

NOVÁ DOPORUČENÍ (GUIDELINES) PRO LÉČBU DIABETES MELLITUS 2. TYPU

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

V roce 2006 byla publikována dvoje nová doporučení („guidelines“) pro léčbu a vedení DM 2. typu (podle IDF i ADA a EASD). Nefarmakologická opatření (životní styl) je stále nenahraditelnou a trvalou součástí léčby. Mezi perorálními antidiabetiky je lékem první volby metformin u všech diabetiků 2. typu (s výjimkou kontraindikací). Sulfonylurea a glinidy jsou léky druhé volby a glitazony jsou doporučovány do kombinované léčby. Inzulin je možnou a vhodnou léčbou s nutností adekvátní edukace a principem časného zahájení.

Klíčová slova: nová doporučení, DM 2. typu.

NEW GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF TYPE 2 DM

In 2006 two new guidelines for management of type 2 DM were published (IDF, ADA and EASD). Non-pharmacological intervention (lifestyle) is still considered as a permanent and non-substitutable kind of the type 2 diabetes management. Drug of the first choice among oral agents is metformin in all type 2 diabetics (with exception of contraindication). Sulphonylurea and glinides are drugs of second choice and glitazones are recommended for combination treatment. Insulin is possible and suitable treatment with necessity of adequate education and following the principle of early beginning.

Key words: new guidelines, type 2 DM.

Interní Med. 2007; 4: 158–162

Poslední **doporučení** (guidelines) pro diabetologii, která byla vytvořena v novém tisíciletí, jsou určena pro léčbu a komplexní vedení péče o nemocné s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Je potěšitelné, že se nejenom časově jejich vydáním, ale i obdobným odborným pohledem oboje doporučení téměř shodují. První z **doporučení** pod názvem „GLOBAL GUIDELINE – for Type 2 Diabetes“ vydala tiskem Mezinárodní diabetická federace (IDF = International Diabetes Federation) (6, 7).

Ve druhém **doporučení** se na společné strategii léčby DM 2. typu shodly ADA (Americká diabetologická asociace) a EASD (Evropská asociace pro studium diabetu) a publikovaly je v srpnu 2006 (8). Oboje **doporučení** ve svých úvodech zdůrazňují, že vycházejí z opakovaně potvrzených závěrů takových studií, které splňují přísná kritéria být zařazena do kategorie *medicíny založené na důkazech* a takto jsou uvedené v Cochranově databázi (9).

Z celé řady nových pohledů a vědomostí o patofyziologii DM, cílech léčby a prevenci diabetických komplikací bych ráda stručně připomněla jen některé z nich, které pravděpodobně byly důvodem k vytvoření nových **doporučení** pro léčbu DM 2. typu.

1. postavení a vzájemná souhra inzulinové rezistence a inzulinové deficiencie v patogenezi DM 2. typu

Zatímco v 80.–90. letech byla více v centru pozornosti výzkumníků i klinických pracovníků inzulinová rezistence (IR) a ta také byla všeobecně považována za rozhodující defekt v manifestaci DM 2. typu, je v posledních letech pozornost obrácena více na pokles sekrece inzulinu v B-buňkách, neboli

inzulinovou deficienci (ID). Pokud se k IR nepřidá i ID, DM 2. typu nevzniká.

2. glukotoxicita a lipotoxicita

Je zcela evidentní, že přítomná hyperglykemie snižuje vlastní transport glukózy v inzulin-senzitivních tkáních i v mozku. Hyperglykemie není tedy jen laboratorní známkou DM, ale je patogenetickým faktorem, který vede dále k prohlubování:

- poruchy sekrece inzulinu
- poruchy inzulinového působení
- exacerbaci + udržování diabetického prostředí.

3. DM 2. typu je závažné cévní onemocnění se špatnou kardiovaskulární prognózou

To je nejen citát z přednášky profesorky Taskinenové v roce 2002, ale v současné době všeobecně přijímaný pohled na DM 2. typu většiny diabetologů a kardiologů.

Protože je prokázáno, že *pouhé* snížení hyperglykémie k prevenci cévních komplikací u nemocných diabetem nestačí, zdůrazňují nová doporučení komplexní léčebný přístup a současnou terapeutickou intervencí všech přítomných symptomů, které se podílejí na syndromu inzulinové rezistence (1, 2, 3, 4, 5, 10).

GLOBALNÍ DOPORUČENÍ pro DM 2. typu (6, 7)

Jako prvořadá a nezastupitelná jsou hned v úvodní části *guidelines* uváděna **nefarmakologická opatření**, znamenající přiměřenou fyzickou aktivitu nemocných a úpravu jejich nesprávných stravovacích návyků. Snížení přítomné obezity je

základem pro zlepšení kompenzace diabetu 2. typu (= snížení rizik diabetizity).

Klinická doporučení IDF, která jsou určena celosvětově, berou ohled na odlišnou úroveň finančních možností ve zdravotnictví některých zemí světa, a proto rozděluje lékařskou péči do 3 úrovní: a) standardní, b) minimální a c) nadstandardní. Minimální péče doporučuje využívat většinou generických léků a omezuje i frekvenci vyšetřovacích postupů (laboratorních vyšetření ke sledování kompenzace DM, selfmonitoring ap). Naproti tomu nadstandardní péče má ve svých doporučeních nejmodernější technologie a používání nejnovějších léčebných prostředků. Nicméně v základních strategiích léčby a jejich cílů se tyto 3 úrovně poskytované péče mezi sebou neliší!

Globální doporučení jsou rozdělena do 14 oddílů podle vyšetření, stanovení a posouzení jednotlivých

Tabulka 1. Posouzení a vyhodnocení základních aspektů komplexní diabetologické péče poskytované minimálně jednou za rok

edukace (znalosti o samostatném vedení své nemoci)
úprava životního stylu a adaptace i přání nemocného
psychologický stav
zručnosti v selfmonitoringu a kontrola přístrojů
trendy ve změně BMI
kompenzace glykemií
kontrola krevního tlaku
kontrola lipidového spektra
posouzení kardiovaskulárního rizika
neuropatie, erektilní dysfunkce
stav dolních končetin (prevence diabetické nohy)
oční vyšetření
vyšetření ledvin
ev. prekoncepční příprava

součástí základní diabetologické péče, která má být poskytována minimálně jednou za rok každému nemocnému s DM 2. typu (tabulka 1).

V našem sdělení se budeme věnovat oddíl: **kontrola glykemie perorálními antidiabetiky (PAD)**, a to především doporučením pro **standardní** úroveň péče:

- podávání PAD má být zahájeno, pokud úprava životního stylu sama o sobě není schopná zajistit cílové hladiny glykemií a HbA1c (= když selžou nefarmakologická opatření)
- zahájení farmakoterapie má být vždy **metforminem** s výjimkou přítomné kontraindikace (GF<60 ml/min/1,73 m²). Dávky metforminu mají být zvyšovány postupně jako prevence možných příznaků gastrointestinálního dyskomfortu.
- pokud monoterapie metforminem nezajistí dobrou kompenzaci DM, má být přidána sulfonylurea (event. glinidy): deriváty sulfonylurey (SU) mohou být také lékem 1. volby u štíhlých nemocných. Výběr SU derivátů by měl být zohledněn cenou léku a jeho rizikem hypoglykemie s preferencí derivátů podávaných 1x denně. Rychle působící inzulínová sekretagoga (glinidy) jsou alternativní cestou k SU u některých nemocných s flexibilním životním stylem.
- přidat deriváty TZD (thiazolidindiony) bychom měli tehdy, když výše uvedenými postupy není docíleno uspokojivé kompenzace diabetu (cílových terapeutických hodnot), a to:
 - k metforminu jako alternativa SU
 - k SU, když není metformin tolerován
 - k metforminu již v kombinaci se SU deriváty.

Kontraindikací podávání TZD je riziko srdečního selhání (signifikanční edém).

- inhibitory α -glukosidáz mohou být podány při intoleranci výše uvedených PAD
- vždy se mají při jakékoliv perorální léčbě zvyšovat dávky postupně a přidávat další PAD v takových intervalech, aby co nejdříve bylo dosaženo cílových hodnot léčby
- důležité je také posoudit, zda doba, po kterou se nedaří zajistit pomocí PAD uspokojivou kompenzaci diabetu, není příliš dlouhá a nevyžaduje spíše časnou inzulínovou intervenci.

Principy *nadstandardní* léčby jsou shodné jako u standardní péče = metformin zůstává lékem 1. volby a v *minimální* péči jsou metformin i SU doporučována jako generické přípravky.

Inzulínová léčba má být zahájena:

- když není dosaženo optimální kompenzace PAD

- nejprve je ale nutná **reedukace** nemocného a opětná podpora životního stylu
- zahájení inzulínové léčby a úpravy dávek mají být považovány za „pokus“ s pravidelným monitorováním odpovědi glykemické kontroly
- nemocnému by mělo být vysvětleno již při odhalení DM, že inzulínová léčba je jedna z možností léčby DM 2. typu
- neměli bychom čekat s inzulínovou léčbou až na dlouhodobě „špatnou“ kompenzaci, ale zahájit ji při HbA1c > 6,0 %
- při podávání inzulínu bychom měli pokračovat s léčbou metforminem.

V *nadstandardní úrovni* léčby inzulínem jsou principy léčby jako u standardní s preferencí inzulínových analog nebo inzulínových pump a *minimální péče* doporučuje principy léčby jako standardní péče, pouze selfmonitoring glykemií je doporučován jako méně frekventní (2x denně) a z inzulínových preparátů, je doporučován NPH nebo premixované inzuliny 2x denně podávané injekčními stříkačkami.

Závěry pro běžnou praxi

Metformin je lékem první volby u každého diabetika 2. typu.

Metformin je součástí každé kombinační léčby (SU, glinidy, glitazony, inzulín).

Metformin má „důkazy“ EBM, že:

- nezvyšuje BMI (nebo jej snižuje)
- zlepšuje IR, snižuje glykemie
- má výhodné působení extraglykemické (snižuje rizika cévních komplikací).

Sulfonylureová PAD jsou lékem druhé volby.

Glinidy jsou lékem druhé volby.

V indikovaných případech lze zahájit léčbu kombinací **metformin+SU**.

Deriváty TZD (glitazony) jsou lékem pro kombinaci (s metforminem nebo SU při kontraindikaci/neshášenlivosti metforminu).

Inzulín je možnou a vhodnou léčbou s nutností adekvátní edukace a principem časného zahájení.

Na rozdíl od dřívějších *doporučení* (guidelines): IDF/1999, NICE (National Institute of Clinical Excellence)/2002 i ADA 2004, kde ještě byly uváděny jako léky 1. volby deriváty sulfonylurey, je v současných doporučeních jako lék 1. volby (s výjimkou jeho kontraindikací) uváděn metformin.

LÉČBA HYPERGLYKEMIE U DM 2. TYPU: konsenzuální algoritmus pro zahájení a úpravu léčby. Doporučení ADA a EASD (8).

I tato doporučení (*guidelines*) v úvodu zdůrazňují, že jsou založena na:

- a) výsledcích klinických studií sledujících různé možnosti léčby DM 2. typu
- b) klinických zkušenostech a předpokladech vycházejících z primárního cíle, tj. dosažení a udržení glykemií blízkých hodnotám nediabetiků
- c) principech, že ve výběru hypoglykemizující intervence neexistují dostatečně přesvědčivá data podporující doporučení některé třídy PAD, nebo jejich kombinace před ostatními, a to pokud jde o vliv na rozvoj chronických komplikací
- d) zkušenostech, že čím nižší je glykemie při zahájení intervence, tím nižší budou dlouhodobé hladiny HbA1c a následně nižší riziko chronických komplikací.

Jako nejzákladnější a nezastupitelná léčebná opatření považují i tato doporučení intervenci do životního stylu. Autoři připomínají, že snížení hmotnosti o 4 kg velmi často významně sníží hyperglykemie až k normálním hladinám a spolu s pravidelným cvičením sníží i další rizikové faktory – hypertenzi a hyperlipoproteinemii. Bohužel, dlouhotrvající efekt je limitován a velká řada nemocných potřebuje přidat i léčbu farmakologickou.

Konkrétní doporučení říkají:

- u každého nemocného by měla být zahájena nefarmakologická léčba současně s podáváním **metforminu**
- při trvajících hodnotách HbA1c $\geq 7,0\%$ dle DCCT = 5,5 % dle IFCC by měla být k metforminu přidána léčba SU nebo glitazony nebo inzulín (bazální)

Tabulka 2. Kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků 1. a 2. typu: dle doporučení výboru ČDS

Kompenzace	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
glykemie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	>7,0
glykemie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	>9,0
HbA1c (%) dle IFCC	<4,5	4,5–6,0	>6,0
celkový cholesterol (mmol/l)	<4,5	4,5–5,0	>5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	>1,1	1,1–0,9	<0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	<2,5	2,6–3,0	>3,0
triacylglyceroly (mmol/l)	<1,7	1,7–2,0	>2,0
BMI: muži	21–25	25–27	>27
ženy (kg/m ²)	20–24	24–26	>26
krevní tlak (mmHg)	<130/80	–	>130/80

- pokud i při kombinační léčbě zůstává HbA1c $\geq$ 5,5 % (dle IFCC), je indikovaná léčba trojkombinací (metformin, glitazony a SU, ev. metformin, SU a inzulin) s tím, že je nutné přehodnotit setrvávání SU v této kombinaci a uvážit její vysazení a nahrazení inzulínové konvenční terapie za intenzifikovaný režim.

Přístup k léčbě je tedy rozdělen v podstatě do 3 po sobě následujících kroků:

1. krok: „změna životního stylu + metformin“

Výhody zahájení léčbou metforminem ihned po odhalení diagnózy (při absenci specifických kontraindikací) autoři zdůvodňují takto: metformin významně snižuje hyperglykemie, nezvyšuje BMI, nevyvolává hypoglykemie, má nízkou úroveň vedlejších příznaků, nemocnými je dobře tolerován a je relativně laciný. Dávky metforminu by měly být titrovány během 1–2 měsíců do maximální efektivní dávky 2–3 g denně.

2. krok: „další medikace“

Pokud není během 2–3 měsíců po 1. kroku dosaženo uspokojivé kompenzace DM, je čas na kombinační léčbu, kdy je vhodné ke stávající farmakoterapii metforminem podat druhý lék: některý z derivátů SU nebo glitazony nebo inzulin.

3. krok: „přídavná léčba“

Neúspěšný 2. krok (dvojkombinace) znamená změnu na trojkombinační léčbu.

Specifickou situací je těžce dekompenzovaný diabetes mellitus, který je charakterizovaný: glykemií nalačno $> 13,9$ mmol/l, glykemií během dne $> 16,7$ mmol/l a HbA1c $> 10\%$ (dle DCCT) nebo přítomností ketonurie či symptomy jako polyurie, polydipsie a hubnutí, u kterého je jedinou léčbou volby inzulinoterapie v kombinaci s nefarmakologickou intervencí.

V závěru autoři shrnují, že prezentované *guidelines* a algoritmy by měly napomoci:

- dosáhnout a udržet normální cíle hodnot glykemií
- zahájit léčbu metforminem současně s intervencí do životního stylu
- rychlé přidání další medikace a nastavení nových léčebných režimů, pokud nejsou splněny cílové hladiny sledovaných parametrů
- časné přidání inzulínové léčby nemocným, kteří nedosahují léčebných cílů.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.
Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK Praha
Karlovo náměstí 32, 121 11 Praha 2
e-mail: jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Colagiuri R. Understanding evidence-based guidelines for diabetes: from drawing board to doctor's office. *International Diabetes Monitor*, 2006; 18 (3): 1–8.
2. Colagiuri R. Diabetes as a health promotion focus: a disease for all reasons. *Health Prom J Aust*, 2004; 15: 95–96.
3. Grol R, Grimshaw J. From evidence to best practice: effective implementation of change in patient's care. *Lancet*, 2003; 362: 1225–1230.
4. Knowler WC, Narret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393–403.
5. NICE. National diabetes guidelines, www.nice.org.uk
6. IDF, 2005 – www.idf.org
7. IDF Clinical Guidelines Task Force: global guidelines for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive and minimal care. *Diabet Med*, 2006; 23: 579–593.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a konsensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*, 2006, 29 (8), 1963–1972.
9. The Cochrane collaboration. 2005, www.cochrane.org
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in people with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998; 352: 837–853.