

5 Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus 1. typu

Emil Martinka

5.1 Úvod

Všetci pacienti s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) patria do starostlivosti diabetológa. Pacienti vo veku do 18 rokov ± 365 dní patria do starostlivosti detského diabetológa a endokrinológa. Úlohou diabetológa, resp. detského diabetológa a endokrinológa, je skrining, prevencia, diagnostika a diferenciálna diagnostika, dispenzarizácia, vytvorenie stratégie liečebného plánu a pravidelné kontroly jeho napĺňania, vstupná a pokračujúca edukácia, pátranie po komplikáciách ochorenia, dynamike vývoja a ich prevencia a liečba, pátranie po pridružených ochoreniach (metabolických, autoimunitných, kardiovaskulárnych a endokrinných), poruchách výživy a spolupráca s inými špecialistami, s ktorými sa starostlivosť prelieňa.

Poznatky vychádzajúce z EBM (Evidence Based Medicine/ medicína založená na dôkazoch):

- pacienti s DM1T by mali byť liečení viacerými dennými podaniami inzulínu (MDI – Multiple Daily Injections), a to bazálnym a prandiálnym inzulínom, alebo inzulínovou pumpou – kontinuálnou podkožnou infúziou inzulínu (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
- s cieľom minimalizácie rizika hypoglykémie by mali byť u pacientov s DM1T preferované prandiálne analógy inzulínu
- odporúča sa intenzívna glykemická kontrola s cieľom čo najviac sa priblížiť k normálnym hladinám glykémie s ohľadom na riziko hypoglykémie a ďalšie okolnosti a charakteristiky pacienta

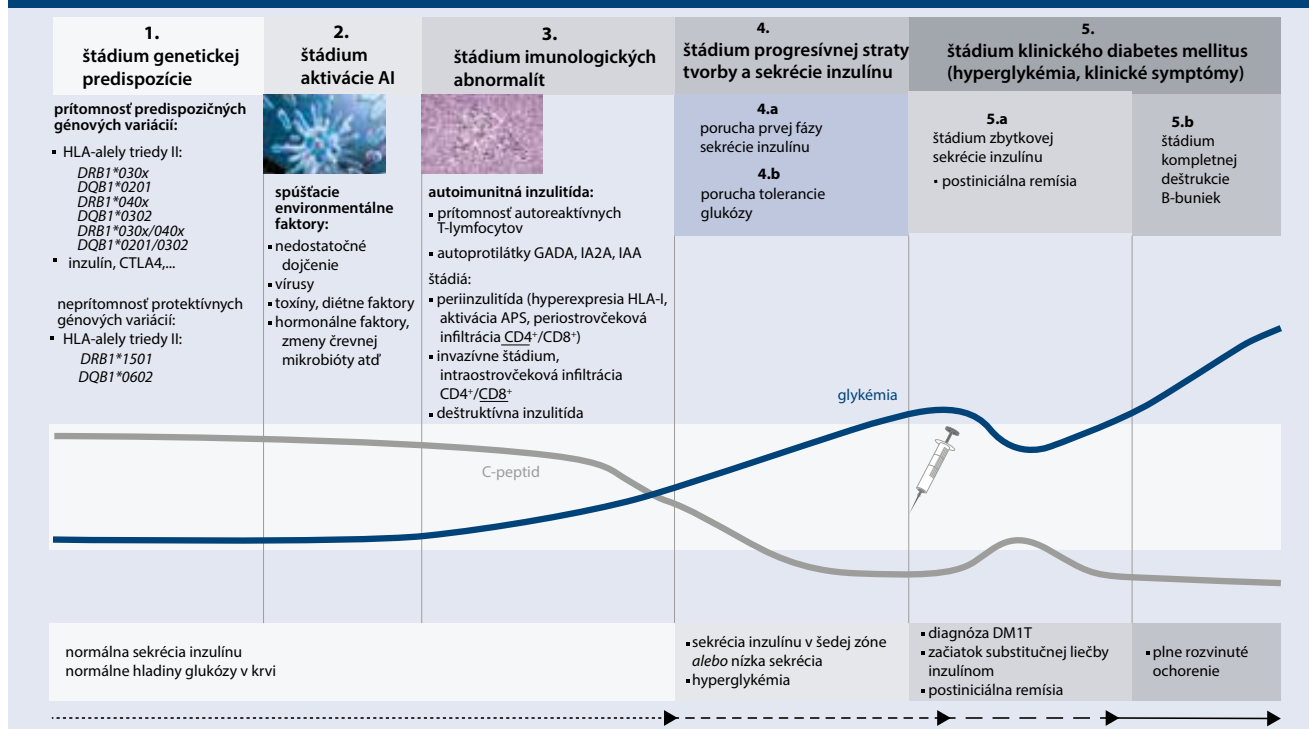
émie s ohľadom na riziko hypoglykémie a ďalšie okolnosti a charakteristiky pacienta

- bazálne analógy inzulínu, obzvlášť 2. generácie (degludek, glargín 300 U/ml) môžu prispievať k ďalšej redukcii rizika hypoglykémie
- odporúča sa edukácia zameraná na zladenie podávania prandiálneho inzulínu s príjmom sacharidov, fyzickou aktivitou, špecifikami životného štýlu a zamestnania
- vek > 65 rokov sa nepovažuje za limitáciu pre použitie liečby pomocou inzulínovej pumpy
- perorálne antidiabetiká ani agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) sa u pacientov s DM1T v súčasnosti neodporúčajú, nakoľko takáto indikácia nie je schválená FDA ani EMA a nie je uvedená ani v SPC. Výnimkou je farmakum dapagliflozín zo skupiny inhibítorov SGLT2-kotransportu, pri ktorom sa v SPC ako terapeutická indikácia uvádza aj DM1T, ako doplnková liečba k inzulínu u pacientov s BMI ≥ 27 kg/m², keď samotný inzulín napriek optimálnej inzulínovej terapii neposkytuje dostatočnú kontrolu glykémie. Táto liečba u pacientov s DM1T však nie je hrađená zo zdravotného poistenia.

5.2 Hlavné patofyziologické charakteristiky ochorenia

DM1T je druhou najčastejšou formou diabetu s podielom 5–10%. Hlavnou charakteristikou ochorenia je okrem

Schéma 5.1 | Prirodený vývoj autoimunitného diabetes mellitus 1. typu



AI – autoimunitná inzultída

hyperglykémia nízka, resp. chýbajúca vlastná sekrecia inzulínu, ktorá je najčastejšie dôsledkom autoimunitnej, bunkami sprostredkovej deštrukcie B-buniek pankreasu, ktoré inzulín produkujú. V patogenéze ochorenia sa významne uplatňuje genetická predispozícia s prítomnosťou predispozičných génových variácií a neprítomnosťou protektívnych génových variácií (schéma 5.1, s. 25) a viaceré spúšťacie environmentálne faktory (schéma 5.1, tab. 5.1), ktoré aktivujú proces autoimunitnej inzulitídy (AI). Tá sa prejavuje infiltráciou autoreaktívnych CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov a makrofágov v postihnutom tkanive ostrovčekov a prítomnosťou autoprotilátok proti antigénovým štruktúram B-buniek v sére. Dôsledkom deštruktívnej AI je progresívny úbytok hladín endogenného inzulínu, čo sa hodnotí podľa hladín C-peptidu. Samotný proces deštrukcie je sprostredkovaný bunkami (celulárna imunita) ako dôsledok imunitnej dysregulácie. Autoprotilátky sa na deštrukcii sice nezúčastňujú, sú však ľahko dostupným diagnostickým markerom.

Podľa intenzity AI rozoznávame klasickú formu DM1T s rýchlou deštrukciou B-buniek, ktorá je charakteristická pre priebeh ochorenia v detskom veku a tzv. latentnú, pomaly prebiehajúcu formu, charakteristickú pre pacientov so začiatkom ochorenia v dospelom veku. Ak deštrukcia B-buniek dosiahne určitú mieru (najčastejšie sa uvádza 60–80 %), dochádza k vzostupu glykémii a klinickej prezentácii ochorenia, keď začína aj liečba inzulínom. Hlavným diferenciativným diagnostickým znakom DM1T oproti DM2T a iným typom diabetu je nízka hladina C-peptidu a sérologický marker autoimunity – prítomnosť autoprotilátok proti antigénovým štruktúram B-buniek, ako sú najmä autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GADA), autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze (IA2A, resp. ICA 512), autoprotilátky proti inzulínu (IAA), proti cytoplazmatickým proteínom B-buniek ostrovčekov (ICA). Napriek tomu, diferen-

ciálna diagnostika môže byť pomerne náročná (kap. 2, s. 16n). Krátko po začatí substitučnej liečby inzulínom obvykle dochádza k tzv. postiniciálnej remisii, počas ktorej sa vlastná sekrecia inzulínu dočasne zlepši, čo sa spája aj s lepšou kontrolou glykémii. Individuálne môže táto fáza trvať niekoľko týždňov až mesiacov. Následne dochádza ku kompletnej deštrukcii B-buniek (schéma 5.1) a ochorenie prechádza do plne rozvinutej formy – chronického štádia s potrebou kompletnej substitúcie inzulínu a s rozvojom komplikácií.

5.3 Princípy a ciele liečby DM1T

Všeobecné princípy a postupy vyšetrenia, diagnostiky a liečby DM1T ukazuje tab. 5.6, s. 33.

5.3.1 Ciele liečby

Je známe a všeobecne akceptované, že intenzívna kontrola glykémii významne spomaľuje progresiu rozvoja chronických mikrovaskulárnych komplikácií diabetu. Všeobecným cieľom je čo najviac sa priblížiť k normálnym hodnotám glykémii od samého začiatku diagnózy ochorenia, avšak za predpokladu, že tomu nebránia iné vážne dôvody neúmerne zvyšujúce riziko a dôsledky hypoglykémie, či iných možných komplikácií liečby. Terapeutické ciele u každého pacienta je preto potrebné individualizovať. Kým tab. 5.2 zobrazuje všeobecné ciele liečby, tab. 5.3.1 zobrazuje individualizované ciele podľa konkrétnych situácií. Vo všeobecnosti, u mladších pa-

Tab. 5.2 | Cieľové hodnoty glykemickéj kontroly

parameter	intenzívna (cieľová) liečba
HbA _{1c} (%)	< 7
FPG (mmol/l)	4,0–7,0
PPG (mmol/l)	4–10

FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose PPG – postprandiálna glykémia/Postprandial Plasma Glucose

Tab. 5.1 | Spúšťače autoimunitnej inzulitídy

spúšťač	prejav
nedojčenie, krátko trvajúce dojčenie	vyšší výskyt medzi deťmi, ktoré neboli dojčené, prípadne len krátko
diétne faktory	kravské mlieko, mliečne proteíny, kazeín, laktoglobulín, bovinný sérový albumín, molekulárne mimikry, bovinné kazeíny κ , α 1, α 2 a β , inhibícia a proliferácia črevných lymfocytov – negatívne ovplyvnenie orálnej tolerancie skoré podávanie cereálií
vírusové infekcie, „molekulové mimikry“	parotitis, hepatitis, infekčná mononukleóza, rubeola, enterovírusy – Coxackie vírus B, rotavírusy, retrovírusy molekulové mimikry Coxackie B vírus P2-C – dekarboxyláza kys. glutámovej molekulové mimikry rotavírus (CMV, hepatitis C, osýpky) – tyrozínová fosfatáza retrovírusy typu K – expresia superantigénov rubeola – alterácia imunitného systému, priame poškodenie
chemotoxíny	nitrozamíny (dusičnany – údeniny), polychlorované bifenylly
funkčný stav B-buniek	hyperglykémia, nadmerná funkčná stimulácia – zvýšená expresia antigénových štruktúr (inzulínová rezistencia)
hormonálne vplyvy	puberta, gravidita, nízka hladina vitamínu D
prítomnosť iných autoimunitných ochorení	štítna žľaza, celiakia, vitiligo
črevná mikrobióta	znižené: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia coccooides</i> / <i>Eubacterium rectale</i> skupina a <i>Prevotella</i> zvýšené: <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Veillonella</i>
očkovanie	nebolo potvrdené zvýšené riziko niektoré vakcíny (rotavírus, BCG) – nižšie riziko

cientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia (< 5–10 rokov) sa volia prísnejšie kritéria (HbA_{1c} < 7 %, resp. < 6,5 %). Naopak, u starších polymorbídnych pacientov s dlhším trvaním ochorenia (> 15–20 rokov), alebo so syndrómom krehkosti, sú kritéria voľnejšie (HbA_{1c} 7,5–8 %). Intenzifikáciu liečby limituje a kritéria zvoľňuje najmä pokročilý vek, neschopnosť či nevôľa pacienta aktívne spolupracovať, alkoholizmus, riziko častých a závažných hypoglykémii, výrazné a nepravidelné oscilácie glykémie, predošlé prípady diabetickej ketoacidózy, závažné sprievodné renálne, hepatálne, kardiovaskulárne, endokrinné či gastrointestinálne komorbidity limitujúce očakávanú dĺžku prežitia pacienta, poruchy kognitívnych funkcií, encefalopatia, demencia, limitácia zručnosti a pod. Za určitých okolností môžu byť pre dosiahnutie optimálnej kompenzácie limitujúcimi faktormi aj ekonomické limity a možnosti pacienta, ktoré môžu súvisieť napríklad s úhradou senzorov, doplatkov niektorých prípravkov inzulínu a pod.

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade hodnôt HbA_{1c} a bodového selfmonitoringu glykémii „z prsta“ (SMBG – Self-Monitoring of Blood Glucose), ktoré sa doposiaľ využívali najčastejšie, máme k dispozícii len par-

ciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémii počas celého dňa, ani skutočný výskyt hypoglykémii, obzvlášť asymptomatických hypoglykémii, ani ich závažnosť a trvanie. Hodnotenie tak môže byť do veľkej miery zavádzajúce. Rovnakú hodnotu HbA_{1c} môže mať pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzdalujú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémii, opakovanými hyperglykémiami a symptomatickými hypoglykémiami. Hodnota HbA_{1c} tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami či komplikáciami diabetu. Podstatne presnejší obraz o priebehu koncentrácií glukózy v organizme počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej subkutánnej tekutine (IST), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus Report, prijatý v roku 2019 panelom odborníkov ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes), ktorý hodnotí niekoľko parametrov. Patria sem najmä podiely času dňa, ktorý pacient strávil v príslušných kon-

Tab. 5.3.1 | Odporúčania SDiA/SDS pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly

parameter	hodnota	poznámka
HbA _{1c} (%)	< 6,5	novozistený, resp. krátko trvajúci (< 4-6 rokov) DM, mladší pacient bez KVO bez významnejších komorbidít, ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7	bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5	stredne dlhé (8–12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátko očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG (mmol/l)	4–8	podľa kritéria HbA _{1c}
PPG (mmol/l)	4–10 (12)	podľa kritéria HbA _{1c}

DM – diabetes mellitus FPG – glykémia nalačno//Fasting Plasma Glucose KVO – kardiovaskulárne ochorenie PPG – postprandiálna glykémia/Postprandial Plasma Glucose SNH – syndróm nevedomovania si hypoglykémie

Tab 5.3.2 | Ciele pre hodnotenie koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine podľa TIR International Consensus Report

TYP DIABETU	TIR (time in range) časť dňa strávená v cieľovom rozsahu		TBR (time below range) časť dňa strávená pod cieľovým rozsahom		TAR (time above range) časť dňa strávená nad cieľovým rozsahom	
	cieľový rozsah	cieľový podiel záznamov za deň (% , resp. strávený čas)	pod cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (% , resp. strávený čas)	nad cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (% , resp. strávený čas)
DM1T	3,9–10,0 mmol/l	> 70 % > 16 hod 48 min	< 3,9 mmol/l	< 4 % < 1 hod	> 10,0 mmol/l	< 25 % < 6 hod
DM2T			< 3,0 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 13,9 mmol/l	< 5 % < 1 hod 12 min
starší vysoko rizikovní pacienti DM1T, DM2T	3,9–10,0 mmol/l	> 50 % > 15 hod	< 3,9 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 50 % (12 hod) < 10 % < 2 hod 24 min

senzom stanovených rozmedziach koncentrácie glukózy v IST, miera variability koncentrácie glukózy v IST, priemerná hladina koncentrácie glukózy v IST, odhadovaný HbA_{1c} (eHbA_{1c}), resp. tzv. Glucose Management Indicator (GMI) a ďalšie. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň), sa považuje rozmedzie koncentrácie glukózy v IST 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hod 48 min, pričom čas strávený v tomto rozmedzí sa označuje ako Time in Range (TIR), teda čas strávený v (požadovanom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je tzv. Time Above Range (TAR) – čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod 12 min) času dňa. Podobne sú určené kritériá pre nízke hodnoty < 3,9 mmol/l, tzv. Time Below Range (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,0 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient nemal stráviť viac ako 4 % času dňa (< 1 hod), resp. < 1 % (< 15 minút). U tehotných žien sú hodnoty ešte prísnejšie. U starších vysokorizikových pacientov sú voľnejšie časy strávené v TAR, naopak prísnej-

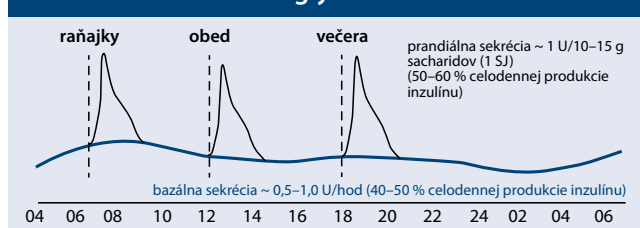
šie sú časy strávené v TBR, čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,9 mmol/l by mal byť < 1 % dňa (tab. 5.3.2, s. 27)!

Niektorí autori upozorňujú na zaostávanie koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine za glykémiou (koncentrácii glukózy v krvi), a to v trvaní 5–10 min. Podľa mnohých však koncentrácia glukózy v intersticiálnej tekutine lepšie odráža koncentráciu glukózy na úrovni orgánov.

5.3.2 Princípy substitučnej liečby inzulínom

Kedže kľúčovým defektom pri DM1T je chýbanie inzulínu, jeho substitúcia exogénnym inzulínom je dôležitá quoad vitam. Princípom substitučnej liečby inzulínom je čo najviac napodobniť fyziologický charakter sekrécie inzulínu (schéma 5.2), ktorý je možné pomyseľne rozdeliť na bazálnu a prandiálnu sekréciu súvisiacu s príjmom potravy. Základné charakteristiky fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu sú zobrazené na schéme 5.2. Podobne, podľa priebehu účinku delíme aj jednotlivé prípravky inzulínu na bazálne a prandiálne. Bazálne inzulíny sa používajú na pokrytie bazálnej potreby inzulínu (počas noci a pred jedlami), zatiaľ čo prandiálne inzulíny pokrývajú potrebu inzulínu súvisiacu s príjmom potravy. Bifázické inzulíny sa u DM1T prakticky nepoužívajú. Pozostávajú z bazálneho aj prandiálneho inzulínu zmiešaného v konkrétnom pomere. Sú určitým kompromisom pre zjednodušenie liečby inzulínom. Používajú sa však skôr u pacientov s DM2T. Vo všetkých 3 skupinách sú k dispozícii prípravky na báze humánneho inzulínu a analógy inzulínu (tab. 5.4), čo sú – ciele pozmenené molekuly inzulínu s vylepšenými farmakokinetickými/farmakodynamickými vlastnosťami (schéma 5.3, tab. 5.4 a tab. 5.5). Bazálne a prandiálne in-

Schéma 5.2 | Fyziologická dynamika sekrécie inzulínu a glykémia



Tab. 5.4 | Prípravky inzulínu. Prípravky kategorizované na Slovensku

INZULÍNY			
	BAZÁLNE dlho účinkujúce	PRANDIÁLNE krátko účinkujúce	BIFÁZICKÉ premixované
HUMÁNNE	NPH-inzulín	regular inzulín	
	Humulin N	Humulin R	Humulin M3
	Insuman Basal	Insuman Rapid	Insuman Comb
	Insulatard	Actrapid	
ANALÓGY (cielené úpravy na molekule inzulínu s cieľom dosiahnuť úpravu PK/PD vlastností)	glargin 100 U/ml	lispro	bifázické lispro
	Lantus	Humalog	Humalog Mix 25, 50
	Abasaglar		
	Semglee		
	glargin 300 U/ml	aspart	bifázický aspart
	Toujeo	Novorapid	Novomix
	detemir	glulizín	IDeg + IAsp (Ryzodeg 70/30)
	Levemir	Apidra	
	degludek	ultrarýchlo účinkujúce	
	Tresiba	FIAsp (Fiasp)	
	URLi (Lyumjev)		

FIAsp – Fast-acting Insulin Aspart **NPH** – Neutral Protamin Hagedorn **PK** – farmakokinetický/PharmacoKinetic **PD** – farmakodynamický/Pharmaco-Dynamic **URLi** – Ultra Rapid Lispro

zulíny sa používajú formou subkutánneho depa, z ktorého sa inzulín uvoľňuje podľa výrobcom danej kinetiky účinku. U mnohých pacientov však táto kinetika nemusí vyhovovať skutočným potrebám organizmu. Doposiaľ najdokonalejším spôsobom napodobnenia fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu je podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (v ďalšom texte), ktorým je možné vymodelovať lepšie zodpovedajúci priebeh účinku (schéma 5.7, s. 36).

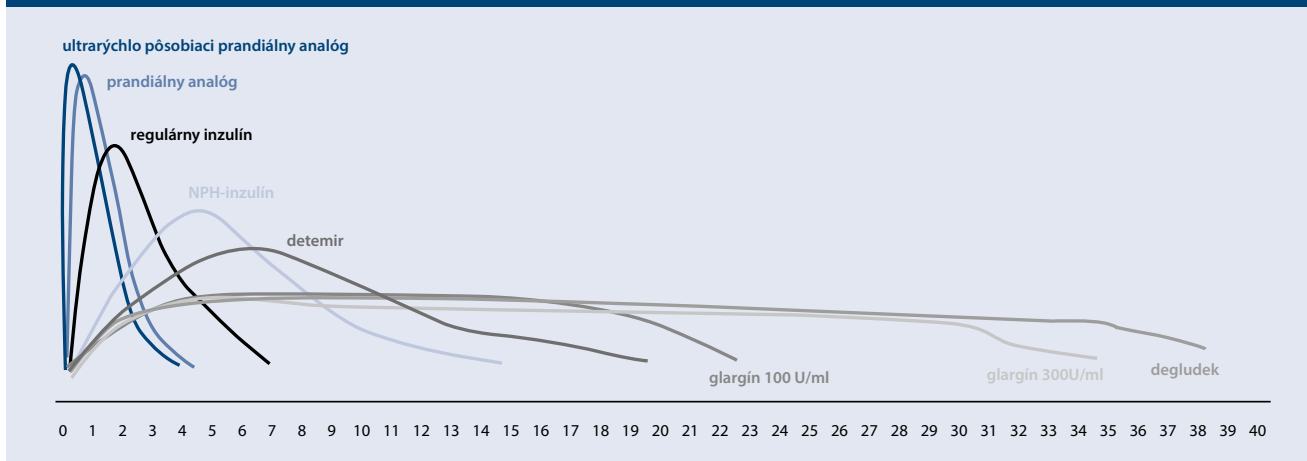
5.3.3 Aktuálne prípravky pre substitučnú liečbu inzulínom

Humánne inzulíny. Humánny prandiálny, ale tiež regulárny inzulín je prirodzený nemodifikovaný ľudský inzulín, ktorý sa používa najmä pri substitúcii prandiálnej potreby inzulínu. Pre krytie bazálnej potreby sa pri humánnych inzulínoch používa NPH-inzulín, čo je regulárny inzulín modifikovaný pridaním neutrálneho protamínu Hagedorn (NPH) – táto modifikácia spomaľuje vstrebávanie a predlžuje účinok. Avšak tak prípravky obsahujúce regulárny inzulín ako aj prípravky obsahujúce NPH-inzulín majú viaceré nedostatky, ktoré limitujú možnosti napodobniť fyziologickú sekréciu inzulínu počas dňa a noci. V porovnaní s fyziologickou prandiálnou sekréciou inzulínu je v prípade regulárneho inzulínu začiatok jeho účinku po podaní oneskorený, oploštený a predĺžený, čo súvisí s prirodzenou tendenciou inzulínu regulár k tvorbe dimérov a hexamérov. V takejto forme je aj v prípravkoch a po subkutánnom podaní sa pred vstrebávaním do obehu musia hexa-

méry najskôr rozštiepiť na diméry a monoméry. Čas na to potrebný oneskoruje začiatok a oploštuje vrchol účinku. Naopak, nevýhodou NPH-inzulínu je v porovnaní s fyziologickou bazálnou sekréciou inzulínu jeho krátko trvajúci účinok (výrazne kratší než 24 hod), pomerne výrazná vnútrodenňá aj medzidenňá variabilita účinku, úvodné a doznievajúce minimum, keď je inzulínu v porovnaní s reálnou potrebou málo, a prostredné maximum, keď je naopak, inzulínu nadbytok. Tieto obdobia s nedostatkom, resp. s nadbytkom inzulínu sa prejavujú tendenciou k hyperglykémiam resp. hypoglykémiam.

Analógy inzulínu boli vyvinuté s cieľom upraviť farmakokinetiku a farmakodynamiku účinku, a to tak, aby sa čo najviac podobali bazálnej aj prandiálnej fyziologickej sekrécii inzulínu (tab. 5.4). Pri prandiálnych analógoch sa cieľenými úpravami poradia, alebo zámenou aminokyselinových jednotiek na príslušných pozíciách molekuly inzulínu dosiahla nižšia tendencia k hexamerizácii, čo sa odrazilo v rýchlejšom vstrebávaní, rýchlejšom začiatku, výraznejšom vrchole a kratšom účinku. Kinetika účinku týchto inzulínov sa tak viac priblížila ku kinetike pri fyziologickej sekrécii inzulínu po príjme potravy. Naopak, pri bazálnych inzulínoch bolo cieľom modifikácií molekuly inzulínu dosiahnuť predĺženie a vyrovnanosť účinku. Zvedenie prandiálnych aj bazálnych analógov inzulínu do praxe viedlo k významnej redukcii rizika hypoglykémie, zjednodušeniu režimu liečby ako aj ďalším výhodám. Pri druhogeneračných prípravkoch sú tieto výhody ešte výraznejšie.

Schéma 5.3 | Orientačný náčrt farmakokinetiky aktuálnych prípravkov inzulínu



Tab. 5.5 | Orientačné farmakokinetické údaje pri jednotlivých formách inzulínov

inzulín	začiatok účinku (po podaní)	vrchol (hod)	trvanie (hod)
ultrarýchlo pôsobiace prandiálne analógy	cca 5 min	cca 1	3–4
prandiálne analógy	cca 15 min	cca 1	3–5
regulárny inzulín	cca 1 hod	2–4	5–8
NPH-inzulín	1–2 hod	4–10	cca 14
detemir	3–4 hod	6–8	20–24
glargín	1,5 hod	bezvrcholový	24
degludek	1 hod	bezvrcholový	42

Pri bazálnych aj prandiálnych analógoch máme v súčasnosti k dispozícii niekoľko molekúl. Pri prandiálnych analógoch rozlišujeme klasické „prvovgeneračné“ rýchlo účinkujúce prandiálne analógy (lispro, aspart, glulizin) a ultrarýchlo pôsobiace analógy aspart (fast-aspart) a lispro (URLI). Tie svojou kinetikou účinku s ešte rýchlejšim začiatkom účinku a vyšším vrcholom oproti klasickým prvovgeneračným prandiálnym analógom (schéma 5.3, s. 29) ešte lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu, čo sa odráža aj v lepších charakteristikách glykemickej kontroly.

Viacere rozdiely vo farmakokinetike/farmakodynamike a variabilite účinku počas dňa sú aj pri bazálnych analógoch. Tie sa pri druhovgeneračných analógoch inzulínu degludek a inzulín glargín 300 U/ml prejavujú najmä vyrovnannejším a dlhšie trvajúcim účinkom presahujúcim 24 hod, čo sa v klinickej praxi prejavuje najmä nižšou variabilitou účinku a nižším rizikom hypoglykémie, predovšetkým počas noci. Pre analog detemir je charakteristický mierny vrchol účinku medzi 8.–10. hodinou po podaní, čo sa pri podaní večer pred spaním ukázalo ako výhodné pri riešení hyperglykémie ráno nalačno a po raňajkách. Uvedené rozdiely medzi bazálnymi aj prandiálnymi inzulínmi umožňujú u konkrétneho pacienta výber takého inzulínu, ktorý najviac vyhovuje jeho potrebám.

Kedže farmakokinetika/farmakodynamika jednotlivých prípravkov inzulínu je daná výrobcom, nie je ju možné meniť. Často je však potrebná individualizácia substitúcie bazálnej ale aj prandiálnej potreby inzulínu, ktorú pomocou prípravkov pre depótnu podávanie nie je možné primerane dosiahnuť. Takúto možnosť nám poskytuje podávanie inzulínu pomocou inzulínových púmp (IP), čiže kontinuálnou podkožnou infúziou inzulínu (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). Inzulínové pumpy pracujú na princípe opakovaného podávania malých programovateľných dávok prandiálneho inzulínu (schéma 5.7, s. 36), čím je možné namodelovať prakticky akúkoľvek, aj atypickú bazálnu potrebu inzulínu. Druhovgeneračné IP okrem toho komunikujú aj s inzulínovým senzorom, resp. zariadením pre kontinuálne monitorovanie glykémie (CGM – Continuous Glucose Monitoring system) a automaticky reagujú na nadmerný pokles glykémie (systém LGS – Low Glucose Suspend), alebo dokonca už na hroziaci nadmerný pokles glykémie (systém PLGM – Predictive Low Glucose Monitoring) tým, že podávanie inzulínu dočasne zastavia (inzulínové pumpy MiniMed 640G, Minimed Paradigm 554 a 754). Najnovšie treťovgeneračné pumpy dokážu okrem toho korigovať aj tendenciu k nadmernému vzostupu glykémie (systém AHCS – Advanced Hybrid Close System), čím eliminujú nielen riziko hypoglykémie, aj hyperglykémie (inzulínová pumpa t:slim X2, inzulínová pumpa MiniMed 780G).

5.3.4 Technické vybavenie

Aplikácia inzulínu si vyžaduje jednoduchosť, presnosť a čo najmenšie časové nároky na pacienta, najmä ak je pracujúci. Aplikácia inzulínu pomocou inzulínového

pera alebo pomocou inzulínovej pumpy je nevyhnutnou súčasťou intenzívnej liečby. Štandardnou výbavou každého pacienta s DM1T je glukomer, alebo ešte lepšie zariadenie pre kontinuálne monitorovanie glukózy v intersticiálnej tekutine (CGM). Pokiaľ sa depótnymi prípravkami inzulínu nedarí dosiahnuť adekvátnu glykemickú kontrolu, pristupuje sa k podávaniu inzulínu pomocou inzulínovej pumpy. Pre hradenie tejto formy liečby z prostriedkov zdravotného poistenia je potrebné splniť požiadavky indikačného obmedzenia pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia (kap. 30.2, s. 275n).

5.3.5 Edukácia a spolupráca pacienta zabezpečená edukáciou

Pacientom s DM1T je hneď na začiatku ochorenia potrebné poskytnúť pomerne náročnú a komplexnú edukáciu, a to najmä v týchto tematických oblastiach (kap. 3 a kap. 4, s. 20n, a s. 22n):

- podstata a dôsledky DM1T pre organizmus (chýbanie inzulínu s nutnosťou jeho substitúcie, akútne a chronické komplikácie, časový horizont ich rozvoja a možnosti spomalenia ich progresie)
- nutnosť spolupráce pacienta s lekárom, adherencia k liečbe
- typy a vlastnosti jednotlivých inzulínov, správna technika aplikácie inzulínu, uchovávanie inzulínu
- význam a princípy selfmonitoringu (SMBG – Self Monitoring of Blood Glucose), schopnosť interpretácie SMBG a reagovať na adekvátnymi krokmi
- princípy racionálneho stravovania (v systéme sacharidových jednotiek a glykemického indexu) a jeho zladenia s podávaním inzulínu
- princípy zladenia podávania inzulínu a fyzickej aktivity
- zásady samovyšetrovania a samoošetrovania (obzvlášť dolných končatín)
- postup pri akútnej dekompenzácii glykemickej kontroly (postup pri vysokej glykémii, postup pri hypoglykémii)
- postup pri bežných akútnych ochoreniach (akútny dyspeptický syndróm, febrilné ochorenia)
- špeciálne situácie (cestovanie, dovolenka, spoločenské aktivity a pod)
- antikoncepcia a príprava na tehotnosť, genetická predispozícia k ochoreniu u detí pacienta s DM1T (ak DM1T má jeden rodič, ak majú ochorenie obaja rodičia a pod)
- inštruktáž používania pomôcok (pero, glukomer, pumpa, CGM)
- DM a vedenie motorového vozidla
- očkovanie, riziko infekčných ochorení
- paralelný výskyt iných autoimunitných ochorení

Ochorenie DM1T sa často združuje aj s inými autoimunitnými ochoreniami, ako sú autoimunitná tyreopatia (ATD – Autoimmune Thyroid Disease), celiakia (CD – Coeliac Disease), autoimunitná gastritída (AIG), perniciózna anémia (PA), Addisonova choroba, vitiligo. Autoimunitná choroba štítnej žľazy je najčastejšou endokrinopatiou u pacientov s DM1T (takmer 30 %). Hypotyreóza, celiakia

(4–9 %) alebo Addisonova choroba (0,5 %) u pacientov s DM1T môžu zhoršovať kontrolu glykémie, alebo môžu viesť k zvýšenému výskytu hypoglykémie. Autoimunitná gastritída, perniciózna anémia a celiakia môžu spôsobiť malabsorpciu a anémiu, ktorá navyše zhoršuje kvalitu života u pacientov s DM1T. Pre skrining a diagnostiku týchto ochorení u rizikových, resp. klinicky suspektných pacientov sa využíva najmä prítomnosť orgánovo špecifických autoprotilátok.

5.4 Režimy podávania inzulínu

5.4.1 Kompletná substitučná liečba inzulínom

Až na málo výnimiek je pri DM1T od začiatku zistenia ochorenia potrebná kompletná substitučná liečba inzulínom. Výnimkou sú pacienti s pomaly sa rozvíjajúcim DM1T označovaným aj ako latentný autoimunitný diabetes dospelých (LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults), u ktorých dlhšie pretrváva vlastná reziduálna sekrécia inzulínu, a tiež pacienti s DM1T vo fáze postiniciálnej remisie. Tá však obvykle trvá len niekoľko týždňov až mesiacov a následne je potrebný prechod na kompletnú substitučnú liečbu.

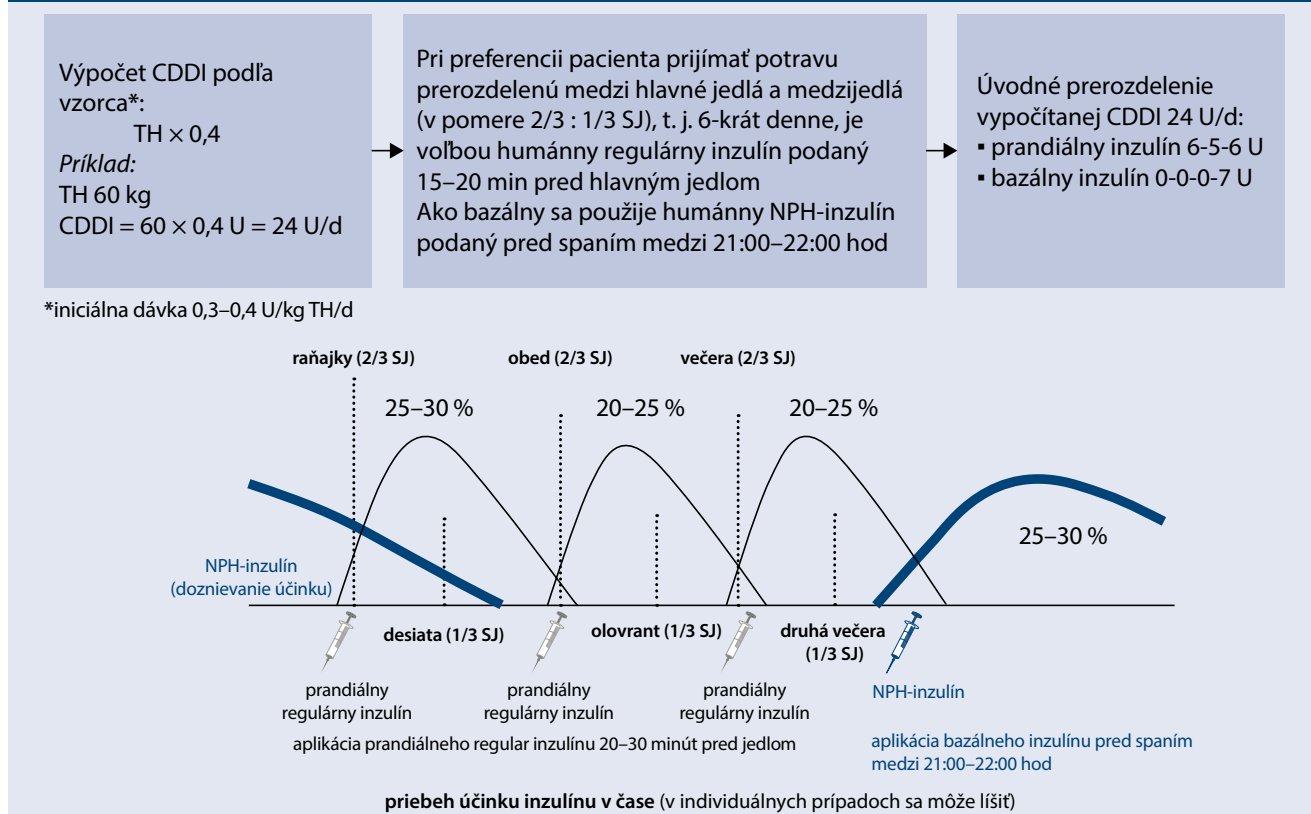
5.4.1.1 Úvodne režimy podávania inzulínu pri kompletnej substitučnej liečbe

U pacientov s DM1T od začiatku ochorenia podávame prípravky humánneho inzulínu alebo inzulínové ana-

logy (s ohľadom na limitácie znenia indikačných obmedzení pre hradenú liečbu – kap. 30.1, s. 270) v režimoch kompletnej substitučnej liečby bazálny inzulín (bazál) + prandiálny inzulín (bolus). Pri prandiálnom inzulíne umožňuje aktuálne indikačné obmedzenie výber buď humánneho prandiálneho inzulínu, alebo prandiálneho analógu (v oboch prípadoch rovnaká požiadavka – aspoň 2 dávky inzulínu denne, z toho jedna dávka je bazálny inzulín). V prípade bazálneho inzulínu však indikačné obmedzenie (IO) zatiaľ umožňuje v úvode liečby použiť iba NPH-inzulín, zatiaľ čo bazálny analóg je možné použiť až pri splnení požiadavky, ktorá znie: „u pacienta na intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bifázickom inzulíne s najmenej tromi dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ($HbA_{1c} > 7\%$), alebo so závažnou poruchou vízu alebo motorickým postihnutím horných končatín.“

Úvodnú celodennú dávku inzulínu (CDDI) obvykle volíme v rozmedzí 0,3–0,4 U/kg telesnej hmotnosti. Takto vypočítaná CDDI sa potom rozdelí medzi bazálny inzulín a prandiálne bolusy v pomeroch, ako je zobrazené na schéme 5.4 a schéme 5.5, aby sme čo najvernejšie napodobnili charakter fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu. Doladovanie dávok sa realizuje titráciou v rozsahu $\pm 1-2$ U príslušnej dávky, podľa odpovede glykémii v príslušnom čase merania v rámci glykemických profilov. Na schéme 5.4 je znázornený úvodný

Schéma 5.4 | Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu pri preferencii častejšieho príjmu potravy



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť

režim s prípravkami prandiálneho humánneho inzulínu, na schéme 5.5 režim pri použití prandiálnych inzulínových analógov.

5.4.1.2 Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu

Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu využíva pre substitúciu prandiálnej potreby regulárny inzulín a pre substitúciu bazálnej potreby NPH-inzulín, a to najčastejšie v režime: 3-krát regulárny inzulín + 1-krát NPH-inzulín, pričom regulárny inzulín sa podáva 20–30 minút pred hlavným jedlom a NPH-inzulín večer pred uľahnutím k nočnému spánku (schéma 5.4, s. 31). Tento režim volíme u pacientov uprednostňujúcich častejší príjem potravy v menších porciách (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, jedlo pred spaním), alebo u ktorých je takýto spôsob stravovania objektívne vhodnejší (napr. pacienti po resekcii žalúdka, s gastroparézou, po pankreatitíde a pod). Vypočítaná celodenná dávka inzulínu sa delí medzi NPH-inzulín podielom 25–30 % a prandiálne bolusy podielom 25–30 % pred raňajkami, 20–25 % pred obedom a 20–25 % pred večerou. Keďže účinok regulárneho inzulínu pretrváva približne 6–8 hod, jednotlivé prandiálne bolusy sa vo svojom účinku počas dňa prekrývajú, čím sa podieľajú aj na substitúcii bazálnej potreby inzulínu počas dňa. Bazálnu potrebu inzulínu počas noci zabezpečuje NPH-inzulín. Jednotlivé dávky inzulínov sa následne titrujú o $\pm 1-2$ U, podľa glykémii v SMBG, resp. CGM. Dávka nočného NPH-inzulínu sa titruje podľa glykémie ráno nalačno, dávky prandiálnych bolusov sa titrujú podľa glykémie 2,5–3,0 hod po prísluš-

nom jedle, ktorému predchádzalo podanie prandiálneho inzulínu a preprandiálnej glykémie pred nasledujúcim jedlom.

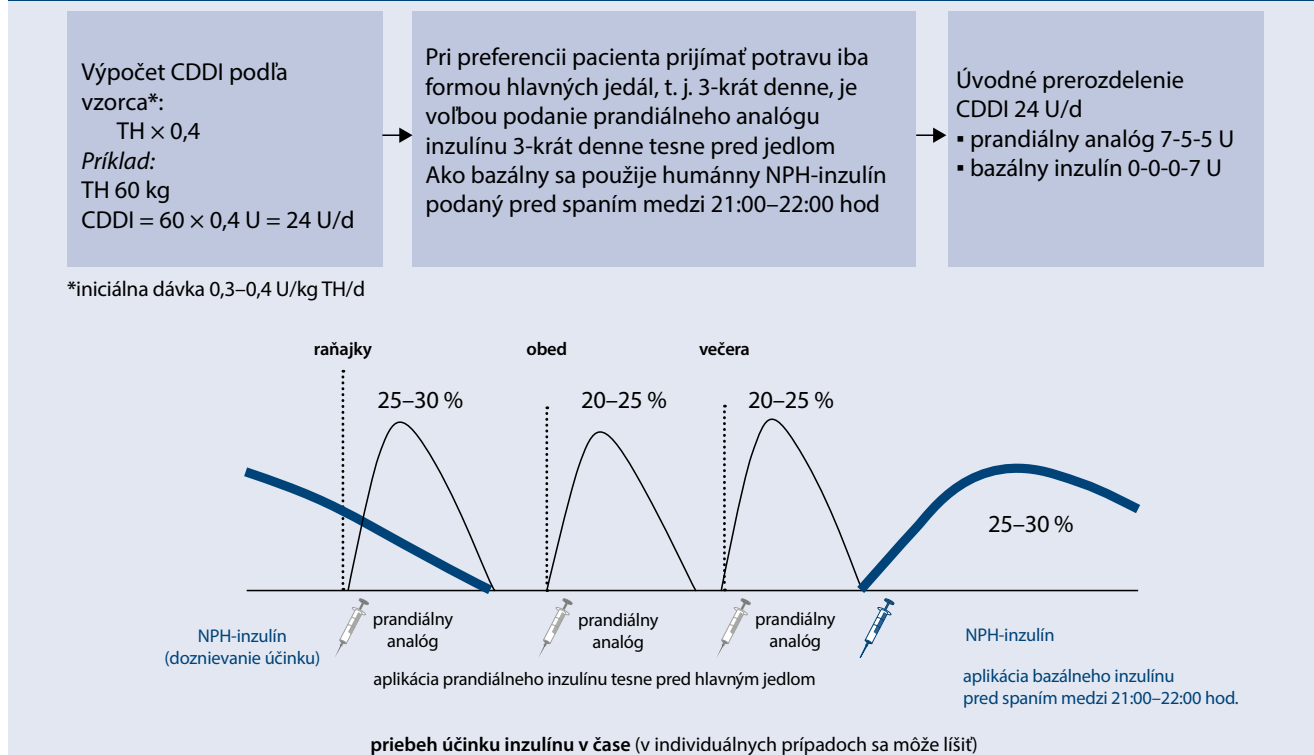
5.4.1.3 Úvodný inzulínový režim s prandiálnym (rýchlo/ultrarýchlo pôsobiacim) analógom inzulínu a NPH-inzulínom

Úvodný inzulínový režim s prandiálnym analógom inzulínu a NPH-inzulínom: 3-krát prandiálny analóg inzulínu + 1-krát NPH-inzulín (schéma 5.5) volíme u pacientov vyžadujúcich väčšiu pracovnú flexibilitu s príjmom potravy 3-krát denne v plných porciách (raňajky, obed, večera), bez potreby dojedania doplnkových jedál. Režim šetrí pacientovi čas (prandiálny analóg inzulínu sa podáva tesne pred jedlom, nie je potrebné prerušenie práce v súvislosti s desiata a pod) a umožňuje aj jednoduchšie zladenie s fyzickou (pracovnou) aktivitou. Medzi hlavné výhody patrí nižšie riziko hypoglykémie, nižšie riziko prírastku hmotnosti a lepšia kontrola postprandiálnych glykémii. Vypočítanú CDDI delíme medzi jednotlivé podania inzulínu tak, ako je zobrazené na schéme 5.5. Prípadné vzostupy glykémie pred obedom a pred večerou sa riešia pridaním ranného NPH-inzulínu, aby sa hradilo chýbanie inzulínu v týchto obdobiach, resp. prechodom na bazálny analóg inzulínu.

5.4.1.4 Režim s využitím prandiálneho aj bazálneho analógu inzulínu

Kombinácia bazálneho a prandiálneho analógu inzulínu je optimálnou voľbou najmä pre pracovne aktívnych pacientov, s príjmom potravy 3-krát denne. Režim okrem toho

Schéma 5.5 | Úvodný inzulínový režim u DM1T pri preferencii stravovania 3-krát denne



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť

Tab. 5.6 | Všeobecné princípy liečby diabetes mellitus 1. typu

diagnóza DM1T	klinický obraz a laboratórne parametre (tab. 1.1, s. 13, tab. 2.3, s. 18) odlíšenie autoimunitnej a neautoimunitnej formy DM1T odlíšenie DM1T a DM1T s pozvoľným priebehom (LADA)		
vyšetrenie pacienta	iniciálne vyšetrenie (tab. 3.1, s. 20n) <i>alebo</i> dispenzárne vyšetrenia (tab. 4.2, s. 22n) <i>alebo</i> akútne vyšetrenie <i>alebo</i> špeciálne vyšetrenie		
edukácia pacienta	medicínska edukácia pacienta (témy v tab. 3.1, s. 20n) všeobecná edukácia pacienta (témy v tab. 3.1) uváženie iniciálnej hospitalizácie pacienta v diabetologickom centre vybavenie pacienta pomôckami a inštrukcia k ich používaniu		
iniciálna substitučná liečba inzulínom	<p>substitúcia inzulínom od začiatku ochorenia (s ohľadom na vlastnú reziduálnu sekréciu inzulínu) kompletná substitučná liečba: hradí sa bazálny aj prandiálny inzulín pri DM1T charakteru LADA na začiatku ochorenia často postačuje iba parciálna substitúcia inzulínu: hradí sa preto iba bazálna alebo iba prandiálna potreba inzulínu</p> <p>1. výpočet celkovej dennej dávky inzulínu (CDDI): 0,3–0,4 IU/kg telesnej hmotnosti (napr. u človeka s telesnou hmotnosťou 70 kg bude navrhnutá úvodná celodenná dávka inzulínu 21–28 IU) pri DM1T charakteru LADA obvykle čiastočne pretrvávajú vlastná sekrécia inzulínu, preto obvykle postačujú nižšie iniciálne dávky inzulínu (0,15–0,25 IU/kg telesnej hmotnosti)</p> <p>2A. výber bazálneho inzulínu humánný NPH-inzulín – iniciálna dávka obvykle predstavuje 25 % z CDDI bazálny analóg* – u pacientov s potrebou vyrovnaného účinku počas dňa alebo s rizikom nočnej hypoglykémie, rannej hyperglykémie, hyperglykémie pred obedom alebo pred večerou; iniciálna dávka obvykle predstavuje 40 % z CDDI. Pri indikácii je potrebné splnenie požiadaviek indikačného obmedzenia (IO) pre liečbu hradenú so zdravotného poistenia (kap. 30, s. 270n).</p> <p>2B. výber prandiálneho inzulínu humánný (regular) inzulín – u pacientov s preferenciou príjmu potravy rozdelenej do 6 denných dávok (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, druhá večera) prandiálny analóg – u pacientov s preferenciou príjmu potravy v 3 denných jedlách (raňajky, obed, večera)</p>		
	3. režimy a iniciálne dávky inzulínu	<p>3A. iniciálne režimy podávania inzulínu</p> <p>3A1. kompletný substitučný režim s bazálnym humánnym NPH-inzulínom bazálny inzulín: NPH 1-krát denne (25–30 % CDDI) aplikácia inzulínu: večer pred spaním prandiálny inzulín: regulárny inzulín <i>alebo</i> prandiálny analóg: raňajky 25–30 % CDDI obed 20–25 % CDDI večera 20–25 % CDDI aplikácia inzulínu: pri regulárnom inzulíne cca 20–30 minút pred jedlom pri prandiálnom analógu tesne pred jedlom; následná titrácia dávok podľa selfmonitoringu glykémie (SMBG)</p>	<p>3A2. kompletný substitučný režim s bazálnym analógom inzulínu bazálny inzulín: bazálny analóg 1-krát denne (40–50 % CDDI), aplikácia inzulínu: večer pred spaním (alebo ráno) prandiálny inzulín: regulárny inzulín <i>alebo</i> prandiálny analóg: raňajky 20–25 % CDDI obed 15–20 % CDDI večera 15–20 % CDDI aplikácia inzulínu: pri regulárnom inzulíne cca 20–30 minút pred jedlom pri prandiálnom analógu tesne pred jedlom; následná titrácia dávok podľa selfmonitoringu glykémie (SMBG)</p>
		<p>3B. Alternatívne režimy podávania inzulínu</p> <p>režim s bazálnym NPH-inzulínom alebo bazálnym analógom v 2 denných podaniach + prandiálny humánný inzulín <i>alebo</i> prandiálny analóg</p>	<p>podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) – indikácia podľa indikačných obmedzení (tab. 5.7, s. 36)</p>
	4. titrácia a úprava dávok inzulínu	<p>bazálny inzulín: ± 1–2 U podľa glykémie nalačno (NPH-inzulín, bazálny analóg) pri NPH inzulíne s ohľadom na glykémiu po polnoci, pri bazálnom analógu s ohľadom na glykémiu pred obedom a pred večerou</p> <p>prandiálny inzulín (základné princípy titrácie): 1 IU prandiálneho inzulínu zníži glykémiu o cca 2 mmol/l (t. j. pridávame +1 IU na každé 2 mmol/l glykémie, o ktoré presiahla požadovanú hodnotu) 1 IU je potrebná na spracovanie 1–1,5 SJ (10–15 g sacharidov v prijatej potrave) Okrem úpravy dávok inzulínu je možné využiť aj zmenu času podania inzulínu pred jedlom a úpravu obsahu sacharidov v jedlách a prerozdelenie počtu SJ pre jednotlivé jedlá.</p>	

Tab. 5.6 | Všeobecné princípy liečby diabetes mellitus 1. typu (pokračovanie)

liečba počas fázy postiniciálnej remisie	Keďže krátko po začatí substitučnej liečby inzulínom obvykle dochádza k dočasnému zlepšeniu vlastnej sekrécie inzulínu, často je potrebná redukcia iniciálnych dávok inzulínu až na dávku 0,2–0,1 IU/kg telesnej hmotnosti alebo ešte menej. Niekedy (dočasne) postačuje režim parciálnej substitúcie inzulínu, t. j. podáva sa iba bazálny alebo iba prandiálny inzulín v redukovaných dávkach.
chronická fáza	individualizácia dávok, ako aj výberu druhu podávaného inzulínu (obvyklé režimy 1-krát bazálny + 3-krát prandiálny inzulín, režimy s 2 dávkami bazálneho inzulínu, zmena humánneho inzulínu za analóg inzulínu (alebo naopak), prechod na inzulínovú pumpu a pod) CDDI sa obvykle udržiava v rozmedzí 0,3–0,7 U/kg telesnej hmotnosti CDDI by nemala presiahnuť 0,8–1,0U/kg telesnej hmotnosti; pri presiahnutí týchto hodnôt je potrebné prehodnotenie liečby: eliminácia výskytu hypoglykémii, pátranie po asymptomatických hypoglykémiiach či prejavoch syndrómu nevedomovania si hypoglykémie – trvalá úloha identifikácia a eliminácia príčin vedúcich k hypoglykémii a hyperglykémii, variabilite glykémii podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) – indikácia podľa indikačných obmedzení – tab. 5.7, s. 36

*jednotlivé bazálne analógy ponúkajú špecifické rozdiely v kinetike účinku, ktoré je možné využiť pri konkrétnych situáciách

CDDI – celodenná dávka inzulínu IO – indikačné obmedzenie SJ – sacharidová jednotka SMBG – selfmonitoring glykémie/Self Monitoring of Blood Glucose

ponúka nižšie riziko hypoglykémie (obzvlášť nočnej), menší prírastok na hmotnosti a nižšiu variabilitu glykémii. Použitie tohto režimu ako úvodného režimu liečby pacienta s DM1T však limituje znenie indikačného obmedzenia pre použitie bazálneho analógu, ako liečby hra- denej zo zdravotného poistenia (kap. 30, s. 270n). Opti- málnou kombináciou k bazálnemu analógu inzulínu je prandiálny analóg, teda režim 3-krát prandiálny analóg inzulínu + 1-krát bazálny analóg inzulínu. Pri tomto režime rozdelíme vypočítanú CDDI podľa schémy 5.6, t. j. 40–50 % na bazálny analóg, 20–25 % na ranný pran- diálny analóg, 15–20 % na obedný prandiálny analóg

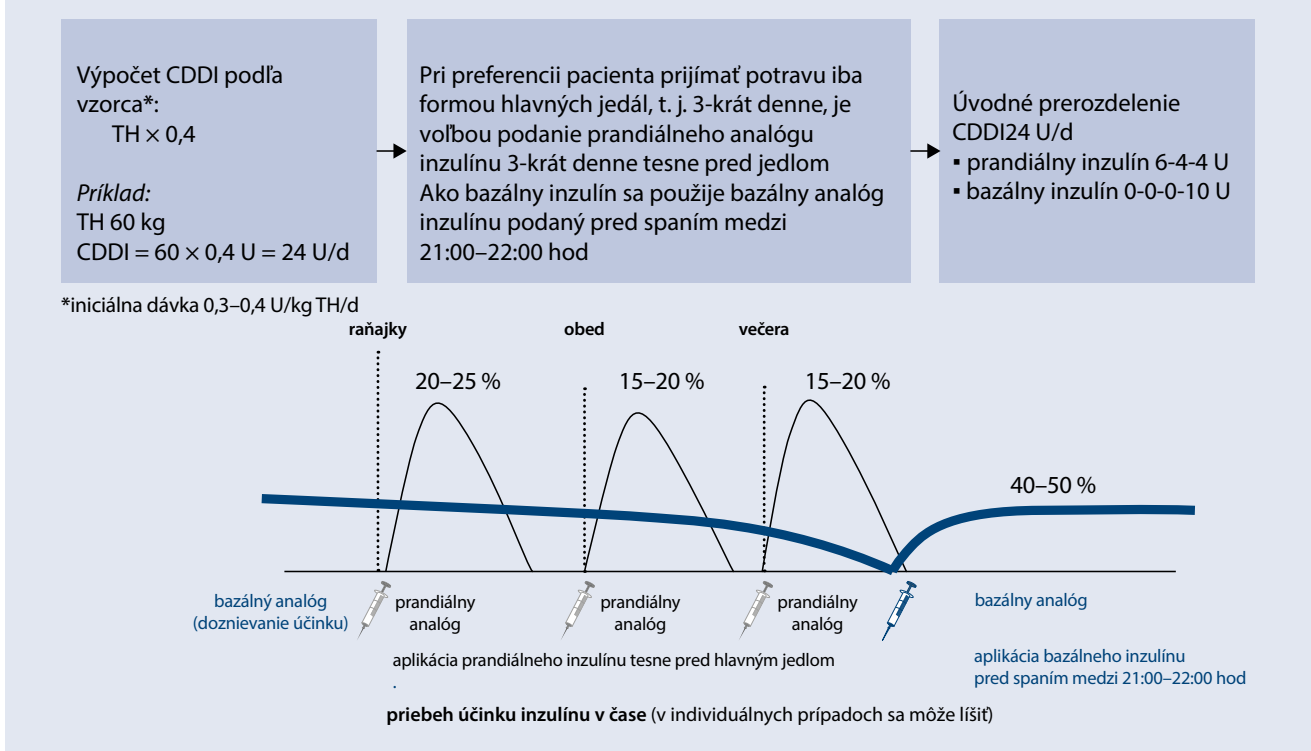
a 15–20 % na prandiálny analóg pred večerou, s násled- nou úpravou podľa glykémii v glykemickom profile.

5.4.2 Parciálna substitučná liečba inzulínom

U pacientov s DM1T je parciálna substitúcia výnimočná a možno o nej uvažovať v týchto prípadoch:

- v priebehu postiniciálnej remisie
- pri latentnom autoimunitnom DM (LADA), u ktorých vlastná zvyšková sekrécia pretrváva dlhšie
- u starších pacientov s horšou komplianciou, ktorí z rôz- nych príčin odmietajú intenzifikované režimy a častej- šie podávanie inzulínu

Schéma 5.6 | Režim podávania inzulínu s využitím prandiálneho aj bazálneho analógu inzulínu



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť

Parciálnu substitúciu prandiálnym inzulínom využívame u pacientov, u ktorých dominujú postprandiálne hyperglykémie, kým bazálnu substitúciu u pacientov s dominanciou hyperglykémie nalačno a pred jedlami. Kompromisným riešením pri odmietaní režimu bazál + bolus je režim s bifázickým (premixovaným) inzulínom v 2 denných podaniach. V prípade bifázických analógov sú možné aj režimy s 3 podaniami bifázického inzulínu.

5.4.3 Spôsob podávania inzulínu

Exogénny inzulín sa podáva do podkožia. Odporúčané miesta na injekciu inzulínu sú brucho a stehno, prípadne (menej vhodné) sedacia časť a nadlaktie. Je potrebné vyhýbať sa injekcii inzulínu do svalu, pretože absorpcia inzulínu zo svalu sa líši podľa aktivity svalu. Neúmyselná intramuskulárna (i.m.) injekcia môže viesť k nepredvídateľnej absorpcii inzulínu a k rôznym účinkom na glykémiu, napr. hypoglykémii, či nadmerným osciláciám. Riziko i.m. podania inzulínu sa zvyšuje u mladších, štíhlych pacientov pri injekcii do končatín a pri používaní neúmerne dlhých ihli. Dĺžka ihly by mala byť individualizovaná a brať do úvahy miesto vpichu, hrúbku kože a podkožného tkaniva. Niektoré práce podporujú použitie kratších ihli (napr. 4–6 mm) ako efektívne a dobre tolerované v porovnaní s dlhšími ihlami, a to aj u obéznych pacientov.

Dôležité je upozorniť pacienta, aby po podaní inzulínu pred vytiahnutím ihly z miesta vpichu narátal 10 sekúnd a aby inzulín nepodával opakovane do rovnakého miesta, ale aby miesta vpichu v príslušnej oblasti striedal, napríklad rotáciou, aby sa predišlo lipodystrofii podkožia ako aj fibrotickým reakciám kože a podkožia, čo následne môže viesť k zmene vlastností vstrebávania inzulínu z príslušného miesta, nepravidelnému vstrebávaniu inzulínu, zvýšenej glykemickovej variabilite a nevysvetliteľným hypoglykemickým epizódami. Pacienti by mali byť poučení o správnom striedaní miest vpichu a o tom, ako rozpoznať a vyhnúť sa oblastiam lipodystrofie.

5.5 Liečba inzulínom počas postiniciálnej remisie

Skoro po začatí substitučnej liečby inzulínom dochádza u väčšiny pacientov k postiniciálnej remisii (tzv. honey-moon period), ktorá sa prejavuje poklesom potrebnej dávky inzulínu, resp. začnú sa objavovať hypoglykémie, čo súvisí s dočasným zlepšením vlastnej zvyškovej sekrécie inzulínu. Tento stav môže trvať iba niekoľko týždňov, ale aj 2–3 roky. Treba ho očakávať a každého pacienta adekvátne edukovať. Počas tohto obdobia pacient často potrebuje len minimálne dávky inzulínu, napr. 0,1–0,2 U/kg/deň.

5.6 Chronická fáza

Po doznení postiniciálnej remisie sa potreba dávok obyčajne stabilizuje v rozmedzí 0,3–0,7 U/kg telesnej hmotnosti za deň a nemala by presiahnuť 0,8–1,0 U/kg za deň. Ak dávka inzulínu tieto hodnoty prekračuje, spôsob

a okolnosti liečby je potrebné prehodnotiť a vylúčiť možnosť tzv. „preinzulínovania“, t. j. nadmernej liečby inzulínom, čo okrem variability so striedaním hypoglykémii a hyperglykémii môže viesť k indukcii rezistencie na inzulín. V chronickej fáze sa pokračuje v kompletnej substitučnej liečbe s využitím bazálnych a prandiálnych inzulínov v klasických schémach podávania. Preferované sú analógy inzulínu, pri ktorých je nižšie riziko hypoglykémie, menšie riziko prírastku na hmotnosti a voľnejší spôsob podávania, v zmysle času podania. Pri prandiálnych analógoch je možné inzulín a jedlo podať s variáciou ± 1 hodina, bez významnejšieho dôsledku na kontrolu glykémii. Pri bazálnych analógoch inzulínu, obzvlášť pri tzv. druhogeneračných prípravkoch, ako je inzulín degludek a inzulín glargín 300 U/ml, je okrem výhody nižšieho rizika hypoglykémie aj možnosť podania s variáciou až ± 2 hodiny. Pre využitie analógov inzulínu ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia je potrebné splniť znenie indikačného obmedzenia (kap. 30.1, s. 270n).

Optimálny univerzálny bazálny inzulín nejestvuje. Výber konkrétneho bazálneho inzulínu závisí od situácie, ktorú riešime. Ak sú bazálne, resp. preprandiálne glykémie vyrovnané, volíme inzulíny s vyrovnaným účinkom (glargín, degludek). Rovnako postupujeme, ak riešime hypoglykémie (obzvlášť nočné) a nadmerné vnútrodenné alebo medzidenné oscilácie glykémii, pri ktorých sa preferujú inzulíny s najnižšou glykemickou variabilitou, ako sú glargín 300 U/ml a degludek. Ak dominujú hyperglykémie nad ráno, vhodným riešením je inzulín detemir.

Výber prandiálneho inzulínu závisí od spôsobu stravovania a denných aktivít. Pri príjme potravy 3-krát denne sa uprednostňujú prandiálne analógy, resp. ultrarýchle pôsobiace prandiálne analógy, ktoré svojim profilom účinku dokonalejšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu. Pri uprednostnení príjmu potravy 6-krát denne sa používa inzulín regulár.

5.6.1 Zriedkavejšie režimy podávania inzulínu

Rôzne atypické režimy podávania inzulínu používame u pacientov, u ktorých sa pomocou základných režimov nedarí dosiahnuť intenzívne kritériá. Výber režimu je individuálny a závisí od dominujúceho problémového obdobia.

5.6.2 Režim 3-krát prandiálny analóg + 2-krát bazálny analóg

Aj keď účinok bazálnych analógov zvyčajne trvá 20–42 hod, takže stačí jedno denné podanie, u niektorých pacientov je zrejma potreba podania v dvoch denných dávkach. Sú to pacienti, u ktorých pri jednom podaní večer pred spaním síce vyriešime ranné hyperglykémie, pretrvávajú však hyperglykémie pred večerou. Inú skupinu tvoria pacienti, ktorí v priebehu dňa vyžadujú odlišnú intenzitu bazálnej substitúcie než počas noci. Napokon keďže trvanie účinku (pri inzulíne detemir) je ovplyvnené aj dávkou podaného inzulínu, pri nižších dávkach sú obyčajne potrebné dve podania, kým pri vyšších dávkach stačí jedno podanie.

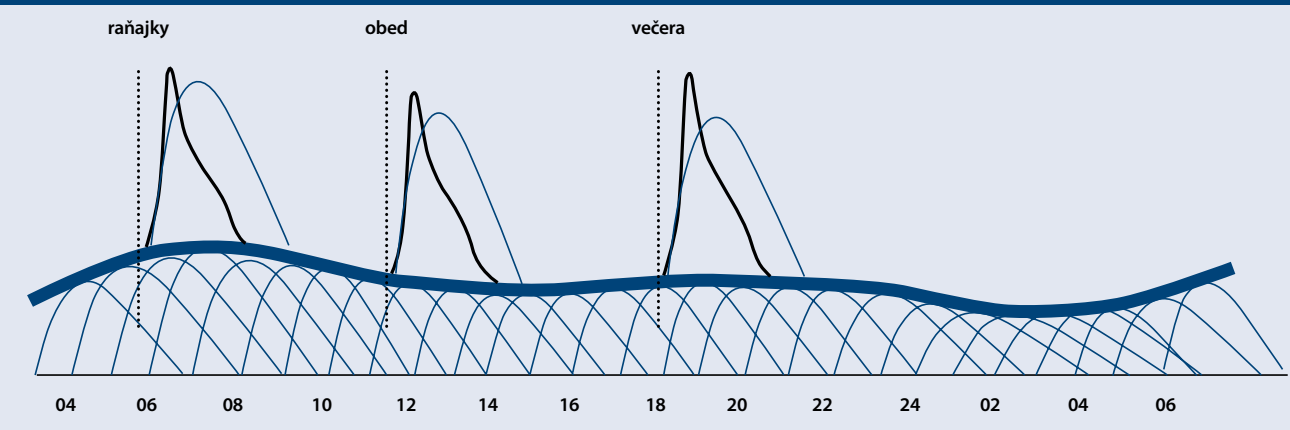
5.7 Režim podávania inzulínu pomocou inzulínovej pumpy

Podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (IP) sa využíva u pacientov, u ktorých sa pomocou režimov s klasickým depotným podávaním inzulínu nedarí dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kontroly (indikčné obmedzenie, *kap. 30.2, s. 275*). IP umožňuje kontinu-

álne podávanie inzulínu v malých, opakovaných, vopred naprogramovaných dávkach, alebo automamicky upravovaných dávkach, algoritmom, podľa výsledkov merania glykémie zo spriahnutého senzora.

Dávky sa zvyčajne programujú v hodinových intervaloch a umožňujú vymodelovať optimálnu bazálnu substitúciu. Inými slovami, kým pri depotnom podávaní sa

Schéma 5.7 | Princíp vymodelovania optimálnej bazálnej potreby inzulínu



Tab. 5.7 | Indikácie pre liečbu CSII

indikácia	definícia indikácie
hypoglykémia	najmenej 3 dokumentované (denník pacienta) hypoglykémie < 2,8 mmol/l <i>alebo</i> s viac ako 1 ťažkou hypoglykémiou v priebehu posledných 3 mesiacov <i>alebo</i> so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie <i>alebo</i> nespoznané, nedokumentované asymptomatické hypoglykémie odhalené pomocou CGMS, <i>resp.</i> iPro situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP: nočné hypoglykémie nespoznané, asymptomatické, hypoglykémie hypoglykémie, ktoré vedú k výrazným kontraregulačným osciláciám a labilitě syndróm nevedomovania si hypoglykémii hypoglykémie pri vysokej citlivosti organizmu na zmeny dávok inzulínu, čo významne sťažuje titráciu dávok inzulínu (pri vysokej citlivosti organizmu na fyzickú aktivitu, pri chronických poruchách trávenia) pri poruchách kontraregulačných mechanizmov (endokrinné poruchy)
hyperglykémie s HbA _{1c} > 8,0 % (podľa DCCT metodiky)	napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov: opakovaný (min. 2-krát v týždni) významný vzostup glykémie > 10 mmol/l – ráno pred raňajkami alebo pred večerou alebo počas noci (dokumentované denníkom pacienta) efekt liečby musí byť potvrdený pomocou predošlého odskúšania servisnou pumpou
variabilita glykémii	napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov: opakované (min. 1-krát v týždni 2 týždne po sebe, alebo 3-krát za mesiac) <i>alebo</i> výrazné vnútrodenné oscilácie glykémii presahujúce rozmedzie 3,5-13,0 mmol/l, <i>alebo</i> variabilita bazálnych glykémii (medzidenné variácie glykémie nalačno alebo pred večerou presahujúce rozmedzie 4-9 mmol/l)
potreba dosiahnutia veľmi tesnej glykemickej kontroly bez rizika hypoglykémie a oscilácií glykémie	situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP: tehotenstvo príprava na otehotnenie po transplantácii orgánov pacienti so zvýšeným mortalitným rizikom (pacienti, ktorí prekonalí KV-príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu) predčasný výskyt diabetickej retinopatie <i>alebo</i> nefropatie alebo ťažkej neuropatie s klinickými prejavmi (bolesť) <i>alebo</i> následkami (diabetická noha) po menej ako 5 rokoch trvania DM <i>alebo</i> rýchla progresia komplikácií

CGMS – systém pre kontinuálne monitorovanie glukózy/Continuous Glucose Monitor System DM – diabetes mellitus IP – inzulínová pumpa KV – kardiovaskulárny

bazálny inzulín podáva v 1 až 2 podaniach pod kožu, odkiaľ sa v priebehu dňa postupne uvoľňuje podľa farmakokinetických charakteristík príslušného prípravku, v prípade inzulínovej pumpy je „depo“ inzulínu v pumpe, odkiaľ sa postupne aplikuje do podkožia v pulzných intervaloch, pričom ich intenzitu (dávku) je možné individuálne naprogramovať („vymodelovať“), **schéma 5.7**.

Pomocou pumpy si pacient aplikuje aj prandiálne bolusy. Liečba pomocou inzulínovej pumpy je indikovaná najmä u pacientov s častým výskytom hypoglykémii, výraznými alebo náhodnými/nepravidelnými osciláciami glykémii, rezistentným down-fenoménom, u pacientov, u ktorých je nevyhnutná intenzívna glykemická kontrola s minimálnym rizikom hypoglykémie a oscilácií glykémie (počas gravidity, po transplantácii orgánov, po niektorých kardiovaskulárnych výkonoch a pod) a ďalších (**tab. 5.7**).

Preferovanými inzulínmi do IP sú prandiálne analógy (lispro, aspart, glulizín) a ich zrýchlene účinkujúce varianty – ultrarýchlo účinkujúce analógy FiAsp (na báze inzulínu aspart) a URLI (na báze inzulínu lispro). Analógy lispro, aspart a glulizín je možné používať aj počas gravidity. Podľa SPC je však pri inzulíne glulizín len obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien. Pri predpisovaní gravidným ženám sa má preto zvýšiť opatrnosť.

5.7.1 Postup pri nastavovaní na inzulínovú pumpu

Iniciálna dávka sa vypočíta tak, že od pôvodnej celodennej dávky inzulínu (CDDI) sa odráta 0–20 % a zvyšok sa rozdelí na bazálnu (40–50 %) a prandiálnu substitúciu (50–60 %). Dávka určená na bazálnu potrebu sa rozdelí do 24-hodinových intervalov tak, aby sa podobala fyziologickej sekrécii (2 denné maximá a 2 denné minimá, **schéma 5.2**). Prepočet sa robí pomocou softvéru, ale dá sa urobiť aj „ručne“, čo je však zdĺhavejšie.

5.7.2 Doladovanie dávok (titrácia)

Jednotlivé hodinové dávky sa titrujú podľa preprandiálnych glykémii v glykemickom profile tak, že rýchlosť (dávka) inzulínu sa zvýši/zníži o 0,1 U/hod počas 2–3 hod pred problémovým obdobím. Napríklad, ak je vysoká hodnota glykémie pred obedom, dávku podávania zvý-

šime o 0,1 U od 09:00 hod, resp. od 10:00 hod do 12:00 hod, čo súvisí s vrcholom a trvaním submaximálneho účinku podávaného prandiálneho analógu, ktorý sa objavuje medzi 1.–3. hodinou po podaní. Titráciu dávok výrazne urýchľuje súčasné použitie CGM, ktoré dokáže odhaliť viaceré „skryté“ problémové miesta, napr. pokles koncentrácie glukózy v IST s následným kontraregulačným vzostupom, výrazné vnútrodenne a medzidenne oscilácie koncentrácie glukózy v IST a pod. Dávka určená na prandiálnu substitúciu (50–60 %) sa rozdelí rovnomerne v pomere 20 % z celkovej dennej dávky pred raňajkami, 20 % pred obedom a 20 % pred večerou (resp. podľa obsahu sacharidov pri jednotlivých jedlách v pomere 10–15 g sacharidov, t. j. 1–1,5 sacharidových jednotiek na 1 U inzulínu) a následne sa titrujú podľa podobných princípov ako pri aplikácii inzulínu pomocou inzulínového pera. Pumpu možno dočasne (do 2 hod) odpojiť (napr. počas plávania a pod), predtým je však potrebné zvýšiť rýchlosť (dávku) podávania inzulínu počas 2–3 hod pred odpojením na približne 2-násobok, aby sa vytvorilo určité depo inzulínu, a glykémiu následne prekontrolovať. Doladovanie dávok na bežné denné podmienky pacienta môže trvať rôzne dlho, pričom po iniciálnom vystabilizovaní glykémii (najmä nočnej potreby) v centre možno s úpravami ďalej pokračovať v domácich podmienkach. Počas nastavovania je možné naprogramovať viacero bazálnych režimov podľa rôznych podmienok (napr. obdobie pracovného týždňa, režim počas voľných dní, tréningový režim u športovca a pod). Základnou požiadavkou pred indikáciou liečby pomocou inzulínovej pumpy je medicínska indikácia a splnenie indikačných obmedzení (**tab. 5.7**). Podmienkou je tiež predošlá edukácia a adhérenca (spolupráca) pacienta. Selfmonitoring glykémii by mal byť dokumentovaný.

5.7.3 Inzulínová pumpa s funkciou AHCL, LGS alebo PLGM

Najmodernejšie inzulínové pumpy sú okrem predprogramovaného dávkovania inzulínu schopné spolupracovať aj s kontinuálnym monitorovaním koncentrácií glukózy v IST a podávanie inzulínu prispôbiť aktuálnym hodnotám koncentrácií glukózy v IST, resp. trendu vývoja koncentrácií glukózy v IST, a tak reagovať na hroziaci pokles (alias

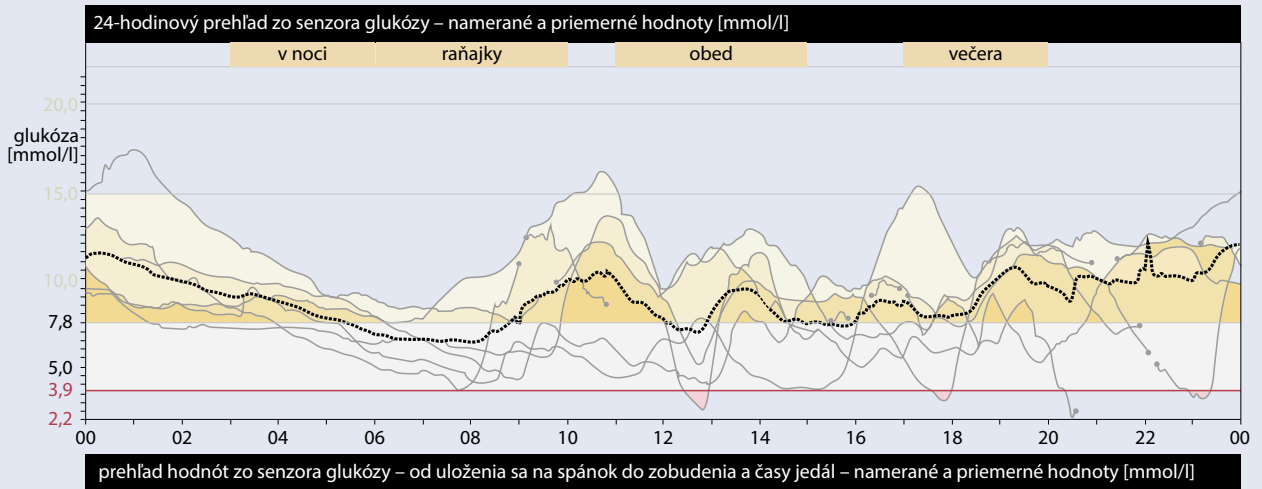
Tab. 5.8 | Základné delenie inzulínových púmp používaných aktuálne na Slovensku

pumpy spolupracujúce s glukózovým senzorom s algoritmom AHCL	pumpa inzulínová t:slim X2
	pumpa inzulínová MiniMed 780G
pumpy spolupracujúce s glukózovým senzorom s algoritmom PLGM/LGS	pumpa inzulínová MiniMed 640G
	Medtronic Minimed Paradigm 554
	Medtronic Minimed Paradigm 754
pumpy so základnými funkciami, ktoré nedokážu komunikovať a aktívne odpovedať na údaje z glukózového senzora	pumpa inzulínová Accu-Chek Insight
	pumpa inzulínová Accu-Chek Spirit Combo
	pumpa inzulínová EQUIL
	pumpa inzulínová infúzna DANA Diabecare RS
	pumpa DANA DIABECARE R D92325

AHCL – Advanced Hybrid Closed Loop system PLGM/LGS – Predictive Low Glucose Management/Low Glucose Suspend

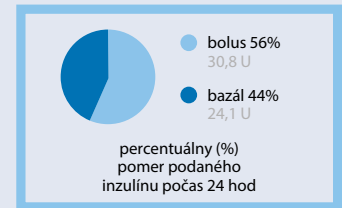
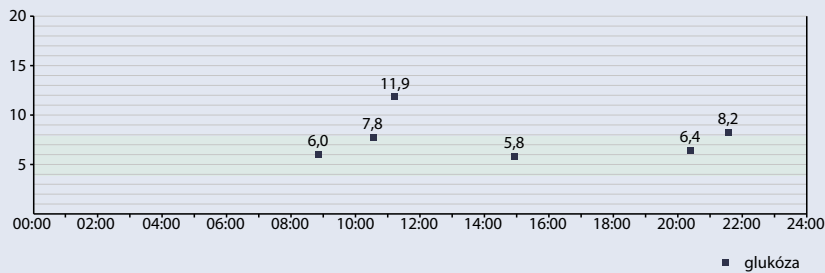
Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov

5.1.1

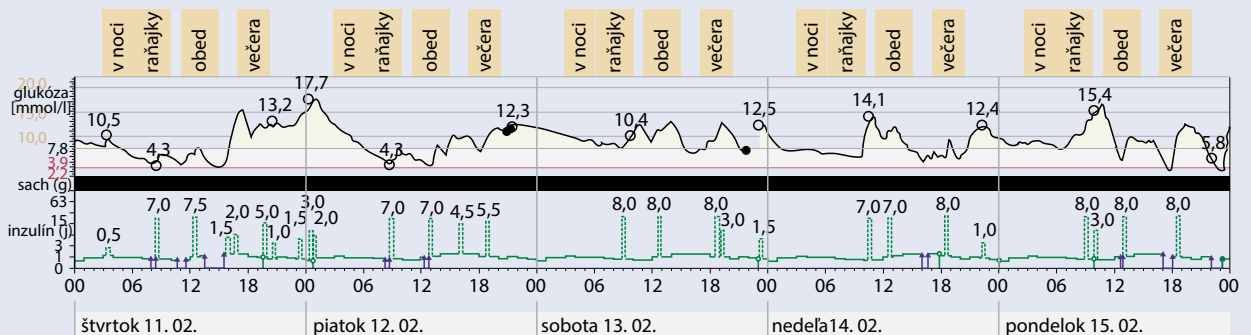


5.1.1

hodnoty zo senzora v momente kalkulovania bolusu (24 hod.)



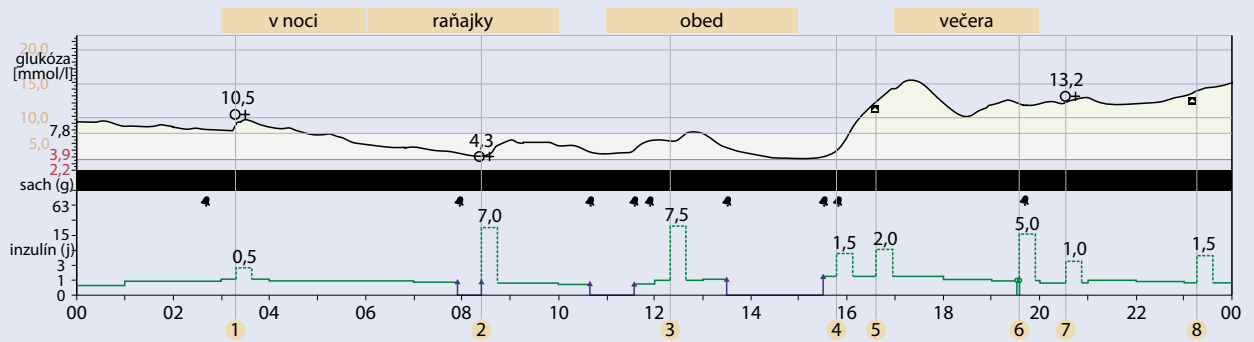
5.1.2



CGM – kontinuálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system PLGM – Predictive Low Glucose Management

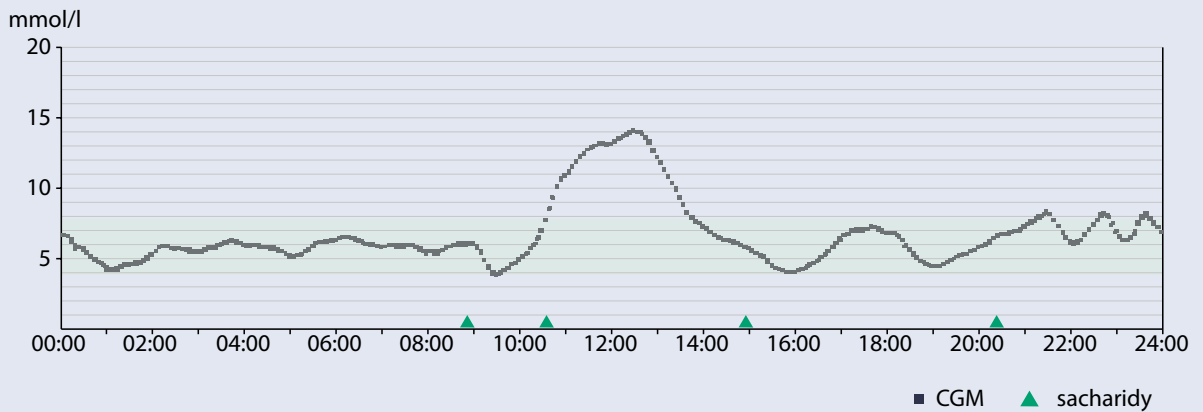
Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov

5.1.1



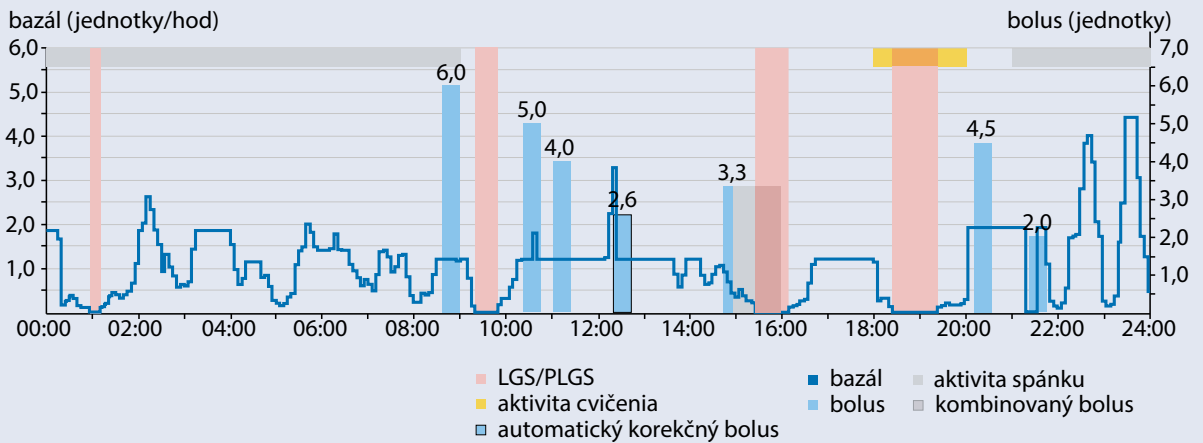
5.1.1

merenia CGM Dexcom G6 (24 hod)



5.1.2

inzulínová pumpa TANDEM t:slim X2 – sumár (24 hod)



Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov (pokračovanie)

5.1.3.1



CGM – kontinuálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system

hypoglykémii) a najnovšie aj na hroziaci vzostup (alias hyperglykémii) koncentrácie glukózy v IST. Tieto pumpy sú vybavené funkciou AHCL (Advanced Hybrid Close Loop system – technicky najvyspelejší systém, ktorý obsahujú pumpy t:slim X2 a MiniMed 780G). Funkcia pumpy tak automaticky riadi podávanie bazálneho inzulínu. Aktívnym zastavením podávania inzulínu v prípade trendu nadmerného poklesu koncentrácie glukózy chráni pred hypoglykémiiou, a naopak aktívnym pridávaním „korekčných bolusov“ v prípade trendu k nadmernému vzostupu koncentrácie glukózy v IST chráni pred hyperglykémiiou. Táto funkcia má neoceniteľnú hodnotu najmä u pacientov s výraznými idiopatickými vnútrodenými, ale aj medzi dennými variáciami glykémie, ktoré sa zatiaľ nedajú zvládnuť žiadnym iným spôsobom. Systém PLGM (Predictive Low Glucose Management – prediktívny systém riadenia nízkej hladiny glukózy) je oproti AHCL technicky „starší“ systém, ktorý síce rovnako reaguje na údaje zo senzora, riadi však len manažment predchádzania hypoglykémii tým, že v prípade hroziacej hypoglykémie dočasne pozastaví podávanie inzulínu. Najstarší ochranný systém LGS (Low Glucose Suspend – funkcia automatického zastavenia podávania inzulínu v prípade hypoglykémie) reaguje zastavením podávania inzulínu v prípade signálu zo senzora o dosiahnutí hypoglykémie (podľa nastavenia). Nastavovanie špecifických funkcií jednotlivých púmp podľa funkcií (napr. nastavenie prahovej hodnoty nízkej hladiny, cieľová hodnota a pod) závisí od príslušnej pumpy. Prehľad inzulínových púmp používaných aktuálne na Slovensku prináša tab. 5.8, s. 37. Hradená liečba pomocou inzulínovej pumpy podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pacienti sa na liečbu pomocou inzulínovej pumpy nastavujú v centrách a niektorých ambulanciách.

Minimálne 6 mesiacov po nastavení je pacient sledovaný aj v centre/špecializovanej ambulancii, a to po 1., 3. a 6. mesiaci od nastavenia liečby. Pre pokračovanie indikácie po skončení životnosti pumpy (4 roky) musí byť potvrdené zlepšenie metabolickej kontroly v parametroch, pre ktoré bola pumpa indikovaná.

centrá pre dospelých pacientov

- Diabetologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
- I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava
- V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
- I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin
- IV. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

centrá pre detských pacientov

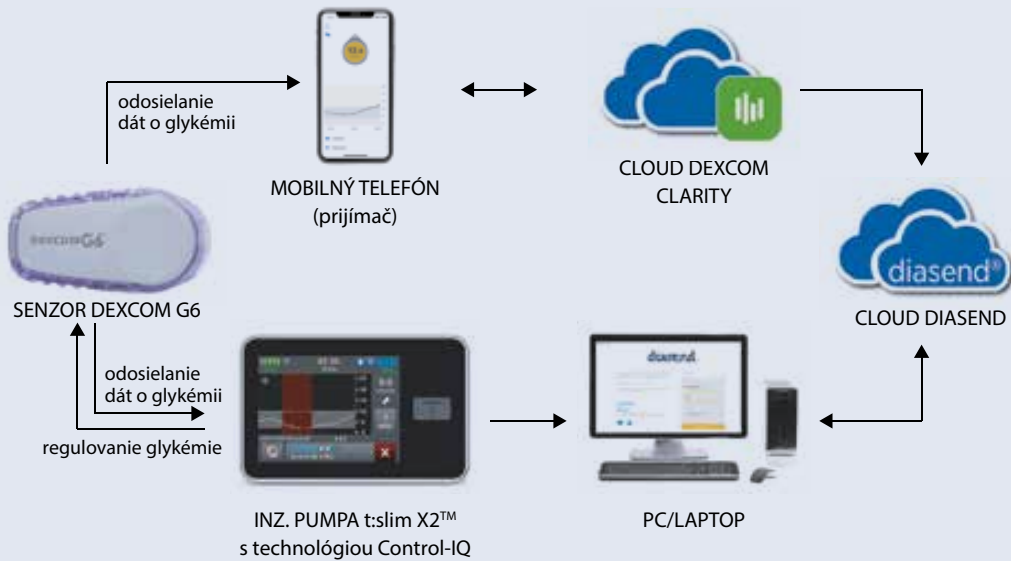
- Detské oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
- Detské diabetologické centrum SR, I. detská klinika DFNSP, Bratislava
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum DFNSP, Košice
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum UN Martin

5.8 Kontinuálny monitoring koncentrácií glukózy

Kontinuálny monitoring koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej tekutine (IST), prináša komplexný obraz o priebehu regulácie metabolizmu glukózy počas dňa (obr. 5.1, tab. 5.9). Zoznam a limity pre zdravotné pomôcky súvisiace so CGM uvádza kap. 30.2, s. 275n.

Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov (pokračovanie)

5.1.3.2



Kontinuálny monitoring glykémii sa najčastejšie odporúča:

- ako diagnostická metóda v súvislosti s hľadáním príčin neuspokojivej glykemickej kontroly (hľadanie nepoznaných/skrytých hypoglykémii, nadmerných oscilácií, vzťahov glykémie k rôznym aktivitám, terapeutickým výkonom (napr. počas dialýzy) a pod
- ako súčasť terapeutického režimu kontinuálneho podávania inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) s funkciou LGS, PLGM alebo AHCL
 - pacienti s rizikom náhlejšej smrti alebo závažných morbiditných dôsledkov ako IM, CMP, závažné arytmie, epiparoxysmy, pády, úrazy, a pod, v súvislosti s ťažkou hypoglykémiou, alebo výraznými osciláciami glykémii, ako sú pacienti so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie alebo opakovanými ťažkými hypoglykémiami, pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, pacienti s výraznými vnútrodennými osciláciami glykémii alebo medzidennými variáciami glykémii, ktorých stav okrem ochrany

pred hypoglykémiou vyžaduje opakované korekčné bolusy a úpravy dávkovania bazálneho inzulínu

- pacienti, u ktorých je potrebná čo najtesnejšia glykemická kontrola (t. j. čo najviac sa priblížiť k normálnym hodnotám glykémie) bez rizika hypoglykémie a výrazných oscilácií glykémie s cieľom dosiahnutia odporúčaných cieľov TIR (Time In Range), ako sú tehotné ženy s potrebou liečby inzulínom, ženy v predkoncepčnej príprave, deti do veku 18 rokov (+ 365 dní), pacienti po orgánovej transplantácii, po CMP, s rizikom vzniku závažných arytmií a pod
- pacienti s cieľom dosiahnutia zlepšenia glykemickej kontroly, čo sa nedarí riešiť bežným spôsobom napriek adekvátnej spolupráci pacienta a adhenecii k liečbe

Opakovane bolo dokázané, že CGM prispieva k významne lepšej kontrole glykémii u pacientov, ktorí ho používajú.

Tab. 5.9 | Základné delenie glukózových senzorov používaných aktuálne na Slovensku

glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom AHCL, aktuálne technologicky najvyspelejšie senzory	Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom LGS/PLGM	EnLite Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) so základnými funkciami, ktoré nedokážu komunikovať s inzulínovou pumpou	GluNovo GlucoMen Day
glukózové senzory pre intermitentné (flash) skenovanie (isCGM) a pre real-time CGM (rtCGM), ktoré nedokážu komunikovať s inzulínovou pumpou	FreeStyle Libre (aktuálne prebieha kategorizácia)

AHCL – Advanced Hybrid Closed Loop system **CGM** – kontinuálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system

PLGM/LGS – Predictive Low Glucose Management/Low Glucose Suspend

5.9 Transplantácia pankreasu a Langerhansových ostrovčiek

Transplantácia pankreasu a transplantácia izolovaných Langerhansových ostrovčiek sú v súčasnosti jediné liečebné metódy, ktoré dokážu u pacientov s DM1T dlhodobu navodiť fyziologické hladiny glukózy v krvi bez rizika hypoglykémie a zmierniť mikrovaskulárne komplikácie DM1T. Po úspešnej transplantácii je možné ihneď ukončiť liečbu inzulínom. Transplantáciu pankreasu ani Langerhansových ostrovčiek však zatiaľ nemožno považovať za bežné terapeutické metódy, ale ešte stále viac za individuálny prístup v indikovaných prípadoch. Pacienti, ktorí absolvovali transplantáciu vyžadujú celoživotnú imunosupresiu, aby sa zabránilo odmietnutiu štepu alebo opätovnej autoimunitnej deštrukcii ostrovčiek. Vzhľadom na potenciálne nepriaznivé účinky imunosupresívnej liečby by mala byť transplantácia pankreasu vyhradená pre pacientov s DM1T, ktorí podstupujú súčasnú transplantáciu obličiek, po transplantácii obličiek, alebo pre pacientov s opakovanou ketoacidózou alebo ťažkou hypoglykémiou napriek štandardnej liečbe vrátane CSII s využitím senzorov, a to z dôvodu nežiaducich účinkov imunosupresívnej liečby, keď benefit súvisí najmä s transplantáciou obličiek. Ide o metódu pre pacienta pomerne náročnú, a to technicky, imunologicky, ale hlavne z hľadiska náročnosti na darcu (okrem imunologických požiadaviek je náročná požiadavka na „čerstvosť“ orgánu). Náročná je aj celá organizácia výkonu: chirurgicky – spôsob vyvedenia tráviacich štiav (vyvádzajú sa do močového mechúra alebo do čreva), s nutnosťou už spominatej imunosupresívnej liečby, ktorá znižuje obranyschopnosť so všetkými dôsledkami a rizikami (vrátane vyššieho rizika nádorov) ako aj možnými toxickými prejavmi.

Transplantácia samotných izolovaných Langerhansových ostrovčiek sa na Slovensku v súčasnosti nerobí. Väčšie skúsenosti (od roku 2005) majú v Českej republike (IKEM, Praha). Bunky sa po predošlej náročnej a zložitej izolácii implantujú do pečene, a to prostredníctvom portálnej žily. Výhodou pre pacienta je teda neporovnateľne jednoduchší zákrok a skutočnosť, že odpadá problém s vyvedením exokrinnnej časti pankreasu, ktorá tvorí tráviace šťavy, a tiež že výkon možno viackrát zopakovať. Dlhodobé výsledky glykemickkej kontroly bez potreby exogénneho inzulínu sú však horšie než v prípade transplantácie celého pankreasu. Navyše, aj tu je potrebná imunosupresívna liečba so všetkými nežiadúcimi dôsledkami. Výkony teda nie sú vhodné pre každého pacienta, ale práve naopak pre pacientov, u ktorých sa ochorenie nedá dostatočne kontrolovať štandardnou liečbou a časté hyperglykémie alebo hypoglykémie pacienta ohrozujú na živote. Problémom u pacientov DM1T je aj, že ide o autoimunitné ochorenie, pri ktorom organizmus útočí na vlastné štruktúry, v tomto prípade na B-bunky pankreasu. Transplantovaný pankreas, resp. Langerhansove bunky sú teda vystavené jednak „bežnej“ po-transplantačnej imunitnej reakcii – rejekcii, ktorou sa organizmus snaží odvrhnúť transplantát, jednak autoimunitnému útoku proti samotným B-bunkám. Skúšajú sa metódy, pri ktorých sa

ostrovčiky (B-bunky) „ukrývajú“ do kapsúl z polymérnych membrán, ktoré zabezpečujú ich výživu a funkcie a súčasne by ich mali chrániť pred imunitným tokom a znížiť požiadavky na imunosupresívnu liečbu. Zatiaľ je však pre hodnotenie týchto postupov málo skúseností.

5.10 Sprievodné autoimunitné ochorenia

Vzhľadom k tomu, že DM1T je autoimunitne podmienené ochorenie, odporúča sa krátko po jeho diagnostikovaní pátrať aj po prítomnosti iných autoimunitných ochorení a zrealizovať skrining na prítomnosť dysfunkčných autoimunitných ochorení štítnej žľazy a celiakie a následný periodický skrining. Okrem autoimunitných ochorení štítnej žľazy a celiakie sa u pacientov s DM1T častejšie vyskytujú aj iné autoimunitné ochorenia ako je Addisonova choroba (primárna nedostatočnosť nadobličiek), autoimunitná hepatitída, autoimunitná gastritída, dermatomyozitída či myasthenia gravis. Prvostupňovým príbuzným pacientov by malo byť odporúčané testovanie na autoprotilátky proti antigénom ostrovčiek, na včasnú diagnostiku predklinického DM1T.

Skrining na autoimunitné ochorenia štítnej žľazy zahŕňa vyšetrenie autoprotilátok proti tyreoglobulínu, proti tyreoperoxidáze a TSH. Ak sú hodnoty normálne, kontrolné vyšetrenie sa realizuje každé 1–2 roky, alebo skôr, ak má pacient pozitívne protilátky proti štítnej žľaze, alebo sa u neho objavia príznaky naznačujúce dysfunkciu štítnej žľazy, zväčšenie štítnej žľazy alebo inak nevyvetliteľnú variabilitu glykémii.

Skrining na celiakiu zahŕňa hodnotenie autoprotilátok IgA na tkanivovú transglutaminázu (tTG) s dokumentáciou normálnych hladín celkového sérového IgA, alebo IgG na tTG a deamidované protilátky proti gliadínu, ak je IgA nedostatočný. Skrining sa opakuje do 2 rokov od diagnostikovania DM1T a potom znova po 5 rokoch. Pacienti s potvrdenou celiakiou by mali byť liečení bezlepkovou diétou, aby sa predišlo komplikáciám; mali by tiež konzultovať s dietológom, ktorý má skúsenosti s liečením cukrovky a celiakie.

5.11 Budúcnosť a perspektívy

Okrem pokrokov v inzulínoterapii (nové inzulíny s farmakokinetikou lepšie napodobňujúcou fyziologickú sekréciu inzulínu) alebo i inzulínových púmp s hybridnou slučkou (AHCL) prebieha v súčasnosti viacero klinických štúdií zameraných aj na ďalšie možnosti terapeutického pôsobenia, ktoré hodnotia efekt imunomodulačnej liečby, napr. monoklonálnych protilátok antiCD3, antiCD20 (rituximab), antiIL1 (kanakinumab), antiIL1R (anakinra), antiIL21, antiIL2, modulácie aktivity regulačných T-buniek antitymocytoým globulínom, CTLA4 Ig (abatacept), kostimulačného blokátora T-buniek a hydroxychlorochinu, efektu extraktov pupočníkovej krvi, kmeňových buniek a ich mobilizácie, vystavením imunitného systému nanočasticiam potiahnutým pankreatickými peptidmi, ktoré sú naviazané na hlavný proteín histokompatibilného komplexu triedy II, inkretínmi, inhibítormi SGLT2, enkapsuláciou B-buniek, a ďalšími postupmi.