperglykemické hyperosmolární koma
Glykémie (mmol/l)	> 14	> 34
pH	< 7,3	> 7,3
Bikarbonát (mmol/l)	< 15	> 15
Osmolalita (mosmol/l)	< 320	> 320
Anion gap (mmol/l)	> 12	variabilní
Ketolátky v moči	silně pozitivní	negativní nebo stopy

Terapie diabetické ketoacidózy

1. Rehydratace

- 5-10 litrů za 24 hod
- 0,9% (150 mmol/l) NaCl: 0,5-1,0 l/hod
(rychlost podle klinického stavu a přidružených chorob)
- při glykémii 15-18 mmol/l vyměnit za 5% glukózu, glykémie udržet ~ 10 mmol/l
- 0,45% (75 mmol/l) NaCl jen při Na^+ nad 155 mmol/l

Terapie diabetické ketoacidózy

2. Inzulin

- kontinuální infúze 2-6 j./h i.v. (perfusor)
- úprava rychlosti dle poklesu glykémie
- při převodu na s.c. inzulin ještě 1-2 h ponechat infúzi

Substituce inzulinem upraví vnitřní prostředí včetně ABR

- **CAVE:** hypokalémie!

Terapie diabetické ketoacidózy

3. Kalium

deplece při acidóze (300 – 1000 mmol)

- 7,5% KCl (~ 20 mmol/hod) *asi 2/3*
- 13,6% KH₂PO₄ *asi 1/3*

4. ABR

- 8,4% NaHCO₃ jen při pH<7,0 podle vývoje ABR

CAVE: metabolická alkalóza

Odhad dávky NaHCO₃: (0,3 x hmotnost x BD) : 3 (do 100 mmol/h)

Terapie diabetické ketoacidózy

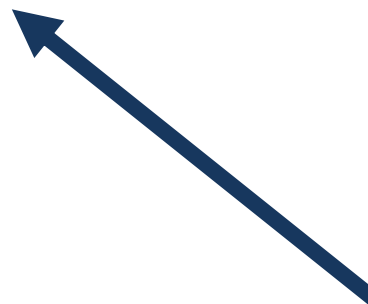
- 5. Hořčík, fosfáty: pokles vlivem léčby
substituce: 13,6% KH_2PO_4
- 6. Další opatření: nazogastrická sonda
močový katétr
antibiotika (infekce jako příčina)
antikoagulační léčba (LMWH)

CAVE: ↑ S-AMS: nemusí jít o pankreatitidu

DIABETES MELLITUS 2. TYPU

dysfunkce B buňky

**inzulinová
rezistence**



B buněčně centrický pohled – 11 faktorů



Kdy pomyslet na MODY diabetes?

**Diabetes vyvolaný genetickým defektem B buněk,
s časným začátkem a AD typem dědičnosti**

- Pozitivní RA diabetu **v každé generaci do 30 (40) let**
- Podpůrná kritéria
 - Manifestace diabetu bez ketoacidózy
 - Stacionární mírná hyperglykémie
 - Dlouhodobě dobrá kompenzace při „miniléčbě“
 - Glykosurie při normoglykémii
 - Negativní protilátky (anti-GAD, ICA, IAA)

Léčba diabetu

farmakoterapie

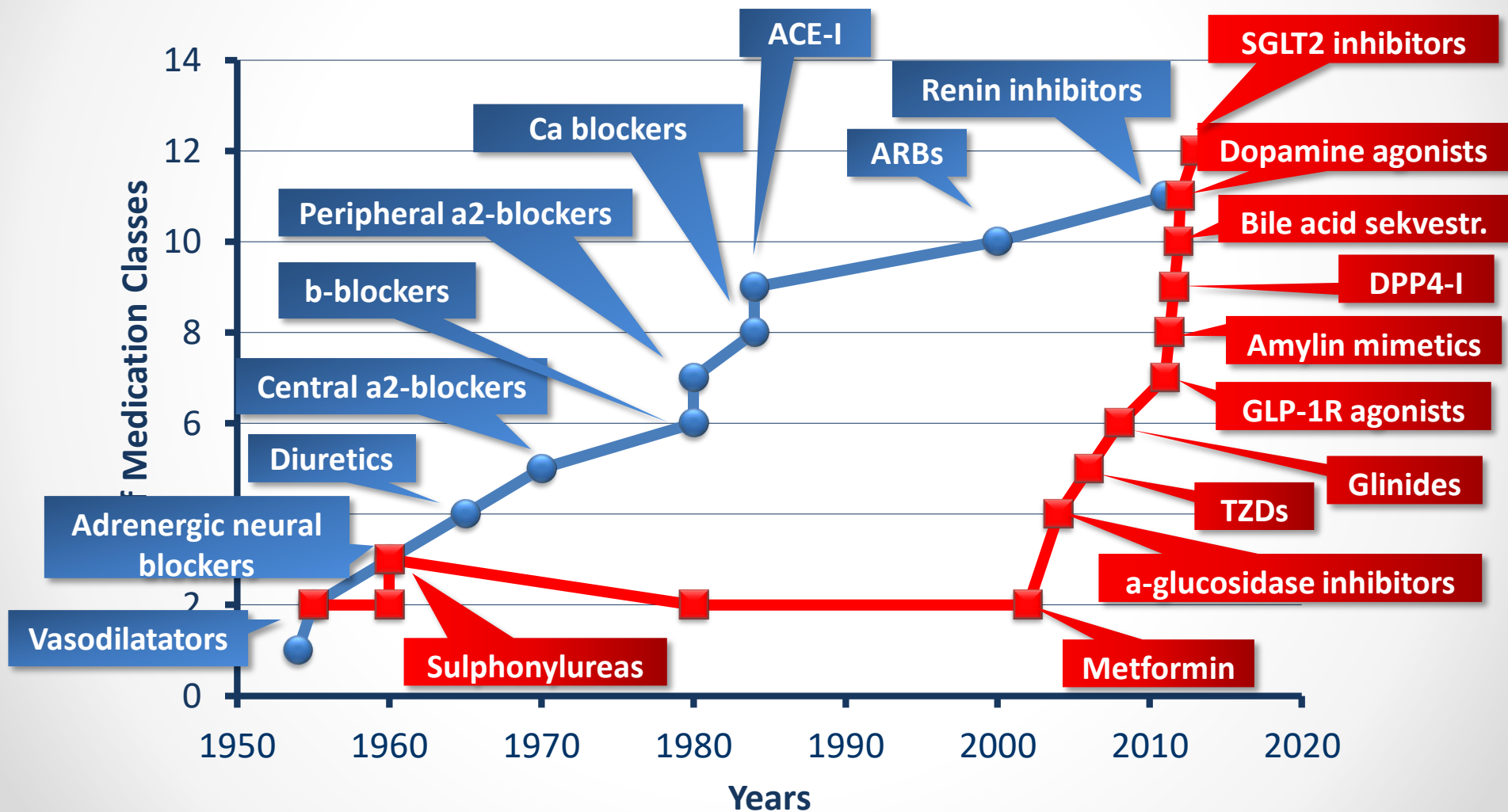
dieta

fyzická aktivita

psychika



Antihypertenziva a antidiabetika v čase



Metformin

Mechanismus účinku: periferní tkáně

- snížení vstřebávání glukózy střevem
- inhibice glukoneogeneze v játrech
- stimulace účinku inzulinu v cílových tkáních
- řada dalších (antioxidační, angioprotekční, antionkogenní)
- ***molekulární mechanismus je nejasný ...***

Metformin

Metformin: 500, 850 a 1000 mg tbl., XR formy

dávkování: 500 - 2500 (3000) mg/den

Vedlejší účinky: gastrointestinální nesnášenlivost

INDIKACE: každý diabetik 2. typu, nemá-li kontraindikace

KONTRAINDIKACE:

selhání jater a **ledvin** (nově až při $\text{eGFR} < 0,5 \text{ ml/s} = 30 \text{ ml/min}$)

abúzus alkoholu

kardiorespirační selhání

~~těhotenství~~ těhotenství, laktace

hladovění

Riziko: Laktátová acidóza

Deriváty sulfonylurey

~~GLIBENKLAMID (Maninil, Glucobene)~~

~~GLIPIZID (Minidiab)~~

~~GLIMEPIRID (Amaryl)~~

GLIQUIDON (Glurenorm) – u renální insuficience
dávkování: 30 – 120 mg/den tbl.

GLIKLAZID (Diaprel MR, Glyclada...)

dávkování: MR forma: 30 – 60 mg/den

Mechanismus účinku: ATP-dependentní K^+ kanály

Nevýhoda: ↑ apoptózu B buněk

Riziko: HYPOGLYKÉMIE

Inhibitory alfa-glukosidázy

Mechanismus účinku: inhibice štěpení oligosacharidů ve střevě

Akarbóza (**Glucobay**)

dávkování: 100-200 mg/den



Hlavní účinek: vliv na postprandiální glykémii

Vedlejší účinky: gastrointestinální

EASD 2017 – Studie ACE:

Akarbóza nezlepšila kardiovaskulární cíle u rizikové populace s IGT a KV onemocněním, snížila riziko rozvoje diabetu o 18 %.

Thiazolidindiony = glitazony

Mechanismus účinku: aktivace gama receptorů aktivovaných peroxisomálními proliferátory (PPAR gama)

- stimulace diferenciacie adipocytů v subkutánní tukové tkáni
- redistribuce ektopicky uložených lipidů z jaterní a svalové tkáně
- redukce malých aterogenních LDL, TAG
- **zvýšení inzulinové senzitivity**

Thiazolidindiony = glitazony

Troglitazon vyřazen (hepatotoxicita)

Rosiglitazon vyřazen (vyšší KV riziko)

Pioglitazon (Actos)

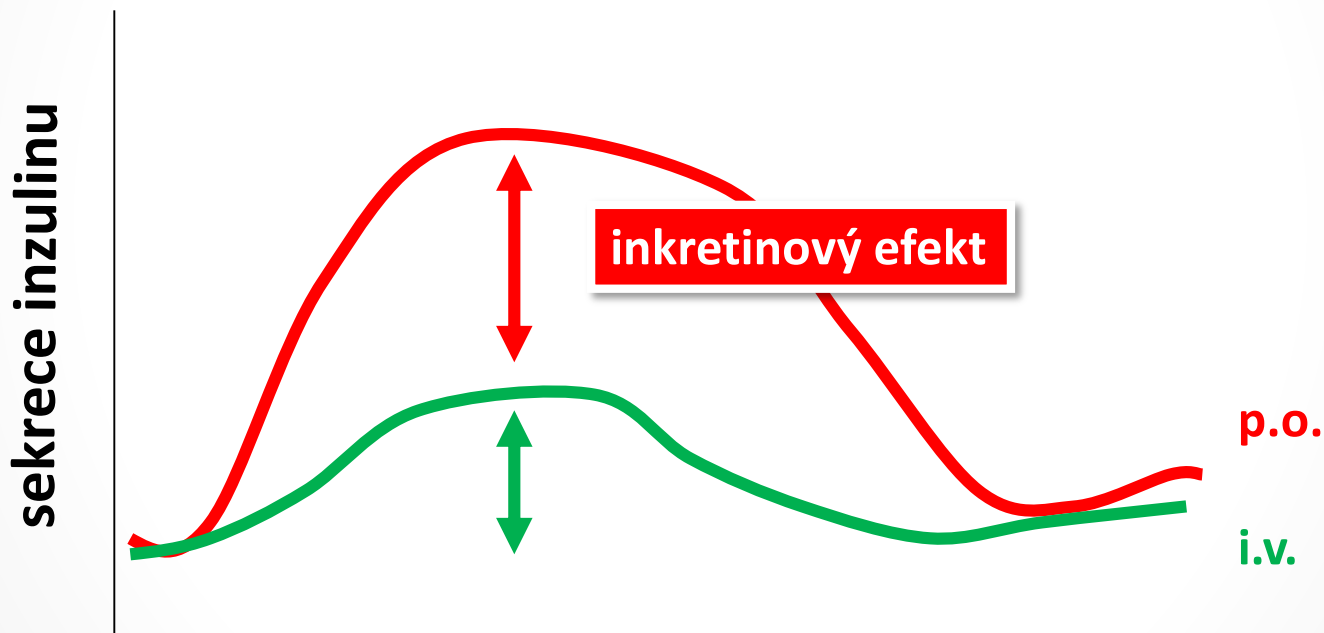
dávkování: 30 – 45 mg/den

**Riziko: RETENCE TEKUTIN
SRDEČNÍ SELHÁNÍ (ICHS)
OSTEOPORÓZA**

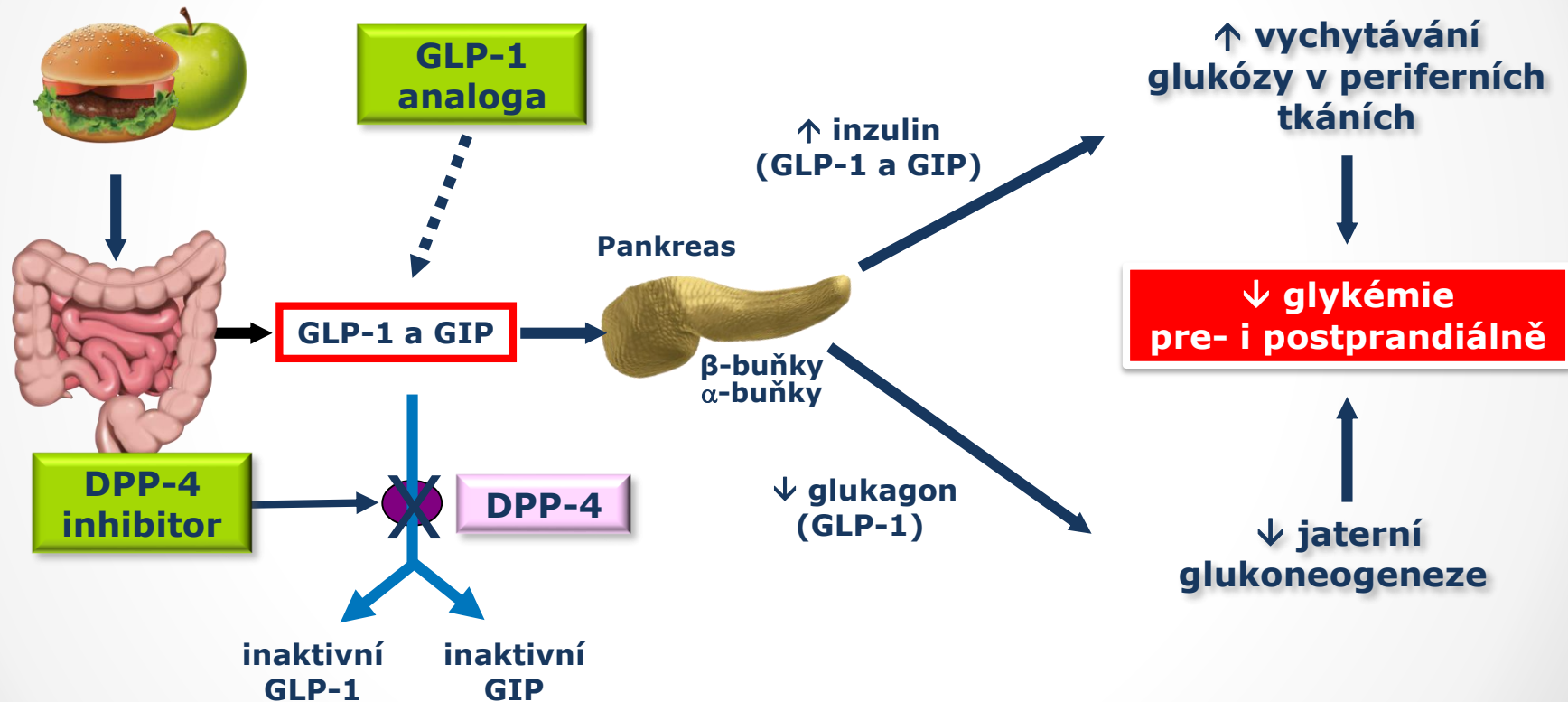
EASD 2017 – Studie TOSCA.IT

Ve srovnání se sulfonylureou se pioglitazon nelišil v KV ani glykemických cílech, významně však s nižší frekvencí hypoglykemií

Inkretinová mimetika



Inkretinový systém a glukózová homeostáza



Inkretinová mimetika



GLP-1 analoga (injekční)

exenatid (**Byetta**)

lixisenatid (**Lyxumia**)

exenatid LAR (**Bydureon**)

liraglutid (**Victoza**)

dulaglutid (**Trulicity**)

semaglutid (**Ozempic**)

lixisenatid/inzulin glargine (**Suliqua**)

liraglutid/inzulin degludec (**Xultophy**)

Inhibitory DPP4 = gliptiny (perorální tbl.)

sitagliptin (**Januvia**)

linagliptin (**Trajenta**)

alogliptin (**Vipidia**)

saxagliptin (**Onglyza**) !!

vildagliptin (**Galvus**) !!

sitagliptin/metformin (**Janumet**)

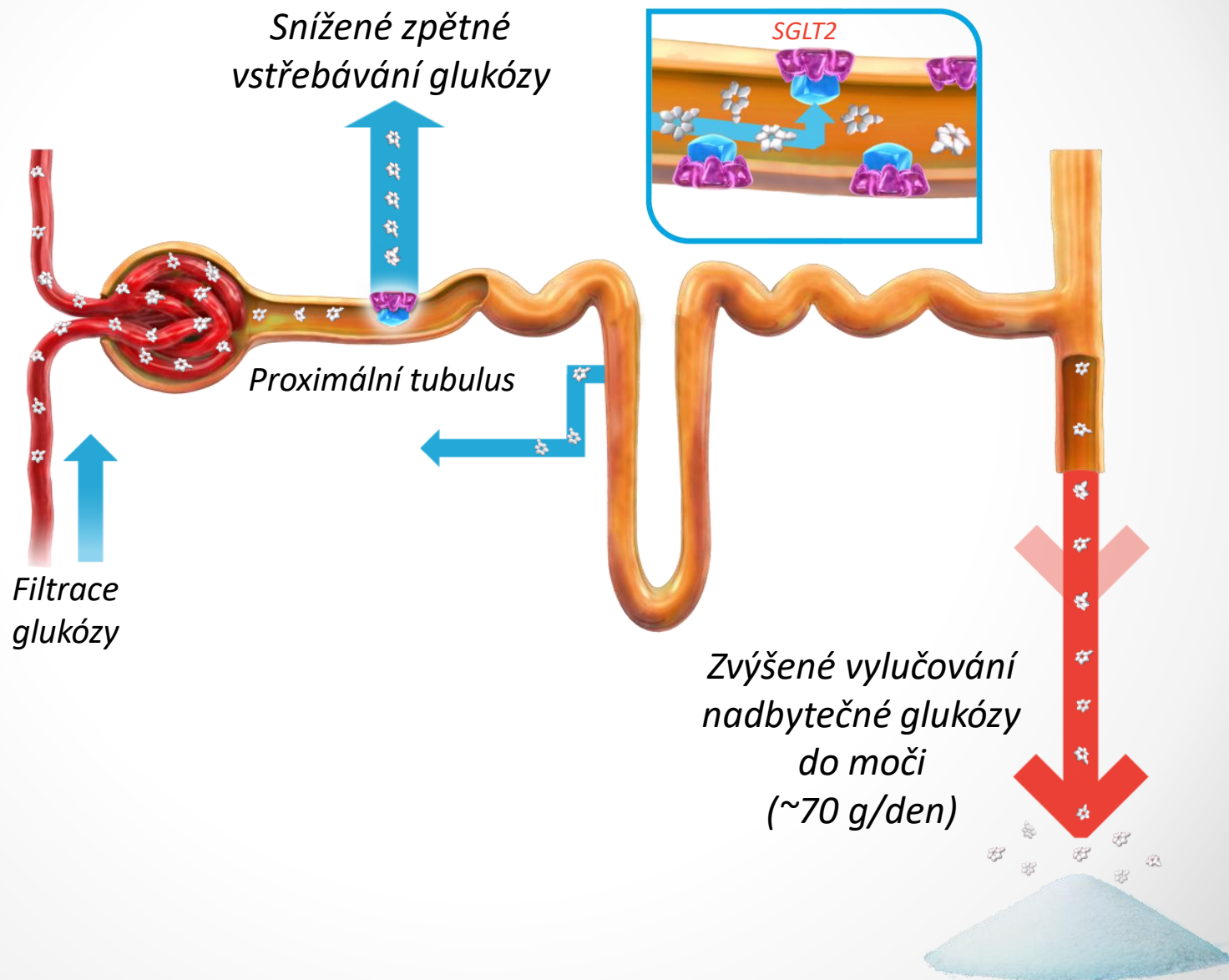
linagliptin/metformin (**Jentadueto**)

alogliptin/metformin (**Vipdomet**)

saxagliptin/metformin (**Komboglyze**)

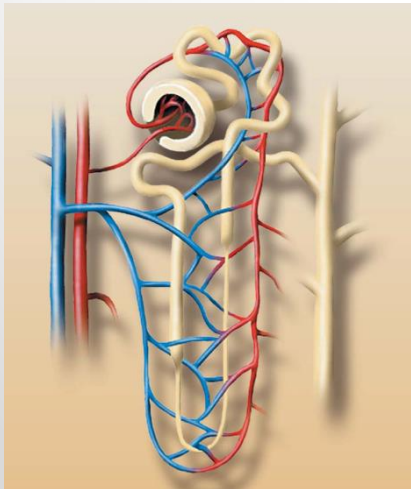
vildagliptin/metformin (**Eucreas**)

Efekt gliflozinů (SGLT2 inhibitorů)



Glifloziny = SGLT2 inhibitory

- inhibují zpětné vstřebávání glukózy v proximálním tubulu ledvin
- **snižují glykémii, hmotnost, krevní tlak**
- minimální riziko hypoglykemií
- NÚ: polyurie a polydipsie, častější genitální infekce



dapagliflozin (**Forxiga**)

empagliflozin (**Jardiance**)

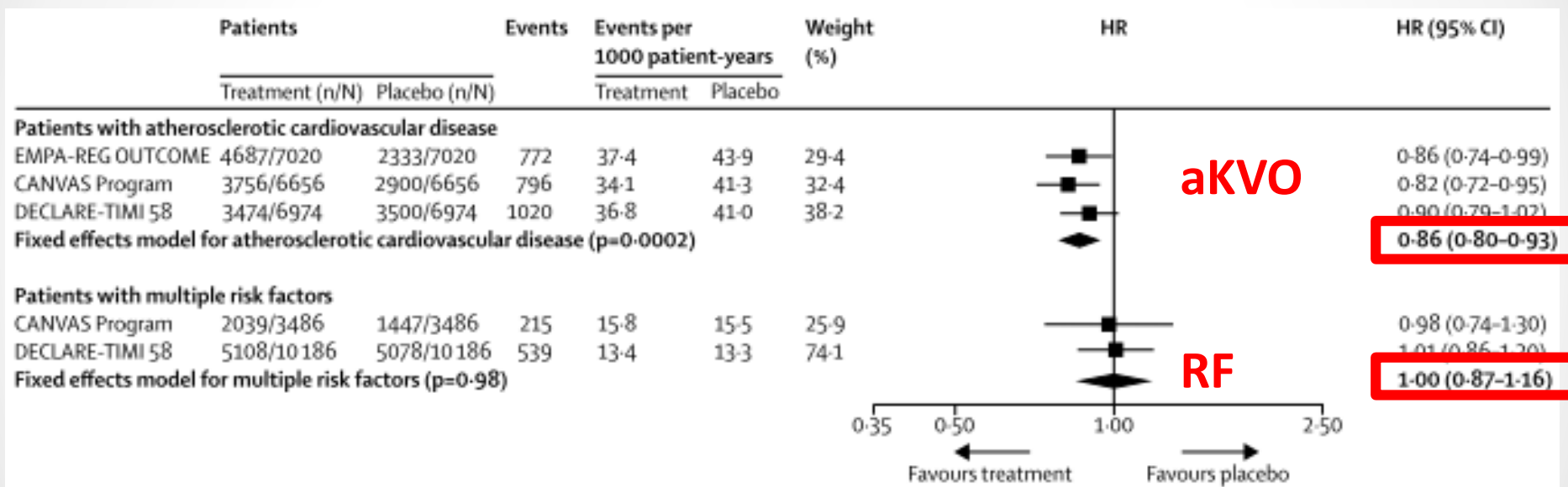
canagliflozin (**Invocana**)

dapa/met (**Xigduo**)

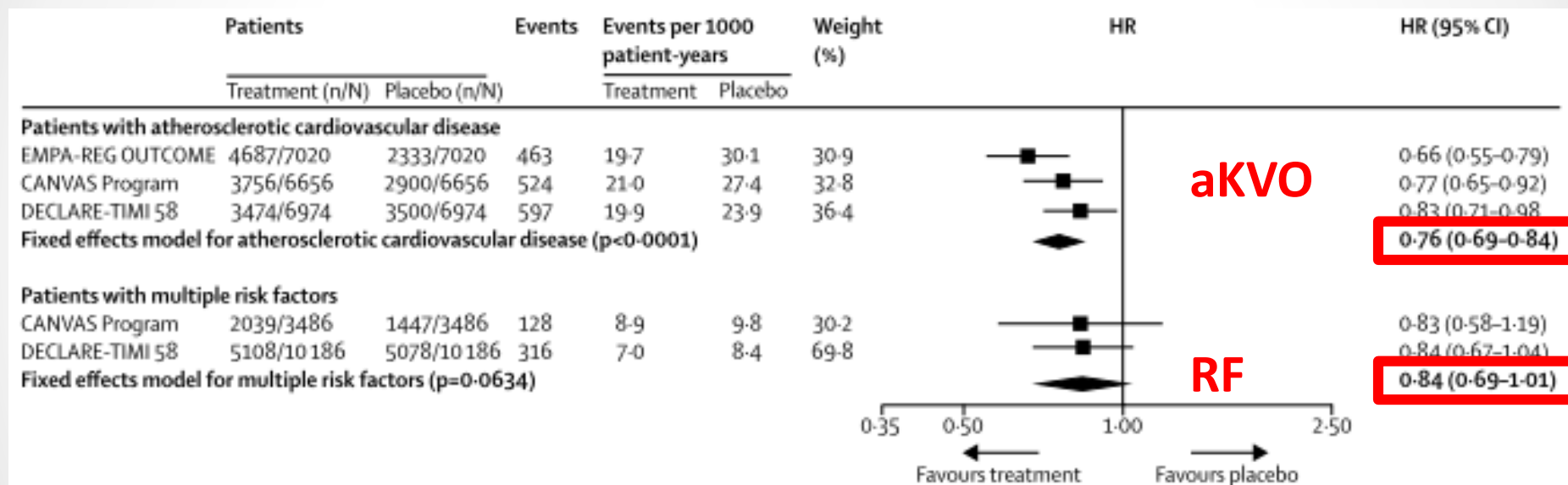
empa/met (**Synjardy**)

cana/met (**Vokanamet**)

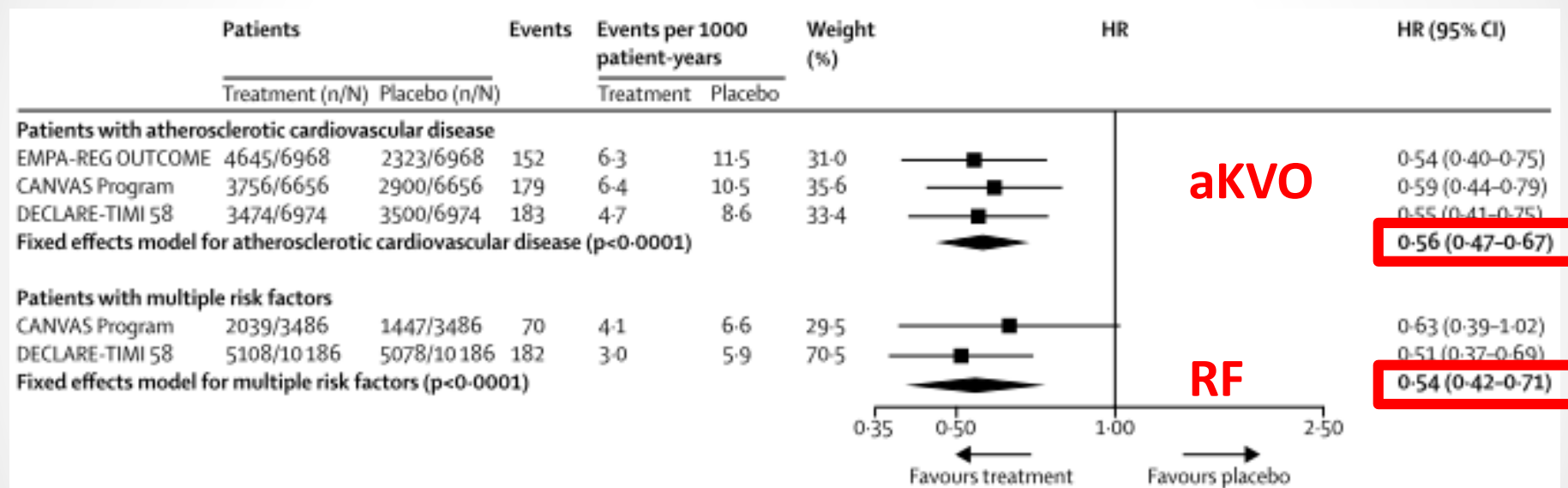
Metaanalýza studií s SGLT2i a vliv na MACE dle přítomnosti aKVO



Metaanalýza studií s SGLT2i a vliv na hospitalizaci pro SS či kardiovaskulární úmrtí dle přítomnosti aKVO



Metaanalýza studií s SGLT2i a vliv na renální cíle dle přítomnosti aKVO



kumulativní renální cíl:

- zdvojnásobení kreatininu
- započetí dialyzační léčby
- úmrtí z renálních příčin

Nefroprotektivní efekt gliflozinů

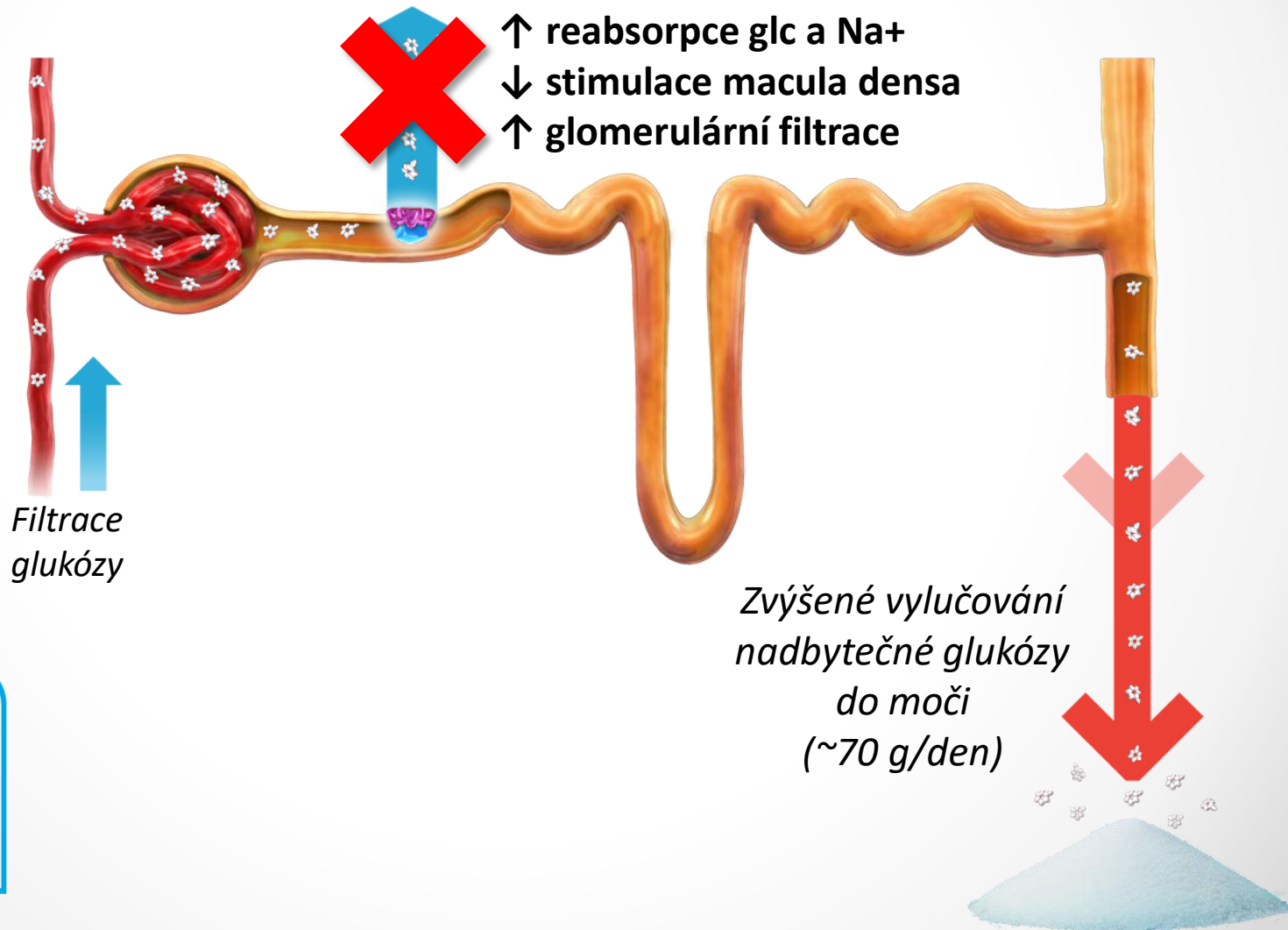
RAAS inhibice

RAAS inhibice způsobuje
konst. v. eff.

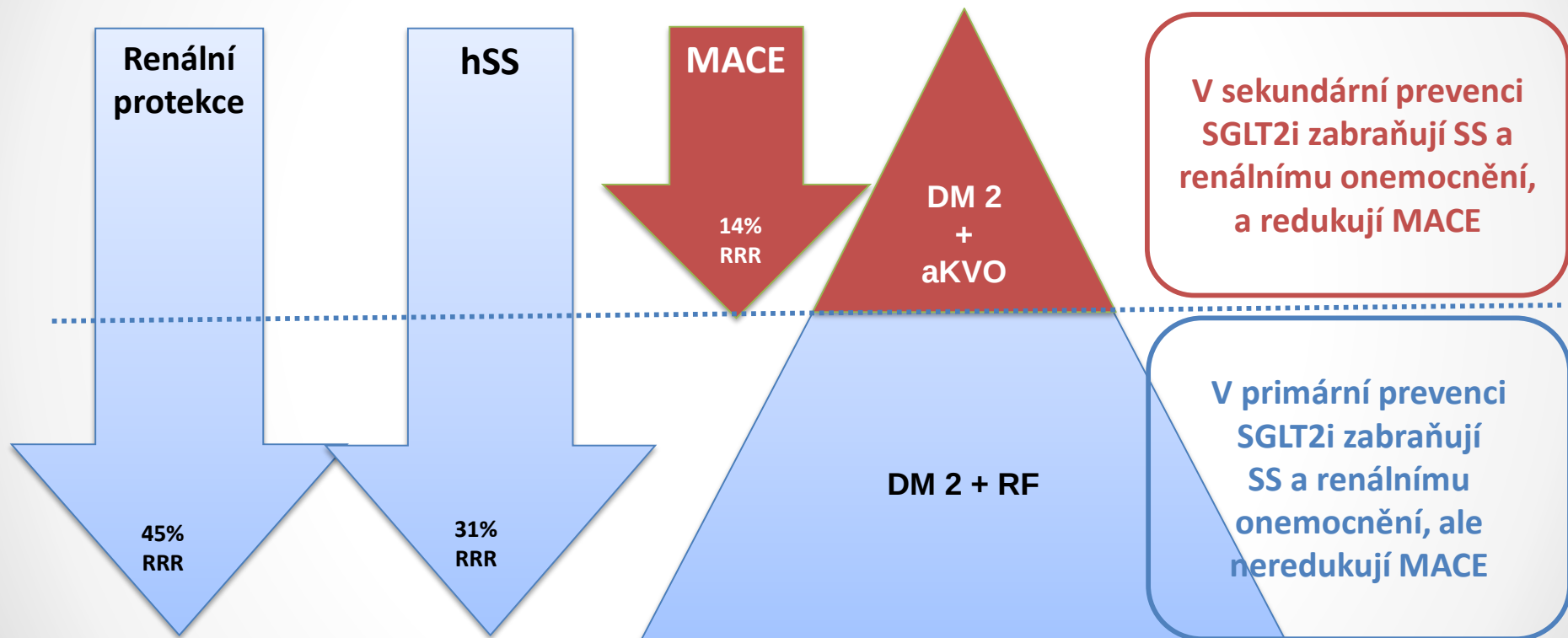
SGLT2 inhibice

↑ reabsorpce glc a Na⁺
↓ stimulace macula densa
↑ glomerulární filtrace

hyperglykémie
způsobuje
dilataci v. aff.



Kardiorenální benefity SGLT2 inhibitorů



Euglykemická ketoacidóza

- diabetická **ketoacidóza s mírnou hyperglykemií**
- vzácná komplikace léčby glifloziny (SGLT2i), vyskytuje se v < 0.1 % případů
- **Patogeneze**
 - vysoké ztráty glukózy močí při terapii gliflozinem
 - nedostatečná stimulace B buňky
 - ↓ inzulinémie a ↑ glukagonémie
 - **beta oxidace je preferována**
 - ↑ produkce ketoláték
- **Rizikové faktory:** insuficientní B buňka, výrazné snížení dávky či vysazení inzulinu, akutní interkurentní onemocnění

Informace pro pacienta léčeného gliflozinem

- Dodržení dostatečné hydratace
- Cukr v moči patří k léčbě
- Prevence uro/gynekol. zánětů (hygiena)
- **Při interkurentním onemocnění dočasně vysadit!**
- **„Sick Day“ protokol** nebo **STITCH protokol**
 - nevynechávat inzulin, nesnižovat příliš dávku inzulinu
 - během akutního onemocnění **měřit ketolátky i při normoglykémii**

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3–6 MONTHS)

**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)
IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ASCVD PREDOMINATES

**EITHER/
OR**

GLP-1 RA
with proven
CVD benefit¹

SGLT2i with
proven CVD
benefit¹,
if eGFR
adequate²

If HbA_{1c} above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

HF OR CKD PREDOMINATES

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³

OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit¹
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin⁴
- SU⁶

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA

DPP-4i

GLP-1 RA

SGLT2i²

TZD

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²
OR
TZD

SGLT2i²
OR
TZD

GLP-1 RA
OR
DPP-4i
OR
TZD

SGLT2i²
OR
DPP-4i
OR
GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If HbA_{1c} above target

Consider the addition of SU⁴ **OR** basal insulin:

- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
- Consider basal insulin with lower risk of hypoglycaemia⁷

COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

**EITHER/
OR**

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

SGLT2i²

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

If HbA_{1c} above target

If triple therapy required or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated use regimen with lowest risk of weight gain

PREFERABLY

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:

- SU⁴ • TZD⁵ • Basal insulin

COST IS A MAJOR ISSUE⁹⁻¹⁰

SU⁶

TZD¹⁰

If HbA_{1c} above target

TZD¹⁰

SU⁶

If HbA_{1c} above target

- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR**
- Consider DPP-4i **OR** SGLT2i with lowest acquisition cost¹⁰

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.

2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs

4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia

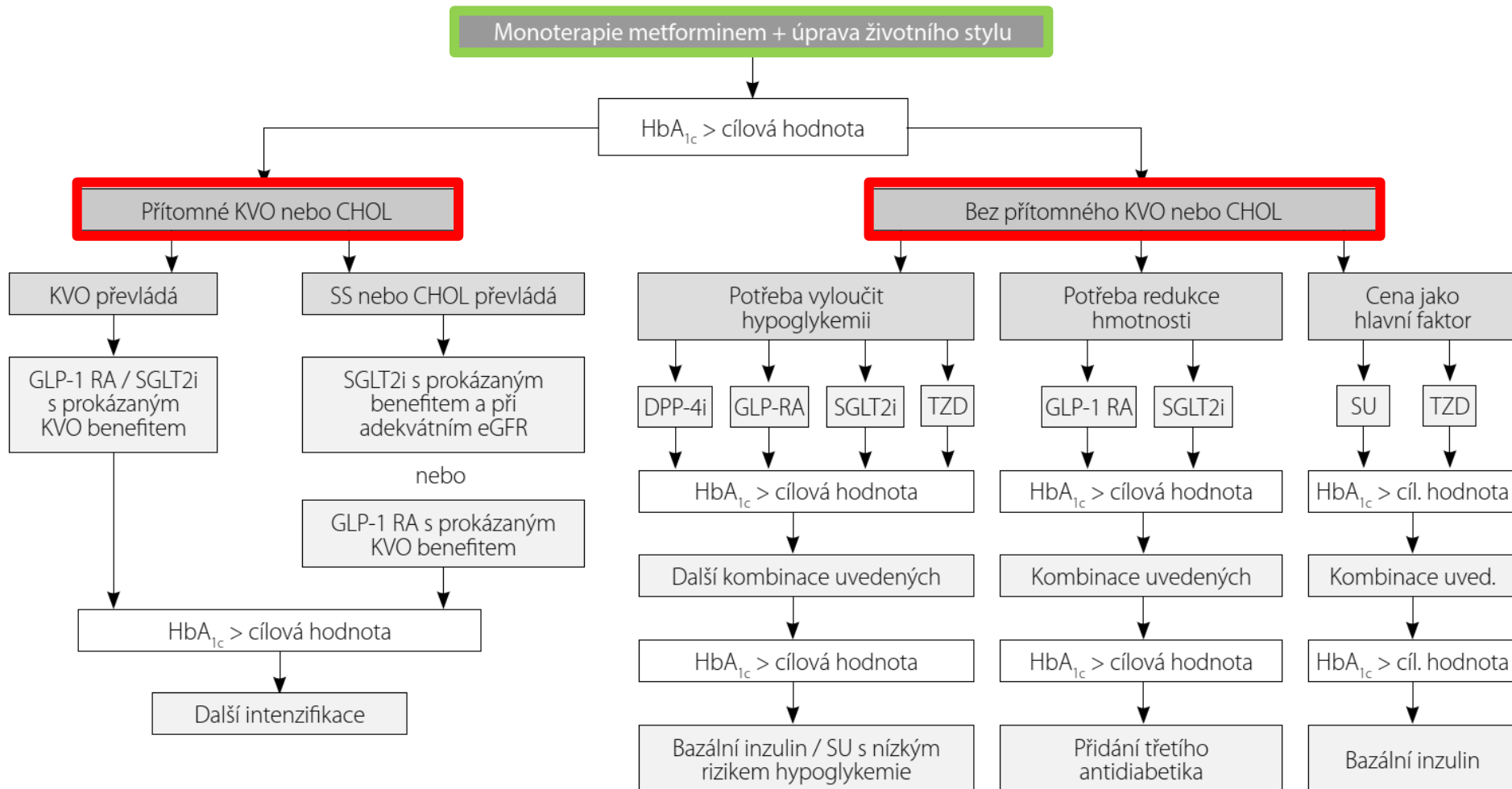
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Algoritmus terapie DM2



Předoperační úprava dávkování PAD

- **metformin** vysadit 1 – 2 dny před operací
- glibenklamid vysadit 2 – 3 dny před operací
- ostatní PAD vysadit v den operace
(*SU, glinidy, DPP4i, GLP-1 RA, pioglitazon, akarbóza, SGLT2i*)

Inzuliny a inzulínová analoga

Humánní inzuliny

**Rychle
působící**

humánní inzulín

Actrapid
Humulin R
Insuman Rapid

**Střednědobě
působící**

NPH inzulín

Humulin N
Insulatard
Insuman Basal

Inzulínová analoga

**Velmi rychle
působící**

lispro
(Humalog, Humalog200)

glulisin
(Apidra)

aspart
(NovoRapid)

Dlouhodobě působící

glargine
(Lantus, Abasaglar, Toujeo)

detemir
(Levemir)

degludec
(Tresiba)

Mixované humánní inzuliny

Humulin M3

Insuman Comb 25

Mixtard 30

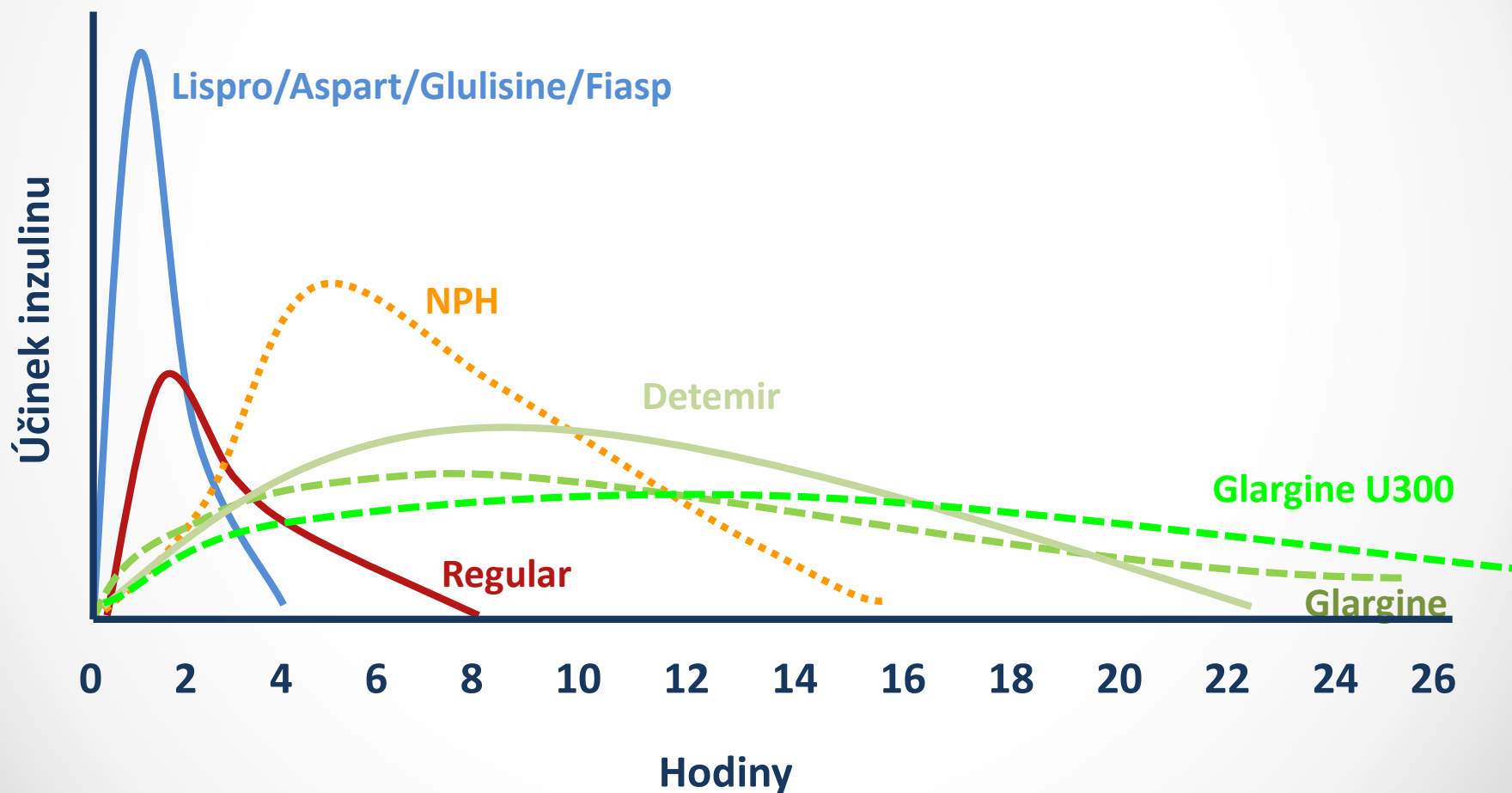
Mixovaná inzulínová analoga

Humalog Mix25

Humalog Mix50

Novomix 30

Efekt humánních inzulínů a inzulinových analog

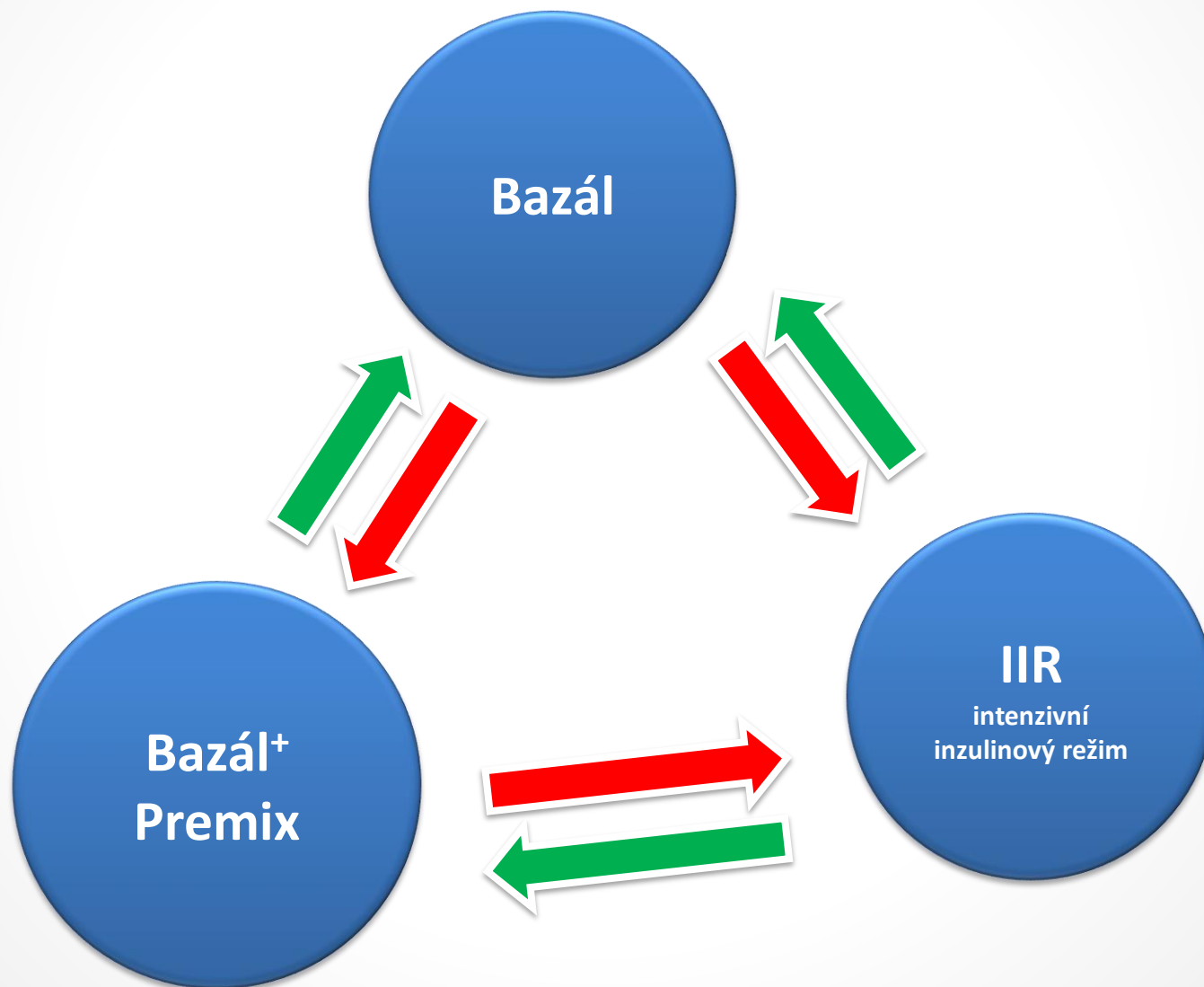


Koncentrace inzulínu

- **standardně**
 - 100 jednotek / ml - **Apidra, Novorapid, Humalog, Levemir, Lantus, Abasaglar, Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid, Humulin N, Insulatard, Insuman Basal, premixy**
- **nově také**
 - 200 jednotek / ml - **Humalog200, Tresiba200**
 - 300 jednotek / ml - **Toujeo**

Jen z předplněných per, neaplikovat inzulínovými stříkačkami!

Individualizace inzulínového režimu



System uzavřené smyčky

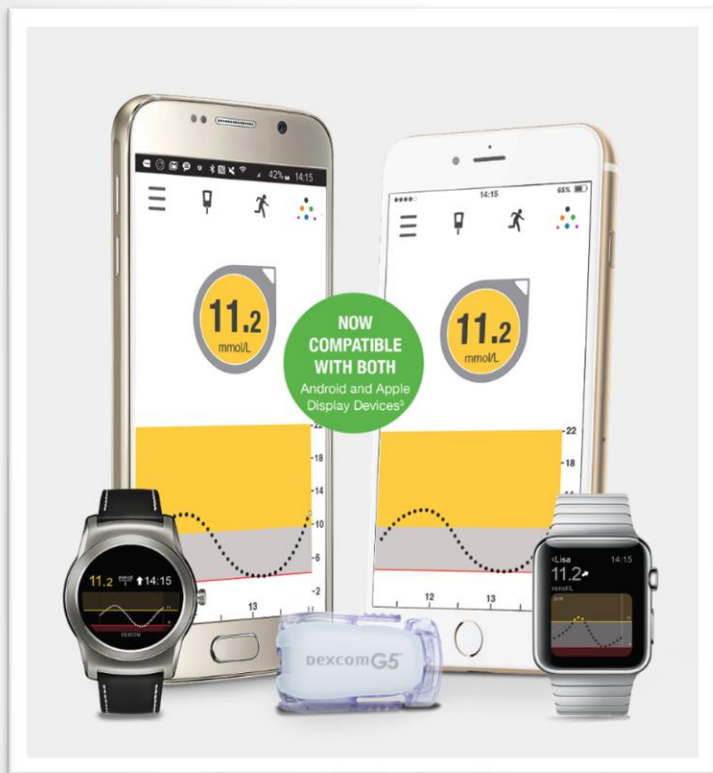
= umělý pankreas

Glukózový senzor + inzulinová pumpa
pracují zcela nezávisle na pacientovi

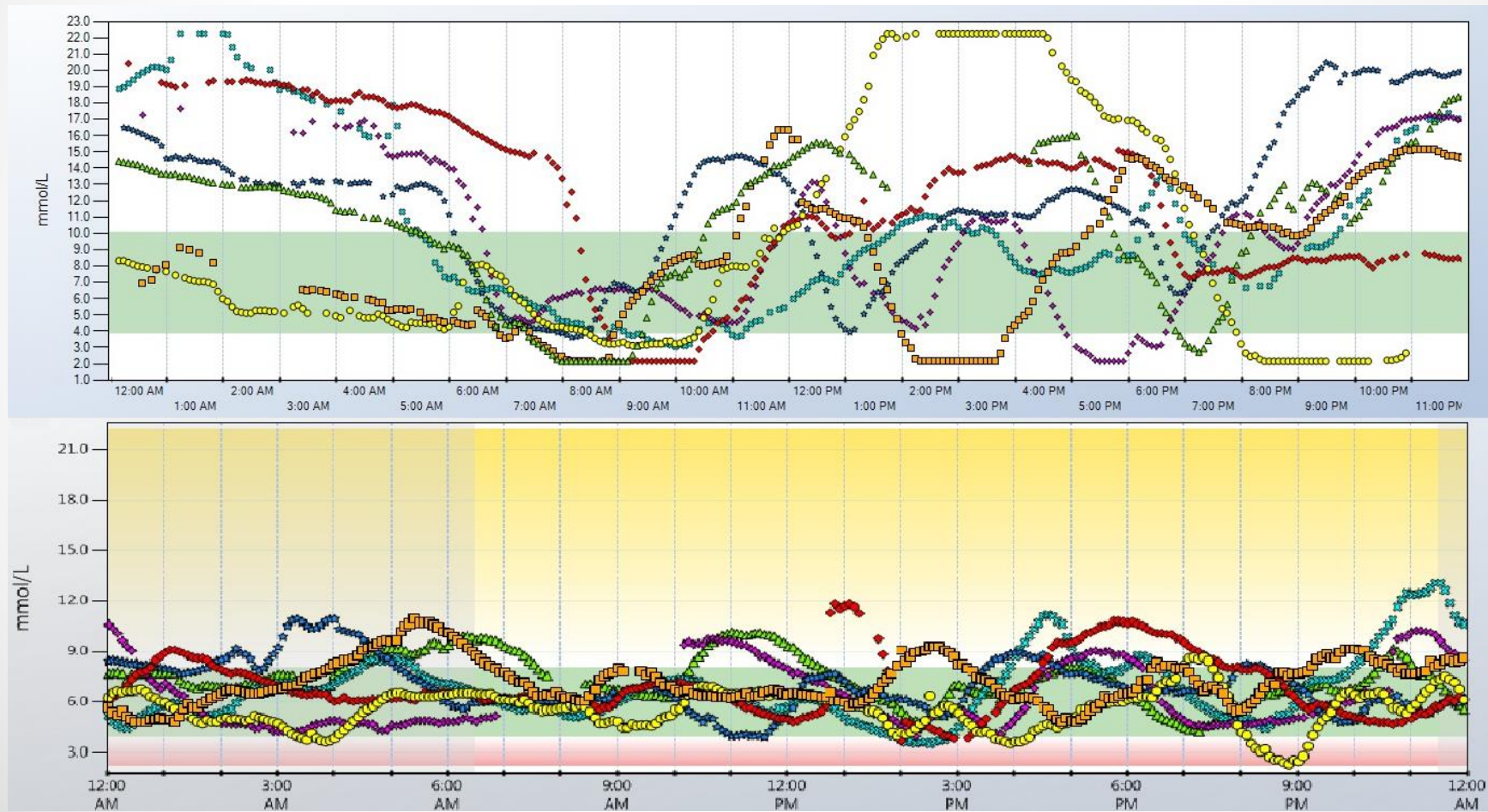
- Zdokonalují se schválené přístroje
- Přibývá neoficiálních aplikací



Systémy pro kontinuální monitoraci glykémie



Kontinuální monitorace glykémie v praxi



Zahájení léčby inzulínem

Stanovení celkové dávky

- ♦ odhadem: **0,4 - 0,6 j/kg**
- ♦ podle dosavadní potřeby

Rozložení dávek inzulinu

- ♦ bazální (NPH) inzulín: 35 – 50 %
- ♦ krátkodobý inzulín: 50 – 65 %

Příklad: muž 100 kg, odhad celkové dávky inzulinu **40 j**,

možný rozpis: bazální inzulin **19 j**

krátkodobý inzulin 7 j – 7 j – 7 j (= **21 j**)

Rozpis inzulinu pro následující den

Rozpis vychází z ordinace předcházejícího dne

Úpravy dávek v menších krocích

Krátkodobě působící inzulin

- ♦ podle potřeby krátkodobého inzulinu předcházející den
- ♦ korekce dle tabulky

Bazální (NPH) inzulin

- ♦ dle ranní glykémie, ne podle aktuální glykémie před spaním
- ♦ úprava o 2 - 4 j / den
- ♦ hyperglykémie korigujeme krátkodobě působícím inzulinem

**Rozpis vytvořit (téměř) vždy,
i když byly opakovaně nutné korekce podle glykemií**

Úpravy dávek inzulínu

Korekční dávka krátkodobě působícího inzulínu

- ordinovanou dávku upravujeme podle glykémie před jídlem
- na každé **3 mmol/l** glykémie nad horní hranici přidáváme **1 j** krátkodobě působícího inzulínu **u citlivých** a **2 j** **u rezistentních**

Glykémie (mmol/l)	Citlivost k inzulínu	
	vyšší	nižší
< 5	zvláštní postup	
5 – 6	-1 j.	-2 j.
6 – 9	bez úpravy dávky	
9 – 12	+1 j.	+2 j.
12 – 15	+2 j.	+4 j.
15 – 20	+3 j.	+6 j.
> 20	zvláštní postup	

Chyby při ordinaci inzulínu



- ordinace „**inzulín podle glykémii**“ trvající několik dní
- **rozpis inzulínu mnoho dní stejný**, třebaže neodpovídá skutečné potřebě
- naprostá většina zásahů služby do ordinace **večerního NPH/bazálního inzulínu** (podle glykémie v 22:00)
- pacient, který je nalačno, zvrací, nebo jí málo/vůbec, **nemá upravenou dávku** inzulínu
- **opakovaná měření glykémii** vícekrát denně u pacientů na jen na PAD

Diabetologie se mění

Opouští

- glukocentrismus

Přidává

- nová antidiabetika
- technologie

Zasahuje

- do mnoha podoborů interny



