

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

Glykovaný hemoglobin jako jeden z ukazatelů kompenzace

Diabetes mellitus

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lucie Raisová Stuchlíková, Ph.D.

Hradec Králové 2019

Helena Vondráčková

## Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Vondráčková Helena

## **Poděkování**

Děkuji za pomoc RNDr. Lucii Raisové Stuchlíkové, Ph.D. při vedení bakalářské práce.

# OBSAH

Abstrakt.....	6
1 Úvod.....	7
2 Cíl práce.....	8
3 Teoretická část.....	9
3.1 Diabetes mellitus.....	9
3.1.1 Klasifikace DM.....	9
3.1.2 Diabetes mellitus 1. typu.....	10
3.1.3 Diabetes mellitus 2. typu.....	10
3.1.4 Jiné specifické typy diabetu.....	11
3.1.5 Gestační diabetes mellitus.....	11
3.2 Klinické projevy DM.....	11
3.3 Diagnostika DM.....	12
3.4 Komplikace DM.....	13
3.4.1 Akutní komplikace DM.....	13
3.4.2 Chronické komplikace DM.....	14
3.4.2.1 Mikrovaskulární komplikace.....	15
3.4.2.2 Makrovaskulární komplikace.....	17
3.5 Hodnocení kompenzace DM.....	18
3.6 Glykovaný hemoglobin.....	19
4 Experimentální část.....	21
4.1 Testované vzorky.....	21
4.2 Sledované parametry.....	21

4.2.1	Hladina glykémie.....	21
4.2.2	Glykovaný hemoglobin.....	22
4.2.3	Index tělesné hmotnosti.....	22
5	Výsledky.....	24
6	Diskuse.....	33
7	Závěr.....	35
8	Seznam zkratk.....	36
9	Seznam tabulek.....	37
10	Seznam příloh.....	38
11	Seznam obrázků a zdrojů.....	38
12	Použité zdroje.....	39

## **ABSTRAKT**

Diabetes mellitus patří mezi chronické civilizační choroby se vzrůstající celosvětovou incidencí. Současně dochází i ke zvyšování výskytu chronických komplikací, které se s tímto onemocněním pojí. Mezi ně zejména patří komplikace mikrovaskulární postihující menší cévy a komplikace makrovaskulární, které se manifestují aterosklerotickými změnami velkých cév. Zmíněné stavy výrazně zvyšují mortalitu i morbiditu pacientů. Cílem léčby je snaha o kompenzaci choroby a oddálení a/nebo prevence rozvoje zejména pozdních komplikací diabetu. Správnou léčbou lze výrazně prodloužit a zlepšit kvalitu života pacientů s diabetem.

Bakalářská práce je věnována glykovanému hemoglobinu, který v současné době zaujímá primární postavení v hodnocení kompenzace diabetu mellitu. Teoretická část je zaměřena na základní charakteristiku a přidružené komplikace. Pozornost je věnována hodnocení kompenzace choroby. Experimentální část se zabývá metodami stanovení glykovaného hemoglobinu, vztahy mezi hladinou glykovaného hemoglobinu, průměrnou glykemií a BMI u nemocných s diabetem.

**Klíčová slova:** Diabetes mellitus, glykovaný hemoglobin, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie, BMI

# 1 ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je závažné metabolické onemocnění, v současné době řazeno mezi chronické civilizační choroby, některými autory považováno za neinfekční epidemii 21. století. Prevalence v České republice se pohybuje okolo osmi až devíti procent. Pouze sedm procent z celkového počtu nemocných jsou diabetici 1. typu, který se většinou manifestuje v dětském věku s výjimkou podtypu LADA postihujícího až dospělé jedince. Asi osmdesát pět procent tvoří pacienti s diabetem 2. typu a okolo sedmi procent lidí s porušenou glukózovou tolerancí. Nebezpečím DM jsou zejména pozdní komplikace, které poškozují pacienta a mohou vést až k předčasnému úmrtí (Racek et al., 2006; Kalousová a kol., 2006).

Výskyt této chronické choroby má neustále rostoucí tendenci a Česká republika v tomto ohledu zaujímá jednu z předních pozic. Stejně tak stoupá incidence nově diagnostikovaných pacientů. Podle statistických údajů došlo v posledních 30 až 35 letech k trojnásobnému nárůstu počtu nově registrovaných diabetiků. Na stoupajícím výskytu diabetu 2. typu se podílí velkou měrou i životní styl a stres (Škrha a kol., 2017).

S nárůstem počtu diabetiků se zvyšuje počet komplikací zahrnujících poškození drobných a později i větších cév. Nemocní častěji umírají v souvislosti s onemocněním srdce a cév ve srovnání s populací nediabetiků. Účinná prevence, včasná diagnostika a v neposlední řadě edukace pacienta i rodiny výrazně snižují jejich výskyt. Cílem léčby je snížení morbidit i mortality diabetické populace a zlepšení kvality života těchto pacientů (Kvapil 2009).

## **2 CÍL PRÁCE**

1. popsat onemocnění DM a jeho klasifikaci
2. popsat komplikace DM
3. u skupiny pacientů s diabetem 2. typu sledovat hladiny glykémie, HbA1c a BMI
4. zaměřit se na souvislosti mezi hodnotami glykovaného hemoglobinu, glykémiami a indexem tělesné hmotnosti



## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 DIABETES MELLITUS

#### 3.1.1 Klasifikace Diabetu mellitu

DM představuje poruchu intermediárního metabolismu definovanou jako metabolické onemocnění mnohočetné etiologie charakterizované chronickou hyperglykemií a poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. Karen a Svačina (Karen a Svačina, 2018) uvádí jednodušší definici: „*Diabetes mellitus je chronické heterogenní onemocnění provázené hyperglykemií v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu.*“. Vzniká jako následek defektu v inzulínové sekreci, inzulínovém působení nebo kombinací obojího. Sibernagl (Silbernagl a Lang, 2012) definuje chorobu takto: „*Diabetes mellitus je vyvolán absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu.*“. V současné době jsou dle etiologie známé čtyři základní skupiny diabetu a dvě skupiny označované jako hraniční poruchy glukózové tolerance, tzv. prediabetes (Rosolová 2013, Beránek a Tichý, 2013), tabulka 1.

**Tab. 1** Klasifikace Diabetu mellitu a prediabetu včetně používaných zkratk. Tabulka převzata z (Rybka 2007)

Rozdělení Diabetu mellitu	Obvyklá zkratka
Diabetes mellitus 1. typu	DM 1. typu, včetně klinického průběhu LADA*
A. Autoimunitně podmíněný	DM typu 1. A
B. Idiopatický	DM typu 1. B
Diabetes mellitus 2. typu	DM 2. typu
Specifické typy diabetu	Monogenní diabetes - MODY
Gestační diabetes mellitus	GDM
Rozdělení Prediabetu	
Zvýšená glykémie nalačno	IFG (Impaired Fasting Glucose)
Porušená glukózová tolerance	IGT (Impaired Glucose Tolerance)
Kombinace obou poruch	IFG + IGT

\*Latent Autoimmune Diabetes of Adults

### 3.1.2 Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu, dříve označovaný jako IDDM (Inzulin-Dependent Diabetes Mellitus), také juvenilní, představuje jednu z nejzávažnějších chronických chorob v dětském věku. Zahrnuje autoimunitně podmíněný DM a typ idiopatický. Za spouštěče autoimunitního procesu jsou považovány původci infekčních chorob, např. enteroviry nebo CMV (cytomegalovirus) a dietní faktory u osob s genetickou predispozicí k DM 1. typu (nositelé alel DR/DQ HLA systému). Autoimunitní proces se vyznačuje různě rychle probíhajícím zánikem beta-buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Následky destrukce jsou absolutní nedostatek inzulínu, hyperglykémie a nedostatek energetických substrátů pro potřeby organismu. Pacienti mají sklon k rozvoji ketoacidózy a jsou odkázáni na podávání inzulínu nejlépe v režimu, který napodobuje fyziologickou sekreci tohoto hormonu (Racek et al, 2006; Haluzník 2009). Do této skupiny je zařazen i DM pozvolna se rozvíjející v dospělosti s označením LADA (latent autoimmune diabetes of adults) (Rybka 2007; Haluzník 2019; Beránek a Tichý, 2013). Idiopatický typ DM se vyskytuje zejména v africké a asijské populaci. Příčiny a příznaky choroby jsou totožné s autoimunitním diabetem, ale bez přítomnosti protilátek (Škrha a kol., 2017).

### 3.1.3 Diabetes mellitus 2. typu

DM 2. typu v minulosti nazývaný NIDDM (Non-Inzulin-Dependent Diabetes Mellitus) nebo též stařecký, patří mezi choroby středního a vyššího věku. Rozvíjí se u osob s poruchou sekrece inzulínu, která se projevuje opožděnou a nedostatečnou tvorbou tohoto hormonu a inzulínovou rezistencí. Ta je dána geneticky a současně se zhoršuje působením nezdravého životního stylu. Za hlavní rizikový faktor při jejím rozvoji je považována obezita, často způsobená nadměrným energetickým příjmem a sedavým způsobem života. Pozitivní energetická bilance zvyšuje koncentraci mastných kyselin v krvi. To vede ke sníženému využití glukózy ve svalech a tukové tkáni. Výsledkem je rezistence na inzulín, podporující další zvýšení sekrece inzulínu. Inzulínová rezistence se téměř vždy projevuje již v průběhu tzv. prediabetu, tedy ještě před vznikem vlastního diabetu (Racek et al., 2006; Silbernagl a Lang, 2012).

Prediabetes zahrnuje metabolický syndrom, porušenou glukózovou toleranci a hraniční glykémii nalačno. Inzulínovou rezistenci organismus kompenzuje hyperinzulinémií, která udržuje homeostázu glukózy, ale současně přispívá k rozvoji dalších rizikových faktorů:

zvyšování krevního tlaku (KT), aterogenní dyslipidémii, obezitě abdominálního typu a poruch koagulace (především snížení fibrinolýzy). Sekrece inzulínu je u pacientů s genetickou predispozicí pro DM 2. typu limitována, zprvu zvýšená sekrece postupně klesá až do stádia, kdy nestačí zajistit normoglykémii. V tomto okamžiku dochází k relativnímu deficitu inzulínu. V krvi lze prokázat zvýšenou hladinu zmíněného hormonu, která vede k obezitě, zvýšení hladiny lipidů a kyseliny močové v krvi, hypertenzi a výraznému riziku ischemické choroby srdeční (ICHS) (Rosolová 2013; Rybka 2007; Mačák a kol., 2012).

### **3.1.4 Specifické typy DM**

Tato onemocnění vznikají v důsledku vrozeného genetického defektu, např. MODY diabetes (maturity onset diabetes of the young) nebo jsou geneticky podmíněna nefunkčností inzulínu. Mohou též vznikat na podkladě jiných chorob, jako je pankreatitida (poškození pankreatu zánětlivým procesem), kalcifikace, maligní změny, resekce nebo úrazy v oblasti pankreatu. Další skupinu tvoří diabetes, který se rozvíjí na podkladě hormonálních poruch u akromegálie, Cushingova syndromu a osob s tyreotoxikózou. DM mohou vyvolávat i některá léčiva, např. glukokortikoidy nebo akumulace těžkých kovů v tkáni pankreatu (hemochromatóza). Příčinou mohou být i protilátky proti inzulínovým receptorům lokalizovaným na periferních tkáních. DM se někdy objevuje také u Downova a Klinefelterova syndromu. U těchto tzv. sekundárních chorob je důležité prokázat prvotní příčinu a zahájit vhodnou léčbu (Racek et al., 2006; Silbernagl a Lang, 2012; Beránek a Tichý, 2013).

### **3.1.5 Gestační diabetes**

Jedná se o typ diabetu, který se poprvé manifestuje v graviditě a ve většině případů se na konci gestace upravuje. Mezi příčiny patří jednak hormonální změny a vyšší metabolické nároky na organismus ženy v tomto období. Pokud diabetes přetrvává i po porodu, je překlasifikován v DM 1. nebo 2. typu. Při nedostatečné kompenzaci hrozí riziko diabetické embryopatie a fetopatie (Zima 2002; Beránek a Tichý, 2013).

### 3.2 Klinické projevy DM

Typické příznaky rozvinutého onemocnění zahrnují polyurii, polydipsii a výraznou únavu. Polydipsie je způsobena hyperglykemií, která zvyšuje osmolaritu plazmy. Následně dochází ke stimulaci centra žízně v hypotalamu. Hyperglykémie vede k osmotické diuréze. Při překročení renálního prahu pro vstřebávání glukózy v proximálním tubulu zůstává glukóza v primární moči. Osmotickým efektem vede ke zvýšenému vylučování definitivní moči. Únava se dostavuje z důvodu nedostatku intracelulární glukózy jako zdroje energie. U diabetu 1. typu je popisováno hubnutí z důvodu využívání zásobní tukové tkáně a proteinů jako zdroje energie. U diabetu 2. typu změny hmotnosti nemusí být přítomny. Vzestup glykémie je velmi pozvolný, na počátku onemocnění příznaky zcela chybí a diagnóza bývá mnohdy zjištěna relativně pozdě. V dnes již spíše ojedinělých případech se diabetes 2. typu může manifestovat až v podobě tzv. diabetických komplikací jako důsledek neléčené hyperglykémie (Zima 2002; Haluzník 2009; Karen a Svačina, 2018).

### 3.3 Diagnostika diabetu

Podezření na DM je nutné potvrdit standardním postupem. Diagnóza je založena na průkazu hyperglykémie ve venózní plazmě standardními laboratorními metodami, nikoli glukometrem. DM může být diagnostikován podle tří kritérií. Za prvé, přítomností klinických symptomů provázených náhodnou glykemií nad 11,0 mmol/l a následnou glykemií v žilní plazmě nalačno vyšší než 7,0 mmol/l. Dalším kritériem v případně nepřítomnosti klinických příznaků je nález glykémie v žilní plazmě nalačno vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (v tomto případě před vyřčením diagnózy je nutné ověřit alespoň dvakrát). Třetí diagnostické kritérium je hodnota glykémie za dvě hodiny při vyšetření o-GTT (orální-glukózový toleranční test) rovna nebo vyšší než 11,1 mmol/l.

V případě glykémie nalačno v rozmezí 5,6 – 6,9 mmol/l nebo při glykémii ve 120. minutě o-GTT v rozmezí 7,8 – 11,0 mmol/l při fyziologické hodnotě glukózy nalačno jde o tzv. prediabetes (Racel et al., 2006; Karen a Svačina, 2018).

### 3.4 Komplikace DM

Komplikace, které se pojí k diabetu lze rozdělit do dvou základních skupin, na akutní a chronické. Mezi akutní komplikace řadíme hypoglykemické a hyperglykemické kóma. Do skupiny pozdních komplikací řadíme makroangiopatii, a mikroangiopatii postihující hlavně mikrovaskulární část krevního řečiště (Racek et al., 2006; Haluzník 2009). Výskyt těchto chronických komplikací koreluje s délkou trvání diabetu a se stupněm kompenzace choroby. Při neuspokojivé kompenzaci se komplikace rozvíjejí podstatně rychleji. Odborníci spojují rozvoj pozdních komplikací zejména s dlouhodobě zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Chronická hyperglykémie poškozuje cévní endotel řadou přímých i nepřímých mechanismů včetně zvýšení lokálního oxidačního stresu (Haluzník 2009; Trojan 2003; Karen a Svačina, 2018).

#### 3.4.1 Akutní komplikace DM

Hypoglykémie může vzniknout předávkováním exogenního inzulínu nebo léky, které zvyšují vyplavování inzulínu ze slinivky břišní, porušením životosprávy, po nadměrné fyzické námaze nebo po konzumaci velkého množství alkoholu. Biochemicky je definována jako snížení hladiny glukózy pod 3,3 mmol/l doprovázené klinickými projevy. Mezi projevy dominuje snížená psychická výkonnost, slabost, bolest hlavy, studený pot, tachykardie, pocit hladu, porucha jemné motoriky. V těžkých případech může pacient upadnout do bezvědomí (Haluzník 2009; Beránek a Tichý, 2013). Pocit zimy u pacienta se začne vyskytovat až při příznaku hypoglykémie, která se dostavuje až při hodnotách nižších než 2,8 mmol/l. Vnímání hypoglykémie je individuálně podmíněné a též je ovlivněno předchozí prodělanou hypoglykemií (Zima 2002). Při opakovaných hypoglykemických příhodách u diabetiků se dostavuje tzv. fenomén neuvědomění si hypoglykémie. Tento stav pacient začne vnímat až při hodnotách glykémie nižších než obvykle. Těžká hypoglykémie je provázená poruchou vědomí a bez rychlé pomoci může končit fatálně (Haluzník 2009; Piťhová 2016).

S hyperglykemií se pojí stavy diabetické ketoacidózy, hyperosmolárního syndromu a laktátové acidózy. Diabetická ketoacidóza bývá prvotním příznakem onemocnění u diabetiků 1. typu, zejména pak u mladších jedinců. U léčených diabetiků tento stav vzniká při režimových chybách, např. opomenutí aplikace inzulínu, ucpání kanyly inzulínové pumpy nebo poruše přístroje. Hyperglykémie vede ke glykosurii a osmotické diuréze. Dochází k těžké dehydrataci organismu s polyurií, polydipsií, slabostí a hypotenzí. Následkem

dehydratace stoupá osmolarita plazmy, která může vést až k poruše vědomí a kómatu. Zvýšená hladina ketolátek způsobuje metabolickou acidózu provázenou hyperventilací, zvracením a bolestmi břicha. Plíce se snaží tento stav kompenzovat a vyloučit látky kyselé povahy. Dech pacienta bývá cítit po acetonu. Hyperosmolární syndrom patří mezi akutní komplikace pojící se především k diabetu 2. typu. Laboratorně se setkáváme s extrémní hladinou glykémie (více než 30,0 mmol/l, mnohdy i nad 50,0 mmol/l), těžkou dehydratací a zvýšenou osmolaritou plazmy.

Rizikem je i rozvoj renální insuficience. Ketoacidóza není v tomto případě přítomná. Za příčinu rozvoje hyperosmolárního syndromu jsou považovány stavy, kdy pacient při osmotické diuréze z narůstající hyperglykémie není schopen přijímat dostatek tekutin. Patří sem zejména kardiovaskulární příhody, rozsáhlejší infekce, nepřiměřená léčba diuretiky nebo první manifestace DM.

Posledním stavem je laktátová acidóza, tedy metabolická acidóza se zvýšenou hladinou laktátu v plazmě. Jde o vzácnou komplikaci u nemocných léčených biguanidy, např. metforminem. Nejčastěji se s touto komplikací setkáváme u pacientů, u kterých nebyly respektovány kontraindikace pro léčbu biguanidy, a to renální insuficience, srdeční selhání s rozvojem hypoxémie, těžká hepatopatie a nadužívání alkoholu (Racek et al., 2006; Piřhová 2016; Beránek a Tichý, 2013).

### **3.4.2 Chronické komplikace DM**

Za hlavní příčinou rozvoje chronických komplikací odborníci považují hyperglykémii. Uvnitř buněk dochází k tvorbě sorbitolu a fruktózy, extracelulárně k neenzymatické glykaci proteinů.

Glukóza do některých buněk vstupuje bez působení inzulinu. Enzymem aldosoreduktasou se metabolizuje na sorbitol, který je poté oxidován za vzniku fruktózy. V případě kumulace těchto osmoticky aktivních látek uvnitř buněk se urychluje rozvoj diabetické neuropatie a mikroaneurismat. V extracelulárním prostoru se glukóza váže na aminoskupiny bílkovin, což vede ke vzniku AGE produktů (advanced glycation and products). Ty jsou následně příčinou rozvoje mikroangiopatií a makroangiopatií (Silbernagl a Lang, 2012; Pecová 2004).

Chronické komplikace lze rozdělit na makrovaskulární a mikrovaskulární, tabulka 2. Makrovaskulární komplikace diabetu neboli makroangiopatie představují ischemickou chorobu srdeční (ICHS), ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP), ischemickou chorobu dolních končetin a další aterosklerotické komplikace. Jsou považovány za důsledky poškození větších cév. Mikrovaskulární komplikace zahrnují diabetickou retinopatii, nefropatii a neuropatii, při kterých dochází k poškození zejména arteriol a kapilární sítě (Kalousová a kol., 2006; Rosolová 2013). Mikrovaskulární komplikace se u pacientů s DM 2. typu vyskytují u více než poloviny pacientů (54 %) po deseti letech trvání choroby a u většiny pacientů šlo o diabetickou nefropatii. Mikrovaskulární komplikace se vyskytují většinou v pozdějších fázích diabetu a jsou považovány za obraz dlouhodobě nedostatečné kompenzace DM (Karen a Svačina, 2018).

**Tab. 2** Přehled chronických komplikací DM. Tabulka převzata z (Karen a Svačina, 2018)

Mikrovaskulární komplikace	Makrovaskulární komplikace
Diabetická nefropatie	Ischemická choroba srdeční
Diabetická neuropatie	Cévní mozková příhoda
Diabetická retinopatie	Ischemická choroba dolních končetin

### 3.4.2.1 Mikrovaskulární komplikace

#### Diabetická nefropatie

Jde o poškození ledvin na podkladě glomerulosklerózy. Klinicky se projevuje zvyšující se proteinurií a albuminurií, současně hypertenzí a postupným poklesem glomerulární filtrace. Onemocnění často vyústí až k selhání funkce ledvin a pacient je odkázán na dialýzu. První stádium diabetické nefropatie je hyperfiltrace glomerulů podpořená hypertenzí. Dalším příznakem je albuminurie jako projev poškození glomerulů a současně ukazatel endotelové dysfunkce a kardiovaskulárního rizika (Rosolová 2013; Karen a Svačina, 2018; Bouček 2008).

Na glomerulech nacházíme ztlustění bazálních membrán, proliferaci mezangiálních buněk a později i zúžení glomerulárních kapilár s rozvojem fibrózy v okolí glomerulů. V patogenezi a progresi diabetické nefropatie hraje roli úroveň kompenzace diabetu (zejména

hyperglykémie), hypertenze, ale pravděpodobně i genetické faktory. Nemoc se vyvine jen u části nemocných s dlouhodobě špatně kompenzovaným diabetem. Nezávislémi rizikovými faktory s výskytem diabetické nefropatie byly věk nad 60 let, trvání DM delší než osm let a zvýšená hladina CRP (C-reaktivní protein). Cílem metabolické kompenzace u nemocných s diabetickou nefropatií je hladina HbA1c nižší než 5,0 % dle IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) (Tesař 2002; Bouček 2008).

### **Diabetická retinopatie**

Diabetická retinopatie je typickou mikrovaskulární komplikací diabetu a současně jedním z nejčastějších onemocnění sítnice. Ve vyspělých zemích je považována za nejčastější příčinu nově vzniklé slepoty. V České republice je nejčastější komplikací diabetu. Rizikové faktory vzniku jsou téměř shodné s příčinami diabetické nefropatie, a to délka a typ diabetu, chronická hyperglykémie a hypertenze. K rozvoji retinopatie přispívá již existující nefropatie. Dle některých autorů též nízký sociálně-ekonomický stav a starší věk. Na vzniku této závažné komplikace se kromě metabolických faktorů podílejí i faktory genetické. Za klíčový rizikový faktor je považována chronická hyperglykémie. V důsledku poškození buněk retiny dochází postupně k vzestupu propustnosti kapilár, k jejich obliteraci a ke vzniku oblastí se sníženým prokrvením. Chronická sítnicová hypoxie je stimulem k uvolňování mediátorů zánětu, růstových faktorů, ke zvýšené permeabilitě a novotvorbě cév v sítnici a podél zadní plochy sklivce. Významnou složkou ovlivňující diabetickou retinopatii jsou změny pigmentového epitelu sítnice a neurodegenerativní změny nervových a gliových buněk sítnice.

V prevenci rozvoje i případné progresi diabetické retinopatie hraje důležitou roli těsná kompenzace diabetu. Nejvyšší nároky na těsnost kompenzace, tj. hladina HbA1c je v období těsně po záchytu choroby a u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem. U osob s přidruženými závažnými chorobami, u kterých hypoglykémie zvyšují riziko kardiovaskulárních chorob, jsou lékaři méně přísní (HbA1c pod 60 mmol/mol) (Kalvodová a kol., 2015).

### **Diabetická neuropatie**

Je nezánětlivé postižení nervového systému způsobené metabolickými vlivy a mikroangiopatií. Základní rozdělení je na somatickou a viscerální (autonomní) formu, obvykle vyvíjející se paralelně, tabulka 3. Patogeneze je multifaktoriální. Výskyt se zvyšuje s délkou trvání diabetu a s mírou jeho kompenzace. Somatická senzitivní periferní neuropatie



se projevuje parestéziemi a bolestí spodních částí dolních končetin postupující proximálním směrem. Většinou má na obou končetinách symetrické příznaky. Často se vyskytuje i ztráta vnímání dotyku, bolesti, tepla, chladu nebo vibrací. Ztráta vibračního čítí svědčí pro pokročilou neuropatii. Při somatické periferní motorické neuropatii, při níž nejsou dostatečně inervovány interoseální svaly nohy, dochází ke zborcení nožní klenby a deformitám, může být přítomna i ataxie. Periferní neuropatie je výrazným rizikovým faktorem pro rozvoj syndromu diabetické nohy. Autonomní též viscerální neuropatie postihuje vnitřní orgány a vede k jejich dysfunkci (trvalá sinusová tachykardie s omezenou schopností zrychlit při zátěži, ortostatická hypotenze, inkontinence moče, poruchy střevní motility (průjem, zácpa), erektilní dysfunkce nebo porucha vyprazdňování žaludku, tzv. gastroparéza). Přítomnost autonomní neuropatie signalizuje zvýšené kardiovaskulární riziko. Diabetická angiopatie je společně s neuropatií hlavním mechanismem při vzniku syndromu diabetické nohy (Racek et al., 2006; Karen a Svačina, 2018; Vondrová 2010)

**Tab. 3** Dělení diabetické neuropatie. Tabulka převzata z (Karen a Svačina, 2018).

	Symptomy
<b>Somatická diabetická neuropatie*</b>	
A. Senzitivní forma	Parestézie, bolesti dolních končetin, ztráta vnímání bolesti, dotyku, tepla a chladu, vibrací
B. Motorická forma	Ztráta inervace svalů nohy
<b>Viscerální diabetická neuropatie**</b>	Tachykardie, ortostatická hypotenze, poruchy mikce, střevní motility, erektilní dysfunkce

\*postihuje nervy kosterního svalstva končetin

\*\*postihuje nervy ovlivňující hladkou svalovinu ve stěně vnitřních orgánů

### 3.4.2.2 Makrovaskulární komplikace

Makrovaskulární komplikace (makroangiopatie) je postižení větších cév aterosklerózou. Progresi aterosklerotického procesu výrazně podporuje tvorba AGE produktů, ale též dyslipoproteinémie, hypertenze a hyperinzulinémie. Makroangiopatie jsou příčinou

kardiovaskulárních komplikací: ischemická choroba srdeční s rizikem infarktu myokardu, cévní mozková příhoda a ischemická choroba dolních končetin (Racek et al., 2006; Beránek a Tichý, 2013).

### 3.5 Hodnocení kompenzace DM

Hodnocení kompenzace diabetu spočívá v hodnocení klinických příznaků a hodnocení dle výsledků laboratorního vyšetření. Mezi klinické známky dekompenzace patří hlavně hyperglykémie. U pacienta s dekompenzovaným diabetem dominuje polyurie (zvýšená tvorba moči) jako důsledek osmotické diurézy a polydipsie, která je důsledkem intenzivního odvodnění organismu. Podrobné vyhodnocení kompenzace diabetu je založeno na laboratorním vyšetření: stanovení glykémie nalačno, glykémie postprandiální (po jídle) a glykovaného hemoglobinu. Pomocnými vyšetřeními jsou glykosurie a ketonurie (Racek et al., 2006; Kvapil 2009).

Komplexní vyhodnocení kompenzace diabetu zahrnuje posouzení lipidogramu, urikémie (hladinu kyseliny močové v séru), aktuální a průměrné hodnoty krevního tlaku, stanovení rizikových parametrů makrovaskulárních komplikací, včetně mikroalbuminurie a aktuální hmotnosti. Současně je kladen důraz na sledování dynamiky výše uvedených změn v čase (Racek et al., 2006; Kvapil 2009).

Dominantní postavení v současné době zaujímá vyšetření glykovaného hemoglobinu, kterému je věnována kapitola 3.6.

Glykémie nalačno je hladina glukózy stanovená po předchozím osmihodinovém lačnění. Patří mezi základní vyšetření nejen pro diagnostiku diabetu, ale také pro hodnocení kompenzace choroby. Zvýšená glykémie nalačno nejčastěji vypovídá o přítomné inzulinové rezistenci u diabetiků 2. typu. Postprandiální glykémii označujeme glykémii naměřenou 60 až 120 minut po jídle. U zdravé osoby dosahuje maxima asi 60 minut po jídle, u pacienta s diabetem 2. typu přibližně 120 minut po jídle (Kvapil 2009; Levková 2005). Hladiny glukózy v plazmě informuje o aktuálním stavu, ale z hlediska dlouhodobé kompenzace nemá téměř žádnou vypovídající hodnotu (Racek et al., 2006).

Glykosurie je stav, kdy v moči je přítomna glukóza. Do moči je vylučována při glomerulární filtraci v případě překročení tzv. renálního prahu pro glukózu. Buňky proximálního tubulu již nemají kapacitu vylučovat glukózu z primární moče. Hodnota renálního prahu je 8 až 10 mmol/l glykémie a vykazuje značné interindividuální rozdíly. Ketonurie je přítomnost ketolátek (kyselina acetoctová, kyselina 3-hydroxymáselná a aceton)

v moči pacienta. Ketonurie je známkou zvýšené lipolýzy při špatné kompenzaci diabetu nebo hladovění (Zima 2002; Kvapil 2009).

Do komplexního hodnocení stavu diabetu je zahrnuto i posouzení hladiny lipidů v séru pacienta, tzv. lipidogram (triacylglyceroly, HDL cholesterol, LDL cholesterol, celkový cholesterol). V případě, že se hodnoty kryjí nebo alespoň přibližují k hodnotám zdravého člověka, pak je tento stav označován jako „kompenzovaná metabolická odchylka“ popřípadě „vyrovnaná metabolická porucha“ (Kvapil). Pokud se hodnoty pacienta výrazněji liší od hodnot zdravé populace, hovoříme o „dekompenzaci diabetu“ nebo o „dekompenzaci metabolické odchylky“ (Kvapil 2009).

Požadavky na kompenzaci jsou odvozeny od fyziologických hodnot a platí pro všechny typy diabetu. Kritéria jsou korigována s ohledem k individualitě každého pacienta, zejména u dětí a seniorů či pacientů s jinými závažnými komplikacemi (Pecová 2004).

### 3.6 Glykovaný hemoglobin

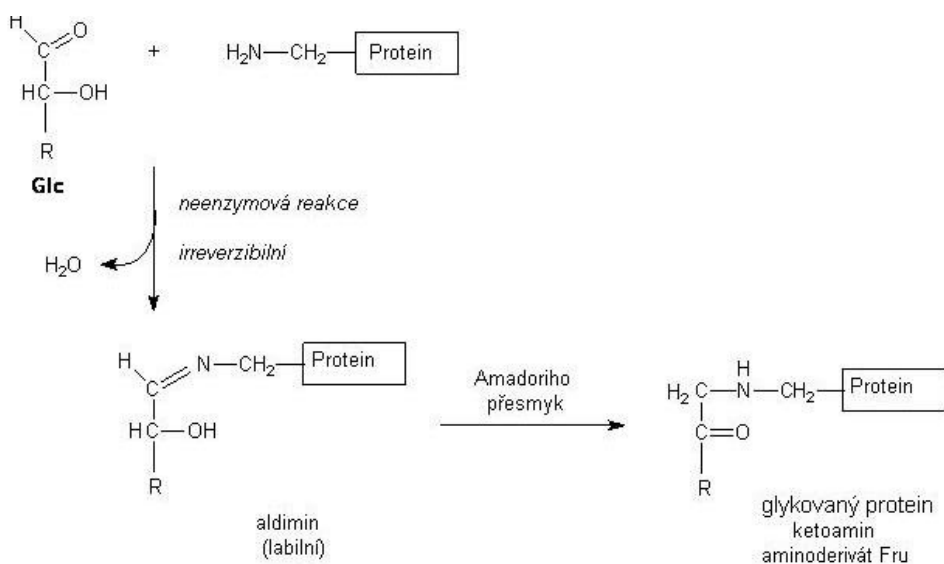
Glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1</sub>) je v současné době považován za nejdůležitější parametr k posouzení dlouhodobé kompenzace DM (nejčastěji frakce HbA<sub>1c</sub>). Jeho hladina poskytuje informaci o stavu kompenzace za posledních 6 až 8 týdnů před vyšetřením. Fyziologické hodnoty se pohybují v rozmezí 4,4 až 6,4 procent (Zima 2002; Haluzník 2009).

Hemoglobin je tvořen hemem a globinem (bílkovinná část složená ze čtyř aminokyselinových řetězců). Fyziologicky jsou zastoupeny 4 typy polypeptidových řetězců ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Hemoglobin je tvořen dvěma řetězci  $\alpha$  a dvěma dalšími řetězci. U dospělého člověka převládá hemoglobin A (HbA), jehož strukturu tvoří 2  $\alpha$  a 2  $\beta$  řetězce. HbA je tvořen HbA<sub>0</sub> (neglykovaný hemoglobin) a asi jen z 5 % HbA<sub>1</sub> (glykovaný hemoglobin).

HbA<sub>1</sub> vzniká neenzymovým dějem (Obrázek 1), při kterém se aldehydická skupina glukózy váže na  $\beta$  řetězec molekuly hemoglobinu. Nejdříve vzniká Schiffova báze (almidin), která je labilní a snadno disociovatelná. V další fázi vzniká Amadoriho přesmykem stabilní ketoamin. V závěrečné fázi se HbA<sub>1</sub> odbourává v závislosti na poločase rozpadu erytrocytů. Část reaguje s aminoskupinami dalších proteinů za vzniku produktů pozdní fáze glykace (AGE – advanced glycation and products). Vznik AGE souvisí s poškozením orgánů a tkání a přispívá významnou měrou k rozvoji chronických diabetických komplikací (Kvapil 2009). Rychlost glykace je závislá na součinu koncentrací reagujících složek. Předpokládá se, že

hladina bílkovin v plazmě je v podstatě konstantní, rychlost reakce pak závisí na koncentraci glukózy. Při přechodné hyperglykémii je vazba reverzibilní a glukóza se z vazby uvolňuje po normalizaci glykémie. Pokud hyperglykémie trvá delší dobu, vzniká ketoamin, vazba je ireverzibilní a molekula glukózy zůstává navázána na bílkovině po celou dobu její existence (Racek et al., 2006; Kopáč 2004).

HbA<sub>1</sub> tvoří frakce HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> a HbA<sub>1c</sub>. V diagnostice je preferováno stanovení HbA<sub>1c</sub>, který tvoří 75 až 80 % HbA<sub>1</sub>, které v současné době slouží zejména k hodnocení úrovně kompenzace diabetu. Vyšetření by nemělo sloužit k vlastní diagnostice DM (Kopáč 2004; Průša et al., 2012; Rybka 2018).



**Obr. 1.** Schéma neenzymatické glykace proteinů

Zdroj: [https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%C3%BD\\_hemoglobin](https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%C3%BD_hemoglobin)

## **4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **4.1 Testované vzorky**

Předmětem výzkumu byli pacienti s diagnózou DM 2. typu, kteří navštěvují diabetologickou ordinaci MUDr. Friče se sídlem v Městské nemocnici v Městci Králové, ulice Prezidenta Beneše 343. Pracovní skupinu tvořilo 69 pacientů (36 mužů a 33 žen) ve věkovém rozpětí 33 až 66 let. U pacientů léčících se ambulantně lze předpokládat alespoň částečnou pohyblivost, která má vliv na index tělesné hmotnosti. Sběr dat probíhal od října 2018 do března 2019. Vzorek tvořili diabetici s hladinou hemoglobinu vyšší než 100,0 g/l z důvodu vlivu anémie na hladiny HbA<sub>1c</sub>. Z testování byl vyřazen jeden pacient s patologickou hodnotou urey v séru (16,4 mmol/l). Naměřené a vypočítané hodnoty jsou v přílohách 1 pro muže a 2 pro ženy.

### **4.2 Sledované parametry**

K posouzení vlivu HbA<sub>1c</sub> na kompenzaci diabetu byly sledovány tyto parametry: hladina glykémie, glykovaný hemoglobin a index tělesné hmotnosti (BMI index). BMI byl vypočítán z hmotnosti a výšky pacienta.

#### **4.2.1 Hladina glykémie**

Glukóza slouží v organismu jako základní zdroj energie, pro některé buňky současně jako jediný zdroj. Hodnoty podléhají hormonální regulaci. Inzulin, hormon  $\beta$  buněk pankreatu, jako jediný snižuje její hladinu.

Hladina glykémie byla měřena na stolním analyzátoru BIOSEN C line Clinic/Sport (Medesa). Přístroj pracuje na principu amperometrie (elektrochemický princip) v kombinaci se senzorem, který obsahuje enzym. Vzorek (plná krev ředěná systémovým roztokem) je dopraven k senzoru, kde je glukóza enzymově převedena na kyselinu glukuronovou a pyruvát. Produkt reakce, peroxid vodíku, je detekován na elektrodě, kterou protéká proud úměrný koncentraci glukózy ve vzorku. Přístroj je určen pro kvantitativní stanovení glukózy a laktátu v plné krvi, plazmě a séru (<http://www.medesa.cz/217608-biosen-c-line-clinic>).

## 4.2.2 Glykovaný hemoglobin

Glykovaný hemoglobin vzniká v procesu glykace při neenzymové vazbě glukózy na bílkovinný řetězec krevního barviva hemoglobinu. Hemoglobin dospělého člověka je z 97 procent tvořen hemoglobinem A, který v krvi podléhá glykaci za vzniku tří frakcí (HbA1a, HbA1b, HbA1c). Z celkového objemu HbA1 je nejvíce zastoupena frakce HbA1c (až z 80 %), kterou stanovujeme. Hladina vypovídá o průměrné glykémii 6 až 8 týdnů před dobou odběru. Stanovení probíhalo na automatickém analyzátoru Tosoh G7 (Medesa), který pracuje na principu vysoce výkonné kapalinové chromatografické analýzy s kationtovým neporézním měničem iontů s využitím iontových rozdílů. HbA1c je vyšetřován z venózní krve odebrané do zkumavky s EDTA nebo heparinem (Kopáč 2004; Kvapil 2009; Průša et al., 2012), rámcová kritéria kompenzace DM jsou uvedena v tabulce 4.

**Tab. 4** Rámcová kritéria kompenzace DM dle hodnoty HbA1c v [%] a jednotkách [mmol/mol]. Tabulka převzata z (Racek et al., 2006)

	IFCC [%]*	IFCC [mmol/mol]**
Vyloučení diabetu	2,8 – 4,0	28 - 40
Výborná kompenzace	< 4,5	< 45
Uspokojivá kompenzace	4,5 – 6,0	45 - 60
Neuspokojivá kompenzace	> 6,0	> 60

\*hodnoty HbA1c dle IFCC (Mezinárodní federace pro klinickou chemii a laboratorní medicínu) v procentech

\*\*hodnoty HbA1c dle IFCC uváděné v [mmol/mol] hemoglobinu (doporučeny používat od 1.1.2012)

## 4.2.3 Index tělesné hmotnosti (BMI)

Index tělesné hmotnosti slouží k posouzení vztahu mezi hmotností a výškou. Dle výsledných hodnot lze probandy rozdělit do jednotlivých kategorií. BMI nižší než 18,5 kg/m<sup>2</sup> signalizuje podváhu, rozmezí 18,5 až 24,9 optimální hmotnost, hodnoty 25,0 až 29,9 kg/m<sup>2</sup> upozorňují na nadváhu, klasifikace hmotnosti podle BMI je uvedena v tabulce 5. Osoby s indexem tělesné hmotnosti nad 30,0 kg/m<sup>2</sup> trpí dle této kategorizace obezitou I., II. nebo III.

stupně. Nevýhoda BMI je, že nezohledňuje rozložení tělesného tuku, proto je doporučeno při posuzování hmotnosti přihlížet též k poměru pas/boky (Trojan 2003).

**Tab. 5** Klasifikace hmotnosti podle BMI. Tabulka převzata z (Trojan 2003)

<b>Stupeň</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>
Podváha	< 18,5
Optimální váha	18,5 – 24,9
Nadváha	25,0 – 29,9
Obezita I. stupně	30,0 – 34,9
Obezita II. stupně	35,0 – 39,9
Obezita III. stupně	≥ 40,0

## 5 VÝSLEDKY

Data získaná z LISU (laboratorní informační systém) byla zpracována do tabulek, které jsou součástí přílohy na konci bakalářské práce. Nejdříve byly sledovány parametry týkající se míry kompenzace diabetu dle HbA1c bez ohledu na pohlaví, data jsou zpracována v tabulce 6.

**Tab. 6** Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (muži i ženy)

Stav kompenzace DM	Absolutní hodnota	[%]
Uspokojivá	25	36,2
Neuspokojivá	44	63,8
Celkem	69	100,0

Za uspokojivou míru kompenzace DM je považována hodnota HbA1c v rozmezí 45 až 60 mmol HbA1c/mol Hb. Toto kritérium splňovalo 25 pacientů (36,2 %). U téměř 64 % vyšetřovaných byla zjištěna hladina HbA1c vyšší než 60 mmol/mol. U těchto pacientů je nutné zvážit změnu léčby z důvodu prevence a/nebo oddálení rozvoje zejména pozdních komplikací spojených s touto metabolickou poruchou. V následujících tabulkách (tab. 7 a 8) jsou pacienti rozdělení podle pohlaví.

**Tab. 7** Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (muži)

Stav kompenzace DM	Absolutní hodnota	[%]
Uspokojivá	11	30,6
Neuspokojivá	25	69,4
Celkem	36	100,0

Tabulka 7 uvádí, že výzkumu se účastnilo celkem 36 mužů a pouze u 11 osob (30,6 %) byla naměřená hladina HbA1c nižší než 60,0 mmol/mol.



**Tab. 8** Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (ženy)

Stav kompenzace DM	Absolutní hodnota	[%]
Uspokojivá	14	42,4
Neuspokojivá	19	57,6
Celkem	33	100,0

V tabulce 8 jsou znázorněny hladiny HbA1c u žen, kterých bylo celkem 33. Z tohoto počtu byla u 14 pacientek naměřená hodnota HbA1c nižší než 60,0 mmol/mol (tj. 42,4 %).

Porovnáním hodnot žen a mužů, byla u žen zjištěna lepší míra kompenzace diabetu než u mužů. Uspokojivá kompenzace diabetu dle hladiny HbA1c byla zjištěna pouze u 11 mužů (30,6 %) a 14 žen (42,4 %). Vysoké hodnoty HbA1c a tedy neuspokojivá kompenzace choroby signalizují opakované a časté hyperglykémie. Naopak nízké hodnoty nemusí znamenat optimální kompenzaci, ale riziko hypoglykémie. Podíl postprandiální glykémie (glykémie po jídle) se na hodnotě HbA1c zvyšuje při jeho nižších hodnotách, glykémie nalačno se více podílí na hodnotě HbA1c při jeho vyšších hodnotách.

U labilního diabetu může být hladina HbA1c uspokojivá, protože se jedná o průměrnou hodnotu. Při interpretaci je nutné brát na zřetel všechny metabolické parametry. Existuje též řada faktorů ovlivňujících hladinu glykovaného hemoglobinu. Jejich výčet shrnuje tabulka 9 (Průša et al., 2012).

**Tab. 9** Interference při vyšetření HbA1c. Tabulka uvádí stavy, které mohou ovlivnit hodnoty HbA1c. Tabulka převzata z (Průša et al., 2012)

Falešně snížené hodnoty HbA1c	Falešně zvýšené hodnoty HbA1c
Anémie	Hemoglobinopatie, talasémie, sférocytóza, Urémie*

\*stav vyskytující se v terminálním stádiu selhávání ledvin

DM 2. typu je spojován s obezitou (Haluzník 2019). Další část bude proto věnována výskytu obezity ve skupině sledovaných pacientů. Z výšky a hmotnosti probandů byla nejdříve vypočítána hodnota BMI (příloha 1 pro muže, 2 pro ženy) a podle výsledků následovalo rozdělení osob do jednotlivých kategorií.

**Tab. 10** Výskyt obezity dle BMI. Rozdělení sledovaných osob (mužů a žen odděleně) dle BMI do hmotnostních kategorií

	Muži Absolutní hodnota	Muži [%]	Ženy Absolutní hodnota	Ženy [%]
Optimální váha	1	1,5	2	2,9
Nadváha	5	7,2	2	2,9
Obezita I. stupně	16	23,2	18	26,1
Obezita II. stupně	11	15,9	7	10,1
Obezita III. stupně	3	4,4	4	5,8
Celkem	36	52,2	33	47,8

Optimální váha, tedy BMI nižší než 25,0 kg/m<sup>2</sup> byla zjištěna pouze u 3 probandů (1 muž, 2 ženy), nadváha (BMI 25,0 až 29,9 kg/m<sup>2</sup>) u 7 osob, zbývajících 62 osob trpí obezitou různého stupně. Nevýhodou indexu tělesné hmotnosti je, že nebere v úvahu rozložení tělesného tuku. Proto je doporučováno při hodnocení hmotnosti brát v úvahu i poměr pas/boky (Trojan 2003).

Česká diabetologická společnost (ČDS) zpracovala kritéria kompenzace a cíle léčby u DM 2. typu. Za výbornou kompenzací je považována hodnota BMI v rozmezí 21 a 25 kg/m<sup>2</sup>, uspokojivá při BMI 25,0 až 27,0 kg/m<sup>2</sup> a neuspokojivá při BMI přesahujícím 27,0 kg/m<sup>2</sup> (pro muže). Pro ženy platí přísnější kritéria, a to: výborná kompenzace při BMI 20,0 až 24,0 kg/m<sup>2</sup>, uspokojivá u BMI 24,0 až 26,0 kg/m<sup>2</sup> a neuspokojivá u BMI přesahující 26,0 kg/m<sup>2</sup> (Pecová 2004). Podrobná kritéria kompenzace dle ČDS jsou součástí tabulky 11.

**Tab. 11** Kritéria kompenzace a cíle léčby dle standardů ČDS vycházejí z doporučených postupů péče o DM 2. typu. Tabulka převzata z (Pecová 2004).

	Kompenzace		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie nalačno (mmol/l)	4,0 – 6,0	6,0 – 7,0	> 7,0
Glykémie po jídle (mmol/l)	5,0 – 7,5	7,5 – 9,0	> 9,0
HbA1c (mmol/mol)	< 4,5	4,5 – 6,0	> 6,0
Cholesterol celk. (mmol/l)	< 4,5	4,5 – 5,0	> 5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	> 1,1	> 1,1 – 0,9	< 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,6	2,6 – 3,0	> 3,0
TAG (mmol/l)	< 1,7	1,7 – 2,0	> 2,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) - muži	21 - 25	25 - 27	> 27
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) - ženy	20 - 24	24 - 26	> 26
KT (mm Hg)	< 130/80	---	> 130/80

Tabulka 12 udává hodnocení kompenzace u mužů i žen. Uspokojivá kompenzace byla zjištěna pouze u 7 pacientů (3 muži, 4 ženy), ostatních 62 osob vykazovalo kompenzaci neuspokojivou.

**Tab. 12** Kompenzace DM dle hodnot BMI.

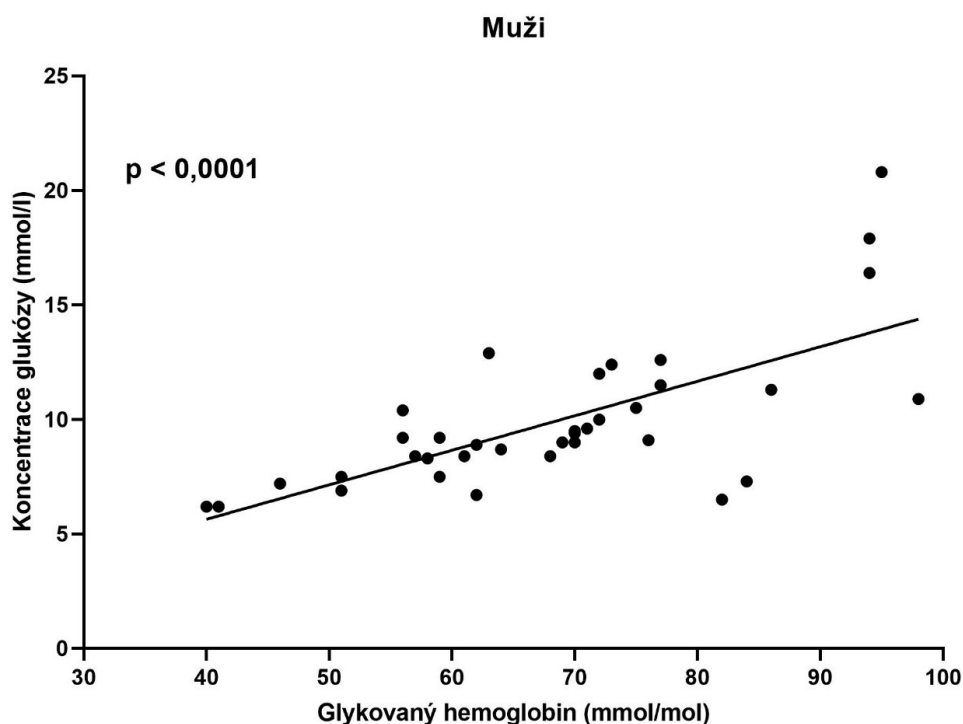
	Uspokojivá Absolutní hodnota	Uspokojivá [%]	Neuspokojivá Absolutní hodnota	Neuspokojivá [%]
Muži	3	4,3	33	47,8
Ženy	4	5,8	29	42,1
Celkem	7	10,1	62	89,9

Jedním z cílů práce bylo zjistit vzájemnou závislost sledovaných parametrů (glykémie, HbA1c a BMI). Naměřené a vypočítané hodnoty byly postupně zadávány do grafů, kde byl posuzován vztah mezi proměnnými. Porovnáním p-hodnoty s hladinou významnosti  $\alpha$  zjistíme, zda existuje mezi proměnnými statisticky významná závislost. Nejprve stanovíme hypotézy. Nulová hypotéza ( $H_0$ ) značí, že mezi proměnnými není statisticky významná

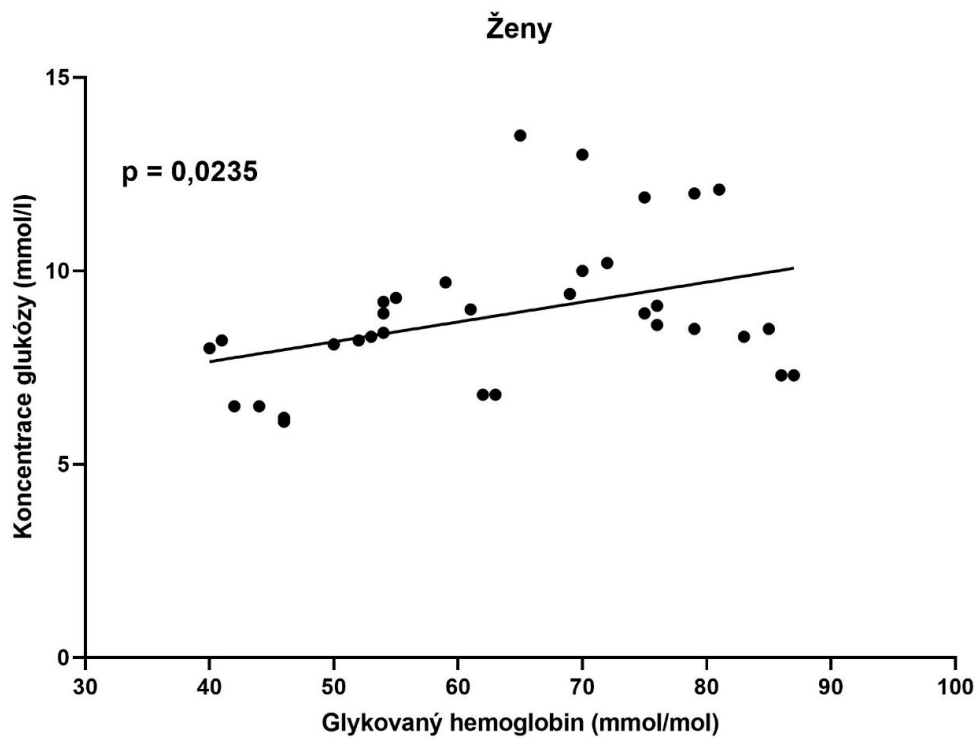
závislost, alternativní hypotéza ( $H_A$ ) statisticky významnou závislost potvrzuje. Hladinu významnosti  $\alpha$  stanovujeme na 0,05, tzn. že připouštíme 5% chybu testu.

Pokud je p-hodnota  $\leq \alpha$ , pak  $H_0$  zamítáme na hladině významnosti  $\alpha$  a přijímáme  $H_A$ . Jeli p-hodnota  $> \alpha$ , pak  $H_0$  nezamítáme na hladině významnosti  $\alpha$  (Kunderová 2004).

Nejprve byl zjišťován vztah mezi hladinou HbA1c a průměrnou glykemií v krvi u mužů i u žen. Následovalo stanovení hypotéz. Jelikož u mužů je p-hodnota ( $<0,0001$ ) nižší než  $\alpha$ , je zamítnuta nulová hypotéza a platí hypotéza alternativní ( $H_A$ ). Mezi hodnotou HbA1c a průměrnou glykemií u mužů existuje statisticky významná souvislost (obr. 2). P-hodnota (0,0235) u žen byla též nižší než  $\alpha$ , proto i u žen přijímáme  $H_A$ . Mezi hodnotou HbA1c a průměrnou glykemií u žen existuje statisticky významná závislost (obr. 3). Koncentrace glukózy je průměrná hodnota z naměřených hodnot během posledních 3 měsíců.

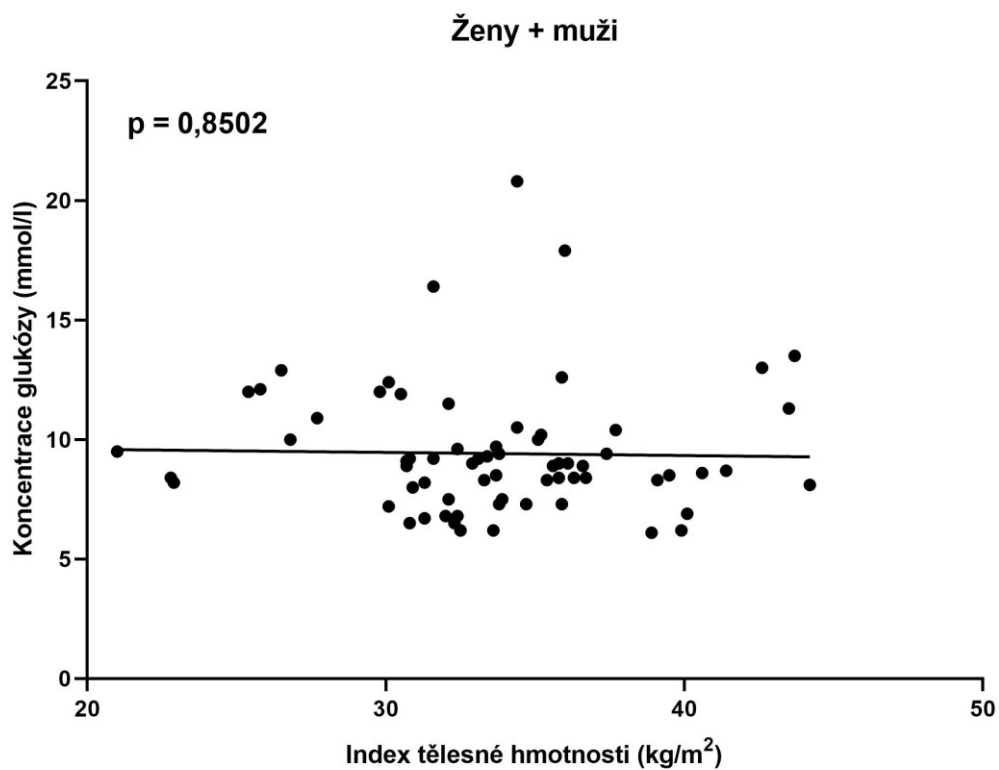


**Obr. 2** Vztah mezi koncentrací glukózy a HbA1c v krvi u mužů



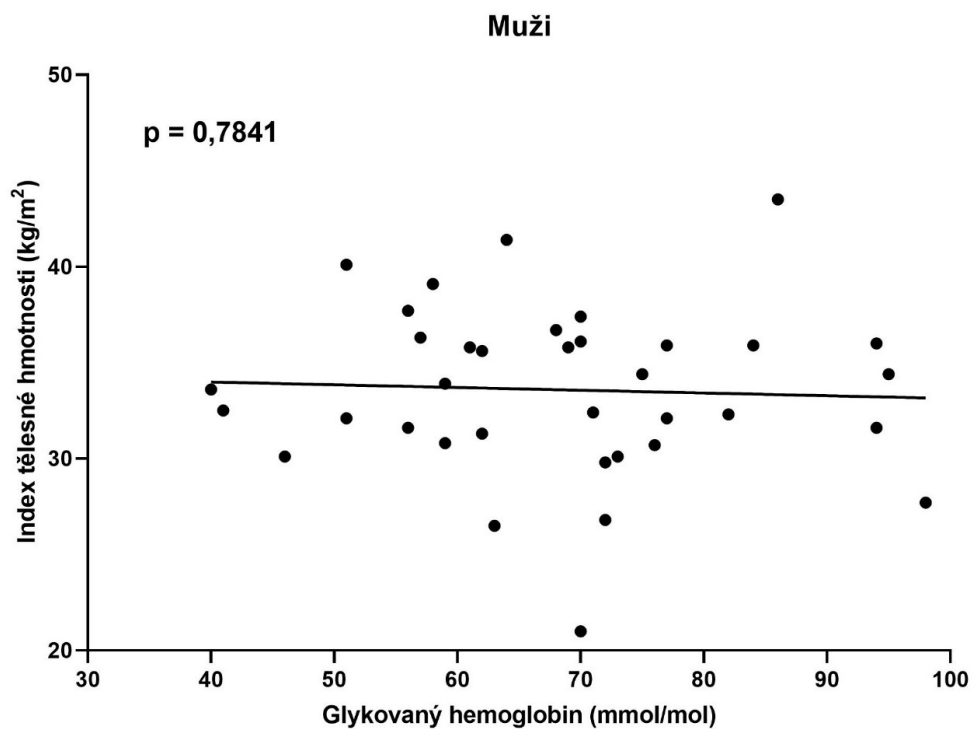
**Obr. 3** Vztah mezi HbA1c a koncentrací glukózy v krvi u žen

Při zjišťování závislosti mezi koncentrací glukózy v krvi a BMI u mužů a žen (obr. 4), p-hodnota přesáhla hladinu významnosti  $\alpha$ , proto v tomto případě nulovou hypotézu nelze odmítnout. Mezi proměnnými není statisticky významná závislost.



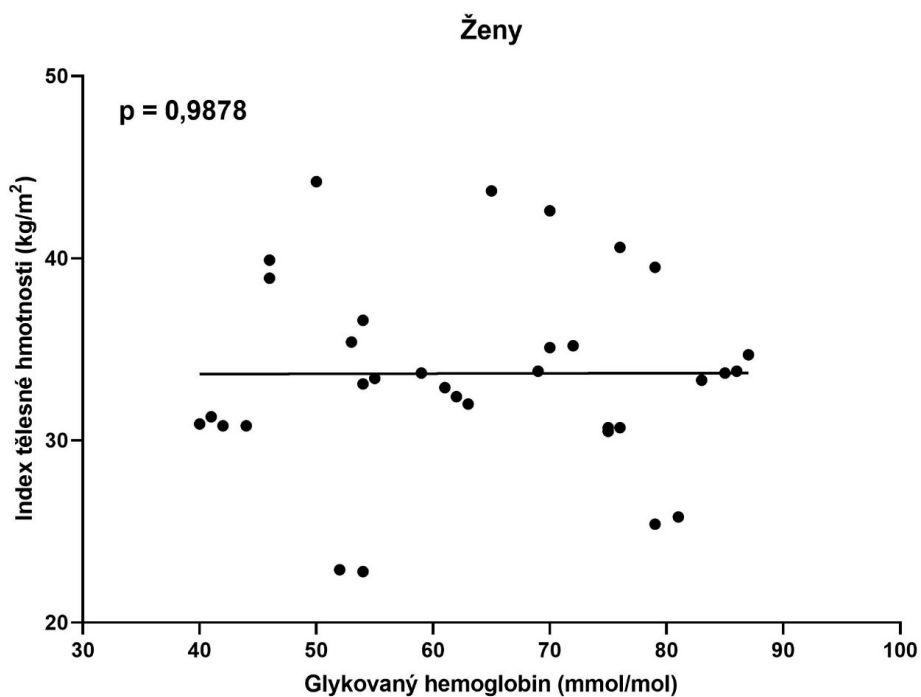
**Obr. 4** Vztah mezi koncentrací glukózy v krvi a BMI u mužů a žen

Při zjišťování závislosti mezi BMI a HbA1c u mužů (obr. 5), p-hodnota přesáhla hladinu významnosti  $\alpha$ , proto ani v tomto případě nelze nulovou hypotézu odmítnout. Mezi proměnnými není statisticky významná závislost.



**Obr. 5** Vztah mezi BMI a HbA1c u mužů

Při zjišťování závislosti mezi BMI a HbA1c u žen p-hodnota přesáhla hladinu významnosti  $\alpha$ . Mezi proměnnými není statisticky významná závislost.



**Obr. 6** Vztah mezi BMI a HbA1c u žen



## 6 DISKUZE

Práce byla zaměřena na glykovaný hemoglobin a jeho využití při posuzování kompenzace DM 2. typu. V současné době je tzv. zlatým standardem zejména hodnocení dle biochemických parametrů, které zahrnují hladinu glukózy v plazmě a zmíněný HbA1c. Laboratorní výsledky jsou doplněny o hodnotu BMI jako ukazatele výskytu obezity. Měření glykémie je vhodné k posouzení aktuálního stavu pacienta, zatímco HbA1c je využíván ke sledování dlouhodobé kompenzace a účinnosti léčby.

Ve skupině 69 pacientů byly sledovány hodnoty laboratorních vyšetření využívaných ke sledování kompenzace diabetu v časovém rozmezí 6 měsíců. U sledované skupiny nebyla přítomna anémie a v době sběru dat šlo o ambulantně léčené osoby, u kterých je možné předpokládat alespoň minimální tělesnou aktivitu.

Z výsledných hodnot vyplynulo, že 63,8 % osob mělo hladinu HbA1c vyšší než 60 mmol/mol, což svědčí o neuspokojivé kompenzaci choroby s výrazným rizikem vzniku chronických komplikací, pokud jimi tito pacienti již netrpí. Porovnáním hodnot mezi muži a ženami převládali muži s neuspokojivou kompenzací (69,4% muži, 57,6% ženy). Ke snižování hladiny HbA1c je nutné přistupovat obezřetně a pro každého pacienta stanovit individuální cíl (Kvapil 2009). Snaha o těsnou kompenzaci diabetu u pacientů s dříve neuspokojivou kompenzací nevede ke snížení výskytu zejména makrovaskulárních komplikací, ale naopak může vést k častějšímu výskytu hypoglykemií (Haluzník 2009).

Dalším sledovaným parametrem byla průměrná hodnota glukózy vypočtená z 5 měření v průběhu šesti měsíců. Hladina glykémie po jídle u pacientů diabetiků nižší než 9,0 mmol/l svědčí o uspokojivé kompenzaci. Toto kritérium nelze striktně hodnotit z důvodu, že výsledná průměrná glykémie byla vypočtena z hodnot před i po jídle. Výsledky měření však dokládají výskyt hyperglykemií u téměř poloviny nemocných, což svědčí o dekompenzaci choroby. U druhé skupiny byla zaznamenána nižší průměrná glykémie (do 9,0 mmol/l), která může být zkreslena výkyvy v dílčích hodnotách. Hyperglykémie mohou být kompenzovány častými hypoglykemiemi, a to zejména u pacientů léčených inzulínem. Průměrné hodnoty proto mohou být relativně příznivé, avšak zmíněné hyperglykémie bývají příčinou rychlého rozvoje zejména mikrovaskulárních komplikací.

Třetí sledovaný parametr, tedy BMI, potvrzuje souvislost mezi DM 2. typu a obezitou. Z počtu 69 sledovaných osob trpí obezitou I, II. nebo III. stupně 62 osob bez výrazných rozdílů mezi muži a ženami. Redukce tělesné hmotnosti je jeden z faktorů, který pozitivně přispívá ke kompenzaci onemocnění.

Cílem práce bylo zjistit existenci souvislostí mezi sledovanými parametry. Statisticky významné korelace se prokázaly mezi hladinou HbA1c a průměrnou glykemií, a to u žen i mužů. Se zvyšující se koncentrací HbA1c se zvyšuje i průměrná hodnota glukózy.

Naopak mezi hodnotou BMI a hladinou glukózy nebyla prokázána statisticky významná závislost, taktéž ani mezi HbA1c a BMI.

## 7 ZÁVĚR

DM patří mezi závažná chronická onemocnění s nárůstem nových případů. Tato práce byla zaměřena na glykovaný hemoglobin jako jeden z ukazatelů dlouhodobé kompenzace této choroby.

Diabetes podmiňuje vyšší morbiditu a mortalitu postižené populace ve srovnání s nediabetiky. Příčinou jsou pozdní komplikace spočívající v mikrovaskulárních a makrovaskulárních (aterosklerotických) změnách. Cílem léčby je zlepšit dlouhodobou prognózu diabetika a zamezit rozvoji chronických komplikací, které představují nejen medicínský, ale i ekonomický problém. Toho je možno dosáhnout komplexními opatřeními, mezi něž patří kompenzace diabetu a krevního tlaku, optimalizace tělesné hmotnosti a lipidového profilu v plazmě a konečně i vyloučení kouření. Zlepšení kompenzace diabetu prokazatelně vede ke snížení výskytu diabetické mikroangiopatie. Moderní léčba diabetu si proto klade za cíl dosažení co nejlepší kompenzace s ohledem na léčeného diabetika. K hodnocení stavu kompenzace DM se využívají glykémie nalačno a postprandiálně, glykemické profily a parametry střední a dlouhodobé kompenzace.

Glykovaný hemoglobin, na který byla zaměřena bakalářská práce, poskytuje lékaři velmi cenné informace o úspěšnosti léčby diabetu a prognóze vzniku či progresi chronických komplikací. Při interpretaci, popřípadě zásahu do léčebného režimu je třeba postupovat velmi uvážlivě. Pouze na základě hodnoty HbA1c není možné provádět jednoznačné závěry. Vždy je nutné hodnotit stav pacienta komplexně s přihlédnutím k věku, přidruženým komplikacím a motivaci samotného pacienta.

Teoretická část popisovala jednotlivé typy diabetu, zejména DM 2. typu včetně přidružených komplikací. Experimentální část byla zaměřena na sledování parametrů sloužících k hodnocení účinnosti léčby choroby (glykémie, HbA1c, BMI). Statisticky významnou závislost jsme prokázali mezi HbA1c a koncentrací glukózy, a to u mužů i u žen. U ostatních parametrů (BMI a glukózy, HbA1c a BMI) se statisticky významná závislost nepotvrdila.

## 8 SEZNAM ZKRATEK

AGE	produkty pokročilé glykace
BMI	hmotnostní index
CMP	cévní mozková příhoda
CMV	cytomegalovirus
ČDS	Česká diabetologická společnost
DM	diabetes mellitus
GDM	gestační diabetes mellitus
GHb	glykovaný hemoglobin
HbA1c	glykovaný hemoglobin – stabilní frakce
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IDDM	Inzulin-Dependent Diabetes Mellitus
ICHS	ischemická choroba srdeční
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IFT	Impaired Fasting Glucose
KT	krevní tlak
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
MODY	Maturity onset diabetes of the youngs
NIDDM	Non-Inzulin-Dependent Diabetes Mellitus
o-GTT	orální glukózový toleranční test
TAG	triacylglyceroly

## 9 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1	Klasifikace DM a prediabetu včetně používaných zkratk.....	9
Tabulka 2	Přehled chronických komplikací DM.....	15
Tabulka 3	Dělení diabetické neuropatie.....	17
Tabulka 4	Rámcová kritéria kompenzace DM dle hodnoty HbA1c .....	22
Tabulka 5	Klasifikace hmotnosti podle BMI.....	23
Tabulka 6	Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (muži, ženy).....	24
Tabulka 7	Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (muži).....	24
Tabulka 8	Úroveň kompenzace DM dle hladiny HbA1c (ženy).....	25
Tabulka 9	Interference při vyšetření HbA1c.....	25
Tabulka 10	Výskyt obezity dle BMI.....	26
Tabulka 11	Kritéria kompenzace a cíle léčby dle standardů ČDS.....	27
Tabulka 12	Kompenzace DM dle hodnot BMI.....	27

## 10 SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha 1 Pacienti muži (hodnoty glykémie, HbA1c, BMI)  
Příloha 2 Pacientky ženy (hodnoty glykémie, HbA1c, BMI)

## 11 SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1 Schéma neenzymatické glykace proteinů.....20  
Obr. 2 Vztah mezi HbA1c a koncentrací glukózy v krvi u mužů.....28  
Obr. 3 Vztah mezi HbA1c a koncentrací glukózy v krvi u žen.....29  
Obr. 4 Vztah mezi BMI a koncentrací glukózy v krvi u mužů i žen.....30  
Obr. 5 Vztah mezi HbA1c a BMI mužů.....31  
Obr. 6 Vztah mezi HbA1c a BMI žen.....32

## 12 POUŽITÉ ZDROJE

1. RACEK, J. et al.: *Klinická biochemie*. 2. vydání. Praha: Galen, 2006.  
ISBN 80-7262-324-9
2. KALOUSOVÁ, M. a kol.: *Patobiochemie ve schématech*. 1. vydání. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1522-8
3. ŠKRHA, J. a kol.: *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu* [on line]. 2017; [cit. 2019-05-01]. Dostupné z: [www.diab.cz/dokumenty/standard\\_lecba\\_dm\\_typ\\_II.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf)
4. ROSOLOVÁ, H., *Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění* [online]. 2013/1; [cit. 2019-04-29]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/29609-diabetes-mellitus-a-kardiovaskularni-onemocneni>
5. RYBKA, J.: *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění* [online]. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8 (cit. 2019-04-02) Dostupné z: <https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=LPdSbKmo8uAC&oi=fnd&pg=PA5&dq=postgradu%C3%A1ln%C3%AD+medic%C3%ADna+diabetes+mellitus>
6. ZIMA, T.: *Laboratorní diagnostika*. 1.vydání. Praha: Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-201-3
7. KOPÁČ, J.: *Lékařská laboratorní diagnostika*. Turnov, Tiskárna Polygraf, 2004
8. HALUZNÍK, M.: *Diabetes mellitus a jeho komplikace* [on line]. 4/2009; [cit. 2019-04-20]. Dostupné z [www.diab.cz/dokumenty/standard\\_lecba\\_dm\\_typ\\_II.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf)
9. TROJAN, S., a kol.: *Lékařská fyziologie*. 4. vydání. Praha: Avicenum, 2003. ISBN 80-247-0512-5
10. MAČÁK, J. a kol.: *Patologie*. 2. vydání. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6
11. KVAPIL, M.: *Hodnocení kompenzace diabetu – Význam glykovaného hemoglobinu* [on line]. 2009; [cit. 2019-05-01]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/15659>
12. SILBERNAGL, S., LANG, F.: *Atlas patofyziologie*. 2. vydání. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3555-9

13. PÍTHOVÁ, P.: *Akutní komplikace diabetes mellitus* [on line] 2016/12; [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz)
14. KAREN, I., SVAČINA, Š.: *Diabetes mellitus* [on line]. 2018. [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-DM-2018.pdf>
15. KALVODOVÁ, B. a kol.: *Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie* [on line] 2015. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: [www.diab.cz/dokument/standard-retinopatie.pdf](http://www.diab.cz/dokument/standard-retinopatie.pdf)
16. TESAŘ, V.: *Diabetická nefropatie – nové možnosti léčby* [on line]. Interní medicína 2002/2; 4(2); 50-55 [ cit. 2019-04-03]. Dostupné z: [www.solen.cz](http://www.solen.cz)
17. LEVKOVÁ, T.: *Cvičení z klinické biochemie*. Hradec Králové: Astraprint, 2005. ISBN 80-903414-3-8
18. PRŮŠA, R., et al.: *Průvodce laboratorními nálezy*. Praha: Nakladatelství Dr. Josef Raabe, s.r.o., 2012. ISBN 978-80-87553-68-8
19. PECOVÁ, J.: *Kompenzace diabetu mellitu – cíle terapie* [on line]. Interní medicína pro praxi 5/2004 [cit. 2019-05-01]. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz)
20. BOUČEK, P.: *Diabetická nefropatie* [on line]. Medicína pro praxi. 2008; 5(9); 312-314 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: [www.medicinapropraxi.cz](http://www.medicinapropraxi.cz)
21. VONDROVÁ, H.: *Diagnostika a diferenciální diagnostika diabetické polyneuropatie*. Neurologia pre prax [on line]. 2010; 11 (1); 43 – 46 [cit. 2019-04-01]. Dostupné z: [www.solen.eu](http://www.solen.eu)
22. SAUDEK, F.: *Cílové hodnoty glykované hemoglobinu* [on line]. 2018; [cit. 2019.04.06]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/glykovany-hemoglobin-cilove-hodnoty>
23. RYBKA, J.: *Monitoring glykemického stavu – základní kámen kontroly kompenzace diabetu v ordinaci PL* [on line]. 2018;5(10); [cit. 2019-04-30]. Dostupné z: [www.medicinapropraxi.cz](http://www.medicinapropraxi.cz)
24. BERÁNEK, M., TICHÝ, M. a kol.: *Vybrané kapitoly z klinické biochemie*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2186-9



25. <http://www.medesa.cz/217608-biosen-c-line-clinic/> on line, dne 25.6.2019

26. KUNDEROVÁ, P.: *Úvod do teorie pravděpodobnosti a matematické statistiky*. 2. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2004. ISBN 80-244-0843-0

Obr. 1 [https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%C3%BD\\_hemoglobin](https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%C3%BD_hemoglobin), [2019.06.26]

## Citace

1KAREN, I., SVAČINA, Š.: *Diabetes mellitus* [on line]. 2018. [cit. 2019-04-11].  
Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-DM-2018.pdf>

2SILBERNAGL, S., LANG, F.: *Atlas patofyziologie*. 2. vydání. Praha: Grada, 2012.  
ISBN 978-80-247-3555-9