

LÉČBA INZULINEM VE VYŠŠÍM VĚKU

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MUDr. Lucie Doležalová

Interní klinika, FN Motol, Praha

O nejvhodnější léčbě u pacientů s diabetem 2. typu je třeba rozhodnout na základě základních znalostí – glykemie nalačno, glykemie postprandiální a glykohemoglobinu. Postprandiální glykemie koreluje velmi těsně s rizikem kardiovaskulárních příhod. Léčbu inzulinem můžeme u pacientů vyššího věku s diabetem 2. typu aplikovat v několika různých režimech, které vybíráme podle všech přidružených aspektů. Současné inzulinové režimy poskytují možnost bezpečné a velmi účinné terapie.

Klíčová slova: inzulin, diabetes mellitus, terapie inzulinem, postprandiální glykemie.

INSULIN TREATMENT IN OLDER AGE AND THE IMPORTANCE OF POSTPRANDIAL GLYCEMIA FOR SELECTION OF A TREATMENT STRATEGY

The selection of an optimal treatment strategy for patients with diabetes type 2 is based on basic knowledge of fasting and postprandial blood glucose level and glycosylated hemoglobin. Postprandial blood glucose level correlates very tightly with risk of cardiovascular events. The insulin treatment in patients of older age with diabetes type 2 can be applied in several various regimes that are selected according all associated aspects. Current insulin strategies provide safe and very effective therapy.

Key words: Insulin, diabetes mellitus, insulin therapy, postprandial blood glucose level.

Interní Med. 2007; 9(10): 434–443

Úvod

Diabetes mellitus je chronická, trvale progredující nemoc závažná zejména svými důsledky – chronickými komplikacemi – s trvale se zvyšující prevalencí (v ČR 7,5 %). Základním cílem léčby diabetu je zabránit rozvoji akutních komplikací a vzniku komplikací chronických. Podmínkou dosažení tohoto cíle je normalizace hodnot glykemie a vyrovnaní všech dalších odchylek metabolismu (diabetické dyslipidemie, prokoagulačního stavu), normalizace krevního tlaku a dosažení normální hmotnosti. Splnění těchto cílů je základním předpokladem léčby diabetu – snížení morbidit a mortality diabetické populace současně se zlepšením kvality života.

Diabetes 1. typu

Onemocnění charakterizované destrukcí beta buněk a absolutní ztrátou sekrece inzulinu. Příčina nejčastěji autoimunitní reakce, v menšině případů neobjasněna. Pacient je životně závislý na exogenní aplikaci inzulinu. Léčebný režim ve vyšším věku odpovídá nejčastěji standardní léčbě diabetu 1. typu v dospívání či u mladších jedinců, je jím intenzifikovaná léčba inzulinem, výjimečně dvě dávky premixovaného inzulinu.

Pokud pacient se svým diabetem zestárne, bývá obvykle jediným problémem ve vztahu k léčbě inzulinem vznik a rozvoj autonomní neuropatie s následnou sníženou schopností rozpoznat varovné příznaky hypoglykemie a následnými opakovanými těžkými hypoglykemickými příhodami. Pacient je však na druhé straně obvykle dobře edukován a seznámen se všemi úskalími, které před něj jeho nemoc klade.

Speciální pozornost je nutno věnovat tzv. typu LADA (autoimunní diabetes se vznikem až ve vyš-

ším věku a velmi zvolna probíhající destrukcí inzulinsekrečního aparátu ostrůvků). Řada nemocných je zprvu z důvodu nerozpoznání léčena jako pacient s diabetem 2. typu, přitom v současnosti převládá názor, že většina nemocných má být již od začátku léčena inzulinem a ne perorálními antidiabetiky (vyjma metforminu). Předpokládá se, že právě léčba inzulinem prodlouží přetrvávání zbytkové sekrece endogenního inzulinu. Po tuto dobu je pacient obvykle dobře kompenzován.

Diabetes 2. typu

K pochopení podstaty doporučení pro léčbu diabetu 2. typu a současně limitů, které v současnosti omezují výsledky jednotlivých užitých terapeutických strategií, je třeba nejprve připomenout základní fakta z patofyziologie diabetu 2. typu. Nativní kompenzace a vývoj diabetu, stejně jako volba léčebné strategie jsou odvozeny od relativní významnosti dvou základních poruch – inzulinové rezistence a poruchy sekrece inzulinu. V praxi je pak nutno zakalkulovat i doposud někdy přehlížený fenomén – postprandiální glykémii. Léčba inzulinem může mít u pacientů s diabetem 2. typu indikaci absolutní i relativní.

Cíle léčby diabetu a metabolická kompenzace

Většina epidemiologických a experimentálních údajů svědčí pro skutečnost, že riziko rozvoje mikrovaskulárních komplikací se významně zvyšuje při překročení hodnoty glykemie 7 mmol/l a riziko makrovaskulárních komplikací se začíná významně zvyšovat již při překročení hodnoty glykemie 5,6–6,0 mmol/l nalačno. Diabetes 2. typu je však pozvolna *progredující* nemoc a z klinické zkuše-

nosti i rozsáhlých studií vyplývá, že se kompenzace nemocného v průběhu let a desetiletí zhoršuje. Vznik a rozvoj komplikací může mít tytéž důsledky u diabetu 1. typu.

Úroveň metabolické kompenzace posuzujeme podle přítomnosti klinických příznaků (korelátů hyperglykemie), glykemie (nově je zdůrazněn význam měření postprandiální glykemie pro správnou volbu léčebné strategie), glykosurie a ketonurie, lipidogramu séra a zejména glykovaného hemoglobinu A_{1c} . Od 1. 1. 2004 byly změněny normy pro kalibraci (IFCC) – do 4,5 % je kompenzace výborná, 4,5–6,0 % uspokojivá, nad 6 % neuspokojivá.

Je třeba dát pozor na situaci, kdy přechodné hyperglykemie pacient kompenzuje častými hypoglykemiemi – aktuální hodnoty glykovaného hemoglobinu mohou být relativně příznivé, avšak zmíněné hyperglykemie jsou příčinou rychlého rozvoje zejména mikrovaskulárních komplikací. Proto nikdy nelze hodnocení kompenzace u daného pacienta omezit pouze na stanovení glykovaného hemoglobinu. Stejně jako léčba, i hodnocení kompenzace je procesem komplexního posouzení všech parametrů, včetně osobnosti pacienta a jeho subjektivních pocitů.

S přibývajícím věkem v léčbě se do popředí dostává význam schopnosti lékaře individualizovat léčbu pro každého nemocného s diabetem 2. typu – vzhledem k heterogenitě této nemoci a také proto, že výsledek léčebných snah je snad více než v kterékoliv jiné oblasti interní medicíny závislý na vlastní struktuře osobnosti nemocného a jeho spolupráci se zdravotníky. **Zásadním způsobem pak ovlivňuje koncepci léčby a stanovení konkrétních cílů pokročilý věk nemocného.**

Léčba inzulinem

u diabetes mellitus 2. typu

Na rozdíl od diabetu 1. typu, kde je exogenní inzulin základem léčby, bez níž by pacient nemohl žít, jsou vedeny trvalé diskuze o správnosti indikace léčby inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu. Pokusíme se shrnout důvody, které jsou udávány ve prospěch inzulinoterapie i v její neprospěch.

Důvody hovořící v neprospěch léčby inzulinem u diabetu 2. typu:

- Je nelogické, abychom u pacientů primárně hyperinzulinemických léčili hyperglykémii právě exogenním inzulinem.
- Léčba inzulinem nepřináší žádný prospěch ve srovnání s léčbou perorálními antidiabetiky (UKPDS). Terapie inzulinem je velmi drahá léčba.
- Aplikace inzulinu neřeší základní problém diabetu 2. typu – inzulinorezistenci.
- U běžných pacientů existuje velký psychologický blok, který brání plnému a optimálnímu přijetí inzulinoterapie a nedovoluje důkladnou edukaci.
- Subkutánní aplikace inzulinu je naprosto nefyziologická, neboť fyziologicky nejvyšší koncentrace inzulinu je v portální krvi.
- Exogenní inzulin nemůže být fyziologickou náhradou inzulinu secernovaného z B buněk, protože nedodává současně C peptid.

Důvody hovořící ve prospěch léčby inzulinem u diabetu 2. typu:

- U naprosté většiny osob s diabetem 2. typu hyperinzulinemie kompenzuje inzulinovou rezistenci. Přitom hlavním deficitem je na jedné straně chybění první fáze inzulinové sekrece, na druhé straně nedostatečné zvýšení sekrece inzulinu k tomu, aby se udržela glykémie v normálním rozmezí. Jako základní léčba se tedy nabízí aplikace exogenního inzulinu, který svým účinkem vyrovná přítomné deficity.
- Inzulin nejen normalizuje glykémii, ale také upraví odchylky v metabolismu lipidů. Exogenním inzulinem můžeme překonat inzulinorezistenci v adipocytech. Následné snížení aktivity hormonsenzitivní lipázy povede ke snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě. Takto se omezí jejich toxický účinek na B buňky, sníží se jejich substrátový účinek v jaterních buňkách a následně se sníží syntéza VLDL, sníží se tedy triacylglycerolemie.
- Část badatelů je přesvědčena, že progresivní úbytek sekrece inzulinu u diabetu 2. typu je významnou měrou způsoben akcentovanou apoptózou B buněk z důvodu nadměrné stimulace

hyperglykemií a některými sekretagogy (glibenklamidem). Exogenní inzulin může uvést B buňky do relativního metabolického klidu, a tak zlepšit jejich přežívání.

- Farmakokinetika a farmakodynamika účinku nových, krátkodobě účinných inzulinových analog se téměř kryje s křivkou první fáze fyziologické inzulinové sekrece. Nabízí se tedy léčba analogy jako optimální náhrada principiálně velmi významného defektu v sekreci inzulinu. O fyziologickém významu C peptidu se trvale diskutuje. Je-li k jeho normálnímu efektu potřebné určité množství, pak u pacientů s diabetem je obvykle vlastní sekrecí toto množství dodáno. Neví se nic o tom, že by jako ekvivalent inzulinorezistence existovala rezistence periferních tkání na C peptid.
- Významný podíl typického zvýšení hmotnosti v počátku inzulinoterapie je způsoben zejména retencí glukózy a ne specifickým efektem inzulinu. Inzulin dokáže během krátké doby snížit glykémii, sníží se tak odpady glukózy do moči (u dekompenzovaného pacienta překračují 100 g denně). Pokud se nezmění příjem potravy popřípadě pohybový režim, pak tato retinovaná glukóza je uložena v podobě tuku. Longitudinální sledování pacientů v USA ukázalo, že průměrný přírůstek hmotnosti při léčbě inzulinem v delším časovém úseku (roky) je prakticky shodný s přírůstkem tělesné hmotnosti v obecné populaci nediabetiků. Podle stávajících poznatků tedy neplatí, že inzulin je sám o sobě hlavní a jediný činitel zodpovědný za vzestup hmotnosti.
- Výsledky studií, které jsou k dispozici, neprokázaly negativní vliv inzulinoterapie proti ostatním způsobům léčby (perorální antidiabetika). Přitom testovány nebyly optimální inzulinové režimy, které je možno nyní navrhnout s pomocí inzulinových analog a které optimálně pokryjí potřebu prandiální sekrece (k ovlivnění postprandiální glykémie) a náhradu bazální sekrece (k ovlivnění výdeje glukózy z jater nalačno). Nebyla prokázána ani klinicky relevantní potenciace aterogeneze po exogenním inzulinu. Aterogenní riziko vyšší inzulinemie v populaci **není** způsobeno inzulinem, ale tím, že hyperinzulinemie je symptomem inzulinové rezistence.
- Existuje absolutní indikace inzulinoterapie – konečná fáze vývoje diabetes mellitus 2. typu, kdy selhává inzulinová sekrece absolutně, a i když je ještě zachovalá, není možné žádným jiným způsobem dosáhnout optimální glykémie.
- Farmakoekonomické studie ukazují, že v řadě případů může být racionální inzulinoterapie ekonomicky výhodnější proti kombinované léčbě perorálními antidiabetiky.

Jak vidno, oba tábory – příznivci i odpůrci inzulinoterapie u diabetu 2. typu – mají dost argumentů, takže spory jistě budou pokračovat dlouhou dobu. Jsme však přesvědčeni, že do doby, než bude přinesen důkaz zásadní důležitosti, bychom se měli přidr- žet dvou jednoduchých úvah – jednoznačný klinický důkaz rizikovosti léčby inzulinem u diabetu 2. typu nebyl nikdy přinesen a základním parametrem, který musí být u každého pacienta vždy vyhodnocen individuálně, je poměr přínosu léčby (dosažená kompenzace) k rizikům, které tato léčba přináší. Obzvláště pak u osob vyššího věku vystupuje do popředí nutnost pečlivé analýzy potenciálních rizik, která léčba inzulinem může přinést.

V obecném smyslu platí, že nejlepší je ten způsob léčby, který s přihlédnutím k maximalizaci efektu edukace a režimových opatření vede k nejtěsnější kompenzaci pacienta za současné minimalizace rizika nežádoucích účinků léčby. Při ekvivalenci by měl dostat přednost ten způsob, který je výhodný z hlediska farmakoekonomického, současně by mělo vždy být zohledněno přání nemocného. Tato definice určuje indikaci pro podání inzulinu. Jsou ale známy a popsány specifické situace, kdy léčba inzulinem je relativně nebo absolutně indikována jako terapie první volby. Léčba inzulinem tak může být přijímána jako léčba symptomatická (relativní indikace, inzulin snižuje pouze glykémii) či kauzální (exogenní inzulin nahrazuje chybějící dostatečnou sekreci endogenního inzulinu, zejména postprandiální).

Inzuliny

V léčbě je v současnosti v ČR standardem použití tzv. humánních inzulinů (mají molekulu shodnou s lidským inzulinem), k jejich podání se používá tzv. inzulinový aplikátor (inzulinové pero). Tyto inzuliny jsou plně hrazeny. K dispozici jsou dva základní inzuliny – rychle rozpustný (regular, krystalický) a NPH inzulin s prodlouženým účinkem.

Tabulka 1. Racionální indikace inzulinu u diabetu 2. typu

Absolutní indikace inzulinu

- naprosté chybění postprandiální inzulinové sekrece
- terminální fáze vývoje diabetu 2. typu, kdy se snižuje sekrece i bazálního inzulinu
- kontraindikace či nesnášenlivost perorálních antidiabetik
- selhání terapie perorálními antidiabetiky, přechodné zhoršení diabetu v rámci zátěže – interkurentním onemocněním, úrazem či při velké operaci
- těhotenství

Relativní indikace inzulinu

- citlivé zvládnutí postprandiální hyperglykémie
- vysoké ranní glykémie nezvládnutelné jiným terapeutickým opatřením
- diabetická neuropatie (tato indikace se stále diskutuje)

Postupně jsou využívány výhody tzv. inzulinových analog (upravené molekuly humánního inzulinu se zlepšením farmakokinetiky a farmakodynamiky) krátce působících (lispro, aspart, glulisin) a dlouhodobě působících (glargin, detemir). Podle délky působení dělíme inzuliny (velmi zjednodušeně) na krátce působící (obvykle s nástupem účinku při subkutánním podání do 30 minut, délkou účinku okolo 6 hodin) a inzuliny s prodlouženou dobou účinku – depotní. Tyto mají podle složení účinek prodloužený na 10–36 hodin. Rychle působící analoga účinkují do 5 minut při s.c. podání. Pro zjednodušení léčby jsou k dispozici tzv. premixované inzuliny, t. j. směs krátce působícího a depotního inzulinu v definovaném poměru (např. 3:7, 1:1 apod.). Významnou výhodou premixovaných inzulinů je příznivé ovlivnění compliance nemocného. Čím dál více se v praxi využívá výhod inzulinových aplikátorů (proti injekčním stříkačkám větší přesnost, snadnost obsluhy, compliance nemocného, prokázané zlepšení kompenzace o 0,5% glykovaného hemoglobinu při převedení z injekčních stříkaček na inzulinový aplikátor).

V lednu 2006 byla registrována nová aplikační forma humánního inzulinu – inhalátor. Výhodou je velmi rychlý nástup účinku, dobrá compliance ze strany pacientů. Nevýhodou je vysoká cena a poměrně složité technické zařízení nutné k vlastní aplikaci. Tato forma byla s úspěchem testována i u pacientů s diabetem 2. typu.

Inzulin v kombinaci s perorálními antidiabetiky

U řady pacientů s diabetem 2. typu můžeme očekávat maximální přínos od kombinace inzulinu s některými perorálními antidiabetiky.

Inzulin s metforminem

Metformin pravděpodobně zasahuje do oxidativního řetězce v mitochondriích, zejména v hepatocytech, upravuje odchylky v intracelulárním metabolismu kalcia v inzulin dependentních tkáních (játra, svalstvo, tuková tkáň). Důsledkem je jednak snížení výdeje glukózy z jater (snížení zejména glukoneogeneze v jaterních buňkách) a zlepšení inzulinové senzitivity periferních tkání. Metformin zpomaluje vyprazdňování žaludku, zpomaluje vstřebávání glukózy v tenkém střevě, což by mohlo vysvětlovat vliv na postprandiální glykemii.

Na základě dlouhodobých zkušeností s užíváním metforminu je průkazné, že z hlediska snížení glykemie, resp. zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu je tato látka v monoterapii stejně efektivní jako sulfonylurea, glinidy, glitazony. Metaanalýza všech placebem kontrolovaných klinických studií ukázala, že průměrný pokles glykovaného hemoglobinu po metforminu je 0,9 %. Účinnost metforminu není zá-

vislá na věku, pohlaví, rase, hmotnosti, inzulinemii, ani na délce trvání diabetu. Při léčbě metforminem samotným se obvykle hmotnost nemění, či dokonce klesá, což je důsledek zejména jeho mírného anorektického efektu. Byla prokázána redukce celkového tělesného tuku, taktéž redukce viscerálního tuku u žen s preexistující obezitou. Jinak veskrze pozitivní přínos metforminu je omezen kontraindikacemi, při jejichž nerespektování hrozí závažná komplikace – laktátová acidóza. **Až u 30 % pacientů vyššího věku jsou přítomny kontraindikace, což významně zhoršuje možnost užít metforminu v jinak výhodné kombinaci s inzulinem.**

Kombinace s inzulinem je opakovaně potvrzena jako výhodná, po přidání metforminu se standardně snižuje potřeba inzulinu (o průměrných 10–36 %), zlepšuje se kompenzace diabetu, stabilita kompenzace je lepší. Metformin obvykle nezvyšuje riziko hypoglykemií, standardní přírůstek hmotnosti po inzulinu je metforminem tlumen. Zajímavé jsou výsledky kombinace s některými novými analogy inzulinu. Pokud nejsou přítomny kontraindikace, pokud není přítomna intolerance ze strany pacienty (5–10% incidence gastrointestinálních potíží při iniciaci terapie), pak by měl být metformin vždy součástí léčby inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu.

Inzulin se sulfonylureou

Základním účinkem sulfonylurey je zvýšení sekrece inzulinu. Vedle toho jsou u různých preparátů vyznačeny další účinky – potlačení produkce glukózy v hepatocytech, obnovení první fáze inzulinové sekrece, ochranný vliv na mikrocirkulaci, zlepšení účinku inzulinu na periférii. V současné době jsou užívány prakticky výhradně preparáty 2. generace – glibenklamid, glipizid, gliklazid, gliquidon, glicipirid.

Lékem první volby jsou zejména u pacientů bez významnější obezity. U nemocných s nadváhou či obezitou jsou indikovány zejména v kombinaci s metforminem, při intoleranci pak s glitazony.

Byla provedena řada prací, které se zabývaly otázkou efektivity kombinace sulfonylurey a inzulinu. Většina pacientů má při současné léčbě nižší potřebu inzulinu o 20–50 % k dosažení stejné glykemie při samotné léčbě inzulinem. Data ze studie UKPDS dokládají, že osoby léčené kombinací měly medián glykovaného hemoglobinu nižší proti osobám léčeným samotným inzulinem (6,6 % a 7,1 %, DCCT). Další studie z UKPDS, publikovaná v r. 2002, ukázala, že časně podaný inzulin k léčbě sulfonylureou zvyšuje pravděpodobnost udržení těsné kompenzace během prvních 6 let léčby diabetu 2. typu po diagnóze.

Celkově je více důkazů pro přínos kombinace nočního inzulinu (ať již NPH nebo glarginu) než pro

přínos kombinace aplikace inzulinu přes den v kombinaci se sulfonylureou.

Inzulin s glitazony (thiazolidindiony)

Účinek glitazonů je zprostředkovan ovlivněním exprese některých jaderných genů (po navázání na speciální receptory tzv. PPARy). Výsledkem je komplexní ovlivnění metabolismu, snížení inzulinové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech. Na trhu jsou dvě sloučeniny – pioglitazon a rosiglitazon. V současnosti jsou v naší zemi uvolněny pouze pro předpis v kombinaci se sulfonylureou, metforminem. Indikace s inzulinem je povolena v USA a některých jiných zemích.

Přidání glitazonu k inzulinu je obvykle následováno snížením spotřeby inzulinu, zvýšením rizika edémů a vzestupem hmotnosti, ale také i významným zlepšením kompenzace, snížením A_{1c} podle dávky a režimu o 0,6–1,3 % v absolutním vyjádření. Pro klinickou praxi je důležitá možnost zlomit inzulinovou rezistenci u velmi obézních pacientů špatně kompenzovaných vysokou dávkou inzulinu.

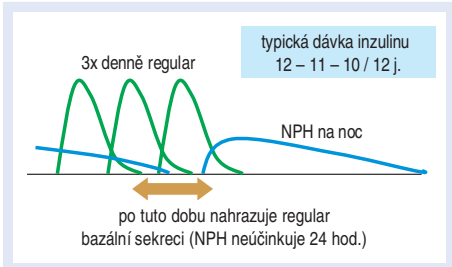
Při respektování relativních kontraindikací a se zohledněním **nebezpečí retence tekutin** (městnavé srdeční selhání) je kombinace glitazonů s inzulinem účelná, i když v naší zemi zatím není explicitně povolena. Glitazony tak mohou být náhradou metforminu při kontraindikaci jeho podání. Tolerance ve vyšším věku není zásadním způsobem ovlivněna, pouze je třeba mít na mysli vyšší prevalenci chronického srdečního selhávání (riziko dekompenzace). Nejnovější zprávy upozorňují na mírné zvýšení rizika koronárních příhod po rosiglitazonu proti ostatní léčbě, mortalita v metaanalýzách však není změněna.

Inzulin s glinidy (inzulinová sekretagoga)

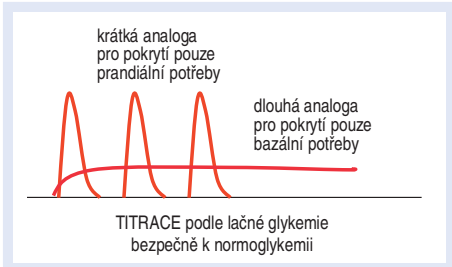
Glinidy se po požití rychle vstřebávají ze zažívacího traktu. Vážou se na specifické receptory B buněk, důsledkem je uzavření kaliových kanálů senzitivních na ATP. Poté dojde k depolarizaci buněčné membrány, která je následována influxem vápníkových iontů, což vede k sekreci inzulinu. Mají velmi krátký poločas účinku (u zdravých i u diabetiků je průměrný poločas účinku okolo 30 minut), stejně jako doba vazby na receptor je velmi krátká, což pozitivně ovlivňuje refrakterní fázi B buněk. Metabolismus probíhá zejména v hepatocytech, jsou přeměněny na neaktivní metabolity.

Okamžitý efekt glinidů na sekreci inzulinu do jisté míry nahrazuje chybějící první fázi inzulinové sekrece, což se významně promítne do zlepšené kontroly zejména postprandiální glykemie. Velice dobrý efekt má kombinace nočního („bed time insulin therapy“) inzulinu podávaného před spaním s denním podáváním repaglinidu. Je to jakýsi ekvivalent intenzifikované inzulinové léčby – pokus při-

Obrázek 1. Schematické znázornění klasického modelu bazál/bolus s využitím humánních inzulinů. Krátkodobě účinný inzulin zčásti nahrazuje bazální sekreci. Předpovídání účinku a volba dávky je takto ztížena.



Obrázek 2. Schematické znázornění účinku analog v režimu bazál/bolus



blížit efekt medikamentózní léčby dennímu průběhu fyziologické sekrece inzulinu.

Vliv na postprandiální glykemii hodnotí prakticky všechny studie zabývající se účinkem repaglinidu. Zde budiž citován výsledek prospektivního sledování 5985 pacientů, u nichž došlo během průměrných 46 dnů léčby k poklesu postprandiální glykemie (2 hodiny po jídle) z průměrných 12,2 mmol/l na 8,5 mmol/l.

Inzulin a inhibitory α glukosidáz, akarbóza

Sacharidy jsou základní složkou potravy, v potravě jsou běžně zastoupeny jako polysacharidy (škrob), v současnosti roste podíl disacharidů (sacharóza). Složité cukry (škrob, maltodextriny) i disacharidy musí být před vstřebáním rozloženy na základní stavební jednotky – monosacharidy. Tento proces je zabezpečen enzymatickým vybavením epitelu tenkého střeva – α glukosidázami. Rychlá hydrolyza polysacharidů je následována promptním vstřebáním glukózy a ostatních monosacharidů.

Aktivitu α glukosidáz je možno inhibovat pomocí kompetitivních inhibitorů. Tyto látky zpomalí rychlost hydrolyzy sacharidů, výsledkem je snížené množství vstřebaných monosacharidů za časovou jednotku (sníží se jejich nabídka transportním mechanismům). Pozitivním klinickým důsledkem je snížení vzestupu postprandiální glykemie. Negativním důsledkem inhibice hydrolyzy může být zvýšení nabídky sacharidů mikroflóře tlustého střeva s celou řadou důsledků, které lze shrnout pod jeden pojem – dyskomfort.

Látek, které dovedou kompetitivně inhibovat střevní α glukosidázy, je pro farmakologické účely vytvořeno více (miglitol, vogliboza). Na našem trhu je však registrována pouze jedna – akarbóza.

Molekula akarbózy je velmi blízká normální molekule oligosacharidu, obsahuje však dusík. Díky tomu se dovede navázat na krátkou dobu na α glukosidázy (zejména amylázu, sacharázu, méně maltázu), ale protože odolává jejímu enzymatickému účinku, není hydrolyzována. Po dobu navázání na enzym je jeho vlastní aktivita blokována. Vazba akarbózy je plně reverzibilní. Výsledkem je zpomalení digesce sacharidů, prodloužení doby absorpce.

Akarbóza snižuje vzestup glykemie po jídle, snižuje tedy postprandiální glykemie (až o 3 mmol/l). Dalším dopadem je i snížení glukózou indukované sekrece inzulínu, tedy snižuje hyperinzulinemii. Důsledkem podání akarbózy je i snížení hypertriglycerolemie (zejména z důvodu snížené syntézy VLDL částic v hepatocytech). Nemá účinná při dietě, která neobsahuje polysacharidy či disacharidy. Vstřebání čisté glukózy neovlivní, proto neovlivní ani výsledek oGTT.

V klinických studiích, které byly prováděny v době těsně před registrací a po registraci akarbózy začátkem 90. let, byly doloženy velmi pozitivní efekty. Účinnost této látky byla v některých případech hodnocena jako shodná s běžně užívanou dávkou glibenklamidu (5–10 mg denně). Po akarbóze byl zaznamenán pokles glykemie postprandiální i lačné shodný s glibenklamidem, bylo dosaženo poklesu glykohemoglobinu až o 2–3% absolutních hodnot. Bylo testováno podání v kombinaci s inzulínem, s výsledkem snížení celkové dávky inzulínu a zlepšení kompenzace. Podávání akarbózy nevede k malnutrici, proto se obvykle ani nemění hmotnost nemocných.

Lze kombinovat s inzulínem (ideální v režimu „bed time insulin“, popřípadě s premixovaným inzulínem) a prakticky se všemi antidiabetiky, výjimkou jsou biguanidy – zvyšuje se závažnost a prevalence nežádoucích účinků. Při podávání v monoterapii nehrozí hypoglykemie, v kombinaci s inzulínem (a také sulfonylureou) se může hypoglykemie rozvinout.

Léčba hypoglykemie sacharózou u nemocného, který užívá akarbózu, je neúčelná a neefektivní, neboť se významně zpomaluje její hydrolýza. Postupem volby je podání glukózy perorálně, pokud není k dispozici, pak intravenózně.

Specifika inzulínoterapie ve vyšším věku

Z hlediska léčby inzulínem je třeba u pacientů vyššího věku uvážit několik obecných odlišností. Riziko závažných důsledků hypoglykemie je pravděpodobně vyšší. Compliance pacientů je nižší, většinou z důvodu klesající mentální kapacity. Je menší obratnost (preferenci inzulínových aplikátorů), jsou časné mnestické poruchy (nebezpečí aplikace dvou dávek místo jedné). Je však třeba zdůraznit, že věk není v žádném případě kontraindikací léčby inzulínem, naopak, u řady pacientů je to ta nejvhodnější léčba.

Léčba inzulínem u osob vyššího věku má dva základní aspekty. V první řadě je to otázka, zdali, popřípadě kdy indikovat inzulín, v druhé řadě je nutno zvážit, jaký režim pro osoby vyššího věku vybrat. Soudíme, že režim by měl být odvozen od základního cíle, který sledujeme podáním inzulínu. Ten se odvíjí od cílové kompenzace pacienta.

Kompenzace diabetu je dvoustupňový proces – v prvním kroku jde o dosažení stavu bez klinických příznaků hyperglykemie, v druhém kroku je cílem těsná kompenzace.

Výsledkem prvního kroku léčby je celkově dobrý pocit pacienta podtržený minimálním rizikem hy-

poglykemie. S ohledem na dobu, která je potřebná k vývoji komplikací diabetu, můžeme přijmout pro řadu nemocných dosažení asymptomatického stavu jako základní a také konečný cíl léčby. Pokud je očekávaná životní prognóza pacienta definována rozměrem několika let (malignita, terminální fáze srdečního selhání, vysoký věk s polymorbiditou a pod.), tak nelze očekávat zásadní přínos od dosažené těsné kompenzace diabetu, naopak pacienta zatížíme vysokým rizikem i těžkých hypoglykemií. V této situaci preferujeme takový režim léčby inzulínem, který je maximálně jednoduchý a bezpečný (jedna dávka inzulínu na noc, premixované inzuliny, při velkém nebezpečí hypoglykemií pak analoga).

Naopak, i mezi osobami vyššího věku můžeme najít biologicky mladé jedince, kteří jsou velmi aktivní, jsou koherentní myslí a můžeme u nich očekávat poměrně dlouhý další život. Pak je na místě úvaha i o speciálních režimech léčby inzulínem, tak jak jsou rozebrány výše, s cílem dosažení nejtěsnější kompenzace.

Práce byla podporována grantem pracovní skupiny pro regulaci postprandiální glykemie

Literatura u autora

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika, FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz