

# Diabetes mellitus 2. typu - epidemiologie, symptomatologie, diagnóza, terapie

Yvona Pospíšilová

Interní, hematologická a onkologická  
klinika FN Brno a LF MU Brno

[pospisilova.yvona@fnbrno.cz](mailto:pospisilova.yvona@fnbrno.cz)

12.10.2021

# Klasifikace DM

■ DM 1. typu

■ DM 2. typu

■ Gestační DM

■ Ostatní

# ADA 2020:

Možná bude nutna nová definice DM 2. typu dle převažující poruchy.....:

- 1) Převaha těžké inzulinové deficiencie (častěji neuropatie a retinopatie) – asi 18 %
- 2) Převaha těžké inzulinové rezistence (častěji nefropatie a NAFLD) – asi 15 %
- 3) DM 2. typu vzniklý na podkladě obezity – mírnější průběh – asi 22 %
- 4) DM 2. typu vzniklý v pozdějším věku – mírnější průběh - asi 39 %

# Definice DM 2. typu

- nejčastější metabolická choroba
- 94 % všech diabetiků
- relativní (později i absolutní) nedostatek inzulínu
- nedostatečné využití glukózy v organismu, hyperglykémie

# Diabetes mellitus typ 2

většinou heterogenní a multigenní

+ životní prostředí

(„coca - colonization“, „pandemie“)

-

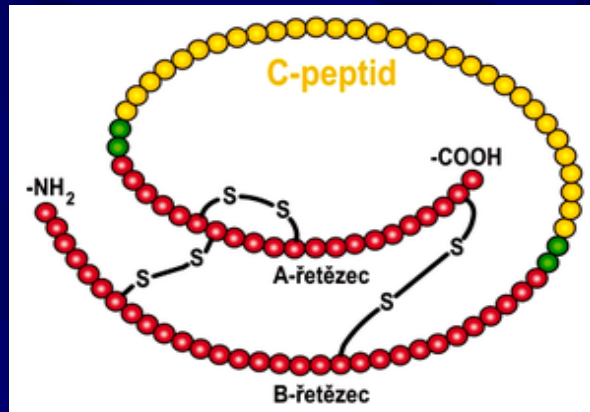
větší genetická závislost (jeden rodič – 50%, oba rodiče – 100%)

dg se posouvá do mladších věkových skupin

# Diabetes mellitus 2. typu

monogenní (MODY) ve významné menšině (do 25 let věku, asi 2-3 % diabetiků, dg analýzou DNA, negat. autoP1, měřitelný C-peptid, léčba PAD)

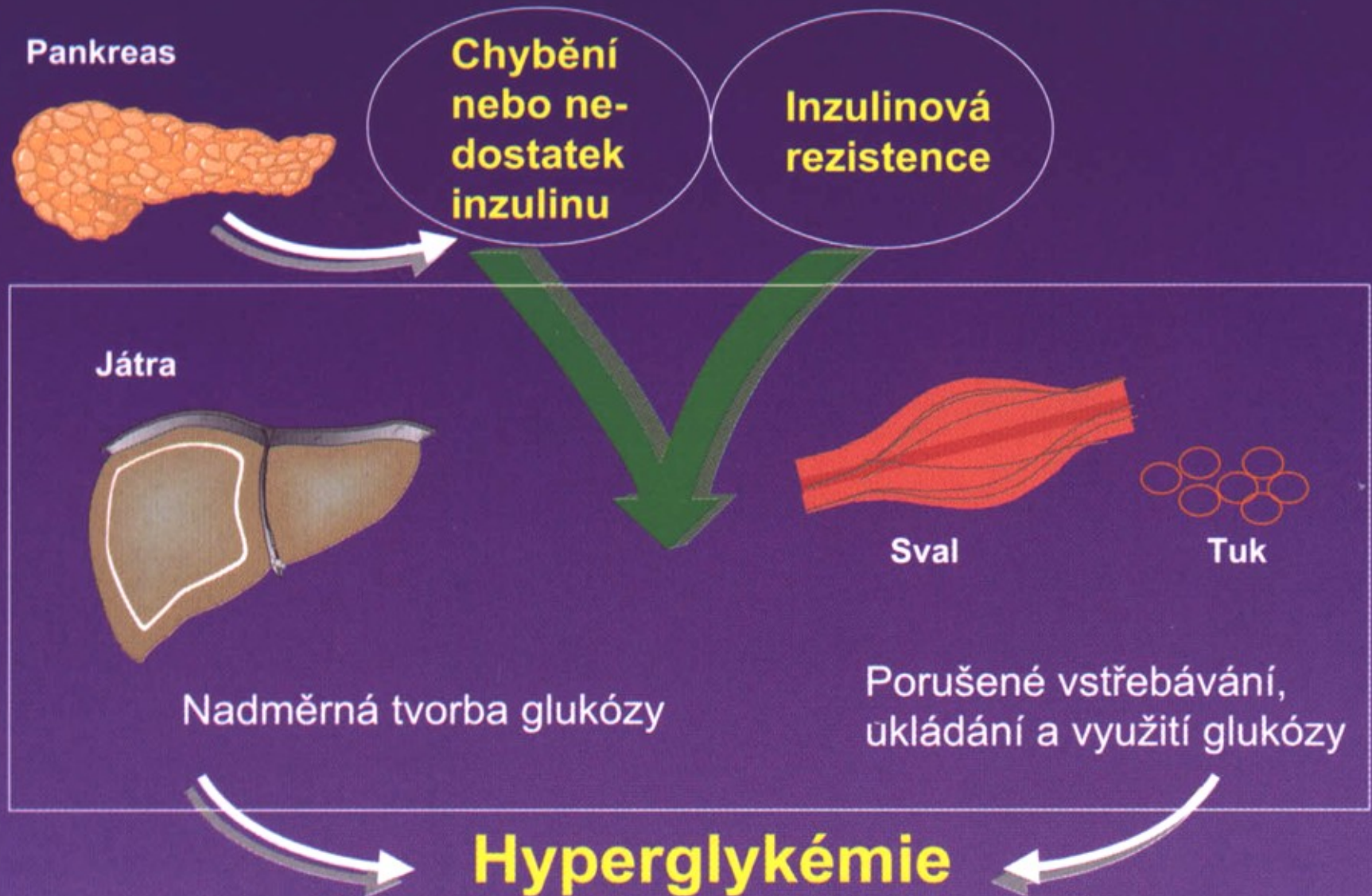
Normální či zvýšený C-peptid (ekvimolární hodnotě produkovaného inzulínu)



## ■ C-peptid

- část molekuly **proinzulinu**
- odštěpuje se před sekrecí inzulínu
- jeho koncentrace v séru odpovídá sekreci inzulínu
- v injekčně podávaném inzulínu C-peptid není, proto nejsou výsledky hladiny ovlivněny léčbou inzulínem

# Patofyziologie DM 2. typu - schema





# Diabetes mellitus typu 2

- Porucha sekrece inzulínu z beta buňky pankreatu - převažuje u neobézních
- Inzulínorezistence (svaly, tuková tkáň, játra) – převažuje u obézních
- Postupné vyhasínání fce pankreatu (progresivní onemocnění) – progresivní porucha

- + ektopické ukládání tuku do pankreatu, svalů a jater
- z toho plynoucí porucha glukózového a lipidového metabolismu

# Inzulinová rezistence

## ■ Primární –

■ geneticky determinovaná jako příčina DM 2. typu

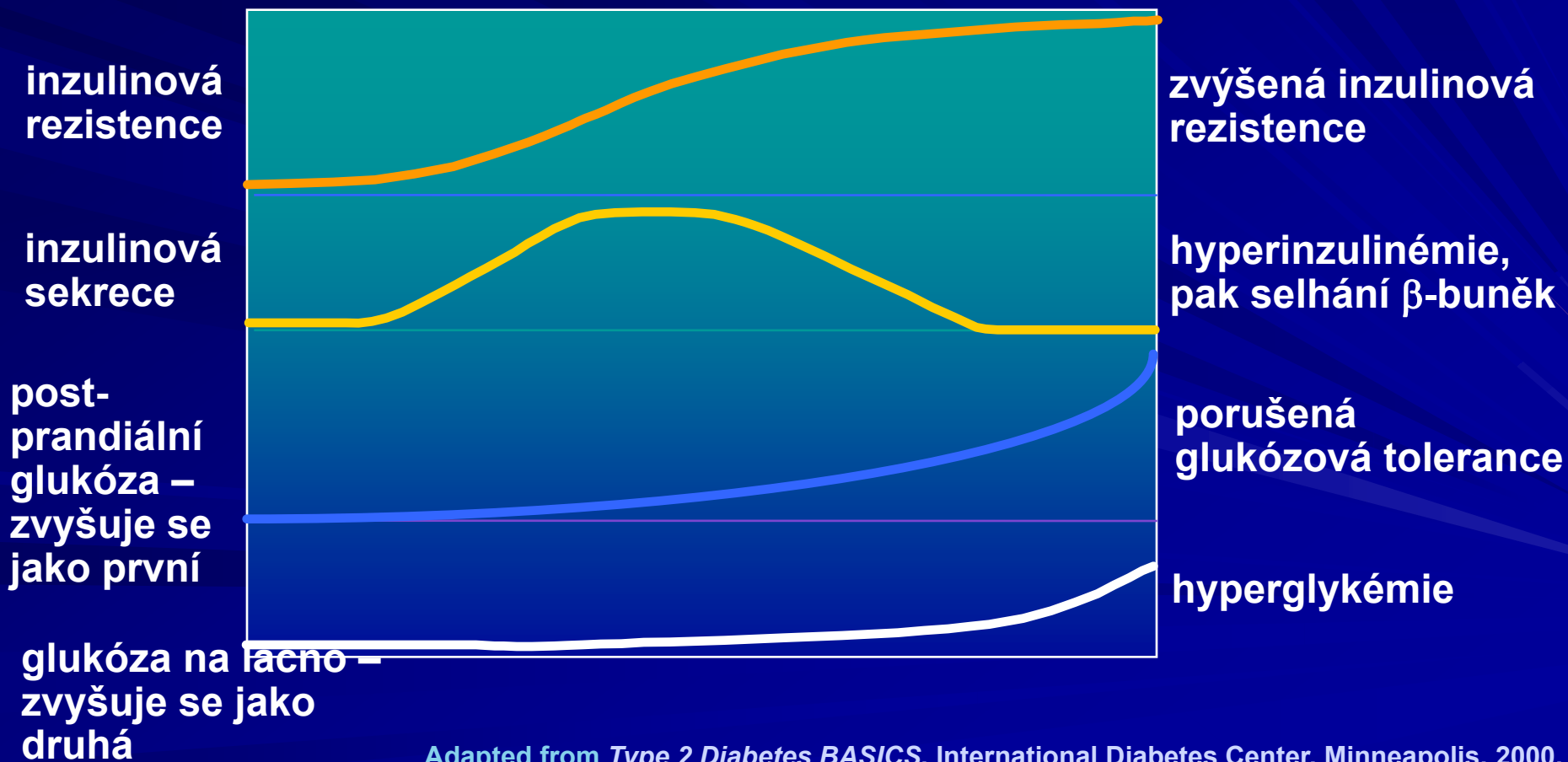
## ■ hledány kandidátní geny

- pro inzulinový receptor
- pro klíčové enzymy
- pro glukózové transportní systémy

# Inzulinová rezistence

- **Sekundární** – reverzibilní - po odstranění vyvolávající příčiny
  - dekompenzace - hyperglykémie
  - acidóza
  - zvýšení volných mastných kyselin
  - léková (glukokortikoidy)
  - hormonální
  - infekce
  - stres

# Inzulinová rezistence a dysfunkce $\beta$ -buněk hlavní příčiny DM 2.typu



- Obezita → Inzulínorezistence → Hyperglykémie → Hyperinzulinémie → přetěžování buněk pankreatu a u geneticky disponovaného jedince vznik porušené glukózové tolerance či diabetu
- genetická dispozice DM: 20 % kavkazské populace

# Klinicky významné faktory inzulinové rezistence

- Dekompenzace diabetu
- Přejídání, obezita
- Psychický stres
- Nedostatečná pohybová aktivita
- Některé léky
- Kouření

# DM 2. typu často součástí tzv. „metabolického syndromu“

■ + dyslipidémie

■ + obezita

■ + hypertenze

■ + nádorová onemocnění

■ + zvýšená pohotovost k tvorbě trombů

■ + snížená imunita

■ .....



# Obezita v ČR (VZP + studie „post Monica“)

58,3 % - ženy (nadváha 35 % + obezita 23%)

78,6 % - muži

1) pravidelná fyzická aktivita

(sport 3x snižuje riziko vzniku hypertenze a 5x riziko vzniku DM)

2) pravidelnost stravy

3) skladba jídla

- s obezitou spojeno více depresí než se stářím

- 77 % mužů nepocítuje nadváhu jako problém

# Rizikové faktory pro vznik DM typu 2

- pozitivní rodinná anamnéza
- vyšší věk (OD 45 LET VĚKU)
- hypertenze, dyslipidémie, ICHS
- nadváha, obezita (zvýšený energetický příjem)
- fyzická inaktivita (snížený energetický výdej)
- příslušnost k určité rase či etniku
- prediabetes
- gestační DM, *porod plodu nad 4 kg váhy – toto již neplatí?! – ČDS ještě uvádí...*, sy polycystických ovarii
- poruchy spánku (spánková apnoe)

# Rizikové faktory pro vznik DM typu 2

■ Projevy metabolického syndromu a makroangiopatické komplikace v době manifestace DM:

- hypertenze 50 %
- dyslipidémie 50 %
- obezita 60 - 90 %
- projevy aterosklerózy 30%

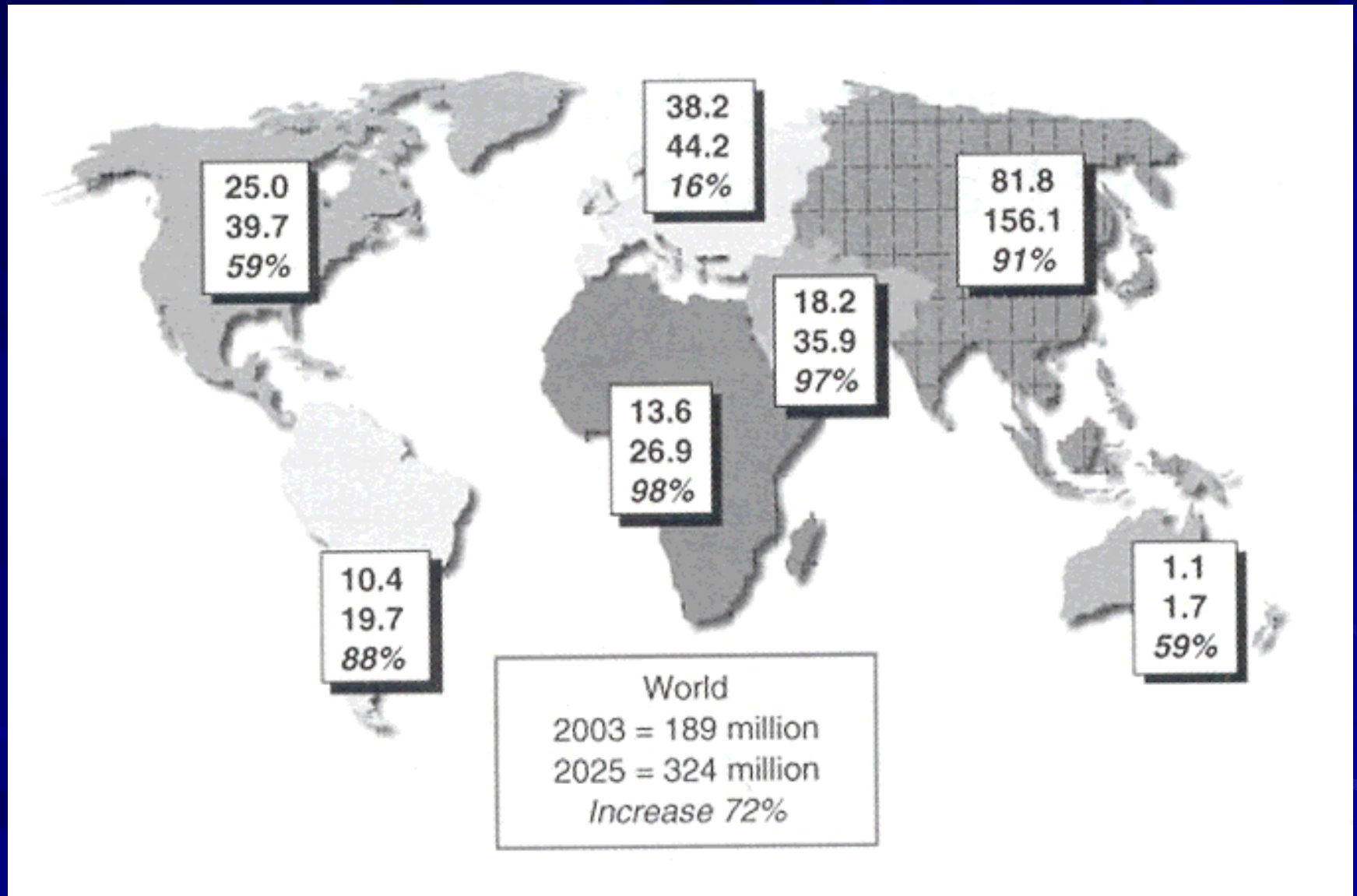
# Redukce DM 2. typu:

- - monosaturované tuky
- - ovoce
- - jogurt
- - oříšky
- - káva a čaj
- - kojení

# Nárůst DM 2. typu

- - červené maso
- - sladkosti
- - vysoké dávky HAK

# **EPIDEMIOLOGIE**




● Zimmet, P.: Preventing type 2 diabetes and dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view, *Diabetic Medicine*, 20, 2003

# DM - ČR - kolem 1 milionu postižených – 10 % obyvatel

 nejčastější příčina slepoty

 nejčastější příčina amputace DKK

 40 % pacientů na chronické dialýze

 doba dožití osob s diabetem je o 6-7 let  
méně jak u osob bez diabetu





# Osoby s DM 2. typu

- 6 x častěji CMP
- 5 x častěji ICHS
- 2 x častěji umírají

- DM 2. typu již i u dětí !! – obezita, inzulinorezistence, vznik kolem puberty.....
- DM 2. typu u dětí s horším průběhem, komplikacemi i horší prognózou, rychlejší úbytek inzulínu...

# **SYMPTOMATOLOGIE**

# Klinické příznaky

- často i leta bezpříznakové
- často náhodný nález
- méně často žízeň, zvýšené močení, únava, hubnutí
- hyperglykémie
- bez ketoacidózy

# Klinické příznaky

- glukóza, event. aceton v moči
- kožní infekce
- poruchy zraku
  
- komplikace - oči, ledviny, neuropatie
  
- nechutenství, zvracení, porucha vědomí (hyperglykémie, ketóza) – méně často

**DIAGNOZA**

# Diagnóza DM

- Nalačno glykémie 7,0 mmol/l a více
  - Náhodná glykémie 11,1 mmol/l a více
  - Bez přítomnosti klinických projevů onemocnění - 2x v různých dnech
  - oGTT
- 
- mikrovaskulární komplikace - 7 mmol/l
  - makrovaskulární komplikace + neuropatie - 6 mmol/l

# Prediabetes

## ■ Porušená tolerance glukózy (IGT, PGT)

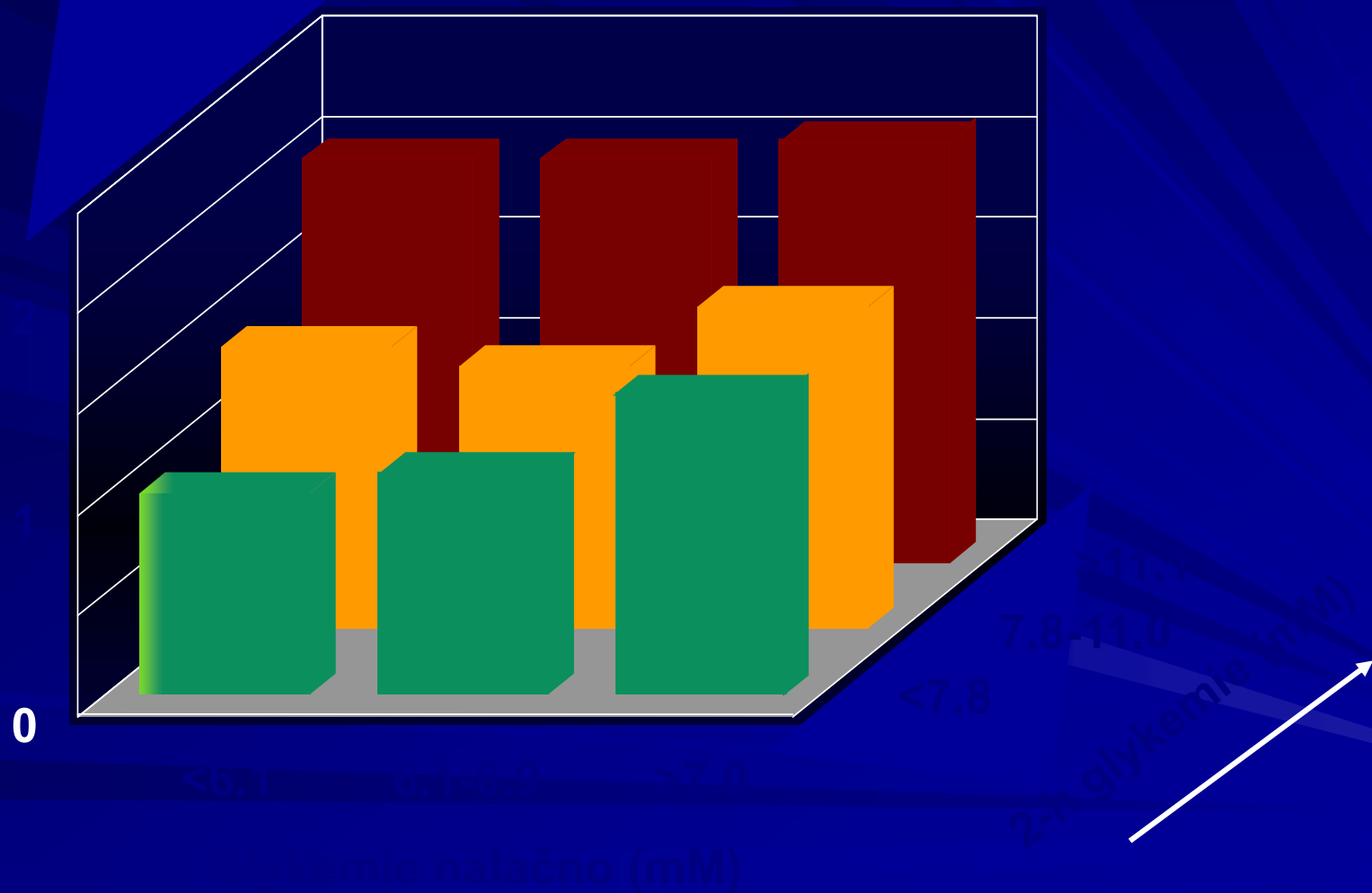
- 7,8 - 11.0 mmol/l ve druhé hodině oGTT
- postprandiální glykémie
- *nezávislý rizikový faktor ICHS*

## ■ Zvýšená glykémie nalačno (IFG)

- 5,6 - 6,9 mmol/l ráno nalačno
- lačná glykémie



# DECODE : relativní riziko mortality stoupá s hladinou glykémie



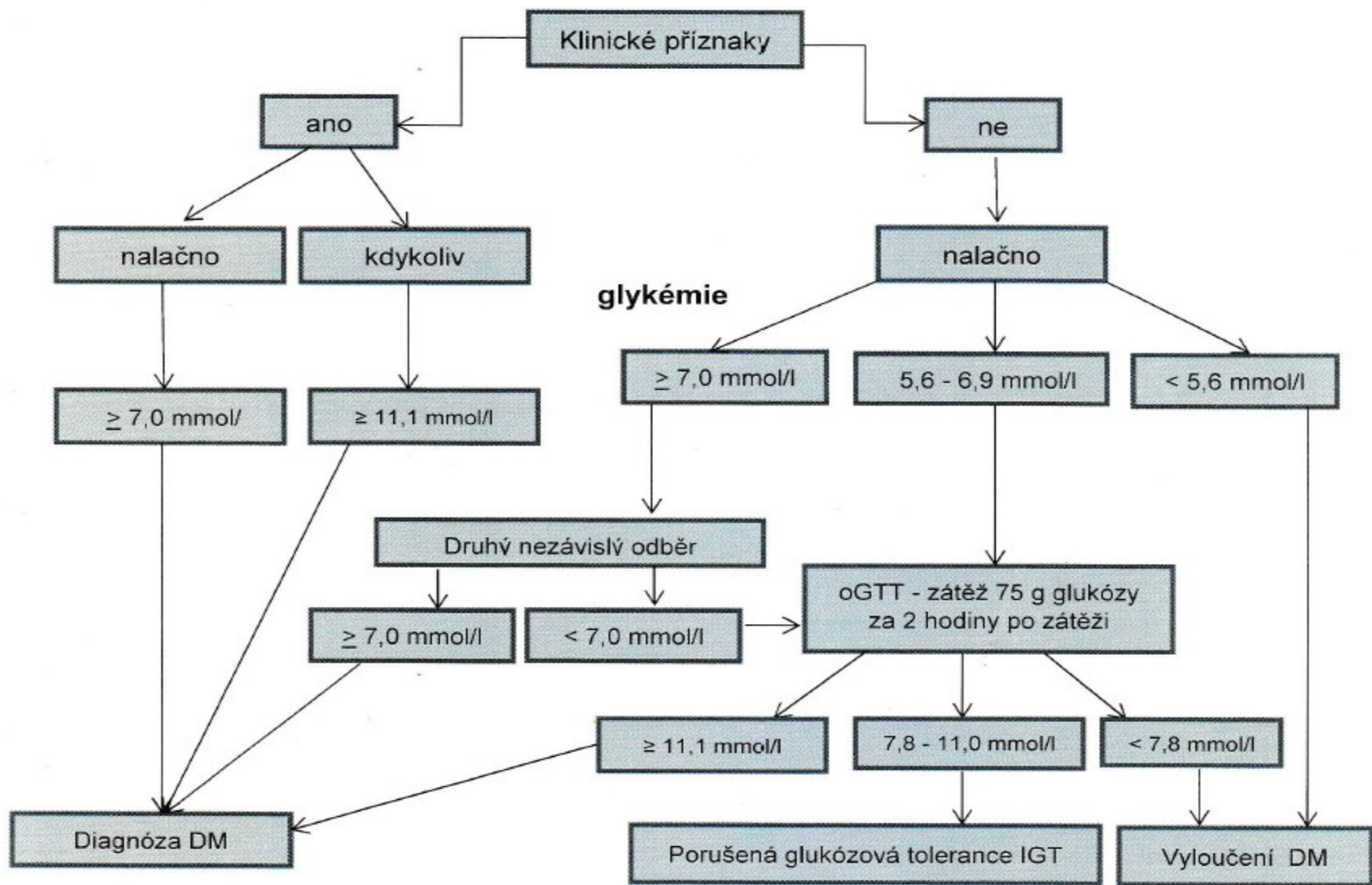
# Hraniční poruchy glukózové homeostázy - prediabetes

Normální glykémie nalačno	< 5,6 mmol/l
Zvýšená glykémie nalačno = Impaired fasting glucose / IFG /	5,6-6,9 mmol/l
Porušená glukózová tolerance / PGT/ = Impaired glucose tolerance /IGT/	Glykémie ve 120 min. o – GTT 7,8 – 11,0 mmol/l

# Hodnocení o - GTT

o - GTT: 75 g glukózy ve vodném roztoku

Hodina	Norma mmol/l	PGT mmol/l	DM mmol/l
Nalačno	< 5,6		
2 hod	< 7,8	7,8 - 11,0	> 11,1



# Dg DM pomocí glyk. Hb (jen u dospělých)

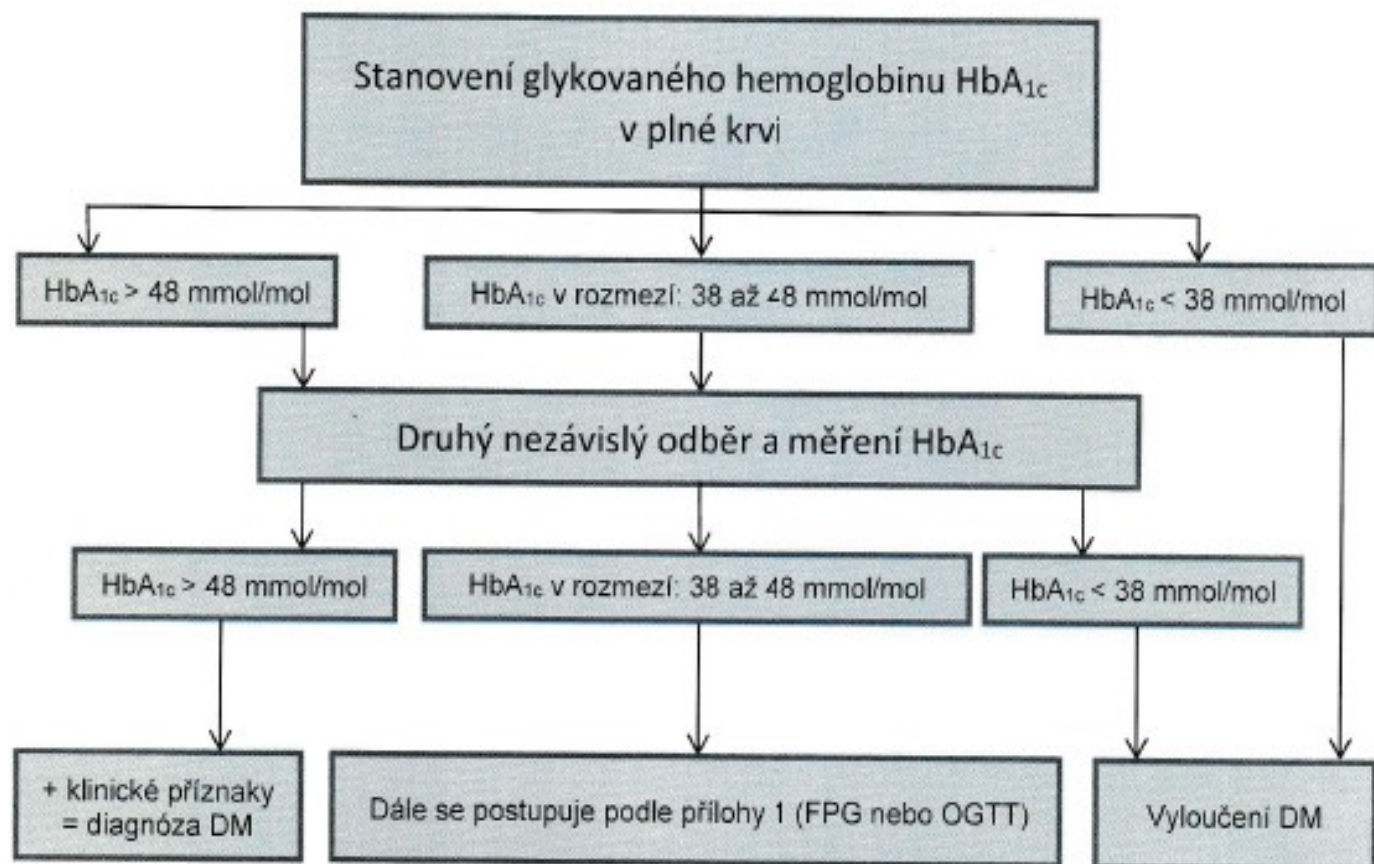
- - Evropa a ČR pouze fakultativně
- - USA, G.B. a Kanada ano

– např. u Afro-Američanů vyšší glyk. HB..??

## ■ návrh:

- norma do 38 mmol/mol
- prediabetes 39-47 mmol/mol
- diabetes mellitus od 48 mmol/mol

#### Příloha 4. Návrh algoritmu pro diagnózu diabetu pomocí stanovení HbA<sub>1c</sub>



# Screening osob s DM či prediabetem (ČDS)

- *Frekvence a vlastní provedení skriningového vyšetření*
- a) 1x za dva roky plošně u osob ve věku nad 40 let (nad 30 let ?)
- b) 1x za rok u osob s vyšším rizikem diabetu (od 18 let věku?)
- c) okamžitě při podezření na DM

# Základní laboratorní vyšetření u DM

- glykémie nalačno
- glykémie po jídle
- (glykosurie, ketonurie)
- (fruktosamin)
- glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub>
  
- podezření na DM 1.typ :
  - C peptid
  - IRI
  - imunologie ( protilátky)



# Kontrola kompenzace diabetu – glukózová triáda

- **FPG** („fasting plasma glucose“) – glykémie nalačno  
dop. hodnoty pod 6, ev. 7 mmol/l
- **PPG** („postprandial plasma glucose!) – glykémie po  
jídle (postprandiální)
- **Glykovaný hemoglobin (HBA1C)** – průměrná  
saturace hemoglobinu glukózou za posledních 6-8  
týdnů

# Remise

- Částečná – z DM do prediabetu
- Kompletní – zcela normalizace glykémii
  - bez farmakoterapie (kromě metforminu)
  - trvání minimálně 1 rok

**TERAPIE**

# Léčba DM 2. typu (a prediabetu!)

## ■ Nefarmakologická

### Režimová opatření

- A) úprava stravovacích návyků
- B) úprava fyzické aktivity
- C) celková změna životního stylu

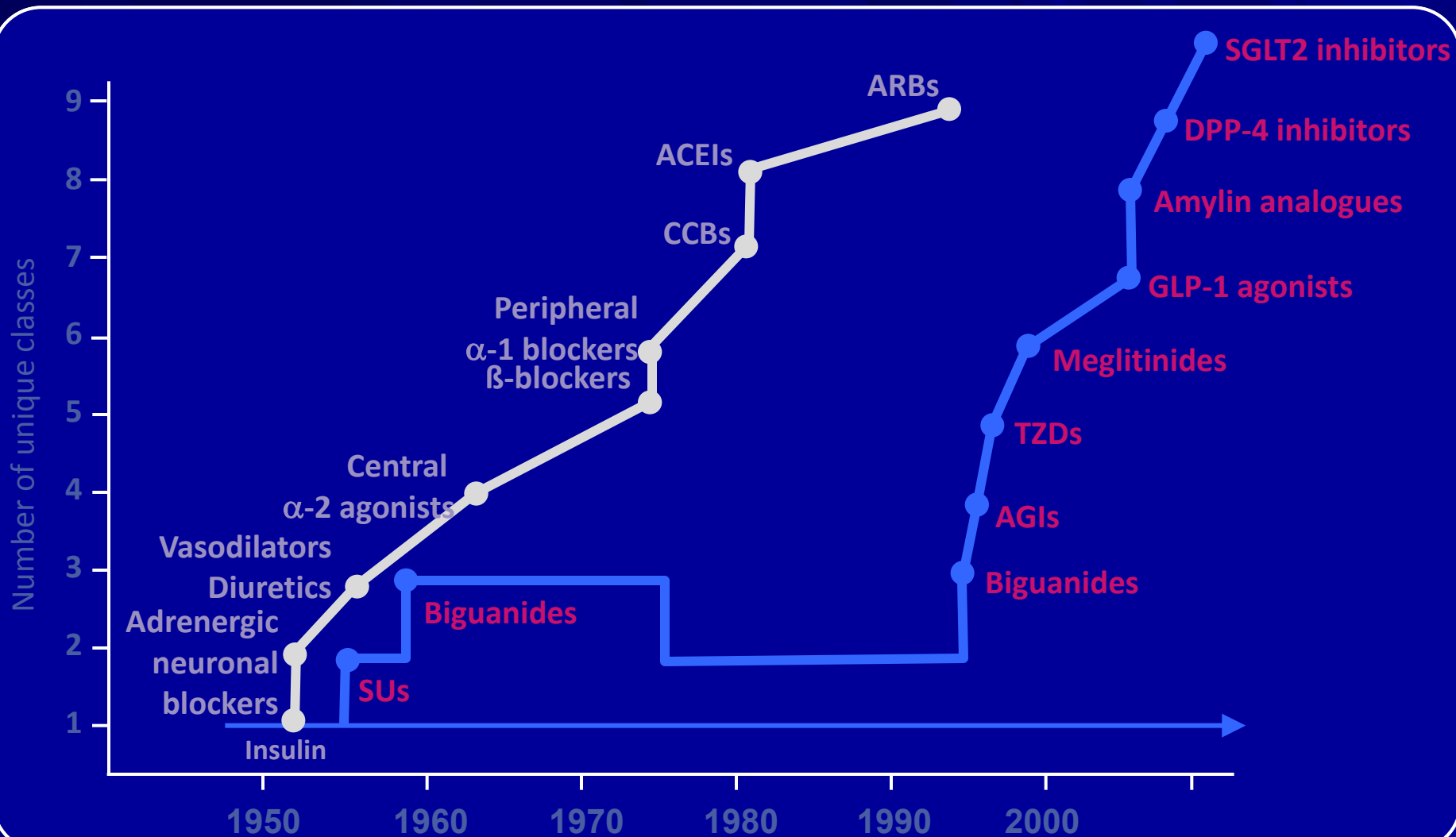
## ■ Farmakologická

## ■ „Chirurgická“

# Diabetes mellitus 2. typu

- Porucha sekrece inzulínu z beta buňky pankreatu
- Inzulínorezistence (svaly, tuková tkáň, játra)
- Postupné vyhasínání fce pankreatu (progresivní onemocnění)
  - GIT: inkretinová deficiencie a/nebo rezistence
  - pankreas: hyperglucagonemie
  - ledviny: zvýšená reabsorpce glukózy
  - CNS: inzulínová rezistence

# Vývoj léčby DM 2 v posledních 2 dekádách



# Metformin (biquanid)

- sám o sobě by neměl mít hypoglykemizující účinek
- snížení inzulínové rezistence hlavně v játrech
- *lék první volby u pacientů DM typu 2*

# Preparáty sulfonylurey

- v co nejmenší dávce, 1 - 2x denně
- ANO: glimepirid, **gliclazid (Diaprel)**, gliquidon
- NE: glipizid a vůbec ne glibenclamid
- pozor na protrahované hypoglykémie - hospitalizovat



# Thiazolidinediony (Glitazony)

- snížení inzulínové rezistence hlavně na periférii (svaly, tuková tkáň)
- regenerace beta bb. pankreatu
- účinek nastupuje až za několik týdnů

# Inkretinový efekt

## Zvýšení vylučování inzulínu po p.o. podání glukózy

- **Inkretiny - GLP-1 (glucagon-like peptid) analoga:**
  - zvýšení vylučování inzulínu po p.o. podání glukózy
  - zvyšuje vylučování inzulínu s ohledem na výšku glykémie (nedělá hypo)
  - snižuje vyprazdňování žaludku
  - centrálně snižuje pocit hladu
  - vede k regeneraci beta-beta b. pankreatu
  - snížení glukagonu a zvýšení inzulínu
  - u části i kardioprotektivní účinek

# Glifloziny – inhibitory SGLT 2

Inhibitory sodíko-glukózového transportéru (SGLT2), v důsledku čehož dochází ke snížení zpětné tubulární reabsorpce glukosy a potenciace glykosurie (od r. 2014, 2015)

s metforminem v 1. kroku u pacientů se zvýšeným KV rizikem či srdečním selháním, či renální insuficiencí

# Nesulfonylureová inzulínová sekretagoga (glinidy)

Podání před jídlem

– „jedno jídlo - jedna tableta“

# Akarbóza

Inhibice alfa-glukozidázy v tenkém střevě (blokace štěpění sacharidů a vstřebávání glukózy)

# Inzulin

- při acidóze, akutní dekompenzaci, interkurentním onemocnění
- při glykémii nad 16,7 mmol/l kdykoliv či nad 13,9 mmol/l nalačno a glyk. Hb nad 87 mmol/mol
- při těžkých chron. komplikacích atp.
- při poklesu fce beta-bb. pankreatu pod cca 20 % (selhání léčby PAD)

# Inzulin

- lze již jako druhý krok (po metforminu) – většinou depotní preparát podávaný 1 x denně (na noc)

# Cíle terapie u osob s diabetem 2. typu

American Diabetes Association (ADA)+ European Association for the Study of Diabetes (EASD) + Česká diabetologická společnost (ČDS)

- výborná kompenzace – glyk. Hb do 45-48 mmol/mol
- uspokojivá kompenzace – glyk Hb do 53 mmol/mol



# Cíle terapie u osob s diabetem 2. typu

- hodnota glyk Hb 54 mmol/mol a více – revize terapie
- (5,3 mmol/mol dle IFCC - mezinárodní federace pro klinickou a laboratorní medicínu) = 7 % dle DCCT)

# Zřejmě různé cílové hodnoty kompenzace diabetu pro různé skupiny osob s diabetem...

- ...dobrá kompenzace glykémie v začátcích onemocnění má pozitivní vliv na četnost mikro i makrovaskulárních komplikací diabetu i v následujících letech .....„metabolická paměť“ na podkladě epigenetiky??
- 10 let „follow up“ UKPDS
  - Holman R.: NEJM 2008;359:1577-1589
- 2,5 roku „follow up“ DIGAMI 2
  - Melbin L.:Eur Heart J, 2008;29:166-176

# „Metabolická paměť“ – „glukózová paměť“

- změna exprese řady proteinů při dlouhodobé expozici zvýšené koncentraci glukózy se cestou glukotoxicity promítá do řady bb.
- výsledkem jsou chronické komplikace diabetu

■ Několik studií naopak prokázalo větší množství komplikací (hypoglykémie) u polymorbidních pacientů s déletrvajícím diabetem.

■ ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, NEJM 2008, 358:2543-59)

# Terapie DM 2. typu

- cíle léčby diabetu mají být vždy stanoveny individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených onemocnění

# Cíle terapie DM 2. typu

- Glyk. Hb do 45 (43-48) mmol/mol u osob bez závažných přidružených komplikací, zejména u osob s krátce trvajícím diabetem
- Glyk. Hb do 60 (59-65) mmol/mol u osob s přidruženými závažnými chorobami, četnými hypoglykémiami a trváním diabetu nad 5-15 let
- Glyk. Hb > 53 mmol/mol - zvážit změnu terapie
- Glykémie nalačno do 6 (7,2-8,0) a po jídle do 7,5 (9-10) mmol/l

# ADA + EASD – 2018, 2019

- Více individualizovat
- Více zaměření na životní styl a metabolickou chirurgii
- Preference použití GLP-1 analoga před inzulinem
- **Metformin** stále jako farmakum 1. volby
- Druhý krok **GLP-1 agonista** nebo **SGLT-2 inhibitor (gliflozin)** u rizikových pacientů

# Doporučení ČDS 2020 k farmakologické léčbě diabetu 2. typu

- 1) metformin (pokud není jeho KI a pokud je tolerován) ihned po stanovení diagnózy
- 2) při vysokém KV riziku, chronickém srdečním selhávání, snížení renálních funkcí dle GF pod 1,5 ml/sec (a nad 0,5 ml/s) s mikro či makroalbuminurií přidat SGLT- i (gliflozin)



# Terapie DM 2. typu

- Neexistuje (kromě metforminu) jediný doporučený lék pro všechny pacienty (individuální léčba „na míru jednotlivého pacienta“)
- Léčit i další RF KVO !!

Uspokojivých hodnot glyk. Hb, lipidů a TK  
dosahuje v ČR jen 5 % léčených diabetiků

■ Screening retinopatie (1x ročně)

■ Screening neuropatie (1x ročně)

■ Screening nefropatie (funkční vyšetření ledvin -1x ročně)

■ Péče o nohy (při každé návštěvě)

- Léčba hypertenze (pod 130-139/80-89 mm Hg, kontrola při každé návštěvě)
- Léčba dyslipidémie (LDL do 1,8-2,5 mmol/l)
- Antiagregační terapie ??? V rámci primární prevence KVO nyní nedop., pouze u rizikových pacientů

<b>Vyšetření</b>	<b>doporučená frekvence /minimálně/</b>
Glykémie případně glykemický profil	každá kontrola
HbA1c	1x za 6 měs
krevní tlak	každá kontrola
hmotnost	každá kontrola
lipidy	1x ročně
mikroalbuminurie	1x ročně
moč bakteriologicky	1x za 6 měs
vyšetření DKK	1x ročně
Kompletní klinické vyšetření	1x ročně
EKG	1x ročně

Parametr	Kompenzace výborná	Kompenzace uspokojivá	Kompenzace u pac. s vysokým KV rizikem
Glykémie nalačno (mmol/l)	4,0-6,0	6,0-7,0	< 7,0-8,0
Glykémie za 1-2 hod po jídle ( mmol/l )	5,0-7,5	7,5-9,0	< 9,0
HbA <sub>1c</sub> - glykovaný hemoglobin mmol/mol	< 45	45 - 54	54-60
Celkový cholesterol ( mmol/l )	do 4,5		
HDL - cholesterol ( mmol/l)	>1,1		
<b>LDL - cholesterol ( mmol/l )</b>	<b>2,5 – 1,8</b>		<b>1,4 - 1,8</b>
Triglyceridy ( mmol/l )	< 1,7		
Krevní tlak ( mm Hg)	< 130/80		< do 140/90
Hmotnostní index BMI ( body mass index ) (kg/ m <sup>2</sup> ) muži	21 - 25	25 - 27	
Hmotnostní index BMI ( body mass index ) (kg/ m <sup>2</sup> ) ženy	20 - 24	24 - 26	

# „Chirurgická“ léčba diabetu 2. typu

# Bariatrická a metabolická (!) chirurgie

- 18-60 (65) let věku pac.
- BMI nad 40 nebo nad 35 + komplikace
- i u BMI nad 30, pokud špatně komp. DM
- Psychologické konz., ARO, chir. konz.
- zvýšení GLP-1
- zvýšení pocitu sytosti



# Tubulizace žaludku

vytvoření úzké trubice o objemu cca 100 ml  
podél malé křivatury žaludku

- pokles hladiny orexigenního polypeptidu ghrelinu, snížení hladiny glykemie nalačno, zvýšení hladin adiponektinu
- za 10 let ale téměř polovina pacientů významně zvýšila svoji původně redukovanou hmotnost

-

# Plikace žaludku

zmenšení objemu žaludku na cca 100 ml  
invertováním stěny žaludku dovnitř s fixací  
pokračujícím stehem

- pokles hmotnosti, snížení hladin glykemie nalačno, snížení glykovaného hemoglobinu, triglyceridů a leptinu

# Bypass žaludku

v současnosti nejtradičnější a frekventně prováděnou operací na světě

- na malou část proximálního žaludku, která se oddělí od jeho zbytku, se našije anastomóza tenkého střeva, a vytvoří se tak tzv. alimentární rameno. Ve vzdálenosti 150–210 cm se našije další spojka – entero-enteroanastomóza, potrava tak obchází duodenum a proximální jejunum a trávení tuků probíhá pouze v polovině délky tenkého střeva

# IKEM – nová léčba DM 2. typu (2017) - DIAGone

- zavedení katetru s laserem do dvanácterníku
- během 15 minut „oslepení“ 50-80 % nervových buněk ve dvanácterníku
- tyto buňky rozhodují o využití sacharidů
- „zmatením“ těchto buněk dojde ke změně nastavení metabolismu sacharidů a dojde ke snížení hladiny glykémie v krvi



Děkuji vám za pozornost