

Abstrakt:

Cílem této disertační práce je přispět k objasnění patogeneze chronických komplikací diabetu. Hlavním předmětem studia byla glykemická variabilita, její podíl na aktivaci oxidačního stresu a její případná úloha v procesu pokročilé glykace, to vše nad rámec samotné setrvalé hyperglykémie. Dalším cílem práce bylo přispět k objasnění možného vztahu mezi glykemickou variabilitou a rozvojem cévních komplikací diabetu.

Jako první jsme popsali souvislost mezi koncentracemi reaktivních aldehydů vznikajících při peroxidaci lipidů a poruchami kožní mikrovaskulární reaktivity u pacientů s diabetem 1. typu (DM1). Kromě zvýšených parametrů oxidačního stresu jsme v této skupině prokázali vyšší antioxidační aktivitu plazmy v rámci tříletého sledování. Tyto nálezy nebyly závislé na metodě monitorace glukózy, ani na rozdílné glykemické variabilitě, která byla nižší v podskupině používající kontinuální monitoraci glukózy v reálném čase (real-time glucose monitoring, rt-CGM), ve srovnání s podskupinou používající klasické glukometry. Samotná hyperglykémie při diabetu však zvýšený oxidační stres nepochybně navozuje.

Prezentované studie demonstrují významný klinický přínos užívání rt-CGM pro pacienty s DM1. V globálně nejdelší observační studii pacientů s DM1 užívajících rt-CGM jsme prokázali, že použití rt-CGM zlepšuje nejen zavedené parametry kompenzace diabetu jako glykovaný hemoglobin a glykémie, ale také pomáhá dosáhnout nových terapeutických cílů, jako je snížení glykemické variability, prodloužení času stráveného v cílovém rozmezí glukózy a snížení výskytu hypoglykemií. Toto zlepšení je rychlé a dlouhodobé.

Zároveň jsme pozorovali i opačný proces, tedy že oxidační stres negativně ovlivňuje metabolismus glukózy a podílí se na rozvoji diabetu, jak jsme ukázali u pacientů s chronickou intoxikací 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxinem (TCDD), kteří měli zvýšené markery oxidačního stresu i vyšší prevalenci diabetu.

Prevence cévních komplikací diabetu je komplexní. Souvislosti mezi prostou hyperglykemií a glykemickou variabilitou na jedné straně a oxidačním stresem, pokročilou glykací a cévním poškozením na straně druhé, jsou komplexní a mohou být ovlivněny i dalšími dosud nepoznanými faktory. Nález srovnatelné výše markerů oxidačního stresu a antioxidační aktivity plazmy, které jsme zjistili i při rozdílné glykemické variabilitě, však nevylučuje rychlejší nebo závažnější progresi cévních změn. Takové studium bude vyžadovat delší časový interval sledování obou skupin pacientů s rozdílným monitoringem.

Klíčová slova: glykemická variabilita, oxidační stres, kontinuální monitorace glukózy, diabetes mellitus, endotelová dysfunkce, glykovaný hemoglobin, mikrovaskulární komplikace