



PÉČE O DIABETIKA 2. TYPU

Autoři:

PharmDr. Tereza Hendrychová, Ph.D.^{1,2},
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.^{2,3},
Lékárna U zlatého lva, Dobruška¹
Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové²
Odd. klinické farmacie, nemocniční lékárna
FN Motol, Praha³

Oponent: MUDr. Robert Bém, Ph.D.,
Centrum diabetologie IKEM, Praha
PharmDr. Iva Prokopová, Ph.D.,
ÚL IKEM, Praha
Odpovědný člen redakční rady:
PharmDr. Daniela Seberová,
Mgr. Michal Hojný,
ÚL IKEM, Praha

Obsah

1. Úvod
 2. Význam co nejlepší kompenzace diabetu
 3. Co může pacient od konzultace očekávat
 4. Dosud nediodagnostikovaný pacient s DM2 v lékárně – klinické projevy
 5. Vztah DM2 a metabolického syndromu
 6. Možnosti predikce vzniku a prevence DM2 v lékárně
 7. Léčiva riziková z hlediska zhoršení či vzniku DM2
 8. Kritéria diagnózy diabetu
 9. Aktuální cílové hodnoty pacienta s DM2
 10. Selfmonitoring glykémie
 11. Terapie DM2
 12. Prevence a řešení akutních komplikací diabetu
 13. Péče o nohy
 14. Kontrola chronických komplikací DM2
 15. Závěr
- Použité zkratky
Doporučená literatura a informační zdroje
Použitá literatura

1. Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2), chronické metabolické onemocnění s neustále rostoucí prevalencí, poskytuje farmaceutovi široké pole působnosti v konzultační a edukační činnosti. Pro dobrou kompenzaci diabetiků 2. typu je nezbytná nejen vhodná komplexní farmakologická léčba, ale především dodržování četných režimových opatření. Jedině dostatečně a vhodným způsobem poučený pacient je schopen zvládat veškeré změny životního stylu a další specifické činnosti, které jsou od něj s diagnózou choroby očekávány, tak aby bylo zabráněno další progresi onemocnění a rozvoji akutních i chronických komplikací diabetu.

2. Význam co nejlepší kompenzace diabetu

Dosahování kompenzace co nejlépe normálním hodnotám má u diabetiků 2. typu prokázán význam pro snižování rizika vzniku a dalšího rozvoje mikrovaskulárních komplikací^{1,2,3}. Jasná je i přímá vazba hyperglykémie a vzrůstajícího rizika makrovaskulárních komplikací. Vztah přísné

korekce hyperglykémie a snížení tohoto rizika není však dosud u pacientů s DM2 jednoznačně prokázán^{4,5}. Subanalýzy studií ACCORD, ADVANCE a VADT však naznačují, že u pacientů s kratším trváním diabetu a bez přítomné aterosklerózy by mohla intenzivní kontrola glykémie kardiiovaskulární riziko snižovat. Naopak by tomu mohlo být u pacientů s dlouhým trváním diabetu, závažnými hypoglykémiami, pokročilou aterosklerózou a vyšším věkem⁶. Významně zvýšené riziko rozvoje mikro- i makrovaskulárních komplikací představuje již tzv. prediabetes (viz níže). V léčbě diabetické makroangiopatie má zásadní význam i důsledná léčba hypertenze a dyslipidémie⁷. Důležitým opatřením je i ukončení kouření.

3. Co může pacient od konzultace očekávat

V kompetenci farmaceuta při konzultační činnosti je kromě řešení situací, jež mohou nastat při běžném výdeji léčiv a zdravotnických prostředků diabetikovi 2. typu (správné užívání/aplikace, dávkování, interakce...) s cílem posílit compliance diabetika s terapeutickým plánem, i edukace v problematice vlastního onemocnění včetně možností selfmonitoringu (glykémie, hypertenze). Pro pacienta je prospěšná i konzultace farmaceuta s lékařem, která může přispět především k odstranění možných problémů v medikaci diabetika. Role farmaceuta by měla být především motivační.

4. Dosud nediodagnostikovaný pacient s DM2 v lékárně – klinické projevy

Farmaceut může jako zdravotnický pracovník první linie přispět i k záhytu dosud nediodagnostikovaného diabetika 2. typu a toho odeslat k potvrzení diagnózy a zahájení příslušné léčby k lékaři. Problémem je, že **ve většině případů DM2 typické příznaky onemocnění zcela chybí**. To dále snižuje i compliance pacientů, kterým je tak potřeba neustále zdůrazňovat význam léčby a režimových opatření v dalším průběhu choroby. Klinické projevy diabetu mellitu, které však nejsou nikterak specifické a mohou být příznakem i jiných, více či méně závažných onemocnění, shrnuje Tabulka 1.

Tabulka 1 Klinické projevy DM2^{8,9}

žízeň	zhoršená chuť k jídlu
polyurie	kožní zánětlivá onemocnění
polydipsie (nadměrná žízeň)	zánětlivá onemocnění urogenitálního ústrojí
únavy	pruritus
hmotnostní úbytek (i > než 10 kg)	manifestace pozdních komplikací diabetu (předčasná ateroskleróza, katarakta, viscerální neuropatie...)

K záhytu ještě nediodagnostikovaného diabetika v lékárně může přispět i zde prováděný screening. Pravidla pro měření glykémie v lékárně shrnuje Doporučený postup selfmonitoring glykémie v lékárně¹⁰.

5. Vztah DM2 a metabolického syndromu (MS)

DM2 svým výskytem koreluje s výskytem dalších složek MS. Dá se říci, že výskyt každé jeho složky predikuje vznik DM2 a že prevence DM2 je u pacientů s MS stejně významná jako léčba jeho jednotlivých složek⁸ (blíže viz¹¹). Mezi základní symptomy MS patří již porušená glukózová tolerance nebo hraniční glykémie nalačno (viz níže) - kategorie označované společně jako prediabetes¹².

6. Možnosti predikce vzniku a prevence DM2 v lékárně

DM2 je onemocnění, jehož výskyt se dá významně snížit dodržováním režimových opatření. Většina z nich však vyžaduje aktivní spolupráci nemocného, což je v praxi obrovský problém. Na druhou stranu je zřejmé, že bez genetické predispozice nemůže diabetes vzniknout. Riziko

pro potomka dvou diabetiků je téměř 100 %, pro potomka jednoho rodiče diabetika a jednoho nediabetika je vyšší než 50 %. V řadě populací byly prokázány i vztahy DM2 a dalších složek MS a tzv. organických polutantů, které mohou působit jako tzv. endokrinní dysruptory. Typické jevy prostředí související s MS jsou přejídání, absence pohybu, kouření a aktivace stresové osy. Preventivními opatřeními lze minimálně dosáhnout odsunu cukrovky do vyššího věku^{8,13,14}. U pacientů s prediabetem lze očekávat vyvinutí diabetu nejpozději do 10 let¹².

Rizikového pacienta lze identifikovat na základě cílených dotazů, v nichž hledáme odpovědi na přítomnost rizikových faktorů vzniku DM2 (Tabulka 2) u konkrétního pacienta.

Tabulka 2 Faktory predikující vznik DM2^{8,12,13}

věk nad 45 let
rodinná anamnéza DM2
vzrůstající hmotnost v dospělosti
BMI \geq 25 kg/m ²
závažnost obezity, rozložení tuku s vysokým obvodem pasu
vzrůstání glykémie
vzrůstání inzulinémie a vyhasínání časné fáze sekrece inzulinu
gestační diabetes v anamnéze
nízká fyzická aktivita
kouření
výskyt hypertenze a dalších složek metabolického syndromu
KVS příhoda v anamnéze
Syndrom polycystických ovarií
podávání léčiv rizikových z hlediska vzniku diabetu
dietní vlivy (např. příjem transmastných kyselin)
nízká porodní hmotnost
systémový zánět a oxidační stres (vyšší CRP, fibrinogen, GGT)

Farmaceut většinou může v praxi vycházet pouze z vlastního vzezření pacienta a jeho medicace. Rizikovými osobami pro vznik DM2 jsou jednoznačně osoby s nadváhou až obezitou, s hromaděním tuku v oblasti břicha, užívající antihypertenziva, hypolipidemika či léčiva zhoršující, nebo dokonce vedoucí ke vzniku DM2 (viz níže). Při rozhovoru s pacientem je dále možné získat informace o rodinné zátěži DM2, změnách hmotnosti či glykémie v průběhu života a celkovém životním stylu. Riziko diabetu lze použitím např. dotazníku FINDRISC (online kalkulator¹⁵) dokonce kvantifikovat.

Z **preventivních postupů** lze kromě změny životního stylu využít i některá farmakologická opatření. V prevenci DM2 byl prokázán pozitivní vliv **metforminu, akarbózy, orlistatu a thiazolidindionů**¹³. Farmakologické postupy s výjimkou podání **metforminu** nejsou však zatím podle Americké diabetologické asociace (ADA) v prevenci DM2 indikovány. V rámci farmaceutické péče je možné osobám v riziku DM2 jednoznačně **doporučit redukci hmotnosti** úpravou stravovacích návyků a zvýšením fyzické aktivity (viz níže). V současnosti je obezitology doporučován tzv. mírný **hmotnostní úbytek 5–10 %**, který má největší dopad na výskyt metabolických komplikací obezity a zároveň je reálný pro každého pacienta. K tomu je dále třeba zdůraznit, že příjem cukru nehraje ve vzniku diabetu žádnou roli. Na základě tohoto zjištění ADA připouští příjem sacharidů ve zdravé preventivní dietě, přičemž jejich hlavním zdrojem by měly být potraviny bohaté na vlákninu (celozrnné produkty, luštěniny, zelenina, ovoce). Složky potravy, které prokazatelně snižují, či zvyšují riziko vzniku DM2, uvádí Tabulka 3. Motivovaného pacienta může farmaceut dále podpořit léčbou orlistatem (blíže Doporučený postup (DP) OTC Orlistat – role lékárny v péči o kontrolu tělesné hmotnosti¹⁶). S ošetřujícím lékařem je možné konzultovat

změnu rizikové farmakoterapie. Stejná doporučení lze aplikovat i u pacientů s již zjištěnou poruchou glukózové tolerance nebo u zvýšené glykémie nalačno (viz níže)^{8,9,12,13,14,16,17}. V případě diagnostikovaného prediabetu u osoby do 60 let věku s přítomným jedním dalším rizikovým faktorem (BMI \geq 35, hypertriglyceridémie, snížení HDL cholesterolu, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, HbA_{1c} \geq 45 mmol/mol, výskyt DM2 u rodičů, gestační diabetes v osobní anamnéze) by měl být podán metformin v úvodní dávce 500 mg 1–2x denně s postupným navýšením dle snášenlivosti pacienta¹².

Tabulka 3 Složky potravy ovlivňující riziko vzniku DM2^{8,13,14,18}

Snížení výskytu DM2	Zvýšení výskytu DM2
polynenasycené MK a n-3 nenasycené MK	saturované tuky a transmastné kyseliny
vláknina (zvláště nerozpustná)	druhotně zpracované maso (uzeniny),
potraviny s nižším glykemickým indexem	zejména červené maso
káva, čaj	sladké nápoje
ořechy, semena, bobule (např. borůvky, brusinky)	
jogurt	

7. Léčiva riziková z hlediska zhoršení či vzniku DM2

Tabulka 4 Léčiva riziková z hlediska zhoršení či vzniku DM2^{8,19}

Skupina léčiv	Hlavní rizikové látky
thiazidová diuretika	hydrochlorothiazid, chlorthalidon
β -blokátory	propranolol, atenolol, metoprolol
β -mimetika	
antipsychotika	klozapin, olanzapin, zotepin, quetiapin
antidepresiva	mirtazapin, amitriptylin
antiepileptika	valproát
glukokortikoidy	
somatotropin	
hormony štítné žlázy	
pohlavní hormony	orální kontraceptiva
antiretrovirotika	
hypolipidemika	statiny
imunosupresiva	takrolimus, sirolimus

V případě **thiazidových diuretik** jsou problémové zejména vysoké dávky (> 25mg/den, zejména při současné nekompenzované hypokalémii), u **β -blokátorů** (BB) zástupci s negativními metabolickými vlivy a ze skupiny antipsychotik především multireceptoroví agonisté. BB mohou také snižovat přirozenou odpověď organismu na hypoglykémii a maskovat její klasické symptomy. U **antipsychotik** je z hlediska DM problémem nárůst hmotnosti, ale i vliv na další složky MS. Prediktorem hmotnostního vzestupu po antipsychotících je časný vzestup hmotnosti v prvních týdnech léčby, nízké počáteční BMI a zvýšená chuť k jídlu. Z **antidepresiv** se častěji přibývá na váze po látkách ze skupiny tricyklických antidepresiv. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu vedou zpočátku k hmotnostnímu úbytku, po dlouhodobém užívání hmotnost často naopak stoupá. Jsou jedinci, kteří po psychofarmacích spíše hubnou, pacienty je však třeba vždy edukovat ohledně rizika vzestupu hmotnosti a vyvolání diabetu^{8,13}.

Glukokortikoidy a somatotropin prohlubují inzulinovou rezistenci a zvyšují chuť k jídlu. Ke snížení účinku antidiabetik může docházet v počátcích terapie **tyreoidálními hormony** a při užívání **antiretrovirotik**. Ač **hormonální substitute** v postmenopauze může kontrolu glykémie zlepšit, výsledný efekt pohlavních hormonů zřejmě závisí na dosažených hladinách v séru. Informa-

ce o vlivu **statinů** na riziko rozvoje DM2 jsou stále zpřesňovány. V tuto chvíli lze závěry nejvýznamnějších prací shrnout tak, že přínos statinů v prevenci kardiovaskulárních příhod stále převyšuje jejich rizika související s mírně vyšší (o 9 %) incidencí diabetu u léčených osob. Při srovnání léčby vysokými dávkami a klasické terapie statiny, je mírně vyšší riziko vzniku diabetu u pacientů intenzivněji léčených. I zde však zůstává příznivý poměr prospěšnosti a rizika indikované léčby statiny zachován^{8,13,20,21,22}.

8. Kritéria diagnózy diabetu

Diagnóza diabetu by vždy měla být stanovena na základě hodnot glykémie ve venózní plazmě. ADA umožňuje nově i diagnostiku podle hodnot HbA_{1c}, Česká diabetologická společnost (ČDS) však toto zatím nedoporučuje. V našich podmínkách je tak možné HbA_{1c} využít pouze k monitorování léčby DM a v rámci screeningu prediabetu a DM. Pro nedostatek údajů a především přesnost měření nesrovnatelnou s biochemickou laboratoří není akceptováno stanovení diagnózy DM pomocí glukometrů. Ty mohou v tomto případě sloužit pouze k orientačnímu stanovení glykémie. Farmaceut tak musí v opodstatněných případech odeslat pacienta k potvrzení diagnózy a následné léčbě poruch glukózové homeostázy nebo již DM2 k lékaři^{9,23}. Diagnostická kritéria poruch glukózové homeostázy a DM a kritéria pro pozitivní screening prediabetu a DM uvádí Tabulky 5 a 6.

Tabulka 5 Diagnostická kritéria pro DM a další poruchy glukózové homeostázy^{12,18,24}

Poruchy glukózové homeostázy	Venózní plazma (mmol/l)
hraniční glykémie nalačno*	5,6–6,9
porušená glukózová tolerance za 2 hodiny při oGTT (ale glykémie nalačno je < 7,0)	7,8–11,0
Diabetes mellitus	
glykémie nalačno* **	≥ 7,0
náhodná glykémie***	≥ 11,1
za 2 hodiny při oGTT	≥ 11,1

*po 8hodinovém lačnění; **nejméně 2 nezávislá měření kdykoliv během dne bez ohledu na čas posledního jídla;

***současná přítomnost klinické symptomatologie a následné potvrzení stanovením glykémie nalačno

Tabulka 6 Kritéria pro pozitivní screening prediabetu a DM¹²

náhodná glykémie v plné kapilární krvi (možno i na glukometru)*	≥ 7,0 mmol/l
náhodná glykémie v žilní plazmě*	≥ 7,8 mmol/l
glykémie nalačno v žilní krvi**	≥ 5,6 mmol/l
HbA _{1c} **	≥ 39 mmol/mol

*stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle; **stanovená v laboratoři; Pozn: U osob s prediabetem, žen s gestačním diabetem v anamnéze nebo se syndromem polycystických ovarií je ke screeningu vhodné použít současně dvě screeningové možnosti. Alternativní možností je screening pomocí oGTT.

9. Aktuální cílové hodnoty pacienta s DM2

U diabetika 2. typu je zvýšená glykémie nalačno především odezvou výdeje glukózy játry během noci jako následek nedostatečného účinku inzulínu. Glykémie po jídle charakterizuje u pacienta s ještě zachovalou sekrecí inzulínu odezvu vlastních β-buněk na požitá jídla. Vliv má v obou případech užívaná medikace, strava, fyzická aktivita, psychický stav pacienta a přítomnost jiných onemocnění či stavů. **Zvýšená postprandiální glykémie je v současnosti považována za významný faktor ovlivňující rozvoj aterosklerotických komplikací**, proto by na její hodnoty měl být kladen důraz⁸.

Pro posuzování kompenzace DM se používá většinou kapilární krev. Cílové hodnoty glykémie (viz Tabulka 7a) jsou u konkrétního pacienta stanovovány vždy individuálně podle délky trvání diabetu, přítomných komplikací, přidružených chorob, věku, zaměstnání, fyzické aktivity, sociální situace a osobnosti nemocného. Léčebných cílů by mělo být dosahováno jakýmkoliv způsobem, ale bez závažných hypoglykemií a hmotnostních přírůstků (ideálně s hmotnostním úbytkem). U osob s nízkým rizikem nežádoucích příhod (bez závažných přidružených onemocnění a zejména s kratším trváním DM2) jsou požadovány hodnoty HbA_{1c} pod 45 mmol/mol, kdežto u rizikových pacientů, u nichž hypoglykémie zvyšují riziko komplikací, postačuje cílová hodnota HbA_{1c} do 60 mmol/mol dle IFCC⁹.

Tabulka 7a Cílové hodnoty pacienta s DM2 (stav k listopadu 2017)^{8,9}

Měřená veličina	Cílová hodnota		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
HbA _{1c} (mmol/mol)*	< 45	45–60	> 60
glykémie nalačno v kapilární krvi (mmol/l)**	4,0–6,0	6,0–8,0	> 8,0
glykémie po jídle v kapilární krvi (mmol/l)***	5,0–7,5	7,5–9,0	> 9,0
glykémie nalačno v žilní plasmě (mmol/l)**	≤ 6,0	6,0 – 7,0	> 7,0

*glykovaný hemoglobin, dle IFCC; od 1. 1. 2012 se HbA_{1c} v krvi vyjadřuje v mmol/mol (HbA_{1c} dle IFCC (%) x 10 = HbA_{1c} dle IFCC (mmol/mol)); **glykémie stanovená po alespoň osmihodinovém lačnění, ***glykémie stanovená 60–120 min. po jídle; uspokojivé cílové hodnoty se vztahují zejména na diabetiky s vysokým KVS rizikem, ale tyto je vhodné většinou stanovit individuálně

Léčba diabetika 2. typu musí být komplexní a ovlivňující všechny projevy MS. Proto je nezbytné, aby lékař v doporučených intervalech kontroloval i parametry uvedené v Tabulce 7b.

Tabulka 7b Cílové hodnoty pacienta s DM2 v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (stav k listopadu 2017)⁹

Měřená veličina	Cílová hodnota
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
HDL-cholesterol (mmol/l): muži/ženy	> 1,0/1,2
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (< 1,8), nebo snížení o 50 % výchozí hodnoty
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
krevní tlak (mm Hg)	< 130/80 (< 140/90)
BMI (kg/m ²)	19–25*
obvod pasu (cm) : muži/ženy	< 94/80

() hodnoty pro diabetiky s vysokým KVS rizikem, ale tyto je vhodné většinou stanovit individuálně; *u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5–10 % a následně ji udržet

10. Selfmonitoring glykémie

Kontrolu glykémie může pacient provádět sám doma pomocí glukometru. Četnost měření závisí na typu léčby a stavu diabetu u konkrétního pacienta. Doporučuje ji lékař či edukační sestra. V určitých situacích (např. akutní onemocnění, vyšší nebo neobvyklá fyzická aktivita, výrazné změny denního režimu) je třeba četnost sebekontroly glykémie zvýšit.

Selfmonitoring je indikován zejména při nesouladu hladin glykémie nalačno s hodnotami glykovaného hemoglobinu. Pokud je pacient s DM2 léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem

(několik injekcí inzulínu/den nebo inzulínová pumpa), měl by provádět selfmonitoring glykémie před každým jídlem a před spaním, příležitostně po jídle, vždy před fyzickou aktivitou nebo když pociťuje hypoglykémii (a po jejím zvládnutí, dokud není dosaženo normoglykémie) a před rizikovými situacemi, jakými může být např. řízení vozidla. U ostatních pacientů s DM2 léčných bazálním inzulínem nebo perorálními antidiabetiky může častější selfmonitoring glykémie (např. nalačno, před /po jídle) přispět k dosahování požadovaných hodnot HbA_{1c}^{9,18}.

Farmaceut může pacienta k sebekontrolě motivovat a edukovat ho stran zacházení s pomůckami pro odběr krve (jehla, lanceta, autolanceta) a glukometrem (na základě firemní literatury). Může také diabetikovi doporučit jejich zakoupení v případě, není-li glukometr předepsán nebo pacient nesplňuje podmínky pro jeho předepsání. Přístroje standardně měří glykémii v mmol/l, případně umožňují nastavení v mg/dl. V podmínkách ČR se běžně používá mmol/l. Odběr krve se provádí nejčastěji ze strany břicha prstu. Alternativně lze krev nabírat z jiných míst (např. ušní lalůček, předloktí). To však není vhodné při rychlých změnách glykémie (např. podezření na hypoglykémii), které jsou v daných oblastech oproti prstu zpožděné. Místo odběru krve se nedezinfikuje, pouze se omyje vodou, popřípadě mýdlem a osuší^{25,26}.

Malý glykemický profil: glykémie nalačno před snídaní, před obědem, před večeří a ve 22 hodin nebo nalačno před a po snídaní, po obědě a po večeři.

Velký glykemický profil: glykémie nalačno před snídaní, před obědem, po obědě, před večeří, po večeři, před spaním a ráno mezi 3. a 4. hodinou²⁷.

Testování moči na glykosurii pomocí reagenčních proužků nekoreluje s aktuální hodnotou glykémie a může být ovlivněno přítomností některých látek v moči nebo změnami renálního prahu pro vylučování glukózy (snížení např. při užívání gliflozinů nebo v těhotenství; zvýšení např. u starších pacientů). Doporučuje se spíše pacientům, kteří nejsou léčeni inzulínem. Při pozitivní glykosurii by měl mít pacient vždy následně změřenu glykémii²⁵. Další informace o selfmonitoringu u diabetiků obsahuje DP poradenství u pacienta s diabetem^{10,28}.

11. Terapie DM2

Režimová doporučení

Dieta

Určení stravovacího plánu při respektování individuálních jídelních zvyklostí, typu léčby, komplikací a přidružených chorob diabetika a zajištění přísunu všech základních živin, vitaminů a minerálů je poměrně náročné. Proto by měla být dietní léčba vedena lékařem, dietní, edukační sestrou a v souladu s moderními trendy i farmaceutem. Farmaceut může diabetika především motivovat v jeho úsilí a být mu poradcem v základních otázkách racionálního stravování. Výhodné je nemocnému sdělit, že dodržováním diety s redukcí hmotnosti se pravděpodobně diabetu přechodně zbaví. V časných fázích zjištění DM2 jsou pacienti k edukaci vnímavější, později, když pociťují, že choroba nijak významně nezměnila jejich život, nejsou ke změnám životního stylu již tak motivovaní. Dieta diabetika 2. typu by měla vést k udržení či dosažení normální hmotnosti, optimálních hladin krevních tuků, hodnot tlaku krve, prevenci a léčbě akutních i pozdních komplikací choroby^{14,29}.

Základem diety diabetika 2. typu s BMI nad 25 je nízkotučná strava bohatá na proteiny s obsahem 40 g vlákniny (5 porcí zeleniny nebo ovoce/den, 4 porce luštěnin/týden). Podíl sacharidů (polysacharidů) by měl být 45–60 %, tuků maximálně do 35 %, nasycené MK by neměly přesahovat 7 % a bílkoviny 10–20 % celkové energetické hodnoty za 24 hodin. Volné sacharidy (řepný cukr) lze při dobré kompenzaci diabetu konzumovat do množství 50 g/den. Ideální je příjem malých porcí jídla 6x denně. To má význam u pacientů s DM2 na inzulínu či derivátech sulfonylurey (DSU) také pro minimalizaci rizika hypoglykémie. Svačiny navíc umožňují tlumit velké pocity hladu před hlavními jídly.

Diabetika je vhodné za pomoci běžně dostupných tabulek a publikací seznámit se složením základních potravin při **zdůraznění především obsahu tuků, sacharidů a rychlosti jejich vstřebávání z různých typů potravy**. Hodnocení potravin izolovaně podle glykemického indexu se nedoporučuje. Vhodné je jejich posuzování v rámci určité sacharidové skupiny (např. mlýnské a pekárenské výrobky, přílohy, ovoce).

K pití lze doporučit především nesycenou vodu. Pokud se nedaří pacientovi odvyknout sladké chuti, může využít širokou škálu především neenergetických umělých sladidel (sacharin, aspartam, sukralóza, acesulfam K,...). Jednotlivé látky se liší sladivostí a maximální doporučenou denní dávkou. Co se týká konzumace alkoholu, je třeba pacienta upozornit na jeho vysokou energetickou hodnotu a možnost vyvolání či zastření hypoglykémie. Alkoholu by se měli zcela vyvarovat diabetici s chronickou pankreatitidou, poškozením jater, hypertriglyceridemií, častými těžkými hypoglykémiami a neuropatií. Jinak platí stejná pravidla jako pro zdravou populaci.

Tzv. **dia potraviny** pro dietu diabetika 2. typu **nejsou vhodné** především pro často vysoký obsah tuků a energie. Pro podrobnější informace o diabetické dietě odkazujeme např. na uvedené zdroje^{8,25,26,29}.

Dieta při diabetu a omezené funkci ledvin je poměrně náročná. Kromě regulace dávky sacharidů vyžaduje i výraznější omezení bílkovin, v pozdějších stádiích selhání ledvin je třeba snížit i příjem tekutin, draslíku, fosforu a případně zvýšit příjem vápníku. Pro tíži a složitost dané situace je nezbytná indikace a kontrola diety lékařem a dietní sestrou²⁵.

Výměnná jednotka: množství potravin představující 10–12 g sacharidů; ovlivní glykémii přibližně stejně, ať je přijata ve formě jakékoliv potravin (např. ½ rohlíku, 1 brambora, 1 lžice mouky)²⁶.

Glykemický index (GI): poměr plochy pod vzestupnou částí křivky postprandiální glykémie testované potravy s obsahem 50 g sacharidů a standardní potravy (50 g glukózy); udává, jak moc vychyluje určitá potravinu hladinu cukru v krvi (vliv má technologická úprava, obsah vlákniny, tuků, proteinů a jejich vzájemný poměr, struktura molekuly sacharidu obsaženého v potravě i velikost povrchu potravy); hodnota GI 100 % je přiřazena glukóze; nízký GI < 55 %, střední 55–75 %, vysoký 75–100 %^{30,31}.

Fyzická aktivita (FA)

U diabetiků s částečně zachovalou vlastní produkcí inzulínu dochází k hypoglykémii během FA jen zřídka. **Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících DSU a inzulín**, kterým je vhodné doporučit kontrolu glykémie před i po zátěži a při několikadenní FA (např. dovolená na kolech) ideálně také před spaním kvůli možnosti rozvoje hypoglykémie v nočních hodinách. Hlavními riziky při FA diabetiků 2. typu jsou diabetické (např. retinopatie, autonomní neuropatie) a aterosklerotické komplikace, proto je před indikací určitého typu fyzické zátěže vhodné komplexní vyšetření a konzultace lékaře. Farmaceut zde může opět působit jako člen zdravotnického týmu motivující pacienta a poskytující mu základní informace ohledně obecných doporučení pro FA.

I u pacientů s řadou komplikujících chorob působí pozitivně také pohybová aktivita nízké intenzity (např. chůze)⁸.

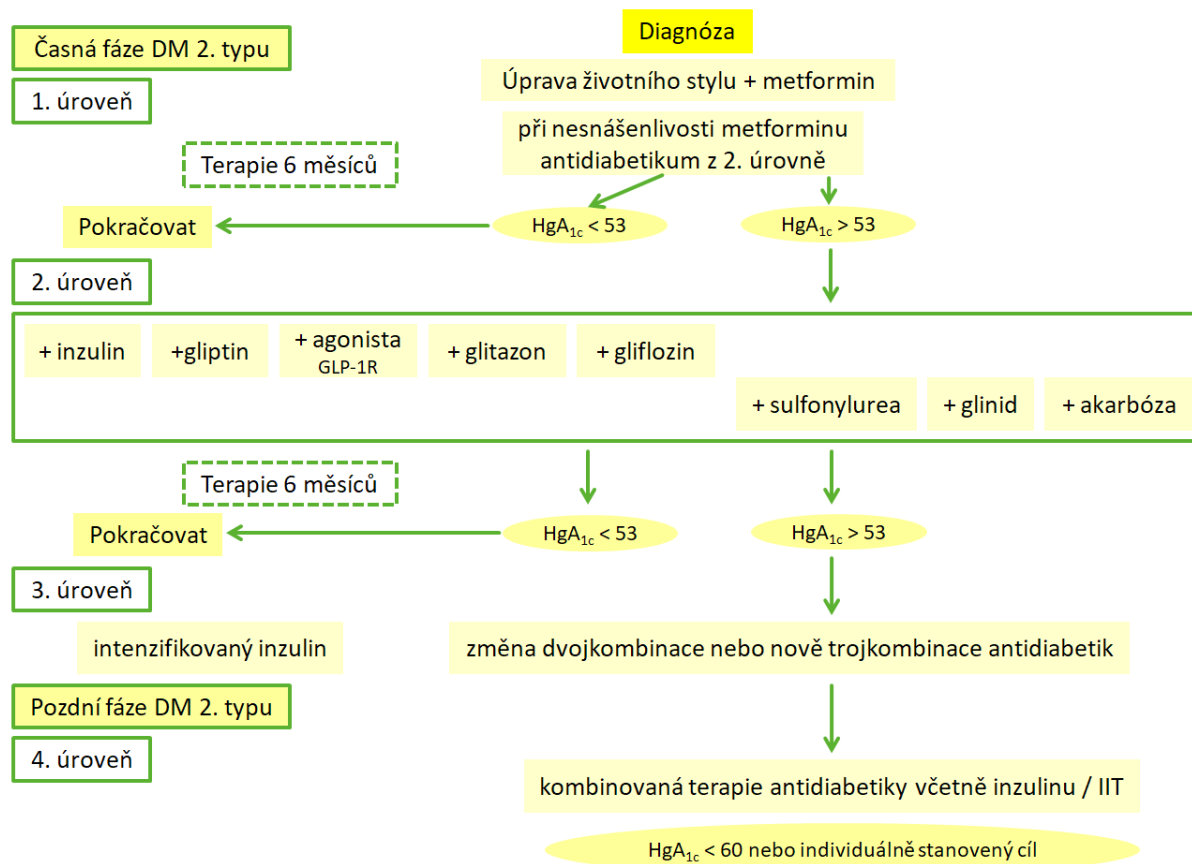
Základem léčby DM2 je **každodenní pohyb**, alespoň 30 minut chůze denně s ohledem na věk a přidružené choroby. Některým jedincům vyhovuje méně delších cvičebních sekcí, např. 60 – 90 minut 3x týdně. Při aerobní FA se doporučuje využívat 60–75 % maximální tepové frekvence (výpočet: 220 – věk). K jejímu monitorování slouží různé přenosné přístroje. FA zlepšuje významně inzulinovou senzitivitu. Její efekt v případě aerobní aktivity zpravidla přetrvává 24–72 hodin. V případě zátěžových aktivit je efekt na inzulinovou senzitivitu delší, protože vede k nárůstu svalové hmoty. Zátěžový trénink může být při dodržování kontraindikací prováděn u osob s DM2 3x týdně. Během zátěžových aktivit méně často dochází k hypoglykémii. FA by mělo předcházet rozcvičení a zahřátí organismu, po jejím skončení relaxace (obojí asi 5 minut). Zvyšování intenzity a doby FA by mělo být vždy postupné. Při FA diabetiků je velice důležité volit vhodnou obuv, aby nedošlo k poranění nohou^{8,18,25,32}.

Farmakoterapie DM2 podle aktuálních doporučení

V současnosti by již pacient s diagnózou DM2 neměl být v žádném případě léčen pouze dietou! **Farmakologická léčba DM2 se zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu. Lékem první volby je metformin.** Jiné farmakum se použije při jeho kontraindikaci nebo po zvážení indikace příslušné skupiny léčiv, pokud nevyžaduje klinický stav pacienta použít zpočátku inzulin. Když k dosažení požadované kompenzace nevede monoterapie, je třeba přistoupit ke kombinační léčbě ostatními antidiabetiky nebo i inzulinem.

Algoritmus farmakologické léčby vychází z konsenzu ADA/EASD z roku 2015 (Schéma 1) a je upraven podle současných poznatků. Základní informace o jednotlivých skupinách antidiabetik uvádí Tabulka 8.

Schéma 1 Algoritmus terapie DM2, upraveno podle^{9,33}.



Tabulka 8 Základní informace o jednotlivých skupinách antidiabetik^{8,9,34,35,36,37, 38,39,40,41,42}

metformin	
I	lék první volby; obezita a další stavy zvyšující KVS riziko pacientů s DM2; jaterní steatóza; léčba inzulinem a inkretinová léčba (normalizace zvýšeného rizika nádorů a pravděpodobně snížení rizika pankreatitidy), syndrom polycystických ovarií
KI	diabetická ketoacidóza; jaterní dysfunkce; závažné ledvinné selhání (rychlost glomerulární filtrace < 0,5 ml/s); akutní stavy, které mohou ovlivnit funkci ledvin (dehydratace, těžká infekce, šok, i. v. podání jódových kontrastních látek); stavy, které mohou vyvolat tkáňovou hypoxii (srdeční – stadia NYHA III a IV či respirační selhání, akutní infarkt myokardu, šok, akutní intoxikace alkoholem)
NÚ	gastrointestinální intolerance (bolesti břicha, nadýmání, průjem apod.)
D	500–3000 (2000) mg nebo 500–2000 mg v LF s prodlouženým uvolňováním
P	pro lepší snášenlivost je vhodná postupná titrace dávky a užívání spolu s jídlem; na rozdíl od DSU a inzulinu je vazoprotektivní efekt metforminu nezávislý na jeho hypoglykemizujícím účinku; dlouhodobá léčba metforminem může vést k deficitu vitamínu B ₁₂
deriváty sulfonylurey (DSU)	
I	KI metforminu, kombinační léčba DM2
KI	diabetická ketoacidóza; jaterní či ledvinná dysfunkce; nedostatečný příjem potravy; na zvažení je podávání při akutním interkurentním onemocnění
NÚ	hypoglykémie – často protrahovaná (nejvyšší riziko u glibenklamidu), nárůst hmotnosti
D	glibenklamid: 2,5–15 (10) mg; glimepirid: 1–6 (3) mg; glipizid: 2,5–40 (10) mg; gliklazid MR: 30–120 (60) mg; gliquidon: 15–180 (60) mg
P	řazeno sestupně podle délky účinku: gliklazid MR, glipizid, glibenklamid, glimepirid, gliquidon; gliquidon lze podat ve všech stádiích ledvinné nedostatečnosti bez nutnosti redukovat dávku.
pioglitazon	
I	KI metforminu, kombinační léčba DM2 u pacientů s vyjádřenou inzulinovou rezistencí a zvýšeným rizikem KVS onemocnění
KI	diabetická ketoacidóza; poškození jater, jaterní selhání; srdeční selhání (NYHA I–IV), ICHS, edémové stavy; rakovina močového měchýře, nevyšetřená makroskopická hematurie
NÚ	nárůst hmotnosti, retence tekutin, srdeční selhání, fraktury
D	15–45 (30) mg
P	efekt léčby se projeví nejdříve za 6–8 týdnů; příznivý vliv na hladiny krevních lipidů; lze podat ve všech stádiích ledvinné nedostatečnosti bez nutnosti redukovat dávku
repaglinid	
I	kombinace s metforminem místo DSU u pacientů se zachovalou sekrecí inzulinu
KI	diabetická ketoacidóza; závažné poškození jater
NÚ	gastrointestinální intolerance (bolesti břicha, průjem)
D	0,5–16 (3) mg
P	rychlý, krátký účinek pro stimulaci prandiální sekrece inzulinu; vynechání dávky při vynechání jídla; lze podat ve všech stádiích ledvinné nedostatečnosti bez nutnosti redukovat dávku
akarbóza	
I	kombinační léčba DM2
KI	chronická střevní onemocnění; těžká jaterní či ledvinná dysfunkce
NÚ	gastrointestinální intolerance (plynatost, bolesti břicha, průjem)
D	150–600 (200) mg
P	gastrointestinální intolerance se objevuje při nevhodné konzumaci sacharidů

gliptiny

- I monoterapie nebo kombinační léčba DM2 s krátkou dobou trvání choroby
 NÚ gastrointestinální intolerance, bolesti hlavy, vyšší incidence infekcí dýchacích a močových cest, + alogliptin: svědění, vyrážka
 D sitagliptin: 100 mg; saxagliptin: 5 mg; vildagliptin: 50–100 mg; linagliptin: 5 mg; alogliptin: 25 mg
 P linagliptin lze podat ve všech stádiích ledvinné nedostatečnosti bez nutnosti redukovat dávku

analoga glukagon-like peptidu 1

- I kombinační léčba DM2 pacientů s krátkou dobou trvání choroby
 KI konečná stadia selhání ledvin; těžké choroby trávicího traktu
 NÚ gastrointestinální intolerance (nauzea, zvracení, průjem)
 D exenatid: 10–20 (20) µg nebo 2 mg/týden v LF s prodlouženým uvolňováním; liraglutid: 0,6–1,8 (1,2) mg; lixisenatid: 10–20 (20) µg; dulaglutid: 0,75–1,5 (1,5) mg/týden
 P gastrointestinální intolerance je většinou přechodná na začátku léčby; s. c. aplikace do stehna, břicha či horní zadní části paže

glifloziny

- I monoterapie nebo kombinační léčba DM2
 KI relativní KI u pacientů s rizikem hypovolémie a s ledvinnou či jaterní insuficiencí
 NÚ polyurie, zvýšené riziko infekcí močových cest a genitálu
 D dapagliflozin: 10 mg; canagliflozin: 100–300 (100) mg; empagliflozin: 10–25 (10) mg

inzulin

- I KI PAD, neuspokojivá kompenzace při terapii PAD, hyperglykemické koma, ketoacidóza
 NÚ hypoglykémie, nežádoucí reakce v místě vpichu
 D individuální, v závislosti na dietě, fyzické aktivitě a denním režimu pacienta (většinou 0,5–1 IU/kg/den)
 P při jaterní či ledvinné dysfunkci potřeba inzulínu klesá; lze užít i v těhotenství a při kojení

Poznámka: hypoglykémie se může vyskytnout po všech uvedených látkách, nejčastěji k ní však dochází při léčbě DSU; vysvětlivky I = indikace, stavy podporující užití, KI = kontraindikace (mimo přecitlivělosti na složky přípravku, těhotenství a kojení), NÚ = časté nežádoucí účinky, D = rozmezí dávek/den (dávky, které by neměly být při chronické terapii překračovány), P = poznámka, PAD = perorální antidiabetika

Poznámky k tabulce

Metformin je perorálním antidiabetikem (PAD), pro které existují nejsilnější důkazy o jeho schopnosti redukovat kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2. Jeho působení je komplexní, mimo jiné ovlivňuje řadu přítomných rizikových faktorů inzulínové rezistence a působí celkově antiaterogenně (snížení LDL-cholesterolu, triglyceridů, zlepšení endoteliální funkce...) ⁴³.

Jednotlivé DSU se liší nejen svými farmakokinetickými parametry, ale i rizikem vzniku hypoglykémie nebo extrapancreatickými účinky. K tomu je přihlíženo při volbě vhodného přípravku pro konkrétního nemocného. S **glibenklamidem** se pojí nejen nejvyšší riziko hypoglykémie ze všech DSU, ale v současnosti již není doporučován i z důvodu, že zvyšuje apoptózu β-buněk pankreatu. V menší míře je riziko hypoglykémie dokladováno při léčbě **glimepiridem**, **glipizidem** a **gliklazidem**. U těchto novějších látek je zaznamenáván i menší přírůstek hmotnosti. Výhodou glimepiridu dále je, že pro jeho 24hodinový účinek jej lze podávat pouze v jedné denní dávce a zlepšuje inzulínovou senzitivitu. **Glipizid** začíná účinkovat rychle po podání a ovlivňuje příznivě především postprandiální glykémie. **Gliquidon** lze jediný použít ve všech stádiích renální nedostatečnosti a dokonce i u dialyzovaných pacientů, protože se z 95 % vylučuje žlučí. Jeho hypoglykemizující účinek je však slabý. V současnosti se **do kombinace s metforminem** doporučují zejména glimepirid a gliklazid (vykazují i antiaterogenní, antioxidační účinky...) ^{8,9,43,44}.

I přesto, že v současnosti je již jasné, že rosiglitazon v porovnání se standardní léčbou diabetu kardiovaskulární riziko významně nezvyšuje, byly léčivé přípravky, jež ho obsahovaly, staženy z trhu. Dostupný je tak pouze **pioglitazon**, jehož kardiovaskulární bezpečnost byla také potvrzena, avšak s výjimkou zvýšeného rizika srdečního selhání. Vzhledem k tomu je na místě opatrnost při jeho kombinaci s inzulínem. Výhodou pioglitazonu je především jeho příznivý vliv na hladiny krevních lipidů. Snižuje množství triglyceridů i volných mastných kyselin, zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu a podle většiny studií neovlivňuje LDL-cholesterol. Vzestup hmotnosti po pioglitazonu je přičítán zejména zmožením podkožního tuku, v některých případech ale i retenci tekutin. Glitazony mají prokazatelně schopnost zlepšovat a uchovávat činnost β -buněk pankreatu^{8,9,45,46,47,48}.

Zkušenosti s látkami, které řadíme mezi **inkretinová léčiva (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) a analoga glukagon like peptidu 1 (GLP-1))**, jsou v kontextu ostatních antidiabetik stále spíše omezené. Přesto se v tuto chvíli zdá, že se jedná o léčiva s minimem nežádoucích účinků i lékových interakcí, příznivě ovlivňující mnohé složky MS i hmotnost a funkci β -buněk pankreatu, která v monoterapii nezpůsobují hypoglykémii. Na zhodnocení jejich dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti si je třeba ještě počkat. Dosud zveřejněné výsledky studií sledujících vliv inkretinových léčiv na kardiovaskulární riziko pacientů s diabetem prokázaly jejich neutrální (sitagliptin, alogliptin, lixisenatid) nebo dokonce pozitivní efekt (liraglutid, semaglutid – v ČR dosud není registrován). V případě saxagliptinu bylo pozorováno zvýšené riziko hospitalizace pro srdeční selhání, proto je v jeho případě u pacientů s touto diagnózou na místě opatrnost. Ve stejných studiích se nepotvrdilo vyšší riziko výskytu opakovaně diskutovaných nežádoucích účinků inkretinů (např. pankreatitida a karcinom pankreatu týkající se celé skupiny léčiv; karcinom štítné žlázy v případě liraglutidu) a nevyšly z nich ani žádné nové signály. Při léčbě inhibitory DPP-4 je třeba redukovat dávky u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (s výjimkou linagliptinu). Jejich podávání u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (v případě vildagliptinu při jakémkoliv zhoršení jaterních funkcí!). Inhibitory DPP-4 mají neutrální vliv na hmotnost, dlouhodobé podávání analog GLP-1 vede dokonce k poklesu hmotnosti pacientů. Liraglutid je v USA schválen i pro léčbu obezity a nadváhy (BMI > 27) u pacientů s nejméně jedním onemocněním vázaným na obezitu (zejména DM, hypertenze, dyslipidémie). Hlavní nevýhodou analog GLP-1 je nutnost jejich injekční aplikace. Přípravky jsou dostupné v předplněných dávkovačích, jednorázových či pro opakované použití, nově dokonce v kombinaci s inzulínem degludek^{38,39,40,41,42,46,49,50,51}.

Glifloziny představují nejnovější a z hlediska mechanismu účinku zcela výjimečnou skupinu PAD, proto jsou stále ještě zpřesňovány informace o jejich léčebném potenciálu i možných rizicích. Empagliflozin prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko pacientů, a to včetně rizika srdečního selhání (u dalších látek příslušné studie probíhají). K tomu pravděpodobně přispívají zejména komplexní metabolické změny spojené s terapií glifloziny. Jejich užívání je spojeno s mírným poklesem krevního tlaku i tělesné hmotnosti, nezvyšují riziko hypoglykémie. Canagliflozin a pravděpodobně i ostatní látky z této skupiny mohou podle zatím dostupných informací zvyšovat riziko amputací na dolních končetinách. Při léčbě glifloziny bylo také zaznamenáno zvýšené riziko ketoacidózy, která může navíc probíhat bez typických příznaků^{9,37,52,53,54}.

Inzulin by měl být pacientům s DM2 podáván vždy v kombinaci s metforminem (pokud není kontraindikován). Požadované kompenzace diabetu by mělo být dosahováno co nejnižšími účinnými dávkami inzulínu. Inzulinové režimy dělíme na konvenční (1–2 dávky denně) a intenzifikované. Pro bližší informace odkazujeme např. na daný zdroj⁵⁵. U diabetiků 2. typu se obvykle začíná středně dlouze působícím přípravkem na noc, nebo dlouze působícím analogem (zejména při lačné hyperglykémii). Dále lze pro zlepšení kompenzace přidat krátce působící inzuliny

před hlavními jídly (zejména při postprandiální hyperglykémii). K intenzifikaci léčby dochází u osob s DM2 především při manifestaci symptomatické formy diabetické polyneuropatie, syndromu diabetické nohy, interkurentního onemocnění nebo v perioperačním období. U některých pacientů lze compliance k léčbě ovlivnit využitím premixovaných směsí inzulínů. Pokud není dosaženo cílových hodnot humánním inzulínem, je vhodné využít vlastnosti inzulínových analog (viz níže). Při vyšších glykemiích (většinou nad 15 mmol/l) při stanovení diagnózy DM2 může být inzulín použit již přechodně na začátku terapie s následným převedením na léčbu PAD⁹.

Léčba inzulínem, zvláště intenzifikovaná, vyžaduje dostatečnou motivaci a edukaci nemocného. Podmínkou úspěchu je samostatná kontrola glykemií a průběžné úpravy dávek inzulínu nemocným. Strategii léčby i četnost selfmonitoringu určuje vždy lékař. Farmaceut nachází uplatnění opět především v podpoře a motivaci pacienta během léčby i edukaci v základech problematiky aplikace inzulínu a měření glykémie.

Inzulínová analoga

Analoga inzulínu jsou biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánního inzulínu liší v určitých sekvencích aminokyselin, což jim dává specifické farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti⁸.

Dostupná **ultrakrátce působící inzulínová analoga jsou inzulín lispro, aspart a glulisin**. Jejich účinek se dostavuje za 10–20 minut od subkutánního podání, maximum účinku je patrné za 30–45 minut a efekt přetrvává pouze 2–5 hodin. Je možné je aplikovat těsně před jídlem či po jídle, ačkoliv nejfyziologičtější farmakokinetický profil je při aplikaci 10–15 minut před jídlem. Při poruchách evakuace žaludku volíme pro snížení rizika hypoglykémie jejich podávání s jídlem nebo po něm. Jejich hlavními výhodami ve srovnání s ultrakrátkými humánními inzulíny, za předpokladu správně hrazené bazální potřeby inzulínu, jsou uvolnění denního režimu, eliminace pozdních hypoglykemií po jídle a postprandiálních hyperglykemií. Nově jsou na trhu dostupné inzulín aspart s přidaným nikotinamidem (Fiasp[®] - fast-acting insulin aspart), který je možné díky jeho rychlejší počáteční absorpci v porovnání s klasickým inzulínem aspart podávat v čase jídla, a to s výrazným poklesem postprandiální glykémie, a inzulín lispro v koncentraci 200 IU/ml umožňující aplikaci menšího množství koncentrovanějšího roztoku^{8,37}.

Dlouze působící analoga inzulínu jsou inzulín glargin a detemir. Glargin z dostupných přípravků nejlépe napodobuje bazální sekreci inzulínu. Podává se obvykle 1x denně, má bezvrcholové působení a jeho efekt přetrvává v závislosti na dávce až 36 hodin. Účinek nastupuje za 3–4 hodiny po subkutánní aplikaci. Inzulín glargin je dostupný v koncentraci 100 i 300 IU/ml, přičemž koncentrovanější přípravek se vyznačuje vyrovnanějším a prolongovanějším farmakokinetickým a farmakodynamickým profilem, tedy nižší nebo srovnatelnou incidencí hypoglykémie, limitovaným přírůstkem hmotnosti a větší flexibilitou času aplikace při shodné účinnosti i bezpečnosti. Koncentrovanější inzulínový přípravek je navíc výhodnější u pacientů s potřebou vyšších dávek^{8,37,56}.

Detemir má na rozdíl od glarginu vrchol působení (mezi 6–8 hodinou po podání) a při obvyklém dávkování nemusí působit celých 24 hodin, proto se podává většinou 2x denně. Účinek detemiru nastupuje pozvolna asi 1 hodinu po podání. Výhodami dlouze působících analog inzulínu ve srovnání s NPH humánními inzulíny, v případě správně hrazené prandiální potřeby inzulínu, jsou nižší variabilita glykemií, pokles rizika nočních hypoglykemií, menší hmotnostní přírůstek, snížení lačné glykémie a zlepšení kvality života diabetiků⁸.

Ultradlouze působící analog inzulínu degludek je na českém trhu dostupný pouze ve fixní kombinaci s liraglutidem. Degludek se aplikuje jednou denně a po dosažení stabilní hladiny v plazmě (za 2–3 dny) je jeho účinek bez nežádoucích výkyvů. Přetrvává déle než 42 hodin,

což umožňuje velmi flexibilní dávkování (minimální a maximální doporučený interval mezi dvěma dávkami je 8 a 40 hodin)⁵⁷.

Podle dosud dostupných pramenů nevedou u pacientů s DM2 analoga inzulínu k nižším hodnotám glykémie a HbA_{1c}. Mají však oproti humánním inzulínům výše popsané výhody, vykazují nižší intraindividuální variabilitu ve vstřebávání, nízké riziko hypoglykemií i hmotnostních přírůstků, což k lepší kompenzaci choroby a vyšší kvalitě života pacientů přispívá. Krátce působící analoga inzulínu jsou již používána i u těhotných diabetiček^{58,59}.

Intervence dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků 2. typu

U diabetiků s přítomným kardiovaskulárním onemocněním (KVO) a diabetiků starších 40 let s dalším rizikovým faktorem KVO je indikována léčba **statiny**. V primární prevenci u pacientů se zvýšeným KV rizikem, což jsou většinou muži starší 50 let nebo ženy starší 60 let s výskytem alespoň jednoho dalšího rizikového faktoru (rodinná anamnéza KVO, hypertenze, kouření, dyslipidémie, albuminurie) a v sekundární prevenci KVO je doporučeno podávat diabetikům **100 mg kyseliny acetylsalicylové** denně. V léčbě hypertenze jsou u diabetiků preferovány látky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém (**ACE-inhibitory, sartany**). Albuminurie je indikací pro léčbu danými látkami bez ohledu na hodnoty krevního tlaku. Samozřejmě jsou nefarmakologická opatření prevence a léčby KVO^{9,18,60}.

Poznámky k dispenzaci antidiabetik

Při konzultaci či výdeji antidiabetik by měl farmaceut pacienta vždy poučit o správném užívání přípravku, dávkování, případných specifických požadavcích na jeho uchování a častých nebo závažných nežádoucích účincích a jejich managementu (např. hypoglykémie, ketoacidóza – viz níže). Z hlediska možných interakcí a inkompatibilit by měl zkontrolovat i jaká další léčiva, případně doplňky stravy, diabetik užívá. Doporučení týkající se podávání antidiabetik ve vztahu k jídlu a počtu denních dávek shrnuje Tabulka 9.

Tabulka 9 Podávání antidiabetik ve vztahu k jídlu a obvyklý počet jejich denních dávek^{8,37}

Léčivo	Doba užívání ve vztahu k jídlu	Obvyklý počet denních dávek
metformin	během jídla/po jídle	1–3
glibenklamid	před jídlem	1–2
glimepirid	těsně před prvním denním jídlem/během prvního denního jídla	1
glipizid	30 minut před jídlem	1–2
gliklazid MR	během prvního denního jídla	1
gliquidon	během snídaně/před hlavním jídlem	2–3
pioglitazon	nezávisle na jídle	1
repaglinid	bezprostředně až 30 min. před jídlem	2–4
akarbóza	bezprostředně před jídlem	3
sitagliptin	nezávisle na jídle	1
saxagliptin	nezávisle na jídle	1
vildagliptin	nezávisle na jídle	1–2
linagliptin	nezávisle na jídle	1
alogliptin	nezávisle na jídle	1
exenatid	v libovolnou dobu v intervalu 60 min. před hlavním jídlem (nikdy po jídle); LF s prodlouženým uvolňováním 1x týdně vždy ve stejný den nezávisle na jídle	2

liraglutid	nezávisle na jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu	1
liraglutid a degludek	nezávisle na jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu	1
lixisenatid	60 minut před jídlem	1
dulaglutid	nezávisle na jídle 1x týdně vždy ve stejný den	1
dapagliflozin	nezávisle na jídle	1
canagliflozin	nezávisle na jídle	1
empagiflozin	nezávisle na jídle	1
krátce působící inzuliny	15–30 minut před jídlem	individuální
ultrkrátce působící inzulínová analoga	10–15 minut před jídlem	Individuální
ultrkrátce působící inzulínový analog Fiasp	v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem a nejpozději 20 minut od začátku jídla)	individuální
středně dlouze a dlouze působící inzuliny a inzulínová analoga	nezávisle na jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu	1–2

V případě, že pacient trpí prokázanou diabetickou gastropatií s poruchou evakuace žaludku, je vhodné užívat antidiabetika s jídlem, protože jejich užití nalačno zvyšuje riziko hypoglykémie.

Podpůrná a doplňková léčba DM2

Na trhu je dostupné obrovské množství volně prodejných léčiv a především doplňků stravy pro diabetiky. Ač některé z nich obsahují látky, které na základě jejich předpokládaného mechanismu účinku můžeme považovat za vhodné u pacientů s DM2, jednoznačné důkazy z kvalitních klinických studií, které by podporovaly jejich plošné užívání, stále ve většině případů chybí.

Jedná se o nejrůznější čajové směsi, kombinace vitaminů a minerálů, vlákninu, flavonoidní komplexy, mastné kyseliny apod. Farmaceut může na základě požadavku pacienta konkrétní přípravek, o němž je přesvědčen, že by mohl na základě uváděných obsahových látek, dané osobě prospět, doporučit. Vždy je však třeba u konkrétního pacienta myslet na obecné problémy týkající se užívání doplňků stravy (např. vliv technologického zpracování, lékové formy, možné kontraindikace, nežádoucí účinky či interakce se současně užívanou farmakoterapií – ty však nedostatečně ověřené studiemi, nezabezpečená kvantitativní a kvalitativní kontrola obsahových látek). V některých případech je na místě i konzultace lékaře.

Látky, které lze na základě medicíny založené na důkazech doporučit diabetikovi 2. typu již nyní, jsou **omega-3 mastné kyseliny (MK)** a **kyselina α -lipoová (ALA)**, kyselina thioktová). Omega-3 MK prokazatelně příznivě ovlivňují diabetickou dyslipidémii snížením hladin triglyceridů v krvi a redukuje celkové kardiovaskulární riziko pacientů (v primární i sekundární prevenci). V doporučených dávkách (\approx 1–3 g/den) mají malý, nebo žádný vliv na vlastní kompenzaci diabetu^{61,62,63,64}.

ALA je pro četné důkazy o jejím pozitivním vlivu na diabetickou neuropatii registrovaná ve formě tablet a roztoku pro krátké infuze pro léčbu dysestezie při diabetické polyneuropatii. Běžně se intravenózně podává 600 mg několikrát týdně až denně po dobu 2–4 týdnů. Experty stanovená dávka pro perorální podání s optimálním poměrem prospěšnosti a rizika je 600 mg 1x denně, i když při daném způsobu aplikace ALA je dosahováno mnohonásobně nižších plazmatických hladin než při parenterálním podání. Lepší využitelnost má R-izomer. Terapie ALA může zvyšovat účinek současně užívaných antidiabetik. To, spolu s výsledky zatím menších

klinických studií, naznačuje účinek ALA i v léčbě vlastní hyperglykémie při DM2. Zde je ale třeba si na jednoznačné důkazy ještě počkat. Výrobci doplňků stravy s obsahem ALA (samostatně nebo v kombinaci s dalšími látkami) doporučují většinou 50–400 mg ALA denně, což lze vzhledem k dávkování registrovaných přípravků s obsahem ALA a její omezené biodostupnosti po perorálním podání doporučit spíše v prevenci ještě nerozvinuté diabetické neuropatie, případně jako určitou antioxidační a protizánětlivou ochranu organismu při DM2^{37,65,66,67}.

Zatím neexistují důkazy podporující vyšší denní příjem minerálů a vitaminů u diabetiků 2. typu, než jaký je doporučený u zdravých jedinců. Pro prevenci deficitu základních nutrientů a živin a pro udržení zdraví by měla být dostačující běžná zdravá a po všech stránkách vyvážená dieta.

To je však, zejména u starších osob a pacientů s dalšími přidruženými onemocněními, často velice problematické. Zde je pak třeba po konzultaci s lékařem a příslušných vyšetřeních zvolit vhodnou formu suplementace deficitních živin, minerálů a vitaminů^{25,68,69}.

Specifika léčby diabetu ve stáří

Starší pacient (senior) je obvykle definován jako pacient starší 65 let. Při zvažování způsobu léčby seniorů je však třeba zohlednit vždy celkový zdravotní stav, výkonnost a soběstačnost pacienta⁷⁰.

Screeningová i diagnostická kritéria diabetu a prediabetu jsou ve všech věkových skupinách stejná. Ve stáří je nižší riziko vzniku mikrovaskulárních komplikací, při špatné kompenzaci ale dochází k progresi těch již existujících. Riziko makrovaskulárních komplikací je výrazné již u prediabetu, u diabetu se dále zvyšuje. Starší pacienty s kardiovaskulárními komplikacemi a kognitivní poruchou však ještě více ohrožuje hypoglykémie. Cílové hodnoty léčby jsou tak vždy stanoveny individuálně na základě posouzení přínosů a rizik u konkrétního pacienta⁷⁰.

Tabulka 10 Cílové hodnoty staršího pacienta s DM2 (stav k září 2017)⁷⁰

Měřená veličina	Cílová hodnota
HbA _{1c} (mmol/mol)	60–70
Glykémie nalačno (mmol/l)	7,6–9,0*

*podle Americké diabetologické asociace 5,0–10,0; s doporučením dolní hranice pro starší pacienty v dobré fyzické i mentální kondici a horní hranice pro pacienty se závažným chronickým onemocněním v terminálním stádiu či středně závažnou až závažnou kognitivní poruchou¹⁸

Lékem volby je i u seniorů s diabetem metformin. Při jeho kontraindikaci, intoleranci nebo nesplnění léčebných cílů jsou další PAD volena zejména s ohledem na jejich kontraindikace, kterým je u dané věkové skupiny třeba věnovat zvýšenou pozornost, a možné nežádoucí účinky. Je třeba se vyhnout především léčivům vyvolávajícím hypoglykémii a zvyšujícím riziko retence tekutin a srdečního selhání. Přesto, že je zahájení inzulínové léčby u starších diabetiků často odkládáno, může jednoduchý vhodně nastavený inzulínový režim (obvykle bazální nebo premixovaný analog 1–2x denně) významně zlepšit jejich kvalitu života⁷⁰.

Součástí léčby jsou vždy i režimová opatření. Při jejich doporučování, stejně jako obecně při edukaci je opět třeba individuální přístup. V případě potřeby je na místě také komunikace osobami pečujícími o seniora. Samozřejmostí v terapii starších diabetiků je dále léčba komorbidit s důrazem na možné problémy související s polyfarmakoterapií nebo pravidelný screening demence⁷⁰.

Vybrané lékové interakce antidiabetik a jejich řešení

Většina diabetiků 2. typu má alespoň jednu komorbiditu. Často jsou souběžně s kombinací antidiabetik léčeni hypolipidemiky, antihypertenzivy, antikoagulancii atd. Z toho plyne riziko lékových interakcí (LI), v jejichž managementu má farmaceut nezastupitelnou roli. Pro hledání potenciálních LI u pacientů s DM2 je zásadní znalost základů farmakokinetiky hypoglykemizujících

léčiv. Tabulka 11 uvádí přehled antidiabetik metabolizovaných systémem cytochromu P450 (CYP450). Při jejich užívání je potřeba myslet především na možný vliv souběžně užívaných induktorů/inhibitorů daného enzymového systému. Při zahájení terapie některým léčivem ovlivňujícím CYP450 je důležité pacienta/lékaře upozornit na nutnost zintenzivnit monitorování glykémie pro případ snížení/zvýšení účinku užívaných antidiabetik a konzultaci lékaře při zjištění větších výkyvů. Při vysazení enzymového induktoru/inhibitoru je pak většinou třeba znovu hypoglykemizující léčbu upravit. Měli bychom také myslet na to, že efekt indukce enzymů může přetrvávat ještě 1–3 týdny po vysazení induktoru. Rizikem také může být non-compliance pacienta, kdy samovolně vysadí enzymový induktor/inhibitor a dojde k náhlému přerušení jeho vlivu na CYP450, což se může projevit významným výkyvem glykémie²⁰.

Tabulka 11 Antidiabetika metabolizovaná systémem CYP450 a glykoproteinem P; upraveno podle^{20,37}

Léčivo	Metabolizace
deriváty sulfonylurey	CYP2C9
repaglinid	CYP2C8 , CYP3A4
pioglitazon	CYP2C8 , CYP3A4
sitagliptin	CYP3A4 , CYP2C8 (metabolizován pouze omezeně, interakce patrná pouze při významném snížení funkce ledvin)
saxagliptin	CYP3A4, CYP3A5
linagliptin	glykoprotein P; (slabý až střední inhibitor CYP3A4)

Tučně jsou zvýrazněny izoformy enzymu CYP450, které se účastní metabolismu léčiva přednostně.

Jak už bylo výše uvedeno, riziko hypoglykémie je nejvyšší při léčbě DSU. Jejich kombinace s repaglinidem ho zvyšuje, inzulinové senzitivizéry (thiazolidindiony, metformin) mohou přispívat k jejímu snadnějšímu vzniku. Inhibitory DPP-4, analoga GLP-1 a glifloziny jsou pro svůj glukózo-dependentní účinek (při normalizaci glykémie přestávají působit) z hlediska rizika hypoglykémie do kombinace s DSU nevhodnější²⁰. Příklady dalších léčiv, která mohou zvýšit hypoglykemizující účinek DSU uvádí Tabulka 12.

Tabulka 12 Léčiva zvyšující účinnost DSU s možností vyvolání hypoglykémie; upraveno podle²⁰

Léčiva zvyšující účinnost DSU	Předpokládaný mechanismus interakce
kyselina acetylsalicylová, NSAID	vytěsnění z vazby na albumin
fenofibrát	vytěsnění z vazby na albumin
co-trimoxazol	vytěsnění z vazby na albumin/zpomalení biotransformace
azolová antimykotika (flukonazol, mikonazol, vorikonazol)	zpomalení biotransformace
SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin)	zpomalení biotransformace
deriváty pyrazolonů	zpomalení biotransformace
alopurinol	snížení vylučování
neselektivní β-blokátory	snížení schopnosti organismu reagovat na hypoglykémii
inhibitory ACE (enalapril, kaptopril)	zvýšení inzulinové senzitivity

Interakcím plynoucím z vytěsnění léčiva z vazby na plazmatické bílkoviny již není v současnosti z farmakoepidemiologického hlediska přikládán takový význam jako dříve. Velké studie nepotvrdily ani významný vliv ACE-inhibitorů na zvýšení rizika hypoglykémie u pacientů užívajících

DSU či jiná antidiabetika. Při volbě kardioselektivních β -blokátorů (především bisoprolol, nebivolol) se není třeba obávat ani výrazného vlivu na přirozenou odpověď organismu na hypoglykémii a její symptomy. Obě skupiny antihypertenziv mají pro diabetiky 2. typu nenahraditelný význam ve snižování jejich kardiovaskulárního rizika. Dané LI se doporučuje řešit u pacientů s častými hypoglykemickými epizodami, které jsou pro ně nebezpečné^{20,71}.

V současnosti stále roste význam biologické léčby, která v mnoha případech ovlivňuje různými mechanismy metabolické parametry včetně hladiny glykémie. Biologická léčiva mohou s některými antidiabetiky nežádoucím způsobem interagovat také prostřednictvím systému CYP450 nebo různých transportérů (např. Organic Cation Transporter). Protože se však jedná o velmi specifickou a rozsáhlou problematiku přesahující rámec tohoto textu, uvádíme zde pouze pro příklad LI antidiabetik a některých tyrozin kinázových inhibitorů (např. sunitinib, imatinib), které mohou především u starších pacientů nebo osob s ledvinnou nedostatečností zvyšovat riziko vzniku hypoglykémie⁷².

Další významné LI antidiabetik uvádí Tabulka 13.

Tabulka 13 Další významné LI antidiabetik; upraveno podle^{20,73}

Antidiabetikum	Interagující léčivo	Předpokládaný mechanismus LI	Důsledek LI	Management LI
glibenklamid	cyklosporin	zpomalení biotransformace cyklosporinu inhibicí CYP3A4	zvýšení toxicity cyklosporinu	monitorování plazmatických koncentrací cyklosporinu, snížení dávek cyklosporinu
repaglinid	klopidogrel	zpomalení biotransformace repaglinidu inhibicí CYP2C8	zvýšené riziko hypoglykémie	monitorování glykémie, snížení dávek repaglinidu
metformin	jodové RTG-kontrastní látky	neznámý	zvýšení rizika laktátové acidózy a renálního selhání	vysazení metforminu 48 hod. před vyšetřením, nasazení až po obnovení renálních funkcí
pioglitazon	klopidogrel	zpomalení biotransformace pioglitazonu inhibicí CYP2C8	zvýšené riziko hypoglykémie a retence tekutin	monitorování glykémie a retence tekutin; snížení dávek pioglitazonu
akarbóza	digoxin	neznámý	snížení biologické dostupnosti digoxinu	monitorování plazmatických koncentrací digoxinu, zvýšení dávek digoxinu
exenatid	warfarin	neznámý	změny INR	monitorování INR, úprava dávek warfarinu
analoga GLP-1	perorálně podávaná léčiva	zpomalení vyprazdňování žaludku	ovlivnění rozsahu a rychlosti absorpce perorálně podávaných léčiv	současně užívaná léčiva podávat alespoň 1 hodinu před aplikací analogu GLP-1

canagliflozin	digoxin	zvýšení plazmatických hladin digoxinu inhibicí P-glykoproteinu	zvýšení toxicity digoxinu	monitorování plazmatických hladin digoxinu, snížení dávky digoxinu
---------------	---------	--	---------------------------	--

12. Prevence a řešení akutních komplikací diabetu

Hypoglykémie

Za hypoglykémii se obvykle považuje hodnota **glykémie pod 3,0 mmol/l**, přičemž za rizikové je třeba považovat již hodnoty glykémie **pod 3,9 mmol/l**. Těžká hypoglykémie, vyžadující pomoc jiné osoby, bývá u pacientů s DM2 vzácná. Nicméně riziko jejího vzniku se zvyšuje u starších osob, pacientů s delším trváním choroby, přísnější kontrolou glykémie a při často nebo v těsném sledu za sebou se vyskytujících hypoglykemiích. V posledním případě totiž dochází k významnému narušení kontraregulačních mechanismů, jejichž reakci lze obnovit pouze přísnou prevencí dalších hypoglykemií, především dosahováním vyšších cílových hodnot glykémie, a to minimálně ve třech následujících dnech po hypoglykémii. Práh pro vznik hypoglykémie je velmi individuální. Špatně kompenzovaní diabetici ji pociťují již při poklesu glykémie na 5–10 mmol/l. V těchto případech však není nutné přijímat potravu navíc. Často dochází k hypoglykémii v noci, zvláště při vynechání 2. večeře u osob aplikujících inzulin. Noční hypoglykémie bývá následována ranní hyperglykemií (tzv. Somogyiho fenomén)^{8,18,74}.

Každý diabetik by si měl být rizika hypoglykémie vědom a už při výdeji antidiabetik v lékárně být vždy poučen, jak hypoglykémii pozná (příznaky hypoglykémie uvádí Tabulka 13) a může řešit. Autonomní příznaky hypoglykémie se objevují již při hodnotách glykémie kolem 3,6 mmol/l, neuroglykopenické při poklesu glykémie pod 2,8 mmol/l. Diabetik by si měl všechny prodělané hypoglykémie zaznamenávat, a to včetně okolností, za kterých k nim došlo. Záznamy je doporučeno konzultovat s lékařem⁸.

Tabulka 14 Příznaky hypoglykémie⁸

Stimulace autonomního nervstva	Neuroglykopenie
pocení, palpitace, tachykardie, třes, úzkost, bledost	celková slabost, únava, bolest hlavy, zmatenost, změny chování a nálady, poruchy kognitivních funkcí, poruchy vidění, hypotermie, křeče, kóma

Rizikovými antidiabetiky z hlediska vyvolání hypoglykémie jsou inzulin a inzulinová sekretagoga (DSU, glinidy). Při jejich podávání může dojít k hypoglykémii především při užití nadměrné dávky léčiva, jeho sníženém odbourávání (např. při snížené funkci ledvin), zvýšené fyzické aktivitě, sníženém příjmu potravy a konzumaci alkoholu. Při léčbě DSU dochází častěji k protrahovaným hypoglykemiím vyžadujícím téměř vždy hospitalizaci⁸. Významné lékové interakce (LI) vedoucí k hypoglykémii a jejich řešení jsou uvedeny výše v kapitole Vybrané lékové interakce antidiabetik (tabulka 12 a 13).

Lehké formy hypoglykémie zvládne pacient sám konzumací 10–20 g jednoduchých sacharidů ideálně v tekuté formě (např. krabíčka 100 % džusu, plechovka sladké limonády, glukózové bonbony) a následným požitím komplexních sacharidů pro doplnění zásob jaterního glykogenu (krajíc chleba, rohlík).

Diabetika je třeba upozornit, že v daném případě jsou dia nebo light nápoje nevhodné a že jednoduché sacharidy by měl mít neustále při sobě. U osob užívajících akarbózu je nutné podat přímo glukózu. Počínající lehkou hypoglykémii je výhodné upravit pouze potravinami s pomaleji působícími sacharidy (ovoce, sušenky, rohlík, krajíc chleba). Pokud se hypoglykémie

objeví před jídlem, stačí sníst plánované jídlo o něco dříve. Důležité je vyhnout se také velkému výkyvu glykémie směrem nahoru při přehnaném „zajídání“ hypoglykémie^{8,25,26}.

V případě problémů s polykáním nebo při bezvědomí pacienta by měli zacvičení blízcí pomoci diabetikovi injekcí **glukagonu** (nutnost přípravy injekce bezprostředně před aplikací), případně sladkým gelem, který se namaže na sliznici úst nebo zasunutím cukru mezi zuby a tvář. Glukagon může být aplikován i přes oblečení do obvyklých míst podání inzulínu. U dospělých a dětí nad 25 kg (či nad 6–8 let) se aplikuje vždy celý obsah injekce naráz, subkutánně či intramuskulárně. Důležité je edukovat o způsobu aplikace také členy rodiny. Postižená osoba by měla přijít k vědomí do 10 minut a poté sníst potravu s obsahem sacharidů v množství odpovídajícím 2 výměnným jednotkám. Pokud není k dispozici glukagon nebo jeho injekce nepomůže, je nutné zavolat rychlou záchrannou pomoc. Po prodělaná hypoglykémii a podání glukagonu se může objevit zvracení (i 2–3 hodiny po podání), které však může být i následkem otoku mozku²⁶.

Prevenčí hypoglykémie je dodržování, případně úprava léčebných doporučení a monitorování glykémie (zintenzivněné v rizikových situacích). Důležitá je opakovaná edukace pacienta.

Hyperglykémie

U pacientů s DM2 může při nedostatečné kontrole diabetu dojít k rozvoji hyperglykemického hyperosmolárního neketotického stavu charakterizovaného výraznou hyperglykemií (někdy i vyšší než 50 mmol/l), vysokou osmolalitou plazmy a většinou nepřítomností ketolátů v moči. Příčinou bývají chyby v aplikaci antidiabetik, nepřiměřená terapie diuretiky nebo léčivy zhoršujícími kontrolu glykémie, nově manifestovaný či dlouho nekontrolovaný diabetes (zvláště v období stresu nebo jiných akutních onemocnění), hrubší chyby v dietě nebo náhlé změny pravidelného režimu. Pacient je výrazně dehydratovaný (nižší turgor kůže, suché sliznice), zesláblý, hypotenzní, s alterací vědomí různého stupně. Projevy těžké hyperglykémie jsou velká žízeň, sucho v ústech, zastřené vidění a časté močení. Dlouhodobá těžká hyperglykémie může vést u diabetiků 2. typu k projevům nechutenství, nevolnosti až zvracení či bolestem břicha. Stav může vyústit až v bezvědomí a křeče^{8,25,75}.

Hyperglykemický hyperosmolární stav vyžaduje vždy hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, kde dochází k postupné rehydrataci, snižování hyperglykémie a úpravě iontového rozvratu.

Na rozdíl od hypoglykémie se hyperglykemický hyperosmolární stav rozvíjí řádově až týdny a chybí pocení, převažuje celková dehydratace. Pokud si nejsme jisti, v jakém směru je glykémie vychýlená, není chybou podat nemocnému s hyperglykemií cukr, naopak aplikace inzulínu při hypoglykémii by byla fatální⁸.

Prevenčí hyperglykémie je dodržování, případně úprava léčebných doporučení a monitorování glykémie (zintenzivněné v rizikových obdobích).

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je metabolická acidóza se zvýšenou hladinou laktátu v plazmě. Jedná se o život ohrožující stav, který u diabetiků 2. typu může vzniknout vinou abnormálního metabolismu laktátu, ale vzácně i při přítomnosti rizikových faktorů a léčbě metforminem. Rizikovými faktory jsou věk nad 80 let, stavy se srdečním selháním a hypoxií, renální insuficiencí, závažným poškozením jater, těžkým plicním a generalizovaným maligním onemocněním, chronický abúzus alkoholu a jakékoliv akutní onemocnění. Laktátová acidóza se zpočátku projevuje nespecifickými příznaky, jako jsou nevolnost, nechutenství, zvracení, hyperventilace a oběhová nestabilita. Postupně dochází k těžkému metabolickému rozvratu. Stav musí být řešen na jednotce intenzivní péče s využitím hemopurifikačních metod^{8,75}.

Prevenčí laktátové acidózy je respektování kontraindikací metforminu a upozornění pacientů na příznaky vzácně se vyskytujícího nežádoucího účinku dané medikace, případně na možnost

vysazení metforminu a konzultaci lékaře v rizikových situacích (např. při zhoršení dušnosti při srdečním selhání, 48 hodin před plánovaným chirurgickým výkonem a podáním jódové kontrastní látky, těžké dehydrataci při silném průjmu či zvracení, závažné infekci). Opatrnosti je třeba i u pacientů s AIDS léčených antivirotiky^{34,35}.

Problémy v místě vpichu inzulínu

Infekce

Infekčním komplikacím v místě vpichu při aplikaci inzulínu nebo selfmonitoringu je nutno předcházet dodržováním základních hygienických zásad. Před vpichem jehly je možné místo ošetřit běžně dostupným dezinfekčním prostředkem, není to však podmínkou²⁵. S výhodou lze užít bezbarvý dezinfekční prostředek, který nezkreslí případné zarudnutí místa vpichu (známka infekce či hypersenzitivní reakce).

Lipodystrofie a lipohypertrofie

Lipodystrofie je při používání rekombinantních humánních inzulínů vzácný jev. Vyznačuje se atrofií podkožního tuku v místě aplikace inzulínu s odstupem několika měsíců až dvou let od zahájení léčby. **Lipohypertrofie** je jev opačný, který je způsoben pravděpodobně anaboličtím efektem inzulínu aplikovaného do stejných míst. Prevencí dystrofických změn je pravidelné střídání míst, do nichž je inzulín aplikován, i když někteří pacienti ho častěji vpichují právě do postižených oblastí, protože je v nich injekce méně bolestivá, což není správné. Takto změněné místo vpichu navíc nezaručí optimální vstřebání aplikovaného inzulínu⁸.

Zásady aplikace inzulínu

Náplně do dávkovačů nebo lahvičky s inzulínem je vhodné uchovávat při teplotě +2 až +8 °C, i když vydrží 4–6 týdnů (dle typu inzulínu) i mimo lednici. **Zásobník po vložení do inzulínového pera je uchováván mimo lednici po dobu nutnou pro jeho spotřebování.** I při cestování vydrží inzulín vyšší teplotu 1–2 dny (ne však teplotu přes 40°C) a nesmí však být vystaven přímému slunečnímu záření^{25,26}. Pro tyto případy je doporučeno používat chladičí pouzdro na inzulín. Inzulín, který zmrzne, nesmí být dále používán.

Účinnost inzulínu se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU). Jedna jednotka inzulínu představuje na celém světě totožnou účinnost. V jednotlivých zemích se však může lišit koncentrace inzulínu (kolik jednotek inzulínu je v 1 ml roztoku) v lahvičkách či zásobnících do inzulínových per. V České republice se používají koncentrace 100 IU, 200 IU a 300 IU inzulínu v 1 ml roztoku. Vyšší koncentrace inzulínu umožňují podání menšího objemu roztoku, počet jednotek, které pacient nastavuje na inzulínovém peru, však zůstává stejný (s přihlédnutím k případné korekci dávek po přechodu na jiný typ inzulínu). Inzulín lze aplikovat pomocí inzulínové stříkačky, inzulínového pera nebo inzulínové pumpy²⁶.

Inzulín je aplikován obvykle subkutánně zanořením celé jehly do kožní řasy pod úhlem 45–90°. Vhodnými místy jsou podkoží břicha, paží, stehen a hýždí (seřazeno sestupně podle rychlosti absorpce). Na odlišnou rychlost absorpce v závislosti na místě aplikace a tělesné aktivitě by měl být diabetik upozorněn. Rychle působící inzulíny by měly být přednostně aplikovány do míst s rychlou absorpcí a naopak. **Při aplikaci více dávek za den by měl píchat inzulín ve stejnou dobu vždy do stejné oblasti.** V rámci jedné oblasti těla je třeba místa vpichu střídát, aby nedocházelo ke změnám v podkoží a následně i vstřebávání inzulínu. Vhodné je vytvořit si pomyslnou síť a injekci posunovat vždy asi o 3 cm shora dolů. Inzulín nesmí být nikdy aplikován do zaníceného, bolestivého, zatvrdlého či jinak změněného místa^{25,26}.

Popis techniky aplikace inzulínu injekční stříkačkou popisuje DP správné užívání a aplikace léků (76)⁶¹. Inzulínová pera a pumpy od různých výrobců se liší ovládním, specifika aplikace je vždy nezbytné hledat ve firemní literatuře.

Pokud je třeba obsah zásobníku či lahvičky promísit, je možné je převalovat v dlaních, nikdy netřepat. Když diabetik aplikuje injekce kombinované ze dvou druhů inzulínů, nejprve natahuje do stříkačky inzulín čirý (krátkodobý)^{25,26}.

13. Péče o nohy

Co se týká dolních končetin, jsou diabetici ohroženi především syndromem diabetické nohy, bérčovými vředy a plísňovými onemocněními kůže a nehtů. Syndrom diabetické nohy vzniká především na podkladě diabetické neuropatie, ischemické choroby dolních končetin a infekce. Jedná se o postižení tkáně nohy distálně od kotníku (včetně kotníku)⁸.

Farmaceut může pacienta poučit, jak správně o nohy pečovat a v jakých případech je třeba vyhledat lékaře. Pokud diabetik přichází s poraněním či plísňovým onemocněním nejdříve do lékárny, měl by být farmaceut schopen odhadnout závažnost problému a rozhodnout, zda je ještě možné doporučit mu samoléčení (blíže viz např.⁷⁷).

Diabetik by měl nohám věnovat dostatečnou **denní péči** zahrnující důkladnou hygienu, regeneraci, nošení správné obuvi a ponožek, denní kontrolu a předcházení možným poraněním, v případě deformit prstů jejich prokládání měkkou gázou. Samozřejmostí je denní mytí nohou ve vlažné vodě a s nedráždivým mýdlem, po koupeli důkladné, avšak opatrné osušení (včetně prostor mezi prsty) a ošetření vhodným krémem (antimykotickými přípravky při plísňovém onemocnění). Do oblasti mezi prsty se u diabetiků aplikace mastí či krémů nedoporučuje pro nežádoucí udržování vlhkosti. Pravidelné cvičení nohou, včetně každodenní procházky, může zlepšit i celkovou kondici.

Teplotu vody by měl pacient zkoušet vždy loktem či teploměrem, aby nedošlo k opaření při narušeném cití. Rizikové je také ohřívání nohou či rukou na topných tělesech. Diabetik by měl nosit bavlněné ponožky, které neškrtí, ale zároveň z nohy nesjíždí a vhodnou obuv, kterou by měl podle účelu během dne střídat. Tabulka 15 uvádí požadavky na obuv vhodnou pro diabetiky. Diabetik by nikdy neměl chodit bos a i v létě by měl nosit boty s plnou špičkou, aby si neporanil prsty. Nohy by měl chránit před prochlazením i popálením, než si nazuje boty, měl by zkontrolovat, že v nich není např. kámen²⁵.

Tabulka 15 Požadavky na obuv vhodnou pro diabetiky²⁵

tvrdá podrážka snižující tlak na příčnou klenbu nohy
žádný podpatek, pouze zvýšená podešev
pružná, plochá a dostatečně vysoká vložka (lépe vyjímatelná)
šněrování nebo suchý zip pro lepší upevnění nohy
dostatek prostoru pro prsty (široká špička boty)
prodyšný materiál (nejlépe přírodní kůže)
přiměřená velikost

Pravidelnou součástí péče o nohy diabetika by měla být pedikúra. Nehty je nejlepší stříhat rovně kleštičkami, aby nedošlo k poranění např. ostrými nůžkami. Zrohovatělá kůže by měla být odstraňována postupně např. pemzou. Nejlépe je svěřit pedikúru odborníkům v podiatrické ambulanci nebo pedikérkám zaškoleným v péči o nohy diabetiků²⁵.

Velice důležité je denní prohlížení nohou a vyhledávání oděrek, otlaků, puchýřů a infekčních ložisek. U pacientů s poruchou zraku či hybnosti by toto měli provádět rodinní příslušníci. Každou, i malou ranku je nutné ošetřit dezinfekčním prostředkem a sledovat její další vývoj. Pokud se rána hojí pomalu, nebo se přidávají známky zánětu, je nutné navštívit i s drobným poraněním lékaře^{8,25}.

14. Kontrola chronických komplikací DM2

Co se týká ostatních chronických komplikací DM, měl by farmaceut pacienta především motivovat v dodržování léčebných doporučení, se zdůrazněním jejich významu pro prevenci rozvoje a další progresu komplikací diabetu, a v docházení na pravidelné kontroly. Jejich doporučená frekvence závisí na celkovém zdravotním stavu a potřebách konkrétního pacienta. Většinou je však indikováno vyšetření dolních končetin, očí a albuminurie (u diabetiků mladších 70 let) minimálně 1x ročně. HbA_{1c} by měl být stanovován 1x za 3 měsíce u pacientů léčených inzulinem a 1x za 6 měsíců u všech diabetiků. Tím je dána i frekvence kontrol. Při každé kontrole by měl lékař zhodnotit pacientův krevní tlak a hmotnost. 1x ročně je indikováno komplexní vyšetření včetně stanovení běžně sledovaných laboratorních hodnot⁹.

15. Závěr

Pacientům s DM2 je třeba i v lékárně poskytovat kontinuální a komplexní péči. Často ještě před stanovením diagnózy diabetu a zahájením adekvátní terapie lékařem, jsou u nich přítomny mnohé neléčené komplikace choroby a další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. To následně ještě zvyšuje nároky na jejich kvalitní léčbu, která má nejen bránit dalším negativním dopadům DM2 na organismus, ale i zlepšovat kvalitu života pacientů a snižovat následné náklady na léčbu komplikací plynoucích z nedostatečné nebo nesprávně vedené terapie (ať už v začátcích nebo v dalším průběhu choroby). Farmaceut může nejen přispět k záchytu ještě nediagnostikovaných osob, ale uplatňuje se i ve všech fázích vlastní léčby DM2. Jednoznačně přínosná je pro pacienta úzká spolupráce farmaceuta s lékařem.

Použité zkratky

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ADA	Americká diabetologická asociace
ALA	kyselina α -lipoová
BB	β -blokátory
BMI	body mass index
CRP	C-reaktivní protein
CYP 450	cytochrom P450
ČDS	Česká diabetologická společnost
DM2	diabetes mellitus 2. typu
DP	doporučený postup
DPP-4	dipeptidyl peptidáza 4
DSU	deriváty sulfonyurey
EASD	Evropská asociace pro studium diabetu
GGT	γ -glutamyltransferáza
GLP-1	glukagon like peptid 1
IFCC	Mezinárodní federace pro klinickou chemii
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	international normalized ratio
KI	kontraindikace
KVO	kardiovaskulární onemocnění
KVS	kardiovaskulární
LF	léková forma
LI	léková interakce
MK	mastné kyseliny

MR	modified release
MS	metabolický syndrom
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NYHA	New York Heart Association
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Doporučená literatura a informační zdroje

Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. Typu [online]. Česká diabetologická společnost 2017. URL: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf

Doporučený léčebný a diagnostický postup pro všeobecné praktické lékaře, diabetes mellitus [online]. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2018. URL: <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2017/DP-DM-2018.pdf>

Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem [online]. Česká diabetologická společnost 2012. URL: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_dietni_lecba.pdf

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. Diab Care. 2017; 40(Suppl1): S1–S135.

Škrha J et al. Diabetologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. 417 s.

Šmahelová A, Lášticová M. Diabetologie pro farmaceuty. Mladá fronta, 2011. 172 s.

Svačina Š. Prevence v obezitologii a diabetologii in Preventivní medicína. Praha: Maxdorf, 2008. 551 s.

Svačina Š. Dietní prevence diabetu in Klinická dietologie. Praha: Grada, 2008. 381 s.

Svačina Š, Bretšnajdrová A, Šmahelová A. Dietní léčba diabetu 2. typu in Klinická dietologie. Praha: Grada, 2008. 381 s.

Jirkovská A. et al. Jak (si) léčit a kontrolovat diabetes?: Svaz diabetiků ČR, 2004. 242 s.

Jirkovská A. et al. Kaleidoskop edukace léčby inzulinem se zaměřením na analoga inzulinu. Medical Tribune CZ, 2013. 176 s.

www.diab.cz (oficiální stránky České diabetologické společnosti)

www.dm2t.cz (web pro odborníky)

Použitá literatura

1. **The UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS).** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 817–853.
2. **The UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS).** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–865.
3. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103–117.
4. **Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S et al.** Effect of intensive control of glucose on cardio-

- vascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
5. **Duckworth W, Abraira C, Moritz C.** Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–39.
 6. **Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RQ et al.** Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of American College of Cardiology. *Diabetes Care* 2009; 32: 187–192.
 7. **Šmahelová A.** Význam kombinovaných perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu. *Interní Med* 2009; 11(4): 155–158.
 8. **Škrha J et al.** *Diabetologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. 417 s.
 9. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. Typu [online]. Česká diabetologická společnost 2017. [citováno 1.12.2017].
http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf.
 10. **Dobručká K, Hojný M.** Doporučený postup. Selfmonitoring glykémie v lékárně [online]. Česká lékárnická komora 2011. [citováno 6.10.2011]. URL:
<http://www.lekarnici.cz/getattachment/Vzdelavani/Doporucene-postupy/Doporucene-postupy-pro-konzultacni-cinnost-v-lekar/Doporuceny-postup-selfmonitoring-glykemie-2014-06-06.pdf.aspx>.
 11. **Mikušová K.** Poradenství snižování nadváhy a léčba obezity in Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách. Olomouc: SOLEN, 2010. 168 s.
 12. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem [online]. Česká diabetologická společnost 2012. [citováno 1.12.2017]. URL:
http://www.diab.cz/dokumenty/standard_prediabetes.pdf.
 13. **Svačina Š.** Prevence v obezitologii a diabetologii in Preventivní medicína. Praha: Maxdorf, 2008. 551 s.
 14. **Svačina Š.** Dietní prevence diabetu in Klinická dietologie. Praha: Grada, 2008. 384.
 15. Odhad rizika rozvoje diabetu 2. typu (podle dotazníku FINDRISC) [online]. Institut klinické a experimentální medicíny. [citováno 18.9.2018]. URL: <https://www.ikem.cz/cs/odhad-rizika-rozvoje-diabetu-2-typu-podle-dotazniku-findrisc/a-2180/>.
 16. **Mikušová K, Kavalířová L, Tlučořová D.** OTC orlistat – role lékárny v péči o kontrolu tělesné hmotnosti in Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárně. Olomouc: Solen, 2010. 168 s.
 17. **Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al.** Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diab Care* 2007; 30(3): 753–759.
 18. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes-2017. *Diab Care* 2017; 40(Suppl1): S1–S135.
 19. **McCulloch DK, Robertson RP.** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [online]. UpToDate 2016. [citováno 2.2.2018]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus>.
 20. **Hendrychová T, Vlček J.** Lékové interakce u starších diabetiků. *Vnitř Lék* 2012; 58(4): 299–304.
 21. **Sattar N, Preiss D, Murray HM et al.** Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
 22. **Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al.** Risk of incident diabetes with intensive-dose com-

- pared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564.
23. **Sacks DB, Arnold M, Bakris GL et al.** Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diab Care* 2011; 34: e61–e99.
24. Doporučený postup Diabetes mellitus – Laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů [online]. Česká diabetologická společnost 2016. [citováno 1.12.2017]. http://www.diab.cz/dokumenty/standard_labor_2016.pdf.
25. **Jirkovská A et al.** Jak (si) léčit a kontrolovat diabetes? Praha: Svaz diabetiků ČR, 2004. 242 s.
26. **Lebl J, Průhová Š, Šumník Z et al.** Abeceda diabetu: Příručka pro děti a mladé dospělé, kteří chtějí o diabetu vědět víc. 3. přepracované vydání. Praha: Maxdorf, 2008. 184 s.
27. **Kvapil M (ed) et al.** Diabetologie 2011. Praha: Triton, 2011. 285 s.
28. **Tuhá K.** Doporučený postup poradenství u pacienta s diabetem in Doporučené postupy České lékařnické komory pro konzultační činnost v lékárnách. Olomouc: SOLEN, 2010, 168 s.
29. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem [online]. Česká diabetologická společnost 2012. [citováno 1.12.2017]. http://www.diab.cz/dokumenty/standard_dietni_lecba.pdf.
30. Glykemický index [online]. www.stob.cz. [citováno 31.8.2011]. URL:<http://www.stob.cz/vyziva-zakladni-ziviny/glykemicky-index>.
31. **Rušavý Z, Lacigová S.** Novinky v dietních doporučeních pro diabetiky. *Interní Med* 2007; 3: 110–113.
32. **Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al.** Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diab Care* 2006; 29(6): 1433–1438.
33. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered 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.
34. **Haluzík M.** Co je nového v diagnostice a léčbě diabetu. *Practicus* 2011; 2: 16–21.
35. **Flekač M.** Postavení metforminu v léčbě diabetu mellitu 2. typu. *Remedia* 2010; 20(2): 108–113.
36. **Souček M.** Co by měl kardiolog vědět o diabetu mellitu 2. typu a léčbě perorálními anti-diabetiky. *Remedia* 2011; 21(2): 180–184.
37. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL [online]. [citováno 1.12. 2017]. URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
38. **Kvapil M.** Sitagliptin. *Remedia* 2008; 18(Suppl1): S4–S10.
39. **Svačina Š.** Vildagliptin. *Remedia* 2008; 18(Suppl1): S65–S68.
40. **Perušičová J.** Exenatid. *Remedia* 2008; 18(Suppl1): S18–S23.
41. **Janíčková-Žďárská D.** Liraglutid. *Remedia* 2009; 19(2): 116–120.
42. **Perušičová J.** Analoga glukagon-like peptidu v klinické praxi 2010. *Interní Med* 2011; 13(Suppl.B): B11–B19.
43. **Piňhová P, Perušičová J, Pelikánová M et al.** Nehypoglykemizující účinky perorálních anti-diabetik. *Interní Med* 2007; 9(11): 507–513.

44. **Šmahelová A.** Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* 2008; 18(Suppl1): S56–S60.
45. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diab Care* 2009; 32(1): 193–203.
46. **Hendrychová, T, Vlček, J a Šmahelová, A.** Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu. *Remedia* 2011; 21(1): 26–32.
47. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005.
48. FDA Drug Safety Communication: FDA eliminates the Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for rosiglitazone-containing diabetes medicines [online]. U.S. Food and Drug Administration. [citováno 1.12.2017]. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm476466.htm>.
49. **Jang WS, Sungrae K.** Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A tale of three studies. *Diabetes Metab J* 2015; 39(5): 373–383.
50. **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
51. **Marso SP, Bain SC, Consoli A et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834–1844.
52. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
53. Glifloziny (inhibitory SGLT2) – nelze vyloučit zvýšené riziko amputací [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 1.12.2017]. URL: <http://www.sukl.cz/glifloziny-inhibitory-sgl2-nelze-vyloucit-zvysene-riziko>.
54. Glifloziny (inhibitory SGLT2) – potvrzeno riziko vzniku diabetické ketoacidózy [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 1.12.2017]. URL: <http://www.sukl.cz/glifloziny-inhibitory-sgl2-potvrzeno-riziko-vzniku?highlightWords=ketoacid%C3%B3za>.
55. **Pelikánová T.** Strategie podávání inzulínu u nemocných s diabetem 2. typu. *Remedia* 2010; 20(2): 101–107.
56. **Lášticová M.** Nový inzulín glargin 300 U/ml. *Remedia* 2015; 25(4): 311–314.
57. **Šmahelová A.** Splní inzulín degludek naše očekávání?. *Remedia* 2014; 24(2): 81–84.
58. **Monami M, Marchionni, N, Mannucci E.** Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2008, 81: 184–189.
59. **Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG et al.** Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 3–10.
60. Doporučené diagnostické a léčebné terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Arteriální hypertenze. Novelizace 2014 [online]. Společnost všeobecného lékařství. [citováno 1.12.2017]. URL: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf>.
61. **Rudkowska I.** Fish oils for cardiovascular disease: Impact on diabetes. *Maturitas* 2010; 67: 25–28.
62. **Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ et al.** Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23; e20–e30.

63. **Eslick GD, Howe PRC, Smith C.** Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2009; 136: 4–16.
64. **Vrablík M.** Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění. *Med Pro Praxi* 2007; 4(12): 494–496.
65. **Poh ZX, Goh KP.** A current update on the use of alpha lipoic acid un the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* 2009; 9(4): 392–398.
66. **Ziegle D, Nowak H, Kemplert P et al.** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–121.
67. **Ziegler D, Ameotv A, Barinov A et al.** Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial). *Diab Care* 2006; 29: 2365–2370.
68. **Martini LA, Catania AS, Ferreira SRG.** Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Clin Care* 2010; 68(6): 341–354.
69. **Daví G, Santilli F, Patrono C.** Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardio-vasc Therapeut* 2010; 28: 216–226.
70. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR [online]. Česká diabetologická společnost 2013. [citováno 1.12.2017]. URL: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_starsi_DM.pdf.
71. **Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR.** Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997; 278: 40–43.
72. **Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch J et al.** Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17(3): 197-202.
73. Databáze lékových interakcí [online]. DrugAgency a.s. [citováno 1.11.2017]. URL: <http://drugagency.cz/index2.php>
74. **Amiel SA, Dixon T, Mann R et al.** Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245–254.
75. **Piňhová P.** Akutní komplikace diabetes mellitus. *Interní Med* 2006; 12: 523–525.
76. **Vaníček J.** Doporučený postup správné užívání a aplikace léků in Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách. Olomouc: SOLEN, 2010, 168 s.
77. **Hendrychová T a Malý J.** Volně prodejná antimykotika. *Prakt lékáren* 2011; 7(3): 132–137.