

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

**LÉČBA OPAKUJÍCÍCH SE CHRONICKÝCH
RAN U DIABETES MELLITUS II.**

Diplomová práce

Školitel: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2010

BLANKA DRTINOVÁ

Mé upřímné poděkování patří především mému školiteli, panu Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc., za velmi vstřícnou a odbornou pomoc během vypracování této diplomové práce. Vděčné poděkování patří také paní Doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. za umožnění vypracování statistické analýzy ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Ráda bych také poděkovala paní Lee Voráčkové za užitečné rady při vypracovávání statistické analýzy.

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V HRADCI KRÁLOVÉ, dne 24. 4. 2010

.....
podpis

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
1. ÚVOD	6
2. CÍL PRÁCE	8
3. TEORETICKÁ ČÁST	9
3.1 Klasifikace diabetes mellitus	10
3.1.1 Porušená glukózová tolerance.....	10
3.1.2 Diabetes mellitus 1. typu.....	12
3.1.3 Diabetes mellitus 2. typu.....	13
3.1.4 Gestační diabetes mellitus.....	14
3.1.5 Diabetes mellitus jako součást definovaných onemocnění.....	16
3.1.6 Metabolický syndrom.....	17
3.2 Biochemické změny u diabetu	19
3.2.1 Metabolismus glukózy.....	20
3.2.2 Metabolismus bílkovin.....	26
3.2.3 Metabolismus lipidů.....	28
3.3 Komplikace diabetes mellitus	33
3.3.1 Akutní komplikace.....	33
3.3.2 Chronické komplikace.....	36
3.4 Hojení ran	54
3.4.1 Fyziologický průběh hojení rány.....	54
3.4.2 Patologický průběh hojení ran.....	62
3.5 Léčba chronických ran u diabetes mellitus II. typu	64
3.5.1 Odlehčovací techniky.....	64
3.5.2 Lokální terapie.....	65
3.5.3 Debridement.....	68
3.5.4 Revaskularizace.....	71
3.5.5 Terapie Charcotovy osteoarthropatie.....	71
3.5.6 Potravinové doplňky.....	71
4. PRAKTICKÁ ČÁST	74
5. VÝSLEDKY	88
6. DISKUZE	89
7. ZÁVĚR	91
8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	92
9. LITERATURA	94

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Blanka Drtinová

Školitel: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Název diplomové práce: **Léčba opakujících se chronických ran u diabetes mellitus II.**

Diabetes mellitus je etiopatogeneticky heterogenní skupina onemocnění, jehož společným znakem je hyperglykemie. V průběhu diabetu se postupně rozvíjejí mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace, které snižují nejen kvalitu života pacienta, ale způsobují i časté hospitalizace v nemocnici a vysokou mortalitu.

Hojení ran fyziologicky zahrnuje fázi hemostázy, zánětu, proliferace a remodelace. Pro chronické rány je typické prodloužení zánětlivé fáze.

Základním přístupem k léčbě chronických ran je vytvoření optimálního prostředí v ráně a jejím okolí. Patří sem odstranění tlaku na ulceraci, debridement, lokální terapie, léčba infekce a léčba ischemie. Při volbě vhodného léčebného postupu je třeba vzít v úvahu typ, lokalizaci a příčinu ulcerace, kompenzaci diabetu a edukaci pacienta. Je tedy třeba pohlížet na pacienta jako na originál a zvolit individuální způsob léčby.

Neúspěšná terapie končí amputací. Dokonalá prevence a včasná terapie tak snižují vysoký počet amputací. Úspěch systematické léčby diabetu je bezesporu podmíněn také edukací pacienta.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Biological and Medical Science

Candidate: Blanka Drtinová

Supervisor: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Title of diploma thesis: **Treatment of the recurring chronic wound in diabetes mellitus II.**

Diabetes mellitus is a heterogeneous group of diseases. The main characteristic of this disease is hyperglycemia. During diabetes the patient develops microvascular and macrovascular complications. These complications lead to lower quality of patient's life and are the reasons for frequent hospitalisation and high mortality rates of diabetes patients.

Wound healing physiologically includes phases of hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. For chronic wounds is a typical extension of the inflammation phase.

The basic approach in treating chronic wounds is to ensure optimal environment in the wound and its surroundings. This includes removing pressure on the ulcer, debridement, local therapy, treating the infection and ischemia.

When choosing suitable treatment, localisation, compensation, and cause of the ulceration have to be considered. Patient has to be educated. It is therefore essential to see each patient as an individual and choose treatment method suitable for the individual.

Unsuccessful therapy leads to amputation. Prevention and early therapy reduces the number of amputations. Education of patients is essential part of successful treatment.

1. Úvod

Diabetes mellitus je metabolické onemocnění, které je charakterizováno chronickou hyperglykemií s komplexní poruchou sacharidů, lipidů a bílkovin. Hyperglykemie vzniká na základě poruchy sekrece nebo účinku inzulínu. Z tohoto důvodu můžeme rozlišit několik typů diabetu.

Během onemocnění diabetem mohou vzniknout akutní komplikace diabetu, které ohrožují zdraví a život pacienta prakticky v kteroukoliv dobu bez ohledu na délku trvání onemocnění.

Chronické komplikace, jejichž podkladem je dlouhodobá hyperglykemie, se dělí na specifické a nespecifické. Ke specifickým se řadí mikrovaskulární komplikace (diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie) a mezi nespecifické, makrovaskulární, komplikace patří urychlená ateroskleróza. Ta má za následek vznik ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo ischemické choroby dolních končetin.

Hlavními patogenetickými faktory v rozvoji syndromu diabetické nohy jsou diabetická polyneuropatie, ischemická choroba dolních končetin a infekce. Syndrom diabetické nohy je komplex patologických změn postihujících dolní končetiny diabetika. Změny postihují kůži (hyperkeratózy, puchýře, ragády), svaly (atrofie drobných nožních svalů, změny nožní klenby), kosti a klouby (patologické fraktury, osteolytické změny). Dochází ke vzniku ulcerací, které lze podle převládající příčiny dělit na neuropatické, ischemické nebo neuroischemické.

Hojení ran je vysoce regulovaný proces, který vede k tvorbě nové tkáně. Fyziologicky zahrnuje fázi hemostázy, zánětu, proliferace a remodelace. Tyto fáze se překrývají a jsou koordinovány z velké části cytokiny a růstovými faktory. Obtížně se hojící a chronické rány zůstávají obvykle delší dobu ve fázi zánětu, což s sebou přináší dysregulace na různých úrovních. Mnohé z procesů hojení ran však nejsou dosud dostatečně objasněny.

Základní součástí multifaktoriálního přístupu k léčbě syndromu diabetické nohy je vytvoření optimálního prostředí v ráně a jejím okolí. Patří sem odstranění tlaku na ulceraci, debridement, lokální terapie, léčba infekce a ischemie. Pro neuropatické ulcerace je zcela zásadní odlehčení defektu pomocí kontaktní fixace, u ulcerací s převažující ischemickou etiologií je na prvním místě zajištění revaskularizace.

Počet osob s onemocněním diabetes mellitus neustále stoupá. Je nejčastějším onemocněním na světě a čtvrtou až pátou příčinou úmrtí. V České republice se za posledních 30 let prevalence diabetes mellitus zdvojnásobila a nyní postihuje přibližně 6,5 – 7 % populace. V roce 2008 bylo s diabetem léčeno 774 tisíc pacientů (je to téměř o 19 tisíc více než v předchozím roce). Republikový průměr činil 5,4 nově zjištěných případů na 1 tisíc obyvatel. Každým rokem je tedy v naší zemi nově diagnostikováno přibližně více než 50 000 onemocnění diabetem a ve stejném období zemře na komplikace diabetu kolem 23 000 registrovaných pacientů, mírně převažují muži.

2. Cíl práce

Tato diplomová práce má za cíl podrobné prostudování onemocnění diabetes mellitus, jeho komplikací, průběh hojení ran a léčbu chronických ran.

Zjištěné informace pak ověřit analýzou 20 pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli léčeni pro syndrom diabetické nohy v diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové.

U těchto pacientů posoudit léčbu defektů v závislosti na: délce trvání diabetu, způsobu léčby diabetu, způsobu léčby defektů, v závislosti na ischemické chorobě dolních končetin a také v závislosti na edukaci pacienta.

3. Teoretická část

Diabetes mellitus je onemocnění, kterým lidé trpěli už od starověku. První zmínky o diabetu pocházejí z Egypta, odkud se zachoval Ebersův papyrus. Text se datuje kolem roku 1550 př. n. l. Výraz diabetes poprvé použil Aretaeus z Kappadocie ve 2. století před n. l. a v 5. stol. n. l. popsali indiští lékaři sladkou chuť diabetické moče, která přitahovala mravence a jiný hmyz. Největší objevy, které posunuly poznání onemocnění diabetes mellitus výrazně dopředu, však pocházejí až z 20. století. (1, 2)

Revoluci v léčbě diabetu znamenal objev inzulínu, který byl uskutečněn na lékařské fakultě Univerzity v Torontu. Roku 1921 kanadský chirurg Frederick Banting a jeho spolupracovník a student medicíny Charles Herbert Best, za finanční podpory profesora Johna Jamese Richarda Macleoda, extrahovali inzulín z psího pankreatu a injekčně jej vpravili do jiného pokusného psa, u něhož se příznaky diabetu zmírnily. Posléze pokus zopakovali na diabetickém dítěti, které se tak stalo prvním úspěšně léčeným diabetikem na světě. (3)

Diabetes mellitus je metabolické onemocnění, na jehož etiologii se podílí mnoho faktorů. Diabetes je charakterizován chronickou hyperglykemií s komplexní poruchou sacharidů, lipidů a bílkovin. Hyperglykemie vzniká v souvislosti s poruchou sekrece nebo účinku inzulínu. Z tohoto důvodu můžeme rozlišit několik typů diabetu. (4)

V průběhu diabetu se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které mohou být pro diabetes specifické či nespecifické. Ke specifickým se řadí mikrovaskulární komplikace (diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie) a mezi nespecifické (makrovaskulární) komplikace, patří urychlená ateroskleróza. (2)

Syndrom diabetické nohy je podle WHO definován jako ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání nohy u diabetiků spojená s infekcí, neuropatií a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin. (5)

3.1 Klasifikace diabetes mellitus

3.1.1 Porušená glukózová tolerance

Hraniční stavy tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem. Patří sem zvýšená glykemie nalačno (IFG) a porucha glukózové tolerance (IGT). Tyto hraniční stavy nepatří mezi klinické jednotky, ale zvyšují riziko vzniku diabetu. (4)

Stanovení hladiny glukózy v krvi (glykemie) se laboratorně vyšetřuje při podezření na hyperglykémii nebo při podezření na hypoglykémii. Principem spektrofotometrického stanovení je oxidace glukózy enzymem glukózooxidázou na glukonát a peroxid vodíku. Následně je H_2O_2 peroxidázou enzymaticky štěpen na H_2O a O_2 . Vzniklý kyslík oxiduje bezbarvý chromogen na barevný produkt (chinonimin), který má tmavě červenou barvu a absorbuje světlo při 498 nm. Množství tohoto chromogenu je úměrné koncentraci glukózy ve vzorku. Hodnotu glykemie lze stanovit i amperometricky, kdy se používá Clarkova kyslíková elektroda, která detekuje vzniklý produkt (H_2O_2 se pak rozpadá na vodík, kyslík a volné elektrony – ty jsou ve formě elektrického proudu zaznamenávány na registrační elektrodě). (6)

Hodnotu glykemie si může diabetik provádět sám pomocí glukometrů (jedná se o self-monitoring) nebo se měření může provádět přímo u lůžka pacienta (hovoříme o bed-side diagnostics). Glukometry stanovují glykémii amperometricky. (6)

Pro správné hodnocení glykemie je třeba si uvědomit, že referenční hodnoty se liší podle typu zpracovaného biologického materiálu. Při diagnostice diabetu se nejobvykleji stanovuje glykemie ze séra (plazmy) venózní krve. Neprovádíme - li stanovení bezprostředně po odběru, je třeba krev konzervovat přidávkem Na_2EDTA a fluoridu sodného, který zablokuje glykolýzu. (6)

Referenční hodnoty glykemie nalačno jsou **v plné krvi 3,3 - 5,6 mmol/l a v plazmě (séru) 3,6 – 6,1 mmol/l.** (6)

Jestliže se u pacienta nacházejí klinické symptomy a náhodně stanovená glykemie v plazmě nebo séru nalačno přesáhne 11,0 mmol/l, pak je stanovena diagnóza diabetes mellitus. Ale je nezbytné výsledek potvrdit měřením z dalšího odběru v některém z příštích dnů. (6)

Jestliže naměříme v plazmě nebo séru u pacienta bez příznaků glykémii nalačno, která bude $\geq 7,0$ mmol/l, jedná se s největší pravděpodobností o diabetika, ale je třeba

tuto diagnózu opět potvrdit zopakováním stanovení glykemie v některém z dalších dní, z dalšího odběru. (6)

Zajímavý je stav, kdy má pacient glykemie nalačno vyšší než horní hranice pro glykemie (tj. > 5,6 mmol/l), ale nepřesáhne hodnotu 7,0 mmol/l. V takovém případě se jedná o tzv. hraniční glukózu nalačno (IFG), neboli prediabetes. Pacient má zvýšenou glykemie, ale je asymptomatický, nevyvíjejí se pozdní specifické komplikace diabetu. Má však zvýšené riziko rozvoje diabetu a vznik kardiovaskulárních chorob. Asi třetina osob s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) postupně přechází do diabetu, u třetiny zůstává PGT i nadále a u zbývající třetiny může dojít k obnovení normální tolerance glukózy. Pro pacienta je prediabetes tedy jakýmsi varováním k tomu, aby změnil životní styl. (6)

Tab. 1: Stanovení glykemie nalačno (6)

Referenční rozmezí	3,3 – 5,6 mmol/l
Hypoglykemie	< 3,3 mmol/l
Prediabetes	5,6 - 6,9 mmol/l
Podezření na DM	≥ 7,0 mmol/l

U pacientů, kteří mají hraniční hodnoty glykemie, je nutné provést orální glukózotoleranční test (oGTT). Hodnotí se jím, jak organismus umí udržet glykemie po standardní dávce glukózy. (6, 7)

Pacient 3 dny před vyšetřením na oGTT jí stravu bohatou na sacharidy (v množství 125 – 150 g sacharidů za den). Před provedením testu lační 10 – 14 hodin. Odebere se krev nalačno a bezprostředně poté pacient vypije během 5 – 10 minut roztok glukózy, který je připraven rozpuštěním 75g glukózy ve 300 ml vody. Pacient potom během vyšetření nesmí jíst, pít, kouřit a musí se vyvarovat velké fyzické námaze. Po 120. minutě přijde opět na odběr krve. Hodnocení testu se provádí podle glykemie v 0. (dříve v 60.) a 120. minutě po zátěži glukózou. (6)

Glykemie ve 120. minutě vyšší než 11,0 mmol/l potvrzuje diabetes mellitus. Glykemie nižší než 7,8 mmol/l naopak diabetes vylučuje. Stanovíme-li glykemie v rozmezí 7,8-11,0 mmol/l, jedná se o porušenou glukózovou toleranci a pacienti s těmito hodnotami glykemie jsou pravidelně kontrolováni. (6)

3.1.2 Diabetes mellitus 1. typu

Synonymem pro diabetes mellitus 1. typu je tzv. inzulindependentní diabetes mellitus (IDDM) nebo také juvenilní diabetes mellitus. (2)

Jedná se o chronické autoimunitní onemocnění zapříčiněné destrukcí B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu v průběhu několika let. Téměř všichni nemocní s diabetem 1. typu dospějí k absolutní ztrátě inzulinové sekrece. Velmi rychle postihuje zánik B-buněk Langerhansových ostrůvků děti, dospívající a jedince do 35 let. (7)

Za příčinu tohoto typu diabetu se považuje **autoimunitní proces**, který je vyvolaný virovým onemocněním, výživou, chemikáliemi, stresem a dalšími faktory. Na destrukci B-buněk pankreatu se podílejí i volné radikály. (10)

Vliv dědičnosti není vyjádřen tak jako u DM 2. typu, existuje však vazba na určité HLA genotypy. Onemocnění je závislé na HLA – antigenech DR3, DR4 a DQ, které jsou kódovány geny na 6. chromozomu. (10)

Po styku s exogenním agens se začnou tvořit autoprotilátky, například proti inzulinu a proinzulinu, dále proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA, ICSA, GADA) nebo proti izoformám tyrozinové fosfatázy (IA 2 a IA 2a). Autoprotilátky však nezpůsobí destrukci B-buněk. Destrukci B-buněk vyvolají až aktivované T-lymfocyty a makrofágy. (4, 6, 8)

Toto onemocnění se manifestuje klasickými příznaky, mezi které patří polyurie, polydipsie a úbytek hmotnosti. Nemocní mají sklon k rozvoji ketoacidózy. (6)

Pomalou se rozvíjející diabetes 1. typu v dospělosti bývá označován **LADA**, neboli latent autoimmunne diabetes of adults. Charakteristické pro tento typ diabetu je, že se v začátku onemocnění podle klinického obrazu a běžně dostupných laboratorních vyšetření nedá jednoznačně zařadit diabetik do skupiny diabetu 1. či 2. typu. Přesný mechanismus, který odstartuje změny vedoucí k rozvoji LADA, však zatím ještě není plně objasněn. (11)

U pacienta je typická iniciální uspokojivá kompenzace dietou nebo perorálními antidiabetiky. K inzulinové depleci však dochází během 1 – 3 let. Dále nacházíme snížené hladiny C-peptidu, přítomnost HLA DR3 a DR4 a autoprotilátky ICA, ICSA, GADA. (10)

3.1.3 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu se označuje také jako non – inzulíndependentní diabetes mellitus (NIDDM). Onemocnění je charakterizované nepoměrem mezi potřebou inzulínu a jeho pankreatickou sekrecí. (2)

Familiární výskyt je mnohem více vyjádřen než u IDDM. Jde nejspíše o dědičnost polygenního typu. Kromě genetických faktorů se na vzniku onemocnění uplatňují také vlivy zevního prostředí, mezi které patří stres, malá fyzická aktivita, nevhodné složení potravy, obezita a kouření. DM 2. typu se řadí spolu s hypertenzí, dyslipoproteinémií, hyperurikémií a centrální obezitou k metabolickému syndromu. (2, 6)

Příčinou diabetu 2. typu je **inzulínová rezistence** spolu s poruchou sekrece inzulínu, k níž dochází jiným mechanismem než autoimunním. Rezistence cílových tkání (svalová a tuková tkáň) na inzulín je způsobena buď snížením počtu receptorů pro inzulín, nebo postrecepční blokádu. Inzulínová rezistence následně zvyšuje nároky tkání na dodávku inzulínu. Právě hyperinzulinémií se organismus snaží bariéru inzulínové rezistence překonat a v okamžiku, kdy B-buňky nestačí nárokům na vysokou sekreci inzulínu, vzniká stav relativního nedostatku inzulínu a projeví se porucha metabolismu glukózy v podobě poruchy glukózové tolerance nebo diabetu 2. typu. (7, 9)

Podkladem **poruchy sekrece inzulínu** z B-buněk je ukládání ostrůvkového amyloidu (IAPP, amylin) do Langerhansových ostrůvků. Proces nevede k úplné ztrátě funkce B-buněk pankreatu. Nemocní tedy nejsou životně závislí na podání inzulínu, i když ho občas potřebují k udržení uspokojivé kompenzace diabetu. Amylin se v menší míře hromadí i v ostrůvcích zdravých lidí. (2)

Diabetici 2. typu mají jen výjimečně mírné subjektivní potíže, ale většinou jsou zcela asymptomatictí. Záchyt diabetu 2. typu je proto často náhodný. Tito diabetici většinou nemají sklon ke ketoacidóze. (6)

MODY (maturity – onset diabetes of the young) je charakterizován autozomálně dominantním typem dědičnosti. Diabetes se manifestuje již ve věku do 25 let, kdy je snížena glukózou stimulovaná sekrece inzulínu. Je to heterogenní skupina s odlišnou genetickou podstatou a klinickými projevy. Dosud bylo identifikováno 7 typů MODY (MODY 1 – MODY 7). V současné době se stále nalézají nové mutace. (12)

3.1.4 Gestační diabetes mellitus

Jako gestační diabetes mellitus je označována porucha glukózové tolerance různého stupně, která se vyvíjí a je poprvé zjištěna během těhotenství. Jestliže se vyvine v diabetes, tak připomíná spíše diabetes 2. typu s přítomnou inzulínovou rezistencí. Tento typ diabetu je charakterizován normální nebo zvýšenou hladinou inzulínu. Defekt je na úrovni inzulínových receptorů. (2)

Mezi rizika vzniku gestačního diabetu patří výskyt diabetu v rodinné anamnéze, porod plodu těžšího než 4 000 g v předchozích těhotenstvích, obezita, věk nad 30 let, hypertenze, opakované spontánní potraty apod. (13)

Vznik gestačního diabetu či poruchy glukózové tolerance je způsoben, vedle rizikových faktorů ženy a genetické predispozice, tzv. **antiinzulinárním působením těhotenských hormonů**. Hlavním hormonem, který působí diabetogenně, je humánní placentární laktogen, který je produkován placentou. Dalším hormonem je kortizol. Podíl estrogenu a progesteronu není zatím zcela jasný. (2)

Těhotenské hormony a další faktory interferují s účinkem inzulínu a váží se na inzulínový receptor. Následná inzulínová rezistence zabrání vstupu glukózy do buněk a to vede k hyperglykemii. Zároveň může být vyprodukováno více inzulínu, který se však nemůže na receptor navázat (a neprochází ani placentou). Inzulínová rezistence se prohlubuje s tím, jak roste placenta a stoupá produkce humánního placentárního laktogenu. (13)

Vzniklá hyperglykemie matky ovlivní i plod. Glukóza, na rozdíl od inzulínu matky, prostoupí placentou a způsobí změnu glykemie plodu. Jestliže se gestační diabetes vyskytuje v prvním trimestru, tedy v období organogeneze a je častější kolísání glykemie, může dojít k závažným vrozeným poruchám, které označujeme jako **diabetická embryopatie**. (2, 13)

Ve druhém trimestru těhotenství, kdy se vyvíjí centrální nervová soustava, může kolísání glykemie způsobit syndrom lehké mozkové dysfunkce. V dalším období těhotenství je plod ohrožen spíše hyperglykemií. To vede ke zvýšené fetální produkci inzulínu (který ovšem neprochází placentou) a způsobí stimulaci růstu plodu, což vede k makrosomii. Plod má potom velkou porodní hmotnost, bývá však přitom nezralý a hrozí poranění v průběhu porodu s krvácením do mozku či asfyxií. Tyto změny označujeme pojmem **diabetická fetopatie**. Po porodu může vzniklá hyperinzulinémie

dítěte navodit jeho hypoglykemií. U těchto dětí také častěji vzniká novorozenecká žloutenka. (2, 13)

Je nutné si uvědomit, že v těhotenství stoupá glomerulární filtrace o 50 – 100 % a tím se může do tubulů dostat více glukózy, než je jejich resorpční schopnost. Daleko snáze se tedy manifestuje glykosurie při snížení renálního prahu pro glukózu. (6)

Vyšetření na přítomnost poruchy glukózové tolerance nebo gestačního diabetu se provádí nejčastěji mezi 24. až 28. týdnem těhotenství, kdy je působení antiinzulárních těhotenských hormonů maximální a většina poruch se manifestuje právě v tomto období těhotenství. Provádí se oGTT. Tento test můžeme provádět i kdykoliv v těhotenství při podezření na diabetickou poruchu. (2)

Diagnostika gestačního diabetu vychází z poznatku, že bude mít pacientka zvýšenou glykémii v 0. i ve 120. minutě při oGTT. Pro hodnocení testu však platí jiná, přísnější kritéria. V případě, že po oGTT nalezneme jen jednu patologickou hodnotu, jedná se o poruchu glukózové tolerance. (6)

U žen s významnými riziky by mělo být ještě před vyšetřením oGTT provedeno vyšetření O'Sullivanovým testem po zátěži 50 g glukózy, kdy hodnotíme glykémii po 60 minutách od této zátěže. Pokud hladina glykémie v tomto screeningovém testu je více než 7,9 mmol/l, doporučuje se provést klasický oGTT. O'Sullivanův test se vyšetřuje ve 20. týdnu těhotenství, ale je možno i dříve. (2)

Gestační diabetes většinou po porodu mizí. Pacientka je pak dále sledována v diabetologické ambulanci. Kontrolní oGTT se provádí za 3 – 6 měsíců po porodu a dále v pravidelných intervalech 1 – 3 let. Důvodem sledování po porodu je významně vyšší výskyt zejména diabetu 2. typu u žen s předchozím gestačním diabetem. (2)

3.1.5 Diabetes mellitus jako součást definovaných onemocnění

Tento typ diabetu bývá označován také jako sekundární diabetes. Je vyvolán následkem jiného základního onemocnění. (2)

Diabetes mellitus nebo porucha glukózové tolerance mohou provázet onemocnění pankreatu, tedy například chronickou či recidivující pankreatitidu, hemochromatózu, karcinom pankreatu, cystickou fibrózu pankreatu nebo pankreatektomii. (4)

Dále může porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus provázet řadu endokrinních chorob. Například Cushingův syndrom, akromegálii, thyreotoxikózu, feochromocytom, hyperaldosteronismus a glukagonom. Nebo exogenní podání kontraregulačních hormonů. (4)

Sekundární diabetes může být také následkem lékového (kortikoidy, diuretika, cyklosporin) nebo toxického poškození, které zničí B-buňky pankreatu nebo naruší jejich funkci. (2)

Může být vyvolán i některými infekcemi, například virus parotitidy, kongenitální rubella apod. V dnešní době v důsledku očkování není toto riziko nijak významné. Sekundární diabetes je také součástí řady genetických syndromů, např. Turnerova syndromu, Downova syndromu, Huntingtonovy chorey a syndromu polycystických ovarií. (4, 14)

3.1.6 Metabolický syndrom

U osob s porušenou glukózovou tolerancí (IGT) nebo diabetem můžeme často najít další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, mezi které patří hypertenze, abdominální obezita a dyslipidemie. Všechny tyto faktory bývají seskupeny do jednoho pojmu, tedy pod označení metabolický syndrom, který můžeme vyjádřit řadou synonym. Jedná se například o tzv. syndrom inzulínové rezistence, metabolický syndrom X a Reavenův syndrom. (4)

Za patofyziologický podklad metabolického syndromu je považována inzulínová rezistence. V roce 1988 **G. M. Reaven** upravil tuto definici metabolického syndromu tak, že primárním nálezem je inzulínová rezistence. Pevně sdruženými nálezy pak jsou porucha glukózové tolerance, resp. diabetes mellitus, dále hypertenze, hypertriacylglycerolemie (zvýšení VLDL – cholesterolu a TAG) a snížení HDL – cholesterolu. (15)

Jedna z novějších definic metabolického syndromu byla vydána v roce 2001 v rámci National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (**NCEP - ATP III**). Podle této definice mají pacienti metabolický syndrom, jestliže se u nich nacházejí alespoň 3 z 5 hlavních rizikových faktorů (Tab. 2), přičemž zvýšená glykemie nemusí být vždy přítomna. (14)

Tab. 2: Rizikové faktory pro vznik metabolického syndromu

(upraveno dle NCEP – ATP III) (14)

Obvod pasu	Ženy > 88 cm, muži > 102 cm
Krevní tlak	≥ 130/85 mmHg
Glykemie nalačno	≥ 6,0 mmol/l
Triacylglyceroly	≥ 1,7 mmol/l
HDL – cholesterol	ženy < 1,3 mmol/l, muži < 1,0 mmol/l

V roce 2005 vydala Mezinárodní federace diabetu (**IDF, International Diabetes Federation**) novou definici metabolického syndromu. Za nutnou podmínku považuje přítomnost abdominální obezity, kdy je obvod pasu u populace žen ≥ 80 cm a mužů ≥ 94 cm. K této podmínce požaduje ještě přítomnost 2 dalších kritérií, která jsou shodná

s předchozí definicí, ale jejich normy jsou zpřísněny (např. glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l). (16)

Nemocní s metabolickým syndromem mají neobyčejně vysoké riziko rozvoje předčasné aterosklerózy, z mnohých z nich se časem stávají diabetici 2. typu. Proto je velice důležitá včasná léčba u pacienta, který splňuje uvedená kritéria pro metabolický syndrom. (14, 25)

Nejúčinnější z nefarmakologické terapie metabolického syndromu a prevence jeho následků je zdravá životospráva (zejména příjem nízkokalorické stravy a zvýšený příjem ovoce a zeleniny, omezení příjmu soli a snížení příjmu alkoholu), pravidelná fyzická aktivita (přibližně 30 – 45 minut 3 – 4 krát týdně), která vede ke zvýšení HDL - cholesterolu v krvi a tím chrání organismus před rozvojem aterosklerózy. Další možností nefarmakologické terapie je snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou. Pacient by měl zároveň přestat kouřit. (16)

3.2 Biochemické změny u diabetu

Při diabetu je nedostatek inzulínu nebo jeho nedostatečný účinek (díky inzulínové rezistenci). To má za následek, že glukóza vstoupí do erytrocytů a mozku bez problému, ale do adipocytů a svalových buněk se už dostat nemůže. Uvedené buňky se proto začnou chovat, jako kdyby v plazmě byla hypoglykemie. (17)

V adipocytu je při nedostatku inzulínu aktivována hormon – senzitivní lipáza, která způsobí štěpení triacylglyceroly (TAG) na mastné kyseliny a glycerol. Volné mastné kyseliny se dostanou krví do svalů, aby jim dodaly energii. Nebo se mohou dostat do jater, kde po β – oxidaci slouží k tvorbě ketolátek. (17)

Sval využívá nejprve jako zdroj energie glykogenolýzu. Protože mu ale takto vytvořená energie nevydrží dlouho, začne štěpit TAG na mastné kyseliny jako kvalitní zdroj energie. Potom začne přijímat volné mastné kyseliny z tukové tkáně a ketolátky z jater. Svalovou prací vytvořený laktát se dostane do jater a slouží pro glukoneogenezi. Aminokyseliny vzniklé degradací proteinů, jsou využity také játry pro glukoneogenezi (jedná se o tzv. glukogenní aminokyseliny) a v malém množství také pro ketogenezi (tzv. ketogenní aminokyseliny). V krvi je laboratorně prokázána acidóza. (17)

Játra štěpí TAG na mastné kyseliny jaterní lipázou. Mastné kyseliny vzniklé tímto štěpením a transportem z adipocytů poskytnou β – oxidací **acetyl - CoA**, který zde slouží jako výchozí látka pro tvorbu ketolátek. Ketolátky jsou potom krví transportovány k periferním tkáním pro dodání energie. V jiných orgánech tvorba ketolátek neprobíhá. Ketogeneze dává vznik **kyselině acetoctové (acetoacetát)**, která se redukuje na **β -hydroxybutyrát**, anebo se acetoacetát spontánně (neenzymově) dekarboxyluje na **aceton**. Ten už se v těle nemetabolizuje a vylučuje se z těla jako těkavá látka dýcháním a při nadměrné produkci také močí. U diabetiků proto nacházíme ketonémií a ketonurií. (17)

V játrech probíhá glukoneogeneze, což je tvorba glukózy z nesacharidových látek. Výchozími látkami jsou glukogenní aminokyseliny, glycerol a laktát. Při přeměně glukogenní aminokyseliny na glukózu se uvolní amonné kationty, které vstupují do močovinnového cyklu a vzniká močovina. Při diabetu, kdy je zvýšená glukoneogeneze, je tedy nacházena zvýšená koncentrace močoviny. (17)

3.2.1 Metabolismus glukózy

3.2.1.1 Glukóza

Glukóza je základním sacharidem, který organismus využívá jako rychlý energetický substrát pro mozek, erytrocyty, retinu, ledviny a další orgány, ale slouží také jako zdroj pro metabolické cesty k dalšímu zpracování. (18)

Koncentrace glukózy v krvi se udržuje za fyziologických podmínek v úzkém rozmezí a to bez ohledu na to, zda se zvyšuje perorální příjem sacharidů nebo zda organismus dlouhodobě hladoví. Tato koncentrace je udržována rovnováhou mezi inzulínem a kontraregulačními hormony. (18)

Za běžných fyziologických podmínek získává organismus glukózu příjmem z vnějšího prostředí v podobě buď samotné glukózy, případně z disacharidů či polysacharidů. Požití stravy bohaté na sacharidy podmíní zvýšenou absorpci glukózy ze střeva, kterou provází zvýšená sekrece inzulínu v plazmě a současně útlum sekrece glukagonu. Hydrofilní molekula glukózy nemůže difundovat přes buněčnou membránu bez přítomnosti specializovaných transportních proteinů (GLUT). Tyto glukózové transportéry urychlují transport glukózy do buňky. Mezi transportéry nezávislé na inzulínu patří GLUT1, GLUT2, GLUT3. GLUT4 je na inzulínu závislý. (7, 18)

GLUT1 je velmi rozšířen ve tkáních. Zprostředkuje velkou část bazálního glukózového transportu a non-inzulíndependentního odsunu glukózy. Jako první byl popsán v erytrocytech. GLUT2 má zvláštní význam na membráně B-buněk, protože propouští glukózu v proporcí k její extracelulární koncentraci. To je základní podmínkou pro citlivost B-buňky ke glukóze a je takto regulována sekrece inzulínu. GLUT2 pracuje v součinnosti s glukokinázou. GLUT2 se rovněž nachází na hepatocytech. GLUT3 je umístěn na membráně nervových buněk a spolu s GLUT1 umožňuje na hematoencefalické bariéře vstup glukózy do mozku. GLUT4 je exprimován na buněčné membráně buněk inzulín – senzitivních tkání, tedy v buňkách kosterního a srdečního svalu a také v adipocytech. (2)

Transportéry GLUT4 jsou tvořeny váčky, jimiž prostupuje šroubovice proteinu GLUT4. Pomocí mikrotubulů a dalších kontraktilních proteinů, zejména aktinu, dochází k přemístování transportéru z nitra buňky k buněčné membráně. Transportéry se v buňce recyklují, přičemž inzulín zvyšuje jejich exocytózu. (18)

Je-li však utilizace glukózy v hepatocytu utlumena (vysoký glukagon, nízký inzulín), fosforylace neprobíhá a glukóza je vyloučena z hepatocytu facilitovanou difuzí pro vyrovnaní glykemie. (18)

Glukózu může organismus přijímat i z vlastních zásob, **glykogenu**, který je uložen v játrech, ale i v příčně pruhovaném svalstvu. Jaterní glykogen je snadno mobilizovatelný. Stačí 12 – 20 hodin hladovění, aby jeho obsah klesl prakticky na nulu. Při příjmu potravy se potom obnoví původní zásoby glykogenu. V kosterním svalu je sice nižší obsah glykogenu než v játrech, ale vzhledem k tomu, že svalovina má k játrům vyšší hmotnost, je celkové množství glykogenu vyšší ve svalech. Svalový glykogen je užitečný pro svalovou práci, ale na rozdíl od jaterního glykogenu, nepoklesne na nulu ani po namáhavé práci. (7,14)

Organismus může glukózu získat i tzv. **glukoneogenezí** z aminokyselin. Tento zdroj je sice organismu k dispozici, ale fyziologicky je velmi nevýhodný. Bílkoviny jsou totiž v organismu strukturální látky a organismus má za fyziologických okolností velmi malou zásobu proteinů. Glukoneogeneze se uplatňuje nejvíce při diabetu. Proti glukoneogenezi působí inzulín, který uvolněné aminokyseliny zapojí do proteosyntézy ve svalech. Když je inzulínu málo, tak převažuje proteolýza a má za následek tělesné chátrání. (2,7)

3.2.1.2 Inzulín

Pankreas zdravého dospělého jedince obsahuje přibližně 1 milión Langerhansových ostrůvků a každý ostrůvek je tvořený přibližně z tisíce sekrečních buněk, z nichž mají převahu B-buňky (90 %). V každém ostrůvku se nacházejí kromě již zmíněných B-buněk produkujících životně důležitý hormon inzulín, ještě A-buňky, které vytvářejí glukagon. Dalšími buňkami Langerhansových ostrůvků jsou D-buňky, které tvoří somatostatin a PP-buňky produkující pankreatický polypeptid. (7)

Inzulín je tvořen a skladován pouze B-buňkami pankreatu. Je to bílkovinný hormon složený z 51 aminokyselin, které jsou uspořádány do dvou řetězců (řetězec A je složen z 21 aminokyselin a řetězec B je složen z 30 aminokyselin), které jsou spojené dvěma disulfidickými můstky. (4)

Syntéza inzulínu začíná na ribozomech endoplazmatického retikula, kdy vzniká první prekurzor inzulínu, který se nazývá **preproinzulín**. Vlivem peptidáz je odštěpena sekvence 24 aminokyselin v řetězci B a vzniká molekula **proinzulínu**, která

je translokována do Golgiho aparátu a uložena do sekrečních granul. Proinzulín je postupně proteolytickými enzymy rozštěpen na molekulu **inzulínu a C-peptidu**. (7)

Inzulín se dostává ze sekrečních granul exocytózou do krevního oběhu v ekvimolárním množství s C-peptidem. Translokace inzulínových sekrečních granul k povrchu B - buněk je podporována kontraktilními proteiny v mikrotubulech a tento proces je závislý na koncentraci cytosolického kalcia. Nutriční stimuly působí na sekreční granula buď přímo, kdy se otevřou kalciové kanály, nebo nepřímo, kdy se zvýší obsah ATP (jako součást metabolismu glukózy) v buňce uzávěrem kalciových kanálů v membráně B-buňky. Je redukován eflux kalia, a tak je depolarizována buněčná membrána a zvýšen vstup Ca^{2+} cestou kalciového kanálu. A právě zvýšení intracelulární koncentrace kalcia stimuluje uvolnění inzulínu. Poločas inzulínu v krvi je okolo 5 minut, poločas jeho metabolického efektu je cca 20 minut. (7)

V plazmatické membráně cílových buněk jsou umístěny **receptory pro inzulín**. Inzulínový receptor je heterotetramer tvořený dvěma α a dvěma β -podjednotkami. Zatímco α -podjednotka je lokalizována vně membrány, β -podjednotka prochází membránou a její cytoplazmatická doména se během aktivace fosforyluje (má tedy tyrozinkinázovou aktivitu, která po aktivaci spouští signalizační kaskádu). Zatím bylo identifikováno devět substrátů inzulínového receptoru, z nichž nejvýznamnější jsou IRS-1 až IRS-4. Aktivovaný substrát IRS převádí signál na molekuly obsahující domény SH2, které se podílejí na dvou hlavních cestách. První zahrnuje fosfatidylinositol-3-kinázu (PI-3-K) a druhá protein Grb2. (18)

PI-3-K katalyzuje fosforylaci fosfoinositidů na fosfoinositoltrifosfáty, které se podílejí na aktivaci několika tříd signálních molekul. Díky tomu je například aktivována glykogensyntáza nebo umožněn transport glukózy zprostředkovaný GLUT4. (18)

Druhá signalizační kaskáda se spouští fosforylací proteinu Grb2. Výsledkem je fosforylace substrátů včetně transkripčních faktorů, jejich přemístění do jádra a iniciace proliferačního a diferenciačního cyklu. Tato cesta tedy řídí hlavně buněčný růst. Inzulínový receptor má navíc strukturální podobnost s receptory pro růstové faktory (IGF 1, 2). (7, 18)

U diabetu 2. typu je snižená kinázová aktivita inzulínového receptoru. Jeho struktura však zůstává normální. Tyrozinkinázovou aktivitu snižuje i řada faktorů, např. zvýšené hladiny TNF- α produkované adipocyty. To je také typické u diabetu 2. typu. (2)

Inzulínová rezistence (IR) je typický jev u diabetu 2. typu, při kterém mají cílové buňky periferních tkání porušenou odpověď na běžné hladiny cirkulujícího inzulínu. Při klasifikaci IR se užívá rozlišení poruch na prereceptorové, receptorové a postreceptorové. Na inzulínové rezistenci se podílejí vlivy genetické a vlivy zevního prostředí, které se mohou vzájemně kombinovat. (18)

Na molekulární úrovni se jedná o poruchu inzulínové signální cesty jako následek mutace nebo posttranslační modifikace inzulínových receptorů či některé z jeho efektorových molekul. IR vzniká také v důsledku defektu vazby na inzulínové receptory. Při obezitě je IR prohloubena snížením počtu inzulínových receptorů jejich down-regulací. Ale v naprosté většině případů IR jde o postreceptorový defekt inzulínového působení. Aktivita receptorové tyrozinkinázy je signifikantně snižena a to může mít za následek sníženou syntézu glykogenů a je oslaben také transport glukózy stimulovaný inzulínem. (7)

Inzulín je anabolický hormon. Mezi jeho intracelulární účinky tedy patří zvýšení biosyntetických procesů (např. syntéza glykogenů, triacylglycerolů a proteinů). Mezi nejdůležitější účinky inzulínu patří to, že umožňuje vstup glukózy do buněk přičně pruhovaného svalstva a tukové tkáně. (18)

Další důležitý účinek inzulínu je, že působí inhibičně na hormon-senzitivní lipázu v tukové tkáni, což vede k inhibici lipolýzy a tedy i poklesu volných mastných kyselin. Inzulín zároveň podporuje lipogenezi. Chybí-li však tento účinek inzulínu, dochází k přemrštěnému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk. (18)

Inzulín také podporuje proteosyntézu, zvyšuje aktivitu sympatiku a je silně proaterogenním činitelem. (2,7)

Chybějící účinek inzulínu vede ke vzestupu glykemie. Zvyšuje se jednak osmolalita vnitřního prostředí, jednak dochází k tomu, že je překročen renální práh pro glukózu a následně se rozvíjí osmotická diuréza. Polyurie a zvyšující se osmolalita vedou k žízní, resp. dehydrataci, jestliže selže příjem tekutin. I když v okolí buněk je hyperglykemie, buňky svalové a tukové tkáně mají nedostatek glukózy. Při absolutním nedostatku inzulínu je zablokován vstup glukózy do periferních tkání, je odbržděna lipolýza a je zvýšena glukoneogeneze a glykogenolýza. (7)

B-buňky kromě inzulínu produkují i ostrůvkový amyloidový polypeptid (IAPP). Je to polypeptidový hormon tvořený 37 aminokyselinami, který potlačuje inzulínem stimulovanou syntézu glykogenů v kosterním svalstvu, snižuje sekreci glukagonu (a tím snižuje glukagonem stimulovaný výdej glukózy v játrech) a reguluje také rychlost

vyprazdňování žaludku do tenkého střeva. Z portálního a následně periferního řečiště je amylin uvolňován současně s inzulínem. Amylin, dle experimentálních studií, lze považovat za důležitý glukózoregulační hormon, který spolu s inzulínem a glukagonem tvoří trojlístek glukoregulačních hormonů. Depozita amylinu jsou charakteristická pro nemocné s diabetem. Objevují se u 90 % pacientů s diabetem 2. typu. (7)

Laboratorně nemá význam jednorázové **stanovení inzulínu** u DM, protože nelze rozlišit, kolik ho v krvi pochází z vlastní produkce a kolik vlivem jeho léčebné aplikace. Rovněž eventuelně přítomné protilátky snižují výsledek. Proto se častěji vyšetřuje po podání glukózy (např. oGTT). Stanovení inzulínu se provádí nejčastěji imunochemicky, proto se někdy užívá označení imunoreaktivní inzulín (IRI). Bazální sekrece inzulínu je 0,25 - 1,5 U/h, potravou stimulovaná sekrece má časnou fázi (cca 10 minut), která představuje endogenní zásobu hotového inzulínu. A pozdní fázi, která trvá asi 60 min a je projevem nové tvorby inzulínu. Inaktivace inzulínu probíhá hlavně v játrech a ledvinách. (6)

Inzulín je z 50 - 60 % zachycen játry, proto je daleko lepší stanovit imunochemicky **C-peptid**, který se uvolňuje z proinzulínu ve stejném množství jako inzulín a narozdíl od něho není vychytáván játry. Hladina C-peptidu v periferní krvi je mírou endogenní sekrece inzulínu, protože v injekčně podaném inzulínu C-peptid obsažen není. Fyziologická hodnota C-peptidu je 0,16-1,1 nmol/l. (6)

Pro určení terapie diabetu, např. jak dávkovat inzulín a jaký typ (jestli inzulín s krátkou, střední nebo dlouhou dobou účinku), se používá provedení glykemického profilu. Jde o opakované vyšetření glykemie několikrát denně nalačno a po jídle, případně ve 2h v noci. Podle počtu vyšetření rozlišujeme **malý glykemický profil**, který se provádí pětkrát denně a tzv. **velký glykemický profil**, prováděný devětkrát denně. (6)

Neprovádíme-li kontrolu glykemie ve 2h v noci, může se stát, že nemocný zaspí noční hypoglykemií a ráno se setkáme s relativní hyperglykemií. Lékař by potom chybně zvýšil dávku inzulínu a způsobilo by to, že by se noční hypoglykemie prohloubila a nemocného tak ohrozila. (6)

Laboratorně lze stanovit u diabetiků **titr protilátek** proti Langerhansovým ostrůvkům (ICA), proti glutamátdekarboxyláze (GAD) a proti inzulínu a proinzulínu. Jejich zvýšený titr ukazuje na diabetes 1. typu. U těchto diabetiků je vhodné ještě

provést vyšetření zaměřené na thyreopatie a celiakii v rámci tzv. přidružené autoimunity. (6)

Ke zjištění inzulínové rezistence (IR) je nejužívanější metodou tzv. **euglykemický hyperinzulinemický clamp** neboli tzv. clampová technika. Koncentrace inzulínu je udržována (clampována) na určité hladině (50 - 5000 mU/l) podáním exogenního inzulínu. Množství exogenní glukózy, které musí být podáno, aby se udržela absolutní euglykemie, vyjadřuje citlivost na inzulín. Při vysoké citlivosti organismu na inzulín se musí podávat velké množství glukózy k udržení požadované glykemie, aby nedošlo k jejímu poklesu. Při inzulínové rezistenci, kdy je necitlivost na inzulín, je potřeba glukózy nízká. (6,18)

Provede-li se **clamp v hyperglykemické modifikaci**, informuje o schopnosti sekrece inzulínu. Clampová technika nepatří k rutinním vyšetřovacím metodám. (6)

3.2.1.3 Glukagon

Glukagon je hormon peptidové povahy, který je složen z 29 aminokyselin a je produkován a secernován A-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Je to kontraregulační hormon inzulínu. (2,19)

Podnětem k sekreci glukagonu je hypoglykemie, která vzniká při hladovění nebo po fyzické zátěži či stresu. Sekrece glukagonu je inhibována při hyperglykemii, hyperinzulinémií, dále vysokými hladinami plazmatických volných mastných kyselin. Mezi další faktory, které inhibují sekreci glukagonu, patří hormony inzulín, somatostatin, serotonin atd. Inhibice sekrece glukagonu nastává i v těhotenství. (2)

Mezi funkce glukagonu například patří, že zvyšuje glykemii inhibicí syntézy glykogenu v játrech a naopak v nich stimuluje glykogenolýzu. Mezi další funkce glukagonu patří, že v játrech stimuluje ketogenezi a v adipocytech lipolýzu. (2)

3.2.2 Metabolismus bílkovin

3.2.2.1 Glykace

Dlouhodobá hyperglykemie způsobuje řadu odchylek vedoucích k postupnému poškození tkání a orgánů a vede ke vzniku chronických komplikací diabetu. (18)

Aldehydická skupina glukózy je schopna se vázat na volné aminokyseliny bílkovin a to především na ϵ -aminoskupinu lyzinu. Tento proces se nazývá **glykace**. Je to neenzymový děj, jehož rychlost závisí na koncentraci glukózy. (6)

Glukóza se váže na protein za vzniku labilního aldiminu (**Schiffova baze**). Tato reakce je reverzibilní a po odeznění přechodné glykemie se glukóza může z vazby uvolnit. Trvá-li hyperglykemie delší dobu, dochází spontánně k intramolekulárnímu přesmyku a vzniká **Amadoriho produkt** (ketoamin). Reakce je již nevratná a molekula glukózy zůstává na bílkovině navázána po celou dobu její existence. Bílkoviny s dlouhým biologickým poločasem, mezi které patří bílkoviny cévního endotelu, retiny, bílkoviny myelinových obalů nervových vláken či glomerulárních membrán, podléhají následujícím změnám. (6, 20)

Oxidací molekuly navázaného cukru vznikají další reaktivní skupiny, které se mohou vázat na jiné místo téže bílkoviny i na sousední molekuly bílkovin. Tím vzniká tzv. křížová vazba, neboli cross-link, která ovlivní fyzikálně-chemické vlastnosti bílkoviny. (Zesítnění bílkovin příčnými vazbami může vyvolat i vazba malondialdehydu, který je konečným produktem lipoperoxidace). Po týdnech až měsících díky křížovým vazbám dochází k ireverzibilní přeměně na **AGE-látky** (konečné produkty glykace), mezi které patří například N-karboxymethyllysin nebo pentozidin. AGE jsou následně rozpoznány specifickými receptory označovanými **RAGE**, které se vyskytují na membránách buněk a po vazbě AGE na RAGE dojde k aktivaci těchto buněk. To se projeví zvýšenou syntézou cytokinů (zejména IL-1, IL-6 a TNF- α). (6, 18, 20, 24)

Glykace se z plazmatických bílkovin zúčastňuje kromě **albuminu** i **apolipoprotein B**, který je součástí lipoproteinů o nízké hustotě (LDL). Tyto změny mají vztah k počátku aterosklerózy. (6)

Hemoglobin (Hb) v erythrocytech rovněž podléhá neenzymové glykaci. Vznikají přitom tři deriváty označované jako HbA_{1a}, HbA_{1b} a HbA_{1c}. Ke stanovení glykovaného hemoglobinu se používá jen frakce HbA_{1c}. K oddělení glykovaného hemoglobinu od celkového Hb se používají nejčastěji metody elektroforetického dělení v agarózovém gelu v kyselém prostředí, afinitní chromatografie anebo metoda s využitím specifické monoklonální protilátky. (6)

Hodnoty glykovaného hemoglobinu se vyjadřují v procentech celkového hemoglobinu a dávají představu o průměrné glykemii za posledních 6 – 8 týdnů. Kompenzace diabetu při hodnotách HbA_{1c} pod 4,5 % je dobrá, v rozmezí 4,5 – 6,0 % uspokojivá a nad 6,0 % neuspokojivá. (6)

3.2.2.2 Mikroalbuminurie

Albumin je v malém množství filtrován i zdravým glomerulem. Většina profiltrovaného albuminu je potom selektivně resorbována buňkami proximálního tubulu. Možnost resorpce albuminu je však již za fyziologických podmínek téměř saturována. I velmi malý nárůst koncentrace albuminu v glomerulárním filtrátu tak vede k výraznému zvýšení vylučování albuminu močí (vzniká mikroalbuminurie). Zvýšená nabídka albuminu může být způsobena zvýšenou vaskulární permeabilitou či pouze zvýšenou glomerulární filtrací, která bývá pozorována v počátečních fázích diabetu. (6)

O mikroalbuminurii mluvíme, je-li albuminurie mezi 30 - 300 mg/24h, přičemž někdy jako benigní mikroalbuminurie se označuje nález do 100 mg albuminu za 24 hodin. Za manifestní proteinurie se označuje vylučování albuminu do moči vyšší než 300 mg/24h. K mikroalbuminurii dochází obvykle přibližně po čtyřech a více letech od počátku onemocnění diabetes mellitus. Nález mikroalbuminurie je u diabetika považován za první signál hrozícího poškození ledvin. (1, 6)

3.2.2.3 Aminokyseliny

U těžkého diabetu dochází k rozpadu vlastních tělesných bílkovin na peptidy a následně na aminokyseliny. Glukogenní aminokyseliny slouží jako výchozí látka pro glukoneogenezi. Nevyužité aminokyseliny jsou odbourány. Při odbourávání aminokyselin v rámci glukoneogeneze či ketogeneze vzniká hodně amonných iontů a následně hodně močoviny. (17)

3.2.3 Metabolismus lipidů

3.2.3.1 Fyziologicky

Lipidy představují heterogenní skupinu látek, pro které je charakteristické, že nejsou rozpustné ve vodě a jejich transport se v plazmě uskutečňuje pomocí vazby na bílkoviny (apolipoproteiny). Takto vzniklé částice se nazývají **lipoproteiny**. Jejich struktura se dá popsat tak, že jejich jádro tvoří nepolární triacylglyceroly a esterifikovaný cholesterol, zatímco na povrchu nacházíme více polární lipidy, tedy volný cholesterol, fosfolipidy a dále na povrchu nacházíme apolipoproteiny. (6)

Význam apolipoproteinů nespočívá pouze v transportování hydrofobních lipidů v plazmě. Jsou potřebné pro syntézu a sekreci specifických lipoproteinů. Dále aktivují enzymy modifikující lipoproteiny v lipidovém metabolismu. Apolipoproteiny se také váží na specifické receptory na povrchu buněk a tím zajišťují odstranění lipoproteinů z krevního oběhu. (6)

Rozeznáváme pět hlavních tříd lipoproteinů, které se liší hustotou a elektroforetickou pohyblivostí. Při elektroforéze zůstávají na startu **chylomikrony**, následuje **frakce beta, prebeta a alfa lipoproteiny**. (6,17)

Podle preparativní ultracentrifugace se rozlišují: **chylomikrony**, lipoproteiny o velmi nízké hustotě (**VLDL**), lipoproteiny o střední hustotě (**IDL**), lipoproteiny o nízké hustotě (**LDL**) a lipoproteiny o vysoké hustotě (**HDL**). (17)

Chylomikrony jsou lipoproteiny, které mají největší velikost, největší podíl lipidů a proto i nejmenší hustotu. Vznikají ve sliznici tenkého střeva, vstupují do lymfy a cestou ductus thoracicus se dostávají do krevního oběhu. Hlavním apolipoproteinem, nezbytným pro syntézu chylomikronů, je apoB-48. Kromě těchto apolipoproteinů obsahují i apo-A a v plazmě přijímají apo-E a apo-C, které jsou nezbytné pro jejich katabolismus. (6)

V krevním oběhu přicházejí chylomikrony do styku s lipoproteinovou lipázou (LPL), která štěpí triacylglyceroly chylomikronů. Uvolní se mastné kyseliny, které mohou sloužit jako zdroj energie pro svaly a jiné tkáně, ukládat se do tukové tkáně ve formě zásobních triacylglycerolů nebo mohou být vychytávány játry a metabolizovány či užity k resyntéze TAG. (6)

Po hydrolýze většiny triacylglycerolů zbývají z chylomikronů malé částice, které obsahují hlavně cholesterol a nazývají se remnants. Z oběhu jsou odstraněny játry. V játrech se tvoří lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL). Jejich základní bílkovinná komponenta, apoB-100, je tvořena v drsném endoplazmatickém retikulu hepatocytů. V hladkém endoplazmatickém retikulu přibírá endogenní TAG a malé množství esterů cholesterolu a prostřednictvím Golgiho aparátu jsou vezikuly s částicemi VLDL secernovány do krve. V plazmě tato nascentní forma VLDL přibírá z lipoproteinů o velmi vysoké hustotě (HDL) estery cholesterolu, apoC a s největší pravděpodobností i další apoE. Tyto tzv. zralé VLDL ztrácejí TAG opět prostřednictvím lipoproteinové lipázy. Fosfolipidy, většina apoC a část apoE jsou přeneseny do HDL a vznikají částice zvané VLDL remnants nebo lipoproteiny o střední hustotě (IDL). Ty obsahují ve srovnání s VLDL větší podíl cholesterolu, který vzrostl relativně díky hydrolýze TAG i absolutně přenosem esterů cholesterolu z HDL. (6)

IDL jsou pak přibližně z 60 - 70 % vychytávány játry a metabolizovány. Zbýlých 30 % je hepatocytem za působení jaterní lipázy přeměněno na LDL. Přitom jsou z IDL odstraněny jaterní lipázou další TAG a uvolňuje se z nich i zbytek apoE a apoC. (6)

Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) představují hlavní typ lipoproteinů přenášejících cholesterol do buněk tkání. Jádrem LDL obsahuje téměř výlučně estery cholesterolu, povrch pak tvoří fosfolipidy, volný cholesterol a apoB-100. LDL jsou z plazmy odstraňovány z velké části prostřednictvím specifických receptorů v membráně buněk. Na membránový receptor se LDL váží prostřednictvím apoB-100. Pak dojde k internalizaci částice, která se spolu s receptorem dostává do lysozomu. Receptor se poté uvolní a putuje znovu k buněčné membráně, aby byl užít k vazbě další částice LDL. ApoB-100 je degradován a estery cholesterolu hydrolyzovány. (6)

Cholesterol, který takto vstoupil do buňky, se může stát součástí buněčných membrán, může být ale reesterifikován a uložen jako zásobní cholesterol a v případě hepatocytu je přebytečný cholesterol vyloučen do žluči jako takový nebo po přeměně na žlučové kyseliny. Vysoký přísun cholesterolu do buňky vede k inhibici klíčového enzymu syntézy cholesterolu, tedy HMG-CoA-reduktázy. Buňka tak potlačí tvorbu cholesterolu de novo. Dále se sníží příjem cholesterolu buňkou tím, že potlačí syntézu receptorů LDL. Stav, který vedou k poruše vychytávání cholesterolu specifickými LDL-receptory, představují vysoké riziko rozvoje předčasné aterosklerózy, jak bude uvedeno v kapitole o komplikacích diabetu. (6)

Posledním typem lipoproteinů je HDL. Vzniká jako nascentní HDL v játrech a tenkém střevě. Mají diskoidní tvar a jsou tvořeny dvojvrstvou fosfolipidů a apolipoproteiny A-I, A-II a E. HDL přijímají z buněčných membrán a jiných typů lipoproteinů volný cholesterol, který je v částici esterifikován a estery cholesterolu se hromadí v jádře HDL. Děj katalyzuje enzym lecithin-cholesterolacyltransferáza (LCAT). Částice získává sférický tvar. Nejmenší sférické HDL se značí HDL₃. Obohacením o další cholesterol se mění na HDL_{2a}. Z těchto částic výměnou cholesterolu za TAG z VLDL vznikají HDL_{2b}, které se po hydrolyze triacylglycerolů jaterní lipázou mění znovu na HDL₃. Přenos cholesterolu z HDL_{2a} na VLDL zajišťuje cholesteryl-ester transfer protein (CETP). Touto cestou se přebytečný cholesterol dostává z buněčných membrán přes HDL do VLDL a vrací se do jater vychytáním IDL či LDL. Tomuto mechanismu říkáme reverzní transport cholesterolu, tedy transport cholesterolu z periferních tkání do jater. (6)

Zvláštní postavení mezi lipoproteiny má lipoprotein (a), Lp(a). Je to lipoproteinová částice, která se řadí podle hustoty k HDL a podle struktury a funkce k LDL. Má navíc typický apolipoprotein (a), který je kovalentně vázaný k molekule apoB-100 jedním disulfidickým můstkem. Lp(a) brání vazbě plazminogenu na fibrinogen a monomery fibrinu. Lp(a) navíc podporuje proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny, což je jeden ze základních momentů patogeneze aterosklerózy. (6)

3.2.3.2 Dyslipoproteinémie

Dyslipoproteinémie nebo také hyperlipoproteinémie jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic. Dyslipoproteinémie mohou být primární (geneticky podmíněné), kterých je většina, nebo sekundární, které jsou průvodním znakem jiného základního onemocnění. (6)

Dyslipoproteinémie je možno rozdělovat podle řady kritérií. Nejužívanějším rozdělením je v současné době klasifikace podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu, která dělí hyperlipoproteinémii do tří skupin. Na hypercholesterolémii, hypertriacylglycerolémii a smíšenou hyperlipidémii. Toto rozdělení je jednoduché a praktické, ale zanedbává do značné míry etiopatogenezi onemocnění. Nelze proto opomenout ani tzv. **Fredricksonovu klasifikaci hyperlipoproteinémií**. Tato klasifikace je založena na elektroforéze lipoproteinů

na papíře a rozděluje hyperlipoproteinémii do šesti typů, označovaných jako typ I-V (Tab. 3). (6)

Tab.3: Fredericksonova klasifikace dyslipidemií (6)

Fenotyp	Zvýšený lipoprotein	Cholesterol v séru	TAG v séru
I	Chylomikrony	Norma-↑	↑↑↑↑
IIa	LDL	↑↑	Norma
IIb	LDL a VLDL	↑↑	↑↑
III	IDL	↑↑	↑↑↑
IV	VLDL	Norma-↑	↑↑
V	VLDL a chylomikrony	Norma-↑	↑↑↑↑

Diabetická dyslipoproteinémie (DLP) zdůrazňuje, že u nemocného nejde o pouhé zvýšení jedné nebo více hodnot lipoproteinů, ale spíše o nerovnováhu poměrů v celém spektru. Základní charakteristikou diabetické dyslipidemie je hypertriacylglycerolémie, snížení HDL-cholesterolu, normální nebo jen mírně zvýšený LDL-cholesterol a zvýšení apoB. Diabetická DLP může být potencována geneticky determinovanou hyperlipoproteinémií, případně alkoholem, renálním onemocněním, hypotyreózou a estrogeny. Diabetická DLP bývá proto těžší u žen než u mužů. Klinicky se projevuje vznikem arcus senilis corneae a vznikají xantelesmata palpebrarum (6)

Příčina diabetické DLP spočívá v aktivaci hormon-senzitivní lipázy tukové tkáně. Z TAG se uvolňují mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny, v podobě volných mastných kyselin, vedou k dodávání energie periferním tkáním. (18)

Tuková tkáň neslouží jen jako rezervoár energie, ale plní i další funkce. Vedle volných mastných kyselin se z tukové tkáně uvolňují hormony a cytokiny. Patří sem například leptin, adiponektin, IL-6 a TNF- α . (18)

Leptin je hormon peptidové povahy, který je produkován adipocyty. Hladina leptinu odráží množství uloženého tuku v tukové tkáni. Dlouhodobé hladovění podstatně snižuje hladiny leptinu, zatímco přejídání ji významně zvyšuje. Leptin představuje důležitou spojnicí mezi metabolickou a neuroendokrinní cestou. Po vazbě leptinu na leptinový receptor neuronů se přenese signál do hypotalamu a pak do vyšších center mozku, které ovlivňují behaviorální reakce a ovlivňující příjem potravy a energetický výdej. (23)

Existuje mnoho rozdílných populací neuronů s exprimovanými leptinovými receptory. Každá populace těchto neuronů obsahuje rozdílné neurotransmitery a umožní tak inervaci různých cílových neuronů, které zprostředkovávají specifický účinek leptinu. Leptin podporuje reprodukci a růst, částečně reguluje autonomní nervový systém, další elementy endokrinního systému a imunitní systém. (22)

Adiponektin je peptid, který je specifický pro tukovou tkáň. Dosavadní výsledky podporují představu, že adiponektin se významně podílí na inzulínové senzitivitě. (18)

Laboratorně se provádí vyšetření lipidového metabolismu po 10-12h lačnění. U diabetiků se provádí **základní vyšetření**, kam patří stanovení koncentrace TAG, celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu (ten se zjišťuje výpočtem pomocí Friedewaldovy rovnice za předpokladu, že hodnota TAG je $\leq 4,5$ mmol/l). Pro zjištění rizika aterosklerózy můžeme vypočítat aterogenní index (AI). (6)

Friedewaldova rovnice: $LDL-C = \text{celkový cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{TAG}/2,2)$

$AI = (\text{celkový cholesterol} - \text{HDL-cholesterol})/\text{HDL-cholesterol}$

Dále se může provádět **specializované vyšetření** lipidových markerů. To slouží ke stanovení apoA-I, apoB-100, Lp(a) imunochemickými metodami. Fyziologické hodnoty uvádí Tab. 4. (6)

Mezi ostatní metody se řadí stanovení celkových lipidů, fosfolipidů, estery mastných kyselin, elektroforéza lipoproteinů. Metody molekulární biologie umožní diagnostikovat defekt LDL-cholesterolu, receptory apoB-100, apoC, apoE, lipoproteinovou lipázu, CEPT, LCAT. (6)

Tab. 4: Fyziologické hodnoty (6)

TAG	0,9 – 1,7 mmol/l
Celkový cholesterol	3,8-5,2 mmol/l.
HDL – cholesterol	ženy > 1,6 mmol/l, muži > 1,4 mmol/l
LDL – cholesterol	< 3,4 mmol/l u obou pohlaví
ApoA-I (obsažen v HDL)	ženy > 1,6 g/l, muži > 1,4 g/l
ApoB-100 (v LDL)	< 0,9 g/l u obou pohlaví
Aterogenní index	< 3,0

3.3 Komplikace diabetes mellitus

3.3.1 Akutní komplikace

Během onemocnění diabetem mohou vzniknout akutní komplikace, které ohrožují zdraví a život pacienta prakticky v kteroukoliv dobu bez ohledu na délku trvání onemocnění. Mezi tyto komplikace patří diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma, diabetické hyperosmolární neketoacidotické kóma, laktoacidotické kóma a hypoglykemické kóma. (18)

3.3.1.1 Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma

Tato akutní komplikace je typická pro diabetes mellitus 1. typu. Vyvíjí se v situaci, kdy je akutní absolutní nedostatek inzulínu. To má za následek zvýšení hladiny glukagonu, katecholaminů a kortizolu. Následně dojde ke stimulaci hepatické produkce glukózy díky zvýšené glykogenolýze a zvýšené glukoneogenezi. Hyperkortizolémie způsobí zvýšenou proteolýzu a tím umožní dodávku aminokyselin pro glukoneogenezi. Nízká hladina inzulínu a vysoká hladina katecholaminů vede navíc ke sníženému vychytávání glukózy periferními tkáněmi. Tyto metabolické pochody vedou k rozvoji a prohloubení hyperglykemie. (26)

Zvýšená hladina katecholaminů, kortizolu a růstového hormonu vede k aktivaci hormon-senzitivní lipázy, následně zvýšené degradaci TAG, čímž se zvýší koncentrace volných mastných kyselin, které jsou transportovány do jater a β -oxidací vzniká nadbytečné množství acetyl-CoA. Většina acetyl-CoA je použita pro syntézu ketolátek (acetacetátu, β -hydroxybutyrátu). Hromadění těchto relativně silných kyselin má za následek metabolickou ketoacidózu, kdy dochází k poklesu plazmatického pH. Následně dojde k dráždění dechového centra a to má za následek prohloubené Kussmaulovo dýchání jako kompenzační mechanismus. (26)

Extrémní hyperglykemie vede k osmotické diuréze, polyurii a následné dehydrataci. V důsledku dehydratace dochází k centralizaci krevního oběhu s následnou poruchou perfuze ledvin. Průměrná ztráta tělesné tekutiny činí 5 litrů. Spolu s vodou se ztrácejí minerály: sodík, draslík, chloridy a fosfáty. Ke ztrátám sodného iontu přispívá i jeho porušená zpětná reabsorpce v tubulech v důsledku nedostatku inzulínu

a nadbytku glukagonu. V důsledku zvýšených hladin močoviny a glykemie stoupá plazmatická osmolalita. Vzestup osmolality a současný pokles pH má za následek bolesti hlavy až poruchu vědomí, která může přes somnolenci a sopor vyústit v kóma. (2)

Laboratorně nacházíme hyperglykémii a známky metabolické acidózy. Dochází ke zvýšení osmolality, poklesu pH (extrémně až k pH 6,8), k hyperkapnii, ke snížení hydrogenuhličitanů. Častá je leukocytóza (i v případech bez infekce). Dech i moč jsou cítit acetonem. (6)

3.3.1.2 Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma

Je to typická komplikace diabetes mellitus 2. typu. Vyskytuje se především ve vyšším věku. Při tomto kómatu dochází k hyperglykémii a díky osmotické diuréze k extrémní dehydrataci s vysokými hladinami plazmatického natria. Acidóza však není vyjádřena. Důvodem pro to je zřejmě fakt, že malá sekrece či účinnost inzulínu u těchto nemocných dokáže zřejmě acidóze zabránit, avšak je nedostatečná pro transport glukózy z extracelulárního prostoru intracelulárně (díky IR). Vyvolávajícím momentem tohoto typu kómatu je především infekce, zejména bronchopneumonie, často také uroinfekce. (2)

Laboratorně nacházíme hyperglykémii, hypernatrémii (> 165 mmol/l), acidóza není vyjádřena, osmolalita je výrazně zvýšena. Terapie spočívá v intenzivní rehydrataci (nejlépe cestou centrálního žilního katetru za současného měření centrálního žilního tlaku. Při příliš rychlé rehydrataci by hrozil vznik edému mozku a při pomalé rehydrataci rozvoj cirkulačního šoku) a v léčbě inzulínem. (2, 6)

3.3.1.3 Laktoacidotické kóma

Laktoacidotické kóma se vyskytuje u diabetiků tehdy, jestliže došlo ke kombinaci terapie biguanidy s větším požitím alkoholu nebo při podání biguanidů při kontraindikacích spojených s acidózou (např. selhání ledvin). Následně dochází k produkci laktátu, a tím vzniká značná metabolická acidóza. (2)

Laboratorně nacházíme známky metabolické acidózy, zvýšenou hodnotu laktátu a v moči nejsou ketolátky. Základní terapií je hemodialýza. (2)

3.3.1.4 Hypoglykemické kóma

Glukóza je základním energetickým substrátem pro mozek. Protože v mozkových buňkách neexistují žádné zásoby glykogenu, je mozek trvale odkázaný na přísun glukózy, který není závislý na inzulínu. (2, 28)

Klinické příznaky hypoglykemie jsou závislé na výši glykemie, přičemž mohou být také ovlivněny rychlostí poklesu glukózy v krvi. Již při hodnotách 3,6 mmol/l dochází k aktivaci sekrece glukagonu, aby zvýšil glykemii. Když hodnota glykemie klesne k 3,0 mmol/l, dochází k aktivaci sekrece adrenalinu. (27)

Autonomní adrenergní symptomy upozorňují pacienta na hrozící hypoglykemii. Tyto příznaky může člověk vnímat sám, a pokud je objeví, jsou varovným signálem, že je nutné rychle zasáhnout. Mezi tyto symptomy patří např. pocení, palpitace, anxieta, třes, hlad, bledost. (27)

Neuroglykopenické symptomy vznikají v důsledku nedostatku sacharidů v centrálním nervovém systému, v konečném důsledku jde o akutní nedostatek ATP v mozkových buňkách. Tyto symptomy se vyskytují přibližně při hodnotách glykemie 2,8 mmol/l. Nemocný tyto příznaky mnohdy vůbec nevnímá a vlivem porušené činnosti mozku nebývá také často schopen svoji situaci adekvátně hodnotit. Pokud není tato skupina příznaků včas rozpoznána a léčena, může přejít hypoglykemie do bezvědomí a kómatu ohrožujícího život. Mezi neuroglykopenické příznaky patří např. zmatenost, špatná koncentrace, brnění kolem úst, obtížná řeč apod. (27)

Příčina poklesu glykemie je u diabetiků 1. typu v absolutním, nebo relativním předávkování inzulínu. V důsledku předávkování inzulínu dojde k rychlému odsunu glukózy do tkání, v nichž je transport glukózy na inzulínu závislý, tedy do svalstva a tukové tkáně, což má za následek hypoglykemii. U diabetiků 2. typu je tento stav způsoben předávkováním perorálními antidiabetiky sulfonylureové řady. Dalšími precipitujícími faktory jsou u diabetu vynechání jídla, tělesná námaha, alkohol nalačno a některé léky. Hypoglykemické kóma hrozí také novorozencům diabetických matek. (2)

Laboratorně se nachází hypoglykemie (glukóza je nižší než 3,0 mmol/l, v případech bezvědomí až pod 1,8 mmol/l). Terapie spočívá v rychlém přívodu glukózy. Pokud se nedaří hypoglykemii zvládnout, tak se aplikuje i.v. glukagon. (2)

3.3.2 Chronické komplikace

Chronické komplikace, které provázejí diabetes mellitus, jsou následkem dlouhodobé expozice tkání hyperglykemií a dalších změn, které vyplývají z porušeného metabolismu při endogenním nedostatku inzulínu. Chronické komplikace můžeme rozdělit na specifické a nespecifické. Specifické zahrnují především komplikace mikrovaskulární a do jisté míry také komplikace makrovaskulární. (2, 18)

3.3.2.1 Patofyziologie mikrovaskulárních komplikací

Do mikrovaskulárních komplikací diabetu (mikroangiopatií) patří diabetická retinopatie, nefropatie a polyneuropatie. Tyto komplikace jsou pro diabetes specifické a nemůže k nim dojít bez dlouhodobé hyperglykemie. (2)

Mikroangiopatie se vyvíjejí u diabetes mellitus 1. i 2. typu, ale jsou typické zejména pro diabetes 1. typu. Mezi základní determinanty vývoje těchto komplikací patří kvalita metabolické kompenzace diabetu, hodnota krevního tlaku a doba trvání choroby. Na patogenezi chronických komplikací diabetu se podílejí produkty polyové cesty metabolismu glukózy, glykace bílkovin a oxidační stres. (2)

U non-inzulíndependentních tkání (nervy, glomeruly ledvin a sítnice) působí hyperglykemie přímo zvýšené hladiny jejich intracelulární glukózy, které následně vstupují do **polyové cesty**. (2)

Aldózoreduktáza je první enzym polyové cesty, který limituje rychlost reakce. Redukuje glukózu na sorbitol za účasti NADPH jako kofaktoru. Sorbitol je následně metabolizován na fruktózu enzymem sorbitoldehydrogenázou za účasti NAD^+ jako kofaktoru. (29, 30)

Sorbitol je polyhydroxylovaný alkohol (polyol), který je silně hydrofilní a nedifunduje snadno buněčnou membránou. Jeho intracelulární kumulace tedy působí osmoticky. Zvýšená produkce sorbitolu vede i k intracelulárním deplecím myoinositolu, která způsobí **poruchy funkce periferních nervů**. Myoinositol je prekurzorem fosfatidylinositolu a jeho obrat aktivuje $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPázu}$ přes produkci diacylglycerolu a stimulaci proteinové kinázy C. Snížení aktivity $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPázy}$

vede ke zvýšení natria intracelulárně a důsledkem je změna membránového potenciálu, která následně vede ke zpomalení rychlosti vedení nervového vzruchu. (2)

Užití NADPH aldózoreduktázou způsobí pokles NADPH pro glutathionreduktázu, jež udržuje glutathion v redukované formě. A to má za následek zvýšený oxidační stres. Díky polyové cestě se také zvýší poměr NADH/NAD⁺ a to způsobí tzv. pseudohypoxii. (29)

Neenzymatická glykace představuje vazbu glukózy na proteiny, jak bylo vysvětleno v kapitole o metabolismu bílkovin. Pokročilými produkty glykace jsou tzv. AGE-látky, které mají zcela odlišné vlastnosti než původní bílkoviny. (2)

AGE-látky jsou následně rozpoznány specifickými receptory (RAGE), které se vyskytují na membránách buněk (například endotelu) a po vazbě AGE-látek na RAGE dojde k aktivaci těchto buněk. To se projeví zvýšenou syntézou cytokinů (zejména IL-1, IL-6 a TNF- α). Následně dojde ke stimulaci proliferace ve stěně arteriol a kapilár. Proces oxidace a zvýšené glykace (tedy tzv. glykooxidace) má velký význam pro rozvoj aterosklerózy. (2, 18, 24)

Mezi neenzymatickou glykací s tvorbou pokročilých produktů glykace a **oxidačním stresem** existuje natolik úzký vztah, že se oba modely zřejmě prolínají. Biologické systémy vytvářejí v závislosti na exogenních i endogenních vlivech reaktivní formy kyslíku (ROS) v mitochondriích. Mezi nejvýznamnější reaktivní formy kyslíku patří superoxidový radikál, hydroxylový radikál a peroxylový radikál. ROS jsou následně odstraňovány tzv. scavengerovým systémem. U zdravých lidí je tvorba a odstraňování ROS v rovnováze. U diabetu ovšem převažuje tvorba ROS nad jejich odbouráváním a vzniká oxidační stres. (18)

Důsledkem mikrovaskulárního postižení jsou strukturální a funkční změny. Mezi strukturální změny, které jsou důsledkem uvedených biochemických pochodů, patří zejména ztlustění bazální membrány kapiláry. Mezi funkční změny se počítá zvýšení průtoku kapilárou, zvýšení kapilární permeability a zvýšení viskozity krve. Tyto změny se vyvíjejí v průběhu let a o mnoho let až desetiletí předcházejí selhání orgánů. (2)

3.3.2.2 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je vysoce specifická vaskulární komplikace 1. i 2. typu diabetu. Vznik a progresse této komplikace závisí na délce trvání diabetu, jeho kompenzaci, hodnotách krevního tlaku a lipidogramu. (2, 31)

V důsledku hyperglykemie vznikají pozdní produkty glykace, vazoaktivní faktory a hemoreologické změny. Hyperglykemie je také zodpovědná za hyperosmotické přetížení oka v důsledku aktivace polyolové cesty. Dále je hyperglykemie zodpovědná za ztrátu pericytů kapilár sítnice. Dlouhodobá hyperglykemie vede především k poruše mikrocirkulace ve smyslu zvýšeného průtoku kapilárami. To má za následek průnik proteinů a lipidů z plazmy do sítnice se vznikem typických exsudátů na očním pozadí. (31)

S postupem procesu dochází k dilataci kapilár a vznikají mikroaneurizmata. Posléze se tvoří cévní uzávěry a ischemická ložiska, která se vysvětlují tvorbou mikrotrombů. Taktéž urychlený průtok krve kapilárami vede ke snížené oxygenaci tkáně spolupodílející se na progresi DR. Aktivované růstové faktory (např. sítnicový angiogenní růstový faktor atp.) vedou k novotvorbě cév a proliferaci vaziva. Tyto změny mohou vážně poškodit zrak. Tahem vaziva mohou zapříčinit odchýlení sítnice. Novotvořené cévy jsou fragilní a snadno krvácejí. Krvácení do sklivce, tzv. hemoftalmus, je častou bezprostřední příčinou ztráty zraku. (32, 33)

Diabetická retinopatie se rozděluje na **neproliferativní (NPDR)** a **proliferativní (PDR)**. Diagnostiku provádí oftalmolog na základě biomikroskopického a oftalmoskopického vyšetření očního pozadí v uměle navozené mydriáze. (31)

U **neproliferativní DR** je mechanismus ovlivněn různým stupněm uzávěru kapilárního řečiště s následnou ischemií makulární krajiny, jedná se o tzv. ischemickou makulopatii. Nebo může docházet ke zvýšení vaskulární permeability a to vede k edému, čímž vzniká exsudativní makulopatie. Při prosakování extravazátu do sítnice dochází k hromadění žlutých lipoproteinových depozit ve vnější vrstvě sítnice, kde vytváří obraz tvrdých ložisek většinou kolem mikroaneurizmat. U pokročilé NPDR jsou často přítomny intraretinální mikrovaskulární abnormality. Při okluzi kapiláry ve vrstvě nervových vláken dochází k ischemii s následným porušením axoplazmatického toku vytvářejícím bělavé vatovité ložisko. (33)

Proliferativní DR je charakterizována neovaskularizací. Nové cévy obvykle prorůstají do sklivcového prostoru nebo subretinálně a stávají se zdrojem rozsáhlých hemoragií se všemi důsledky. Závažnost novotvořených cév je dána jejich velikostí, lokalizací, kalibrem a množstvím doprovodné fibrózní tkáně. (31)

Diabetická retinopatie je nejčastější formou diabetické oftalmopatie, avšak oko může být u diabetiků postiženo i jiným způsobem. Dříve a častěji se objevuje glaukom, katarakta, může dojít také k rozvoji parézy III., IV., VI. hlavového nervu. Závažnou komplikací je neuropatie optického nervu, vedoucí k náhlému zhoršení zraku. Přítomnost hypertenze znamená zvýšení rizika vzniku proliferativní retinopatie o více než 90 % a zvýšení rizika vzniku makulárního edému během následujících 14 let průběhu nemoci o 40 %. (31)

3.3.2.3 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je chronické, pomalu progredující postižení ledvin, pro které jsou charakteristické proteinurie, často hypertenze a pomalá postupná alterace renálních funkcí. (2)

Morfologické změny v ledvinách jsou spojeny zejména se ztlušťováním bazální membrány kapilár glomerulu (do 2 let od počátku diabetes mellitus) a se zvětšováním objemu mezangia. Popsané změny vedou k úniku plazmatických proteinů z kapilárního řečiště a k jejich ukládání do glomerulu. Postupně dochází k intersticiální fibróze a k hyalinóze arteriol. Zanikají glomeruly a dochází k poklesu glomerulární filtrace. (2)

Počáteční stádium diabetické nefropatie se často objevuje již záhy po manifestaci diabetu. Zpočátku se jedná o **hypertroficko-hyperfunkční stádium**, které je spojené s glomerulární hyperfiltrací (je zvýšená o 20-50 %). Následuje **stádium mikroskopických změn**, při kterém dochází ke ztluštění glomerulárních kapilár, často 2 - 5 let po vzniku diabetu. Tato fáze může být ještě reverzibilní. Ve **stádiu incipientní nefropatie** se vyskytuje zvýšená mikroalbuminurie nad 30 mg/24h. Mikroalbuminurie může kolísat mezi jednotlivými dny, zvyšuje se při pravostranné srdeční dekompenzaci, infekčních onemocněních, hematurii a dokonce i po delším slunění. Délka trvání incipientního stadia nefropatie se pohybuje přibližně kolem 10 let. Proteinurie nad 0,5 g/24h je základním příkladem **manifestní nefropatie**, která je už ireverzibilní a znamená, že postižení dospělo do stadia postupné progresse. Téměř pravidelně v tomto stádiu nacházíme i arteriální hypertenzi. Velmi často se u větších

proteinurií vyskytuje kompletní nefrotický syndrom. Ztráty bílkovin mohou v některých extrémních případech představovat až 20 g/den. (2)

Konečné stádium diabetické nefropatie je **stádium renální insuficience a následně selhání ledvin**. Dochází k němu přes postupné zhoršování glomerulární filtrace. (2)

Zvýšené hodnoty dusíkatých látek nebílkovinné povahy, jako odpadního produktu, mohou být dobrým ukazatelem funkce ledvin. Jedná se zejména o močovinu a kreatinin. Hodnota kreatininu > 400 $\mu\text{mol/l}$ a močoviny > 30 mmol/l je už indikací k hemodialýze. (6)

3.3.2.4 Diabetická neuropatie

Na základě mezinárodního konsenzu lze diabetickou neuropatii definovat jako nezánětlivé poškození funkce a struktury periferních somatických nebo autonomních nervů na podkladě metabolicko – vaskulární patofyziologie. Vždy je nutné vyloučit jinou příčinu vzniku než diabetes mellitus. Onemocnění je značně heterogenní. Postihuje různé části nervového systému, a proto se prezentuje různými klinickými projevy. Podle závažnosti onemocnění jsou přítomné subjektivní a / nebo objektivní příznaky poruchy funkce nervu. (35)

Příčina diabetické polyneuropatie (DN) není dosud přesně známa a plně objasněna. Obecně se předpokládá, že mechanismus jejího vzniku je komplexní. Největší význam pro rozvoj DN má hyperglykemie, délka trvání diabetu, ale také hypoxie a ischemie, neenzymatické glykace a oxidační stres. (34)

Díky **polyové cestě**, která je jedním z důsledků hyperglykemie, dochází ke zvýšení toku vzruchu nervem a zároveň snížení rychlosti vedení nervu. Současné studie u diabetických pacientů ukazují zvýšení aktivity aldózoreduktázy, ale snížení exprese sorbitoldehydrogenázy v periferních nervech. Tato studie podpořila také hypotézu, že se modulací genetických faktorů může zvýšit riziko diabetické neuropatie. Aldózoreduktáza je v polyolové cestě enzym ovlivňující rychlost reakce a je tudíž schopným kandidátním genem. Polymorfismus aldózoreduktázového genu je spojen se zvýšeným výskytem diabetických mikrovaskulárních komplikací. (36, 37)

Nedostatek myoinositolu v neuronu hraje v patogenezi diabetické neuropatie také důležitou úlohu, jak bylo popsáno v patogenezi mikrovaskulárních komplikací. (39)

Hyperglykemie vede také k neenzymatické glykaci proteinů a tvoří tzv. pozdní produkty glykace (AGE-látky), které se váží na specifické receptory (RAGE). Tyto RAGE po vazbě AGE-látek indukují monocyty a endoteliální buňky ke zvýšené produkci cytokinů a adhezivních molekul. Glykace má také významný vliv na matrixové metalloproteinázy (MMPs), zejména na MMP-2, který degraduje kolagen typu IV. Glykace má vliv i na tkáňový inhibitor MMPs (TIMP) 1 a 2 a na TGF- β . (36)

1,2-diacylglycerol (DAG) indukuje **aktivaci proteinkinázy C (PKC)**. Zejména PKC- β může hrát důležitou roli v diabetické neuropatii. (36)

Axony nervových vláken jsou obaleny myelinovou pochvou a důsledkem **dlouhotrvající hyperglykemie** dochází k tomu, že se myelinová pochva ztlušťuje, svrašťuje až do obrazu poškození a degenerace axonu. V konečné fázi se štěpí a rozpouští myelin i samotné axonové vlákno. (37)

Klinickým důsledkem popsaných metabolických změn je zpomalení vedení nervového vzruchu. Subjektivní potíže začínají většinou na dolních končetinách, kde jsou nervová vlákna nejdelší. Pokud není choroba léčena, tak se potíže objevují s časovým odstupem i na horních končetinách. Většina diabetických polyneuropatií má charakteristickou punčochovitou a později i rukavicovou distribuci potíží. (40)

Příznaky diabetické polyneuropatie dělíme na senzitivní a motorické. Mezi senzitivní příznaky patří např. pálení, brnění, mravenčení a přecitlivělost na dotyk. Mezi motorické příznaky patří např. křeče a spazmy, jak blíže vysvětluje Tab. 5. (35, 40)

Tab. 5: Základní klinické projevy diabetických polyneuropatií (35)

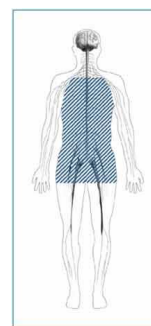
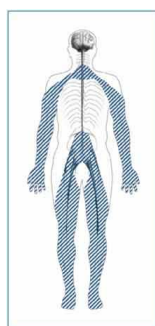
Iritační senzitivní projevy	Různé dysestázie od mravenčení, brnění nebo pálení až bolesti
Zánikové senzitivní příznaky	Hypestézie až anestézie, chlad až mrazení
Iritační motorické příznaky	Stažení svalů až bolestivé křeče a spazmy zvláště na dolních končetinách
Zánikové motorické příznaky	Šlachová hyporeflexie až areflexie (zvláště na akru dolní končetiny), chabé parézy distálních svalů častěji na dolních končetinách

Dělení diabetických neuropatií je nejčastěji do 2 základních skupin a to na symetrické a fokální, resp. multifokální neuropatie, které se však mohou i vzájemně kombinovat. (36)

Diabetická polyneuropatie se projevuje poruchou v somatických nebo autonomních částech periferního nervového systému a proto se prezentuje různými klinickými příznaky. (36)

Při periferní neuropatii, označované také jako senzorio-motorická, se nejdříve objevují poruchy cití, které později přecházejí v mravenčení, brnění nebo jinak pacientem popisované subjektivní senzitivní pocity na akru dolních končetin. Tyto příznaky jsou často horší v noci. Dalším rozvojem se objevují pocity pálení na akrech končetin a nakonec se objeví nepříjemné palčivé bolesti spojené se zvolna progredující atrofií a slabostí distálních svalů. Při nerovnováze mezi flexory a extenzory šlach dolní končetiny může dojít k poklesu nožní klenby, rozvoji kladívkovitých prstů a tzv. syndromu diabetické nohy. Postižení proximálních a trupových svalů je méně časté, zvláště trupové postižení je přímo vzácné. (40, 41, 42)

Postižení kardiovaskulárního, gastrointestinálního, vylučovacího a cévního systému a také kůže se vyskytuje u **autonomních polyneuropatií**, které jsou vesměs nedoceňované pro své záludnosti a nebezpečnosti komplikací. (40)



Obr. 1: Periferní neuropatie (41)

Obr. 2: Autonomní neuropatie (41)

Tab.6: Typy diabetických polyneuropatií

(modifikováno dle Dycka, Karensa a O'Brien) (40)

I.	Symetrická distální polyneuropatie
II.	Asymetrická proximální neuropatie
III.	Asymetrická mono- a polyneuropatie
IV.	Kombinace asymetrické se symetrickou distální polyneuropatií
V.	Polyneuropatie autonomního nervového systému

Typ I: Chronická distální symetrická neuropatie. Patří mezi nejčastější formu neuropatií a představuje přibližně 70 % všech případů diabetické neuropatie. Ve svých počátcích bývá často asymptomatická, ale i v tomto stadiu je již možno zjistit snížení

nebo vyhasnutí reflexů Achillovy šlachy a poruchy cití. Symptomatická fáze začíná většinou pozvolna, ale mohou být i akutní začátky. Rozvíjí se typicky u dlouho trvajícího diabetu. Převažují hlavně klidové nebo noční senzitivní neuropatické symptomy na dolních končetinách. Porucha citlivosti se postupně šíří vzhůru ke kolenům a může se objevit na rukách. Vyšetření se může provádět pomocí 10g nylonového Semmesova-Weinsteinova filamenta, případně pomocí graduované ladičky 128 Hz nebo biothesiometrem. (42)

Typ II: Proximální motorická diabetická neuropatie byla poprvé popsána r. 1890 Burnsem. Klinicky se projevuje asymetrickou slabostí a atrofiemi proximálních svalů dolních končetin. Na akru dolních končetin bývají přítomny známky symetrické distální polyneuropatie. Mezi asymetrické proximální neuropatie lze zařadit i vzácnou diabetickou thorakoabdominální neuropatii. Tento typ neuropatie vyžaduje pro diagnózu EMG vyšetření. (40)

Typ III: Asymetrická mono- a polyneuropatie. Tato forma diabetické neuropatie se může objevit na kterémkoliv periferním nervu. Klinicky jsou velmi významné **kompresivní neuropatie** u diabetiků, které jsou časté v oblastech všech fyziologických úžin. Nejčastější je postižení n. medianus v karpálním tunelu, méně časté je postižení n. ulnaris v oblasti kubitálního kanálku a postižení n. tibialis v tarzálním tunelu. U všech rozvinutých diabetických polyneuropatií by se měly uvedené úžiny vyšetřit, protože je frekvence úžinových syndromů u diabetiků veliká. (40)

Do toho typu neuropatií patří i **kraniální neuropatie**, které postihují hlavové nervy. Nejčastější je okohybná porucha, diabetická oftalmoplegie s postižením hlavně n. III., ale i VI. nebo IV. Kraniální neuropatie může postihnout též n. facialis, ale zde je obtížná diferenciální diagnostika k rozlišení od časté idiopatické Bellovy parézy. (40)

Typ IV: Kombinace asymetrické se symetrickou distální polyneuropatií je velmi různorodá skupina s různými kombinacemi polyneuropatií a mononeuropatií uvedených v předchozích bodech. (40)

Typ V: Polyneuropatie autonomního nervového systému je opět velmi různorodou skupinou polyneuropatií, která je obtížněji diagnostikovatelná. Autonomní neuropatie postihuje 20 – 40 % diabetiků. (40)

Nejzákladnější formou autonomní neuropatie je **postižení srdce**. Příčinou je neuropatie n. vagus. Toto postižení ve své extrémní podobě může způsobit necitlivost pro anginózní ischemickou bolest a tak způsobit, že nemocný necítí záchvaty anginy pectoris a nepozná ani prodělaný infarkt myokardu. Autonomní neuropatie postihující srdce má i další komplikace jako např. pomalejší adaptaci srdce na zvýšenou zátěž. (40)

Autonomní neuropatie **gastrointestinálního traktu** způsobuje zpomalení pasáže potravy jícnem, což je benigní postižení a klinicky se projevuje jen jako porucha polykání. Závažnější je postižení žaludku, které způsobuje pomalé vyprazdňování žaludečního obsahu, tzv. gastroparézu a může působit paradoxní hypoglykémii po jídle. Velké množství dlouhodobě dekompenzovaných diabetiků má úpornou zácpu v důsledku autonomní neuropatie postihující tlusté střevo. Může také docházet k oslabení análního sfinkteru. (40)

Autonomní neuropatie **urogenitálního systému** může činit poruchy erekce, retrográdní ejakulace a vymizení pocitu plného močového měchýře, případně neúplné vyprazdňování. Reziduum moče vede k riziku rozvoje močové infekce. (40)

Z ostatních orgánů stojí za zmínku postižení inervace zornic, které u diabetika může působit zpomalenou fotoreakci. Tato komplikace může být velmi nepříjemná v noci při řízení auta. Nepříjemnou komplikací je i omezení pocení nebo vymizení pocení na dolních končetinách, kde v důsledku sušší kůže dochází k častějším zraněním, a tak se vytvářejí podmínky pro rozvoj diabetické nohy. Dalším projevem autonomní polyneuropatie je u některých diabetiků raritní výrazné pocení na horní polovině těla včetně hlavy, které se dostavuje po jídle a chybí pocení na dolní polovině těla. (40)

Posledním nepříjemným důsledkem postižení autonomního nervstva je ztráta subjektivního vnímání hypoglykemie. (40)

Údaje o postižení diabetickou neuropatií se v literatuře značně liší a pohybují se v rozmezí od 25 - 90 % diabetiků. Diabetická neuropatie se může manifestovat v různé fázi trvání diabetu. Některé typy mohou dokonce předcházet stanovení diagnózy diabetu. (43)

3.3.2.5 Makrovaskulární diabetické komplikace

Diabetes mellitus je onemocnění vedoucí k akceleraci aterosklerózy řadou patofyziologických mechanismů. U diabetu může docházet na podkladě aterosklerózy k rozvoji tzv. makrovaskulárních komplikací, kam patří ischemické choroby srdeční (ICHS), ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a cévní mozkové příhody (CMP). Jejich výskyt lze částečně ovlivnit preventivním opatřením, které zahrnuje úpravu životního stylu a léčbu rizikových faktorů. (44)

Diabetes mění funkci mnoha buněčných typů (zejména endotelu cév a hladkých svalových buněk). Na aktivaci endotelu se kromě zánětu nebo oxidovaného LDL-cholesterolu podílejí klasické rizikové faktory aterosklerózy, mezi které patří hypertenze nebo kouření. (45)

Aktivované endotelové buňky mění svůj tvar a stávají se okrouhlými, proliferují a zvyšují svoji permeabilitu. Na svém povrchu exprimují řadu molekul důležitých v mezibuněčných interakcích - například: VCAM-1, ICAM-1 a selektiny E a P. Současně secernují řadu velmi aktivních substancí - např.: PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) a TGF (transforming growth factor), které mají mitogenní účinek a indukují proliferaci vazivové tkáně. Secernují také prozáněťové cytokiny (např. IL-1 a TNF- α). Nebo secernují M-CSF a GM-CSF, které jsou silně mitogenní a přispívají k aktivaci makrofágů. Dalším důležitým faktorem produkovaným v endotelových buňkách je molekula oxidu dusnatého (NO). (45)

Hyperglykemie inhibuje produkci NO zablokováním eNOS syntázy aktivací a zvýšenou produkcí reaktivních kyslíkových radikálů. Superoxidový aniont zhasí NO produkcí toxického peroxinitritového iontu, který odpojí eNOS. (46)

Navíc snížením okolní koncentrace NO dochází u diabetu ke zvýšené produkci vazokonstriktorů. Mezi nejdůležitější vazokonstriktory patří endothelin-1, který aktivuje tzv. endothelin-A receptory hladkých svalových buněk cév. Navíc endothelin-1 moduluje cévní tonus, zvyšuje retenci vody, stimuluje renin-angiotensinový systém a indukuje hypertrofii hladkých svalových buněk cév. (46)

Další abnormalitou u diabetu je, že inzulinová rezistence vede ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin z tukových tkání. To má za následek, že aktivují protein kinázu C a inhibují fosfatidylinositol-3-kinázu, která působí jako agonista v cestě eNOS a zvyšuje produkci volných kyslíkových radikálů. (46)

Monocyty přestupují do stěny arterie diapedézou, přičemž zásadní je adheze k aktivovaným endotelovým buňkám. Po přechodu do intimy je zahájena aktivace a diferenciaci monocytů a jejich přeměna na makrofágy. Makrofág je mimořádně aktivní buňkou produkující širokou paletu růstových faktorů, zánětlivých mediátorů, enzymů a dalších substancí. Tyto faktory pak vedou k aktivaci dalších a svým působením tedy indukují další amplifikaci procesu. (46)

Makrofág exprimuje na svém povrchu, podobně jako všechny buňky, specifické LDL-receptory, jejichž počet je ovšem pečlivě regulován intracelulární koncentrací cholesterolu. Kromě těchto receptorů makrofágy exprimují také tzv. scavengerové receptory, které mají podobnou strukturu jako LDL-receptory, ale jejich počet není regulován cholesterolem. Proto v prostředí s nadbytkem LDL se také zvětší množství makrofágem absorbovaných částic LDL. Tyto receptory mají navíc výrazně vyšší vazebnou kapacitu pro chemicky modifikované, především oxidované LDL. (46)

Rychlá akumulace lipidů v makrofágu vedoucí k rychlému zvětšení buňky může makrofágu zabránit ve vycestování ze stěny arterie a ten je zadržen v mezibuněčných prostorech a ve struktuře glykoproteinové matrix. Postupně se tak mění na rezidenční makrofág a **pěnovou buňku** a dochází k apoptóze. Pěnové buňky tvoří základní buněčný element nacházený v aterosklerotickém plátu. Lokalizace akumulace pěnových buněk vede k vytvoření tzv. **lipidových proužků**, které jsou charakteristickým znakem časně aterosklerotické léze. (46)

Dalším hromaděním cholesterolu i působením volných radikálů zanikají pěnové buňky, uvolňují se cytokiny a růstové faktory. To má za následek proliferaci hladké svaloviny cévy, ukládání buněk vaziva i ukládání buněk vaziva a i extracelulární vazivové hmoty. Vzniká tak **aterosklerotický plát**, který se považuje za druhé stádium aterosklerózy a který buňky hladké svaloviny cév zpevňují a stabilizují proti ruptuře. (6)

Ve třetím stádiu komplikovaných lézí dochází ke kalcifikaci aterosklerotického plátu. Následně snadno dochází k jeho ruptuře a nasedání trombu. V tomto stádiu již může dojít k arteriální okluzi. (6)

ICHS je akutní nebo chronická porucha srdeční funkce vzniklá na podkladě nedostatečného krevního zásobení myokardu při aterosklerotickém poškození věnčitých tepen. Prevalence ICHS a infarktu myokardu (IM) se v populaci pacientů s diabetem mellitem 1. typu pohybuje mezi 10 - 18 %, u pacientů s diabetem mellitem 2. typu

mezi 35 - 60 %. Také je nutné zdůraznit, že mortalita na ICHS je 2 - 3 krát větší u diabetiků oproti nediabetické populaci. (44)

ICHDK je definována jako porucha prokrvení dolních končetin způsobená aterosklerotickými změnami na tepnách dolních končetin. Ve svém důsledku pak vedou ke svalové a kožní ischemii. Klinický průběh má své určité zvláštnosti ve srovnání s nediabetiky, neboť je zde tendence k tzv. perifernímu typu ICHDK, s maximem tepenných stenóz a obliterací na tepnách distálně od kolenního kloubu, tj. na tepnách bérce a nohy. V diabetické populaci lze zaznamenat poměrně vysoký výskyt ICHDK. Riziko ICHDK je diabetem zvyšováno 2 - 4 krát, přičemž incidence ICHDK stoupá u diabetiků 2. typu 15 – 20 násobně. ICHDK podstatně ovlivňuje prognózu pacientů se syndromem diabetické nohy. (18, 44)

CMP způsobená ischemií mozkových cév je u diabetiků 3 - 5 krát častější než u nediabetiků a diabetes mellitus nepříznivě ovlivňuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu. Normalizace krevního tlaku významně snižuje riziko výskytu mozkových příhod. (44)

3.3.2.6 Syndrom diabetické nohy

Podle WHO je syndrom diabetické nohy definován jako ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání nohy u diabetiků spojená s infekcí, neuropatií a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin. Nejčastěji se jedná o ulcerace na plosce nohy nebo na prstech, gangrény prstů nebo paty, ale také např. postižení kostí osteomyelitidou. Podle této definice jsou k syndromu diabetické nohy zařazeni také pacienti s Charcotovou osteoartropatií. (18, 42)

Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky bylo v roce 2007 postiženo syndromem diabetické nohy téměř 42 340 osob, což tvoří 5,6 % pacientů s diabetem. (18)

Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji syndromu diabetické nohy jsou diabetická neuropatie (senzorická, motorická i autonomní), ischemická choroba dolních končetin a infekce. (18)

Diabetická neuropatie znamená difuzní nezánettivé poškození funkce a struktury periferních motorických, senzitivních i vegetativních nervů. Důsledkem těchto změn je zpomalení vedení vzruchu nervem. (42)

Motorická neuropatie vede k oslabení drobných svalů nohy a následně dojde k nerovnováze mezi flexory a extenzory šlach. To má za následek pokles nožní klenby spolu se vznikem tzv. kladívkovitých prstů. A tím dojde k narušení odpružovací schopnosti nohy při došlapu a ke zvýšenému přenášení tlaku do oblasti hlaviček metatarzů a kladívkovitých prstů při chůzi. (42)

U senzorické neuropatie objektivně nacházíme poruchy vnímání teploty, dotyku, tlaku, bolesti a vibrací. Při sníženém vnímání tlaku a tření se zvyšuje místní teplota, která se podílí na vzniku hyperkeratóz, tzv. nášlapků. Hyperkeratózy pak zpětně zvyšují tlak přibližně o 1/4, působí v místě své lokalizace jako cizí těleso, vlivem mikrotraumat v nich vznikají hematomy a zánětlivá exsudace a při ruptuře kožního krytu pak vznikne ulcerace. Vlivem sníženého vnímání bolesti pacient často nevěnuje pozornost drobným úrazům a neošetří je včas. (42)

Autonomní neuropatie vede k poruše funkce potních a mazových žláz kůže, suchá kůže je potom náchylnější k poranění. (42)

Diabetická angiopatie zahrnuje diabetickou makroangiopatii, diabetickou mikroangiopatii a mediokalcinózu. (42)

Diabetická makroangiopatie označuje aterosklerotické projevy na velkých a středních tepnách muskulárního a elastického typu. Na dolních končetinách je charakteristická především postižením tepen distálně od arteria poplitea, podstatně méně jsou postiženy tepny v ileofemorální oblasti. (18)

Kvalitativně se jedná o stejný aterosklerotický proces jako u nediabetiků, rozdíly jsou kvantitativní. Na rychlejším průběhu aterosklerózy se uplatňuje kumulace rizik (dyslipidemie, hypertenze, hyperglykemie, glykace LDL-cholesterolu a kolagenu, hyperkoagulační stav a dysfunkce endotelu). Postižení tepen dolních končetin se manifestuje jako ischemická choroba dolních končetin. Choroba probíhá často klinicky němě. Diabetici nemívají typické klaudikace, ale stěžují si spíše na atypické bolesti v nártu nebo plosce nohy a prstech vznikajících při chůzi. Vnímání klaudikační bolesti může být alterováno přítomností neuropatie. (42)

Diabetická mikroangiopatie označuje specifické změny arteriol, prekapilár a kapilár v důsledku dlouhodobě zvýšené hladiny glykemie. Toto postižení cév se podílí na poruchách mikrocirkulace. (42)

Mediokalcinóza je projevem autonomní neuropatie. Sama podstatně cévní průtok neomezuje, zkresluje však výsledky angiologických vyšetření, protože se céva obtížně komprimuje a vede k akceleraci aterosklerózy. (18)

Cheiroartropatie označuje snížení pohyblivosti kloubů, kterou trpí 15 - 40 % diabetiků. Příčinou je glykace kolagenu, která vede ke ztluštění a rigiditě kůže a kloubních pouzder. Na dolních končetinách postihuje především subtalární klouby. Výsledkem je zvýšení plantárního tlaku při chůzi, dále zvýšené riziko vzniku hyperkeratóz a ulcerací. Uvádí se, že věk ani tělesná váha pacienta nemají na zvýšení plantárního tlaku signifikantní vliv, pravděpodobně proto, že se při zvýšení tělesné hmotnosti zvětšuje i plocha plosky nohy. (42)

Charcotova osteoarthropatie je důsledkem těžší diabetické neuropatie, tvorby AV shuntů nebo mikrotraumaty malých kloubů nohy, které vznikají snadno při lokální osteoporóze kostí nohy způsobené především autonomní neuropatií. Důsledkem zmíněných změn je odvápnění kostí a následná destrukce kostních struktur s rozvojem deformit. (47)

V 80 % je příčinou diabetické ulcerace na noze zevní trauma (nejčastěji otlak z nesprávně zvolené obuvi). Další příčinou bývají drobné úrazy vznikající při chůzi naboso, při pádech, při nesprávně provedené pedikúře a při dekubitech vznikajících při chůzi s cizím předmětem uvnitř obuvi, který diabetik s neuropatií necítí. Často vznikají ulcerace jako následek popáleniny při sníženém vnímání teplých povrchů. V neposlední řadě jsou příčinou vzniku ulcerace též ragády a plísňové infekce, které usnadňují průnik infekce do hlubších tkání. (42)

Vzniklá ulcerace je následně kolonizována bakteriemi. Mezi nejčastější bakteriální druhy získané kultivací stěru z ulcerace patří například *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.* (hlavně *Str. pyogenes*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Bacteroides*. (42, 48)

Klinicky se syndrom diabetické nohy dělí podle převládajícího patogenetického faktoru na nohu neuropatickou, ischemickou a neuroischemickou. Toto rozlišení je důležité pro odlišnosti v terapii jednotlivých skupin. (42)

Pro neuropatický defekt svědčí klinické příznaky neuropatie, noha je teplá, růžová, jsou dobře hmatné periferní pulzace. Ulcerace je lokalizována nejčastěji v místě největšího tlaku (tedy na bříšku palce, v oblasti hlaviček metatarzů, na patě), defekty bývají nebolestivé a téměř vždy jsou přítomny hyperkeratózy. (42)

Naproti tomu ischemická noha je chladná, periferní pulzace nebývají hmatné, klaudikační obtíže mohou, ale nemusejí být přítomny. Ulcerace bývají většinou velmi bolestivé a bývají lokalizovány akrálně (tedy na špičce prstů, v meziprstích, na patě, na okraji nohy). V anamnéze se často nachází hypertenze, dyslipidemie a kuřáctví. U nohy neuroischemické se příznaky kombinují. (42)

Nejpoužívanější klinickou **klasifikací syndromu diabetické nohy** je klasifikace **podle Wagnera a Meggita**, založená na posouzení hloubky a rozsahu ulcerace a přítomnosti infekce. Tato klasifikace rozděluje syndrom diabetické nohy do stupňů 0 - 5. Ve studiích bylo opakovaně prokázáno, že stupeň syndromu diabetické nohy podle Wagnera a Meggita dobře koreluje s klinickou závažností ulcerací a předvídá i riziko amputace končetiny. (18)

Stupeň 0 bývá někdy řazen do této klasifikace, i když nepatří do syndromu diabetické nohy jako takového. Zahrnuje pacienty se **zvýšeným rizikem jeho vzniku**, na podkladě těžké diabetické neuropatie, angiopatie a ortopedických deformit. Zahrnuje také pacienty s již proběhlým a zhojeným syndromem diabetické nohy. Tito pacienti mají vysoce zvýšené riziko vzniku nové ulcerace a je potřeba u nich uplatňovat důsledná preventivní opatření. Doporučuje se kontrola nohou každý den a při každé návštěvě diabetologa. (50)



Obr. 3: Preventivní kontrola nohou (52)

Stupeň 1 odpovídá povrchovým ulceracím v kůži, které nepřesahují do podkoží a které nejsou infikované. (50)



Obr. 4: Stupeň 1 (53)

Stupeň 2 představuje hlubší ulcerace zasahující do podkoží a penetrující na šlachy, kloubní pouzdro nebo ke kosti, ale jsou bez známek hluboké infekce. (50)



Obr. 5: Stupeň 2 (53)

Stupeň 3 je definován defektem s přítomnou hlubokou infekcí, abscesem, osteomyelitidou, nebo infekční artritidou, tendinitidou, rozsáhlejší flegmónou až nekrotizující fasciitidou. V tomto stádiu je již bezprostředně ohrožena končetina a pacienta je zapotřebí prakticky vždy hospitalizovat a ložisko ošetřit chirurgickou cestou. (50)



Obr. 6: Stupeň 3 (68)

Stupeň 4 označuje lokalizovanou gangrénu, nejčastěji na přední části nohy, prstech či na patě. I v těchto případech lze řadu končetin zachránit. (50)



Obr. 7: Stupeň 4 (69)

Stupeň 5 znamená rozsáhlou gangrénu postihující prakticky celou nohu, která vyžaduje prakticky vždy amputaci. (50, 74)



Obr. 8: Stupeň 5 (70)

Používají se i další klasifikace syndromu diabetické nohy, například **Texaská klasifikace** podle Armstronga (od roku 1998). Podle této klasifikace se léze hodnotí podle hloubky ulcerace stupněm 0 - III. a každý stupeň má stádium A (bez infekce a ischemie), B (s infekcí), C (s ischemií) a D (s infekcí i ischemií). Texaská klasifikace je složitější než Wagnerova klasifikace. Proto je tento systém vhodný především pro výzkumné účely. (18)

Dalším systémem klasifikujícím diabetické ulcerace je tzv. **PEDIS systém**, který klasifikuje ulcerace podle pěti kategorií: perfusion (perfúze), extension/size (rozsah/velikost), depth (hloubka), infection (infekce) a sensation (citlivost). (18)

3.4 Hojení ran

Fyziologické hojení ran je vysoce regulovaný komplexní proces, který vede k tvorbě nové tkáně. Tento proces zahrnuje fázi hemostázy, zánětu, proliferace a remodelace. Tyto fáze se překrývají a jsou koordinovány z velké části cytokiny a růstovými faktory. (54, 55)

Obtížně se hojící a chronické rány, jejichž hojení neprobíhá podle základního schématu, zůstávají obvykle po delší dobu ve fázi zánětu, což s sebou přináší dysregulace na různých úrovních. Mnohé z procesů hojení ran však nejsou dosud dostatečně objasněny. (56)

3.4.1 Fyziologický průběh hojení rány

3.4.1.1 Hemostáza

První fází fyziologického hojení ran je hemostáza, která je zajišťována primární hemostázou, plazmatickým koagulačním systémem (sekundární hemostázou) a fibrinolytickým systémem, jež jsou důsledně koordinovány. (57, 58)

Primární hemostáza je výsledkem složité interakce mezi cévní stěnou, krevními destičkami a adhesivními proteiny. Výsledkem tohoto děje je tzv. **bílý trombus**, který se zvětšuje a je hlavním hemostatickým mechanismem. (57, 60)

Přímou odpovědí cévy na poranění je velmi rychlá vazokonstrikce, na které se podílí více faktorů. Za hlavní je považován **serotonin**, který je z trombocytů rychle uvolněn (během 10-120 s) a po jeho navázání na receptory hladkých svalových buněk cévní stěny dojde k jejich vazokonstrikci. (59)

Souběžně s vazokonstrikcí trombocyty **adherují** k jiným než destičkovým povrchům (například subendoteliální kolagen). Dále může probíhat adheze k fibrinu nebo adheze k ateroskleroticky změněnému povrchu cévy. Tyto děje vyžadují přítomnost adhezivních proteinů. (57)

Adheze trombocytů je pak rychle následována jejich **morfologickými změnami**. Diskoidní trombocyty se stanou sférickými, objeví se pseudopodie, které se rozprostřou po povrchu. Densní granula a α – granula se začnou centralizovat a když přijdou do kontaktu s membránovou invaginací, dojde k jejich sekreci, čímž se zesílí proces adheze a agregace trombocytů (uvolněním ADP, vWF, fibrinogenu a trombospondinu),

zvýší se účast na plazmakoagulaci (uvolněním FV a fibrinogenu) a zvýší se buněčná proliferace a migrace díky uvolnění PDGF a TGF- β z α -granul. (57)

Při aktivaci krevní destičky také dochází k tzv. **flip – flop fenoménu**. Je to děj, při kterém dochází k přetočení fosfolipidové dvojvrstvy cytoplazmatické membrány krevní destičky. Díky tomuto ději dojde k expozici záporně nabitých fosfolipidů (fosfatidylserinu a fosfatidyletanolaminu) na vnějším povrchu cytoplazmatické membrány. Záporně nabité fosfolipidy jsou pak v koagulačním procesu využívány jako podkladové matrix pro tvorbu koagulačně aktivních komplexů. Nahromadění fosfatidylserinu také vede k vypouštění mikrovehikul do cirkulace, které hrají důležitou roli v rozšiřování destičkové prokoagulační aktivity. (57, 60)

Po adhezi a aktivaci dochází k **agregaci trombocytů**. Tento děj je představován vzájemným shlukováním trombocytů. K agregaci dochází vlivem konformační změny glykoproteinové struktury GP IIb/IIIa. Aktivace receptoru má za následek vyvázání molekuly fibrinogenu nebo vWF mezi dvěma receptory GP IIb/IIIa na dvou různých destičkách a tím vlastně dojde k přemostění trombocytů. Agregace trombocytů se stane ireverzibilní, jestliže je toto přemostění zpevněno fibronectinem. (60)

GP IIb/IIIa má navíc ještě schopnost ovlivňovat některé intracelulární pochody přenosem signálu do trombocytu, který na tento signál odpoví uvolněním ADP, TXA₂ nebo PAF. A to má za následek amplifikaci agregačního signálu. Jednotlivé agregované destičky se rozprostírají, rozplývají a postupně splývají navzájem – dochází k tzv. viskózní metamorfóze (přeměně) trombocytů. Výsledkem tohoto děje je tzv. **bílý trombus**, který se zvětšuje a je hlavním hemostatickým mechanismem. (60)

Na primární hemostázu navazuje **plazmatický koagulační systém**, který představuje skupinu dějů, jež probíhají kaskádovitě a vedou ke vzniku nerozpustného fibrinu. Postupně dochází k přeměně fibrinogenu na fibrin, dále na fibrinové monomery, které spontánně polymerují. Polymery fibrinu se pak propojují kovalentními vazbami působením aktivovaného faktoru XIII (XIIIa) a vzniká nerozpustný fibrin. Fibrin vytváří síť, která zpevňuje bílý trombus a ve které se zachycují erytrocyty a leukocyty. To má za následek, že se bílý trombus změní v červený a vytvoří se krevní sraženina, tzv. **stabilní fibrinová zátka**. (58)

Fibrinolýza je enzymatický proces, který vede k lýze fibrinového koagula, ale hraje také podstatnou úlohu při degradaci kolagenu, při reparaci poraněné cévy a v angiogenezi (a to díky degradaci extracelulární matrix). (57, 58)

Centrální složkou fibrinolytického systému je **plazminogen**, který je působením aktivátorů (tkáňového aktivátoru plazminogenu nebo urokinázy) aktivován na plazmin a ten proteolyticky štěpí vzniklé fibrinové koagulum. (57, 58)

3.4.1.2 Zánět

Během zánětlivé fáze dochází k dilataci cév (již po 10 minutách od vazokonstrikce) a ke zvýšené permeabilitě. Následně dojde k úniku vaskulární tekutiny, exudátu a vzniká edém rány. Mezi další makroskopické známky zánětu patří erytémem, horkost, bolest a poškozená funkce. (54, 61, 62)

Neutrofilní granulocyty jsou prvními buňkami, které se v ráně objevují díky zvýšené permeabilitě. Kontrolují možnou kontaminaci bakteriemi a případně čistí ránu od buněčných fragmentů fagocytózou. (55)

V pozdější fázi zánětlivého stadia jsou neutrofilly odstraňovány tkáňovými makrofágy. Monocyty začnou infiltrovat místo rány po 24 hodinách od zranění. Začnou být přitahovány chemotaktickými faktory, mezi které patří např. komplementový faktor C5a, degradační produkty fibrinu a TGF- β . Reakcí cytokinů v ráně se monocyty diferencují na makrofágy, které jsou nezbytné pro reparaci rány a přibližně třetí den po poranění přebírají hlavní roli v procesu hojení. (55)

Chemotaktičtí činitelé a adhezní molekuly směřují makrofágy do místa infekce. Makrofágy následně fagocytují bakterie, zabíjejí je a po jejich digesci prezentují cizorodý antigen T - lymfocytům a to má za následek zvýšení specifické adaptivní imunity. Makrofágy takovýmto způsobem fagocytují i poškozenou tkáň v ráně. (55)

Makrofág je navíc mimořádně aktivní buňkou produkující širokou paletu růstových faktorů, zánětlivých mediátorů, enzymů a dalších substancí. Makrofág je současně také hlavním zdrojem matrixových metaloproteináz (MMPs). (55)

MMPs jsou zinek dependentní metaloendopeptidázy. Jsou velkou enzymatickou rodinou, která obsahuje přibližně 20 rozdílných proteolytických enzymů, které můžeme rozdělit podle substrátové specifčnosti do 4 různých podtříd (kolagenázy, gelatinázy, stromelysiny a membránový typ MMPs [MT-MMPs]). V účinku se často mezi sebou překrývají. MMPs jsou obvykle uvolněny zánětlivými buňkami, fibroblasty, endoteliálními buňkami a keratinocyty v různých okamžicích během hojení. (55)

Aktivita MMPs je kontrolována na 3 úrovních. První je transkripce, která je vysoce regulována cytokiny (EGF, PDGF, IL-1 a TNF- α). Zatímco tyto faktory

primárně stimulují produkci MMPs, TGF- β inhibuje transkripci. Druhým regulačním krokem je jejich syntéza MMPs v neaktivní formě. Jsou aktivovány proteázami, mezi které patří kalikrein, plazmin nebo elastázou. Třetím stupněm regulace je inhibice MMPs tkáňovými inhibitory metaloproteáz (TIMPs). (55)

Kolagenázy (MMP-1, MMP-3, MMP-8 a MMP-13) jsou podrodinou MMPs, které jsou schopné rychlého narušení trojitě šroubovice fibrilárního kolagenu. Pouze kolagenázy vytvoří zahájení štěpení fibrilárního kolagenu. Gelatinázy pak dále degradují molekuly kolagenu. MMP-1 a MMP-8 jsou dodatečně schopné degradovat elastin a kolagen typu VII, VIII a X. (55)

Gelatinázy (MMP-2 a MMP-9) přednostně degradují fibrilární kolageny (typ I a III) po kolagenázách. Gelatinázy jsou také schopné degradovat nefibrilární typy kolagenu (typ IV, V, VII a X). (55)

Stromelysin je podrodinou MMPs, která obsahuje několik členů (MMP-3, MMP-7, MMP-10 a MMP-12). Vzhledem k jejich široké substrátové specifitě je tato podrodina MMPs spojena zejména s degradací proteoglykanu, nefibrilárních kolagenů a nekolagenních složek bazální membrány (kolagen typu IV, V, IX a X, elastin, laminin a fibronektin). (55)

MT-MMPs jsou jedinečnou podskupinou MMPs, protože jsou vázány na buňky membrán hydrofobní vazbou. Dosud byly identifikovány 4 rozdílné typy MT-MMPs (MT1-MT4). Jejich funkce spočívá v proteolytické aktivaci pro-MMPs (zahrnující MMP-2 a MMP-9). (55)

TIMPs (TIMP-1 a TIMP-2) jsou nekovalentně vázány k aktivním formám MMPs, čímž inhibují jejich aktivitu. TIMP-1 může vázat všechny aktivní MMPs, ale přednostně inhibuje MMP-1. TIMP-2 je více účinný v inhibici MMP-2. (55)

3.4.1.3 Proliferační fáze

Zánětlivá a proliferační fáze se při hojení ran překrývají. Během proliferační fáze dochází k angiogenezi, změně extracelulární matrix (dochází k přestavbě na kolagen), tvoří se granulační tkáň, dochází k re-epitelizaci a v závěru této fáze dochází ke kontrakci rány. Hlavní buňky této fáze jsou fibroblasty, epiteliální a endoteliální buňky a také zánětlivé buňky. (55)

Angiogeneze, nebo také neovaskularizace, zahrnuje proces, při kterém dochází k proliferaci fibroblastů (působením fibroblastového růstového faktoru, FGF) a migraci

endoteliálních buněk do místa rány. Tkáň, ve které angiogeneze probíhá, má typický vzhled (zarudnutí, erytém). (55, 63)

Kmenové buňky endoteliálních buněk pocházejí z části zraněných cév, rozvinou pseudopódie a protlačí se ECM do místa rány, kde se později dotvoří nové cévy. Endoteliální buňky jsou přitahovány do místa rány fibronectinem, který se nachází na fibrinovém vlákne a chemotakticky přitahuje další buňky jako např. makrofágy a trombocyty. Endoteliální růst a proliferace jsou také stimulovány hypoxií a laktátem v ráně. (63)

K migraci potřebují endoteliální buňky kolagenázy a aktivátory plazminu, které degradují fibrinové koagulum i část ECM v místě, kudy budou procházet. (63)

Když je tkáň adekvátně perfundovaná, zastaví se produkce angiogenních faktorů (PDGF, PDAF) a poklesne také migrace a proliferace endoteliálních buněk. Eventuelně, když vytvořené cévy v této situaci nejsou příliš dlouhé, tak podléhají apoptóze. (55, 63)

Současně s angiogenezí se fibroblasty začnou akumulovat v místě rány, kam migrují z okrajů zdravé tkáně přibližně 2 – 5 dní po zranění, jejich počet dosahuje maxima během 1 – 2 týdnů, kdy se stanou hlavními buňkami v ráně. Tato fibroplazie končí za 2 – 4 týdny od poranění. Fibroblasty v prvních dnech hlavně proliferují a migrují, zatímco později jsou hlavními buňkami, které poskytují kolagenovou matrix do místa rány. (63)

Granulační tkáň se v ráně začne objevovat již během zánětlivé fáze – přibližně 2 - 5 dní po zranění a pokračuje v narůstání až do vyplnění prostor rány. Tvorba granulační tkáně je důležitá pro případnou sekundární infekci. Granulační tkáň se skládá z nových krevních cév, fibroblastů, zánětlivých a endoteliálních buněk, myofibroblastů a nových složek provizorní ECM. Tato provizorní ECM má rozdílné složení než ECM normální tkáně. Je složena původně z fibroblastů. Fibroblasty po aktivaci začnou produkovat kolagen i glykosaminoglykany (zejména hyaluronovou kyselinu, chondroitin-4-sulfát, dermatansulfát a heparansulfát). Tyto složky pak představují amorfní gelovitou matrix pojivové tkáně, která je díky hyaluronanu hydratovaná a usnadňuje migraci buněk. Mezi další komponenty ECM patří fibronectin, elastin, glykoproteiny a proteoglykany. Později je tato provizorní matrix nahrazena ECM, která je více podobná složení neporaněné tkáně. (61, 63)

Růstové faktory (PDGF, TGF- β) a fibronectin povzbuzují proliferaci a migraci fibroblastů do místa rány a také produkci molekul ECM. Fibroblasty také uvolňují růstové faktory, které přitahují epiteliální buňky do místa rány. Hypoxie navíc přispívá

k proliferaci fibroblastů a exkreci růstových faktorů, i když příliš málo kyslíku bude brzdit jejich růst a ukládání složek ECM a může vést k nadměrnému fibrotickému jizvení. (63)

Jednou z nejdůležitějších funkcí fibroblastů je **produkce kolagenu** (v této fázi se tvoří kolagen typu III). Syntéza kolagenu probíhá na ribozomech drsného endoplazmatického retikula. Vzniklé molekuly jsou transportovány do Golgiho aparátu, kde dochází k hydroxylaci a glykosylaci. Hydroxylace prolinu a lysinu se účastní vitamin C. Takto upravená molekula prokolagenu se skládá ze 3 polypeptidových řetězců, které mají na každém konci řetězce tzv. terminální prokolagenní peptidy. Poté se prokolagen koncentruje v sekrečních vezikulech a ty jsou potom exocytózou uvolněny do mezibuněčného prostoru, kde dojde k odštěpení terminálních prokolagenních peptidů a vzniká molekula tropokolagenu. Polypeptidové řetězce vytvoří trojitou šroubovici. Molekuly tropokolagenu se longitudinálně spojují a vytvářejí fibrilární struktury - protofibrily, jejichž agregací vznikají fibrily a následně tenká kolagenní vlákna. Depozita kolagenu dosahují maxima za 1-3 týdny. (63)

Kolagenová depozita jsou důležitá, protože zvyšují sílu tahu rány. Prvotně vytvořené fibrinové koagulum totiž neposkytuje mnoho odporu vůči traumatickým poraněním. (63)

Už jakmile fibroblasty začnou produkovat nový kolagen, tak ho začnou kolagenázy a další faktory rozkládat. Krátce po zranění převažuje syntéza nad degradací, pak je úroveň degradace na vzestupu, ale později se produkce a degradace srovnají. Tento homeostatický signál značí začátek maturační fáze. Granulace postupně zaniká a poklesne i počet fibroblastů v ráně po jejich hotové práci. Na konci granulační fáze začnou fibroblasty podstupovat apoptózu, dojde k přeměně granulační tkáně z prostředí bohatého na buňky na prostředí bohaté na kolagen. (63)

Tvorba granulační tkáně v otevřené ráně umožňuje tzv. **re-epitelizační fázi**, která se uskuteční migrací epiteliálních buněk přes novou tkáň a vytvoří bariéru mezi ránou a zevním prostředím. Bazální keratinocyty z okrajů rány jsou hlavními buňkami odpovědnými za re-epitelizaci během jejího hojení. Důležitá je také tvorba kožních adnex v místě rány. Keratinocyty pokrývají místo rány a proliferují směrem od okrajů rány do jejího středu podél kolagenních a fibronektinových vláken a to bez předchozí proliferace. Tento pohyb ustane, když se keratinocyty setkají ve středu rány. Migrace může začít již během pár hodin od zranění. Nicméně epitelové buňky

požadují životaschopnou tkáň. Pak migrují napříč. Pokud je tedy rána hluboká, musí být nejprve vyplněna granulační tkání. Doba nástupu migrace je tedy variabilní. (63)

Pokud bazální membrána není narušena, jsou epitelální buňky nahrazeny do 3 dnů dělením a migrací směrem nahoru ze stratum bazale. Nicméně pokud je bazální membrána v místě rány poškozena, re-epitelizace musí proběhnout z okraje rány a kožních adnex (ty jsou uloženy v dermis a jsou obklopeny životaschopnými keratinocyty). V případě, že je rána velmi hluboká, může být narušen růst kožních adnex v místě rány a migrace pak probíhá pouze z okrajů rány. Předtím, než začnou keratinocyty migrovat, musí zrušit své desmosomy a hemidesmosomy. (63)

Před zahájením migrace keratinocyty také mění tvar a stávají se delší a plošší. Fibrin, kolagen a fibronektin v ECM může dále vysílat signál buňkám k jejich dělení a migraci. Tak jako fibroblasty užívají i keratinocyty k migraci fibronektinové křížové spoje s fibrinem, které byly uloženy během zánětu jako úzké místo k proplazení napříč. Jak keratinocyty migrují, pohybují se přes granulační tkáň na spodní stranu jizvy (pod jizvu) a oddělují ji tak od základní tkáně. Epitelální buňky mají schopnost fagocytovat buněčné zbytky, jako je například neživá tkáň a bakteriální materiál, které by jinak bránili v jejich trase. (63)

Keratinocyty migrují nejlépe vlhkým prostředím, protože suché vede k tvorbě většího a tvrdého strupu (jizvy). Chtějí-li keratinocyty projít podél tkáně, musí rozpustit také sraženinu a zbytky ECM. Sekretují k tomu aktivátor plazminogenu, který aktivuje plazminogen na plazmin. Buňky mohou migrovat pouze na živou tkáň, takže musí exkretovat kolagenázy a proteázy k rozpuštění poškozené části ECM v jejich cestě a to zejména v přední části přechodové vrstvy. Keratinocyty také rozpouštějí bazální membránu, místo ní používají novou ECM uloženou níže a vytvořenou fibroblasty. (63)

Když je ukončena migrace, keratinocyty začnou sekretovat proteiny, které vytvoří novou bazální membránu. Buňky zajistí znovuvybudování desmosomů a hemidesmosomů a začnou se ukotvovat proti bazální membráně. Tyto bazální buňky začnou dělení a diferenciaci stejným způsobem jako tomu je v normální kůži. (63)

Kontrakce je klíčovou fází hojení ran. Když kontrakce probíhá dlouhou dobu, může dojít k „zohyzdění“ rány a ztrátě funkce. Kontrakce začíná přibližně týden po zranění, když fibroblasty diferencují v myofibroblasty. Kontrakce však může trvat i několik týdnů a pokračovat i po tom, co je rána zcela re-epitelizovaná. (63)

Velká rána se může po kontrakci zmenšit o 40-80%. Rána se může kontrahovat rychlostí až 0,75 mm za den (záleží na tom, jak velká ztráta tkáně je v místě rány).

Kontrakce obvykle neprobíhá symetricky. Většina rány má „osu kontrakce“, která umožňuje větší organizaci a připojení buněk s kolagenem. (63)

K první kontrakci dochází bez účasti myofibroblastů. Později jsou fibroblasty stimulovány růstovými faktory a diferencují se v myofibroblasty, které jsou podobné hladkým svalovým buňkám a jsou odpovědné za kontrakci. Myofibroblasty jsou přitahovány fibronectinem a růstovými faktory a jejich pohyb je podél fibronektinu spojeného s fibrinem. (63)

Jak aktin v myofibroblastech kontrahuje, jsou okraje ran vytažené spolu (dohromady). Fibroblasty tím snázejí kolagen dolů k upevnění rány. Etapa kontrakce je ukončena podstoupením myofibroblastů apoptóze. Rozbití (zničení) prozatímní matrix má za následek pokles hyaluronové kyseliny a zvýšení chondroitinsulfátu, který postupně vede fibroblasty k zesílení migrace a proliferace. Tyto události signalizují začátek maturace hojení ran. (63)

3.4.1.4 Remodelační fáze

Poslední fází fyziologického hojení ran je remodelační fáze. Je zahájena, když je hladina kolagenu vytvořeného a degradovaného v rovnováze. Tato fáze může být i rok dlouhá (v závislosti na velikosti rány, a zdali bude uzavřena úplně nebo jen částečně). Během maturace je kolagen typu III postupně degradován a nahrazen kolagenem typu I, který dává tkáni větší pevnost. Kolagenní fibrila se stabilizuje postupným vytvářením kovalentních příčných vazeb (cross-links), které vycházejí z ϵ -aminoskupin zbytků lysinu a hydroxylyzinu. Postupnou agregací se vytvoří kolagenní vlákna, která se často dále spojují ve svazky. Při této agregaci hrají důležitou úlohu proteoglykany a strukturní glykoproteiny. (63)

Jak fáze pokračuje, je pevnost v tahu zvýšena se silou, která se blíží 50 % v porovnání s normální tkání a nakonec začne být silná až z 80% jako normální tkáň. Hlavní roli v této fázi mají hyaluronidázy, kolagenázy a elastázy. Hyaluronát, který se nachází v provizorní matrix v granulační tkáni, je nahrazen dermatansulfátem a chondroitinsulfátem. (63)

Od činnosti v místě rány se pak upustí, jizva ztrácí svůj vzhled, který byl červený díky vytvořeným krevním cévám. Ty už nejsou potřebné, proto se odstraní apoptózou. Fáze hojení ran normálně pokračuje dále očekávaným způsobem. Pokud tak není učiněno, může hojící proces vést buď ke chronické ráně, anebo jako venózní ulcerace či patologická jizva (keloidní jizva). (55, 63)

3.4.2 Patologický průběh hojení ran

Častými příčinami obtížného hojení jsou ischemie a rekurentní trauma při nedostatečném odlehčení rány. Ke chronicitě, která je charakterizována tím, že se rána nehojí déle než 4 týdny, vedou také prolongovaný zánět a infekce. (63)

Při hojení ran diabetiků je typické **prodloužení zánětlivé fáze** a to vede k vytváření odpovídajícího zesílení aktivity proteáz a ke změně počtu zánětlivých buněk. Zvýšený počet neutrofilních granulocytů následně vyvolá také zvýšenou produkci prozánětových cytokinů – zejména TNF- α a IL-1 β , které jsou schopné přímo stimulovat syntézu MMPs. Kromě toho TNF- α stimuluje vlastní sekreci a sekreci IL-1 β a tím přispívají k přetrvávání zánětlivého stavu. (55)

Snížená regulace a přetrvávající přítomnost takovýchto aktivovaných zánětlivých buněk vede ke zpoždění přechodu zánětu do proliferační fáze hojení ran. Vysoké hladiny TGF- β 3 uvnitř diabetické epidermis, zvláště u ulcerací, mohou zastavit nárůst TGF- β 3 v normálně se hojící ráně a způsobit tak snížení makrofágové aktivity. U SDN bude vysoká produkce TGF- β 3. To je ještě více zhoršeno zvýšenou přítomností MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) u diabetu, který může přitahovat větší počet makrofágů. Dodatečně MCP-1 vede ke zvýšení leukocytární infiltrace do rány. Vyšší aktivita zánětlivých buněk navíc zvyšuje hladinu glukózy v ulceraci a to vede k tvorbě většího množství reaktivních kyslíkových radikálů, mnoho buněk je následně narušeno a zánět je tak prohlouben. Protizánětlivý cytokin IL-10 fyziologicky ukončuje zánětlivou fázi. U SDN je však snížena jeho efektivní stimulace a zánět přetrvává dále a je zpožděný přechod do proliferační fáze. (64)

Hyperglykemie a s ní související vyšší glykace proteinů hrají hlavní roli i v inhibici angiogeneze. Tvorba trombu poškozené cévy v ráně zastaví krevní ztrátu, která má za následek hypoxické podmínky, které vedou ke snížené expresi transkripčního faktoru HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alfa), který se spojuje s konstitutivně exprimovaným HIF-1 β a vzniká HIF komplex. Tento komplex hraje v jádře úlohu při stimulaci exprese různých molekulových faktorů zahrnující faktory, které indukují angiogenezi, jako je např. VEGF (vascular endothelial growth factor). Lokálním zvýšením osmotických podmínek díky hyperglykemii dojde ke snížení exprese HIF-1 α . Následkem je anaerobní metabolismus a snížená dodávka živin v místě rány. (64)

U SDN jsou sníženy i růstové faktory, jako např.: PDGF, IGF-1, EGF, NGF a IL-8. Ke špatnému prokrvení rány přispívají angiogenezin-stimulující neuropeptidy, substance P a calcitonin gene-related peptide (CGRP). (64)

Pro nově vytvořené cévy, které penetrují místem rány, je ještě potřebná přítomnost dostatečného množství extracelulární matrix, která slouží jako fyziologická podpora prodlužující se kapiláry. V prostředí ulcerace je ovšem vysoká proteolytická aktivita, která rozrušuje extracelulární matrix a poškozují proto regeneraci cév. (64)

ECM navíc umožňuje chemotaxi epitelálních buněk, zejména bazální membrány epidermis, podél ložiska rány, a tak vlastně překryje ránu díky re-epitelizací. A právě u SDN je chemotaxe epitelálních buněk také narušena. (64)

U SDN může být ohrožena funkce fibroblastů a to může odpovídat za jejich sníženou proliferační schopnost a odezvu na růstové faktory dohromady se změnou morfologie. Zajímavé je, že léčba SDN *in vitro* expandovanými autologními fibroblasty zahajuje hojení. (64)

Prostředí diabetické ulcerace je již dlouho známo pro zvýšenou proteolytickou aktivitu. Tekutina z takovýchto ran ukazuje zvýšenou aktivitu jak neutrofilní elastázy, tak katepsinu G a MMPs. MMPs mají tedy v tomto případě zvýšenou schopnost degradovat strukturální typy ECM. (64)

Uzavření rány re-epitelizací představuje bariéru mezi zevním prostředím a zároveň umožňuje předcházet vysychání rány. U SDN, díky poklesu růstových faktorů, dochází ke snížené aktivitě, proliferaci, diferenciaci a migraci epitelálních buněk a to má za následek narušení epitelální obnovy a vede k **otevření rány**. (64)

Mezi funkce TIMPs nepatří jen inhibice MMPs, ale mají také schopnost stimulovat růst epidermálních buněk. Nicméně když se TIMPs spojí s MMPs do komplexu, tak se ztrácí tento stimulační efekt na epidermální buňky. A právě vysoké aktivity MMPs a nízké aktivity TIMPs u SDN přispívají k inhibici re-epitelizace. (64)

Keratinocyty exprimují cytoskeletární keratiny K2, K6 a K10, které jsou spojeny s diferenciací těchto keratinocytů. U SDN je exprese keratinů potlačena. To naznačuje, že diferenciace keratinocytů je nezbytná pro migraci těchto buněk a uzavření rány. (64)

3.5 Léčba chronických ran u diabetes mellitus II. typu

Léčba syndromu diabetické nohy, především léčba diabetických ulcerací, je závislá na mnoha faktorech, a proto vyžaduje komplexní přístup. Je vyžadována týmová spolupráce diabetologa, dermatologa, obvodního lékaře, plastického a vaskulárního chirurga, pediatra, včetně podiatrických sester a protetika. (65)

Základní součástí multifaktoriálního přístupu je vytvoření optimálního prostředí v ráně a jejím okolí. Mezi tyto přístupy patří odstranění tlaku na ulceraci, lokální terapie, léčba infekce a ischemie. Při volbě vhodného léčebného postupu je třeba vzít v úvahu typ, lokalizaci a příčinu ulcerace. Pro neuropatické ulcerace je zcela zásadní odlehčení defektu pomocí kontaktní fixace, u ulcerací s převažující ischemickou etiologií je na prvním místě zajištění revaskularizace. (65)

3.5.1 Odlehčovací techniky

Jedním z nejdůležitějších faktorů, který ovlivňuje hojení chronických ran u diabetiků, je maximální odlehčení v oblasti ulcerace. Díky nadměrnému plantárnímu tlaku, stříhovému pnutí a tření dochází nejen k poškození tkání a hyperkeratózám, ale také k zabránění tvorby granulační tkáně a hojení ulcerací. (18)

K nejefektivnějším způsobům odlehčení patří **speciální kontaktní sádra (Total Contact Cast – TCC)**. Hlavním účinkem TCC je snížení vertikálního plantárního tlaku jeho rozložením na celou plochu nohy i bérce a snížení stříhového pnutí (tření). Dříve se na kontaktní fixaci používaly klasické rigidní materiály, které jsou nyní nahrazovány méně rigidními nebo elastickými materiály na bázi sklolaminátu. Díky tomu pak vykazují větší plasticitu, jsou lehčí a při jejich použití je menší riziko nežádoucích účinků, především poškození kůže. Výhodou TTC je možnost ambulantní léčby, zajištění odlehčení ulcerace i u nespolupracujících pacientů a ochrana končetiny před dalším traumatem. Kontaktní fixace je používána také v léčbě a prevenci dalších fraktur a mikrofraktur kostí nohy u akutní a subakutní Charcotovy osteoarthropatie. Účinek této fixace byl prokázán v řadě studií. Pokud není fixace snímatelná, je nutné ji vyměnit nejpozději po týdnu a zkontrolovat stav končetiny. (18, 65)

V současné době existuje řada pomůcek sloužících k odlehčení v oblasti ulcerace. Používají se různé typy ortéz, speciální terapeutická obuv k odlehčení přední části nohy nebo paty, odlehčovací vložky, berle, pojízdná křesla a klid na lůžku. (18)

V prevenci ulcerací patří k nejdůležitějším opatřením vhodná **preventivní obuv**. Tato obuv pro diabetiky musí být nejen dostatečně široká, ale i vysoká (hluboká) tak, aby nedocházelo ke zvýšenému tlaku v místech dorzální plochy prstů. Podpatek by neměl být vyšší než 3 cm. Podrážka má být tužší (zmenšuje plantární tlak) a vložka plochá a elastická tak, aby se přizpůsobila tvaru planty. Obuv má být také prodyšná (kožená) a s upravitelnou šířkou (šněrování nebo suchý zip). (18)

Pro léčbu ulcerací nebo těžkých deformit se používá **terapeutická obuv** (někdy nazývána také poloviční boty nebo pooperační obuv). Výhodou této obuvi je, že kromě odlehčení místa ulcerace umožňuje také převazy lézí tak, aby nevznikaly další mechanická poranění z příliš tuhé nebo těsné obuvi. Na rozdíl od preventivní obuvi je tato měkká a velmi pohodlná a dostatečně široká i pro obvazy. (18)

3.5.2 Lokální terapie

Charakteristickým rysem chronické rány je vzestup tkáňových proteáz a pokles tkáňových růstových faktorů. Hojení pak lze aktivovat vytvořením optimálního prostředí v ráně a jejím okolí. Z této skutečnosti vycházejí i moderní obvazová krytí. Při použití těchto prostředků je nutné respektovat etiologii a charakter defektu i fázi, ve které se ulcerace nachází. Vždy je nutné posoudit stupeň ischemie a závažnost infekce. Léčbu defektu obvazovým krytím je vždy nutné doplnit debridementem rány a odlehčením. Nové techniky jsou zaměřeny na biologii rány a zahrnují použití růstových faktorů, dermálních a epidermálních štěpů a perspektivně i kmenových buněk. (65)

Mezi novější topické prostředky se používají semipermeabilní polymerické membrány, alginátový obvaz, hyaluronan (hyalofill), hydrogelové a hydrokortikoidní krytí ran, někdy s požitím stříbra a aplikace řízeného podtlaku (V. A. C). Vhodný typ krytí přitom vybíráme podle velikosti rány, podle množství sekrece a přítomnosti či nepřítomnosti infekce. (65)

3.5.2.1 Hyiodine

Preparát Hyiodine je prostředek na krytí, čištění a hydrataci ran. Je složen z komplexu hyaluronátu sodného, jodidu draselného a jódu. (51)

Hyaluronát sodný je lineární, negativně nabitý polysacharid, který je přirozenou součástí organismu a proto nezpůsobuje alergické či jiné reakce. Kyselina hyaluronová je nedílnou součástí všech pojivových struktur a jednotlivých tkání spolu s dalšími glykosaminoglykany a bílkoviny vytváří lešení, které obklopuje a podporuje buňky. Její zcela unikátní vlastností je vysoká afinita k vodě. To znamená, že kyselina hyaluronová je schopna udržet bezprostřední okolí buněk dostatečně hydratované. (51)

Ve vodném prostředí jsou rovněž rozpuštěny různé regulační peptidy a proteiny, a tak přítomnost hyaluronové kyseliny napomáhá jejich interakci s buňkami. Po aplikaci preparátu Hyiodine přítomná kyselina hyaluronová adsorbuje vodu spolu s růstovými faktory z okolí a podloží rány a tímto způsobem pozitivně ovlivňuje proces hojení. (51)

Jód obsažený v tomto preparátu je širokospektrý dezinfekční prostředek, který bezpečným způsobem dekontaminuje ránu. Současně však zabraňuje rozkladu kyseliny hyaluronové vlivem bakteriálních enzymů. (51)

Hyiodine lze použít u velkého spektra ran. Jeho použití je jednoduché a univerzální. Je dodáván v lahvičkách o objemu 50 ml. Preparát je pak možno aplikovat přímo do rány nebo na její povrch. Povrch rány je pak nutno překrýt sterilním krytím podle typu a velikosti rány. U komplikovaných a velkých ran je vhodné preparátem nasytit sterilní gázu, kterou je možno pokrývat velké defekty, rozpadlé operační rány apod. Sterilní gázu nasycenou preparátem je vhodné vkládat do hlubokých ran. (51)

Prostředek Hyiodine se aplikuje přímo na menší ránu ve vrstvě asi 2 mm silné. Rána se potom přikryje vhodným obvazem tak, aby se preparát vsáknul do 3 - 4 vrstev gázy. Poté je rána přikryta suchou sterilní gázou a obvaz fixován obinadlem nebo náplastí. Preparát je možné aplikovat přímo do hlubokého defektu pomocí injekční stříkačky. Do rány se potom vloží sterilní gáza, defekt se přikryje několika vrstvami gázy a fixuje se. (51)

3.5.2.2 Alginátový obvaz

Tento obvazový materiál je vyráběn z mořských řas a je charakterizován vysoce savou povahou, která je dosažena tvorbou silného hydrofilního gelu. Alginátové obvazy

udržují fyziologickou vlhkost prostředí, které podporuje hojení a tvorbu granulační tkáně. Tyto obvazy jsou velmi užitečné pro rány, které mají velké množství exudátu. (65)

3.5.2.3 Hyaluronan (hyalofill)

Další novou technologií ošetřování ran představuje hyalofill. Je to měkký, přizpůsobivý a absorpční biopolymerní polštářek nebo páska složená z esterů kyseliny hyaluronové. Postupně dochází v ráně k uvolnění původních složek, tedy hyaluronové kyseliny a benzoylalkoholu. Tento obvaz dodává kyselinu hyaluronovou do místa rány a tvoří příznivé podmínky pro proces hojení. (65)

3.5.2.4 V. A. C. (Aplikace řízeného podtlaku)

V. A. C. – Vacuum Assisted Closure patří rovněž k novějším technikám hojení ran. Je to metoda podporující čištění a hojení různých typů ran. Speciální pumpa zajišťuje intermitentní nebo kontinuální podtlak, který je přenášen porézní pěnou překrytou folií přímo do místa rány. Hlavním mechanismem účinku je odstranění nadbytku intersticiální tekutiny se zvýšeným obsahem kolagenáz, elastáz i některých cytokinů, které brání hojení. Dále V. A. C. stimuluje angiogenezi, granulaci a vytvoření vlhkého prostředí potřebného k hojení. Tyto faktory vedou ke snížení bakteriálního osídlení a ke zlepšení ischemie v ráně. Terapie V. A. C. se má používat alespoň po dobu 24 hodin. Rána musí být obklopena dostatečným množstvím tkáně (alespoň 2 cm) tak, aby bylo zajištěno vakuum. Dále musí být rána dostatečně otevřená, aby byla zajištěna drenáž. Zpočátku může rána zrudnout, postupně se ale hojí. (65)

3.5.2.5 Růstové faktory

Mezi významné růstové faktory, které se uplatňují při lokální léčbě ran, patří například PDGF, FGF, TGF – β , EGF atd. Jejich snížená exprese nebo zvýšená destrukce proteázami způsobuje poruchu hojení rány. Aplikují se lokálně do rány s cílem stimulovat buněčnou proliferaci, syntézu mezibuněčné hmoty a urychlovat hojení ulcerací. Ve studiích byl prokázán efekt autologního destičkového koncentrátu i rekombinantního destičkového růstového faktoru (becaplermin, Regranex) na léčení diabetických ulcerací. Podmínkou aplikace růstových faktorů je dostatečné cévní zásobení končetiny. (65)

3.5.2.6 HBO (hyperbarická oxygenoterapie)

Tato metodika představuje přívod čistého kyslíku (100 %) do tkání pod vysokým tlakem (až 3 krát vyšším než atmosferický tlak). Předností HBO terapie je významné zvýšení koncentrace kyslíku do tkání, stimuluje angiogenezi, nárůst aktivity superoxid dismutasy, HBO pomáhá také při léčbě infekcí posílením činnosti leukocytů a HBO vytváří nevhodné podmínky pro množení anaerobních bakterií. Tato metodika se provádí systémově (vdechováním v hyperbarické komoře) nebo lokálně (přívodem O₂ do uzavřené hyperbarické komory, která obklopuje postiženou nohu). (65)

3.5.3 Debridement

Debridement, neboli lokální čištění tkáně, patří k technikám léčby ulcerací, pro něž existují jednoznačné důkazy o účinnosti ve studiích. Nekrotická tkáň na povrchu rány blokuje hojení rány mechanicky, zvyšuje riziko bakteriální kolonizace rány, která pak snáze přechází v kritickou kolonizaci a manifestní infekci. Nekróza bývá také zdrojem zápachu z rány. (65)

Funkcí debridementu je odstranění nekrotéz, redukce infekce a podpora hojení ran. Předchází aplikaci krytí topických léčiv či procedurám směřujícím k uzavření rány. Existuje několik způsobů debridementu: mechanický, chirurgický, autolytický, chemický, enzymatický a biologický. (65)

3.5.3.1 Mechanický debridement

Nejefektivnější metodou mechanického debridementu je **chirurgické ošetření** diabetické ulcerace, při kterém je ostře odstraněna devitalizovaná tkáň skalpelem až do zdravé, krvácející tkáně. (65)

Nejdéle používanou metodou pracující na principu mechanického debridementu je tzv. „**dry-to-wet**“ **metoda**. Na ránu se při ní aplikuje navlhčená gáza, která po vyschnutí adhezuje k povrchu defektu. Při následujícím převazu s sebou odstraněná gáza strhává i části nekrotické tkáně a okolní zdravou tkáň. Krytí je nutné několikrát denně vyměňovat. Metoda je neselektivní, výrazně bolestivá a nese s sebou riziko poškození pacienta současně použitými antiseptiky. Z gázy se navíc mohou odlučovat zbytky bavlněných vláken do rány. Nevýhodou také je, že tento postup nezajišťuje tepelnou ochranu rány ani stabilitu pH a nezabraňuje vyschnutí rány. (65)

Novější možností je tzv. **hydrochirurgie**. Jedná se o mechanický debridement, který využívá k čištění rány proud sterilní tekutiny vycházející ze speciální trysky. Voda s sebou strhává avitální tkáň a odstraňuje ji ze spodiny rány. Metoda umožňuje selektivnější a preciznější ošetření a je tedy šetrnější vůči zdravé tkáni. (65)

3.5.3.2 Chemický debridement

Při tomto postupu se používají chemické látky (kyselina benzoová, salicylová, 40% urea, chlornany). Jejich aplikace vede často k maceraci a podráždění okolní kůže, působí škodlivě na granulační tkáň a u čistých, neinfikovaných ran s nekrózou jsou kontraindikovány. Velké riziko představuje také resorpce chemikálie s možností toxického poškození organismu. (65)

3.5.3.3 Enzymatický debridement

K rozkladu neživé tkáně se při tomto postupu využívají enzymy – proteázy. Aplikují se přímo na povrch rány a působí lokálně. Při porovnání účinků enzymů s hydrogely se zjistilo, že hydrogely odlučují nekrózy. Proti použití enzymů hovoří vysoká cena, rány je nutné častěji převazovat pro rozklad proteáz v ráně. Zvláštní formou enzymatického debridementu je biologický debridement. (65)

3.5.3.4 Biologický debridement

Patří sem tzv. **larvární terapie** (Maggot debridement therapy). Larvární terapii používali například již Mayové. Ve středověku Ambroise Paré popsal rychlé hojení ran u zraněných vojáků, kteří měli rány napadeny larvami. Jeho pozorování potvrdil a rozvinul hlavní chirurg Napoleonovy armády a otec válečné chirurgie baron Dominique-Jean Larrey. Ve druhé polovině dvacátého století dochází k útlumu a odsunutí metody na pokraj zájmu, jen ojediněle se vyskytují zmínky v literatuře. Až koncem 80. let oživil tuto myšlenku prof. R. A. Sherman z Kalifornie. Od té doby zažívá Maggot Therapy renesanci po celém světě. U nás ji poprvé v roce 2002 aplikoval MUDr. Novotný z pražské nemocnice v Motole. (65)

Tato metoda využívá larvy speciálního druhu mouchy *Lucilia sericata* (bzučivka zelená). Larvy nejsou schopny rozkládat živé buňky a dokonale kopírují hranici živé a mrtvé tkáně. Proniknou i do špatně dostupných míst bez poškození důležitých

struktur, odstraňují pouze nekrotickou tkáň a neporušují granulace a zdravou tkáň. Tato metoda se uplatňuje v případech, kdy není vhodný chirurgický debridement – riziko většího porušení tkáně nebo je špatná přístupnost nekrózy. (65)

Mechanismus účinku larvální terapie při hojení ran spočívá především v čištění rány, dezinfekci rány a podpoře hojení. Dochází k enzymatickému zkapalnění nekrotické tkáně a jejímu strávení. Pohybem larev v ráně se navíc stimuluje tvorba granulační tkáně. (65)

Hlavní indikací larvální léčby jsou nekrotické infikované rány – např. syndrom diabetické nohy, bércové vředy, dekubity a popáleniny. Kontraindikací jsou rány v blízkosti velkých cév, rány se zvýšeným rizikem krvácení, rány komunikující s tělními dutinami nebo orgány. (65)

K nežádoucím účinkům patří nepříjemné vnímání pohybu larev až bolest v ráně, vzácně alergie či krvácení z rány. Při použití larvální terapie je nutné také zvážit vysokou cenu, riziko iritace a odmítavý postoj klienta nebo ošetřujícího personálu k vlastní metodě. (65)

Před aplikací je pacient informován ústně i písemně, podepíše informovaný souhlas a sestra mu oblepí ránu ochrannou fólií. Pokud není rána hluboká, vytvoří ochranou bariéru, která brání migraci larev z rány. Lékař přiloží síťovinu s larvami na ránu a sestra ji ze všech stran přilepí fólií. Uprostřed zůstává síťovina nepřelepena z důvodu dostatečného přísunu vzduchu. Larvy se aplikují do rány na 3 – 5 dní, po tuto dobu sestra vyměňuje přiloženou gázu. Je důležité pacienta opakovaně upozorňovat na naprosté odlehčení končetiny. Při došlápnutí by mohlo dojít k mechanickému poškození larev. Po ukončení terapie se larvy vymyjí z rány fyziologickým roztokem. Rána se posuzujeme s odstupem 2 až 3 dnů. (65)

3.5.3.5 Autolytický debridement

Výhodou autolytického debridementu je snadná proveditelnost, ale ve srovnání s ostatními je časově náročnější. Vlhké prostředí v ráně vede k postupnému rozpuštění nekrózy – autolýze. Tento proces podporují enzymy – MMPs, které se uvolňují v zánětlivé fázi hojení ran. Proces autolýzy podporují **terapeutické obvazy**, jako například **filmová krytí, hydrokoloidy a hydrogely**. Přes uvedená pozitiva nelze tento debridement vždy doporučit. Opatrně je třeba postupovat u defektů na podkladě ischemie, zejména u diabetiků. Rehydratace nekrózy u nich může vést k aktivaci bakteriálních spór s progresí do té doby suché gangrény. (65)

3.5.4 Revaskularizace

Dalším problémem hojení chronických ran je ischemie a hypoxie. Specifickým principem revaskularizace je zlepšení krevního zásobení, které je třeba posoudit dle výsledků angiografie. Hlavními užívanými metodami jsou **perkutánní transluminální angioplastika (PTA) nebo cévní rekonstrukce (by-passy)**. Další možností je již zmíněná HBO terapie. (65)

3.5.5 Terapie Charcotovy osteoarthropatie

Charcotovou osteoarthropatii je především nutné včas diagnostikovat. V akutní fázi je bezpodmínečně nutná imobilizace končetiny (např. používáním pojízdného křesla). Končetina se nesmí dlouhodobě zatěžovat až do fáze, kdy ustoupí edém a normalizuje se kožní teplota. Nutná je fixace nohy speciální snímatelnou sádkou nebo ortézou. V úvahu přichází i rekalciфикаční léčba při prokázané osteolýze nebo lokální osteoporóze. (18)

V chronickém stadiu Charcotovy osteoarthropatie je třeba bránit vzniku ulcerací speciální ortopedickou obuví s pružnými vložkami. Vhodné mohou být i profylaktické ortopedické úpravy deformit nohou. Je však třeba počítat s rekurencí onemocnění i akutními relapsy v chronické fázi. Časté je také postižení druhostranné končetiny, zvláště při jejím vyšším zatěžování. (18)

3.5.6 Potravinové doplňky

Při hojení ran je nezbytný nejen adekvátní přívod kyslíku, ale i živin. Nutriční stav pacienta v období zranění nebo po operaci ovlivňuje biochemické procesy v různých fázích hojení ran. V tomto období je zejména nezbytný příjem vitaminů, minerálů, proteinů a případně i rostlinných výtažků. (61)

3.5.6.1 Vitamíny

Vitamin A přináší snadnější hojení ran zrychlením časné fáze zánětu (zvyšuje počet monocytů a makrofágů v místě rány), moduluje aktivitu kolagenáz a podporuje

diferenciaci epitelálních buněk. Vitamin A by však měl být podáván opatrně (např. u pacientů s revmatoidní artritidou nebo u těhotných žen). (61)

Vitamin C je nezbytným kofaktorem pro tvorbu kolagenu (účastní se hydroxylace prolinu a lysinu v prokolagenu). Askorbová kyselina je navíc nezbytná pro správné imunitní funkce (zvyšuje funkci neutrofilů), podporuje angiogenezi, stimuluje také syntézu proteoglykanů a má funkci silného antioxidantu. Přínos suplementace vit. C je však výhodný spíše u pacientů se sníženými hladinami vitamínu C při poranění. (18)

Vitamin E je hlavním lipofilním antioxidantem, který chrání před peroxidací lipidů. Udržuje tak stabilitu buněčné membrány. Lokální užití vitamínu E pro snadnější hojení rány po operaci a pro léčbu jizev je podle výsledků výzkumů neprůkazné. (61)

3.5.6.2 Minerální látky a kovy

Významnou roli v patogenezi a komplikacích spojených s diabetem mají ionty mědi (Cu^{2+}), manganu (Mn^{2+}), hořčíku (Mg^{2+}), železa (Fe^{2+} , Fe^{3+}), chromu (Cr^{3+}), zinku (Zn^{2+}), selenu a vanadu. (66)

Jsou to látky, které jsou **kofaktory enzymů** a účastní se tak velkého množství biochemických reakcí. Mohou například **regulovat oxidační stres**. SOD (Superoxid dismutáza) je antioxidační enzym, který ke své správné funkci potřebuje adekvátní příjem Cu, Zn a Mg. Mitochondriální SOD vyžaduje Mg, zatímco cytosolická SOD je indukována Cu a Zn. (66, 67)

Tyto látky jsou také důležité pro ovlivnění **syntézy a sekrece inzulinu** (např. Mn, Mg, Cr, Zn, Se), anebo pro tvorbu ATP. (66)

Tzv. **bronzový diabetes** může být způsobený hereditární hemochromatózou, kdy dochází k nadměrné absorpci železnatých iontů z potravy. Nadměrné množství Fe u diabetiků navíc způsobuje vyšší riziko kardiovaskulárních chorob. (66)

3.5.6.3 Další látky podporující hojení ran

Bromelain je obecný název pro rodinu proteolytických enzymů, které se získávají z ananasu (*Ananas comosus*). Mezi účinky bromelainu, podávaného po operacích, patří snížení edémů, puchýřů, bolesti a času hojení ran. (61)

Glukosamin podávaný během prvních pár dní po operaci zvyšuje produkci kyseliny hyaluronové v ráně. (61)

Dostatečný příjem **proteinů** je také důležitý pro správné hojení ran. Nedostatek proteinů vede k prodloužení zánětlivé, proliferační a remodelační fáze. Vědci zkoumali i účinek specifických aminokyselin na hojící proces a zjistili, že arginin a glutamin mohou významně přispívat k hojení ran. (61)

Aloe vera a *Centella asiatica* mohou být široce využity k občasným léčebným účelům pro snadnější hojení ran. Lokální užití extraktu z *Centella asiatica* stimuluje produkci kolagenu typu I. Zatímco lokální použití *Aloe very* zvyšuje obsah kolagenu a tvorby jeho příčných vazeb. (61)

Syndrom diabetické nohy je třeba léčit vždy komplexně. Specializovanou léčbu zajišťují podiatrické ambulance. Opomenutí kterékoliv součásti léčby má za následek zpomalení hojení nebo zhoršení ulcerace a zbytečné amputace. Důležitá je zejména edukace pacienta a také dokonalá a včasná prevence, která dokáže snížit vysoký počet amputací. (18, 64)

4. Praktická část

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem analyzovala celkem 20 pacientů s diabetem mellitem 2. typu, léčených pro syndrom diabetické nohy, kteří byli pro tuto analýzu vybráni náhodně.

V této diabetologické poradně jsem zaznamenávala informace uvedené ve zdravotnických dokumentacích těchto náhodně vybraných pacientů. K tomuto účelu jsem si vypracovala dotazník, který mi usnadnil orientaci ve zjištěných datech.

V dotazníku jsem zjišťovala pohlaví a věk pacienta, výšku, váhu, vzdělání, rodinný stav, nikotinismus (případně alkoholismus), výskyt onemocnění v rodině (zejména úmrtí způsobená následkem komplikací diabetes mellitus). Dále jsem zaznamenávala léky, které pacient užívá. Především jsem se zaměřila na zjištění kompenzace diabetu z poskytnutých laboratorních hodnot a na průběh hojení chronických defektů, které se vyskytují na dolních končetinách pacientů.

Vznikl tak statistický soubor pacientů, který se skládal ze čtrnácti mužů a šesti žen. Tento soubor jsem vyhodnocovala pomocí Excelu.

Jako příklad zde uvádím 57-letého pacienta, u něhož byl diabetes mellitus 2. typu poprvé zjištěn v roce 1997. Tento pacient byl léčen perorálními antidiabetiky a inzulinem. Dlouhodobá kompenzace diabetu byla ovšem neuspokojivá. Tento muž se po celou dobu stavěl k hospitalizaci negativně, požíval alkohol (i přes edukaci) a nedodržel dietní režim. V květnu 2009 u něho byly objeveny první defekty na dolních končetinách, které byly během šesti měsíců nakonec úspěšně zhojeny Hyiodinem.

Pacient č. 14:

pohlaví: muž	věk: 57 let
výška (cm): 178	váha (kg): 75
nejvyšší dosažené vzdělání: SOU	Současné zaměstnání: pracuje v ZD, krmí dobytek
osobní stav: ženatý	

kouření: ne	-
kouření od kolika let:-	frekvence/den:-
alkohol: ano	frekvence/den: -
drogy: ne	další návykové látky: ne

RODINNÁ ANAMNÉZA

- výskyt nemocí v rodině, případná příčina úmrtí (věk):

rodiče:	neuveдено
sourozenci:	neuveдено
děti:	neuveдено

OSOBNÍ ANAMNÉZA

A) Dřívější onemocnění

v dětství:	běžné dětské nemoci
úrazy a případné následky:	-
hospitalizace v nemocnici a operace:	pacient se k hospitalizaci staví negativně
léky:	Glucophage 850 1-1-1, Humulin R 14-10-12, Humulin N 0-0-0-28, Sortis 20 mg 1x1, Lipnathyl 200 M 2x1

B) Nynější onemocnění

diagnóza:	E 117
celkový stav zdraví :	

Diagnostický souhrn:

1) DM II. typu:

léčen perorálními antidiabetiky, izolínem

DM diagnostikován v roce 1997 – dlouhodobá kompenzace diabetu je špatná

2) Stav po opakovaných hyperlipidemických krizích

3) Stav po operaci umbilikální kýly a diastázy přímých svalů břišních (1995)

4) Stav po cévní mozkové příhodě

5) Steatóza jater

6) Arteriální hypertenze

10. března 2005:

TK: 150/85 mm Hg

glykemický profil: 10,2 9,6 11,0 10,9 12,5 12,1 10,6 mmol/l

HBA_{1c} = 10,0 %

S-Chole = 7,28 mmol/l HDL = 1,37 mmol/l LDL = 2,94 mmol/l

TAG = 8,15 mmol/l IA = 4,3

Inzulín snížil, protože na aplikaci inzulínu neměl čas (v práci nosit inzulín s sebou nebo si dojet domů), v noci již často spal a necítil obtíže, proto inzulín aplikoval takto: Humulin R 12-0-14, Humulin N 0-0-0-0, Glucophage 1-1-1, Lipanthyl 200 M 1-0-1. Původně měl brát: Humulin R 14-10-12, Humulin N 10-0-20, Glucophage 1-1-1, Sortis 1x1, Lipnathyl 2x1.

Doporučení : Nepít alkohol - poučen

9. června 2005:

TK: 140/85 mm Hg

glykemický profil: 7,9 7,2 6,8 7,0 7,3 7,1 6,4 6,3 mmol/l

HBA_{1c} = 6,60 %

S-chole = 3,33 mmol/l HDL = 1,04 mmol/l LDL = 1,73 mmol/l

TAG = 2,02 mmol/l IA = 2,2 CRP = 3 mg/l

WBC = 6,76 · 10⁹/l RBC = 4,93 · 10¹²/l Hb = 145 g/l

PLT = 324 · 10⁹/l

17. října 2005:

váha: 79 kg TK: 160/100 mmHg

glykemický profil: 10,4 10,2 9,8 11,0 11,3 8,6 8,8 9,1 mmol/l

HBA_{1c} = 9,10 %

S-chole = 6,51 mmol/l HDL = 1,1 mmol/l LDL = interf.

TAG = 8,27 mmol/l IA = 4,9

31. ledna 2006:

váha: 76 kg TK: 130/80 mm Hg

glykemický profil: 9,2 9,6 10,1 10,4 12,0 7,9 8,3 8,1 mmol/l

HBA_{1c} = 10,5 %

S-chole = 6,21 mmol/l HDL = 1,07 mmol/l LDL = 3,09 mmol/l

TAG = 5,32 mmol/l IA = 4,8

18. dubna 2006:

váha: 77 kg TK: 120/80 mm Hg

glykemický profil: 10,0 9,6 9,9 11,3 8,7 9,3 10,7 10,2 mmol/l

HBA_{1c} = 12,40 %

19. května 2006:

váha: 77 kg TK: 140/90 mm Hg

glykemický profil: 9,6 9,1 10,2 11,3 9,7 10,0 9,3 9,1 mmol/l

HBA_{1c} = 10,40 %

S-chole = 6,27 mmol/l HDL = 1,41 mmol/l LDL = 3,77 mmol/l

TAG = 2,51 mmol/l IA = 3,4 CRP 2,0 mg/l

WBC = 7,46 · 10⁹/l RBC = 5,37 · 10¹²/l Hb = 162 g/l

PLT = 248 · 10⁹/l

15. září 2006:

Pacient od poslední kontroly bez potíží, hypoglykemií nemívá, polyurii nemá.

váha: 77 kg TK: 130/85 mm Hg

glykemický profil: 7,3 6,6 8,1 9,4 9,2 8,7 6,6 mmol/l

HBA_{1c} = 5,10 %

S-chole = 4,63 mmol/l HDL = 0,96 mmol/l LDL = 2,64 mmol/l

TAG = 2,84 mmol/l IA = 3,8 **GMT = 2,56 µkat/l**

Doporučení: úplná abstinence, redukce živočišných tuků a tuků vůbec v dietě.

18. ledna 2007:

Pacient od poslední kontroly se cítí dobře. Poslední dobou vyšší glykemie kolem 11-12 mmol/l. Měli nedávno zabíjačku, chutnal..

váha: 78 kg TK: 130/85 mm Hg

glykemický profil: 12,0 11,9 10,3 9,7 13,2 10,4 10,2 10,7 mmol/l
HBA_{1c} = 9,20 %
S-chole = 6,87 mmol/l HDL = 1,09 mmol/l LDL = 1,66 mmol/l
TAG = 20,18 mmol/l IA = 5,3 GMT 1,91 µkat/l

Závěr: Diabetes mellitus subkondenzovaný. Dyslipidemie – hypertriacylglycerolémie.

Doporučení: přísně vysadit živočišné tuky, pít 4 l tekutin/den, přísně dodržovat dietu.
Sortis zvyšuji na 0-0-0-2, Humulon R na 18-14-16, Humulin N 6-0-0-38j,
Siofor 1000 1-0-1.

Pacient se k hospitalizaci staví negativně!

23. ledna 2007:

Glykemický profil nemá

váha: 78 kg TK: 140/80 mm Hg

S-chole = 3,52 mmol/l HDL = 0,91 mmol/l LDL = 1,83 mmol/l
TAG = 2,84 mmol/l IA = 2,9

7. června 2007:

váha: 78 kg TK 140/80 mm Hg

glykemický profil: 10,1 9,9 12,0 11,3 8,6 8,6 7,6 6,2 mmol/l

HBA_{1c} = 8,9 %

S-chole = 6,30 mmol/l HDL = 0,93 mmol/l LDL = 2,87 mmol/l
TAG = 8,26 mmol/l IA = 5,8

1. listopadu 2007:

Pacient nemá potíže, hypoglykemii nemá. Má však stále hlad, omezuje se v jídle. Nyní marodil pro bolesti PHK, měl málo pohybu.

váha: 79 kg TK: 150/90 mm Hg

glykemický profil: 9,2 9,8 11,0 10,3 10,0 12,0 9,9 8,6 mmol/l

HBA_{1c} = 12,1 %

S-chole = 13,82 mmol/l HDL = 1,36 mmol/l LDL = 2,32 mmol/l
TAG = 29,93 mmol/l IA = 9,2 CRP 10 mg/l

GMT 1,22 μ kat/l

WBC $5,38 \cdot 10^9/l$

RBC $5,16 \cdot 10^{12}/l$

Hb 155 g/l

PLT $203 \cdot 10^9/l$

7. února 2008:

Pacient nemá potíže, hypoglykémii nemá, žízeň nemá, jí skoro všechno, ale menší porce.

Váha: 78 kg

TK: 140/90 mm Hg

HBA_{1c} = 8,8 %

Má doma ještě 4 balení Humulinu N – občas zapomene aplikovat Humulin N před spaním! Myslel, že si ho má píchat kolem pŕlnoci..

29. května 2008:

Pacient hypoglykémii nemá. Ke druhé večeři jí Pribiňák nebo pečivo.

váha: 76 kg TK: 140/90 mm Hg

glykemický profil: 11,0 12,2 8,9 12,0 9,6 10,3 10,1 9,8 mmol/l

HBA_{1c} = 10,2 %

S-chole = 4,93 mmol/l

HDL = 1,20 mmol/l

LDL = 2,93 mmol/l

TAG = 2,77 mmol/l

IA = 3,1

Terapie nově: Levemir 20-0-0-30j, Novorapid 15-15-15j, Siofor 1000 mg 1-0-1, Sortis 80 mg 0-0-1, Lipanthyl 267 M 1-0-0, Renpress 1-0-0, nově Agen 5 mg 0-0-1

21. srpna 2008:

Potíže nemá, s novým inzulinem bez komplikací. Hypoglykémie není, žízeň nemá. Glykémie je nižší, večeří kolem osmé hodiny, druhou večeři už nemá.

Na očním vyšetření zjištěna retinopathia diabetica non prolifer. 1. utr. – kontrola za 3 měsíce ke zvážení laseru sítnice.

S-chole = 4,45 mmol/l

HDL = 0,92 mmol/l

LDL = 2,41 mmol/l

TAG = 3,66 mmol/l

IA = 3,8

HBA_{1c} = 5,8 %

21. října 2008:

Pacient potíže neudává.

váha: 77 kg TK: 150/80 mm Hg

glykemický profil: 10,3 11,0 10,1 9,8 10,0 11,2 10,7 8,6 mmol/l

HBA_{1c} = 6,30 %

16. února 2009:

Od poslední kontroly hospitalizovaný na neurologii pro úraz. Hypoglykemií nemá, polydypsii nemá.

váha: 76 kg TK: 130/80 mm Hg

glykemický profil: 11,2 12,4 10,9 10,3 11,4 12,2 10,0 9,6 mol/l

HBA_{1c} = 7,3 %

S-chole = 4,41 mmol/l

HDL = 1,02 mmol/l

LDL = 2,39 mmol/l

TAG = 3,0 mmol/l

IA = 3,3

CRP = 4 mg/l

GMT = 2,34 μ kat/l

WBC = $8,53 \cdot 10^9/l$

RBC = $4,88 \cdot 10^{12}/l$

Hb = 142 g/l

PLT = $260 \cdot 10^9/l$

Závěr: Diabetes mellitus 2. typu na inzulínoterapii, od roku 1997 s komplikacemi - retinopatie po laserkoagulaci, nefropatie, zatím bez neuropatie. Kompenzace neuspokojivá.

Doporučení: Důsledněji dodržovat dietu, jistě oční kontrola co nejdříve. Vhodné doplnění neurologickým vyšetřením na periferní diabetickou neuropatii.

25. května 2009:

Včera ošetřen na interně pro alergickou reakci na štípnutí hmyzem.

Má defekty na DK – neví jak dlouho. Teploty neměl.

váha: 79 kg

TK: 160/80 mm Hg

BMI = 26,2 kg/m²

glykemický profil: 9,7 10,8 9,9 10,4 11,2 10,9 9,8 10,1 mmol/l

HBA_{1c} = 6,0 %

S-chole = 3,61 mmol/l

HDL = 0,95 mmol/l

LDL = 1,94 mmol/l

TAG = 1,81 mmol/l

IA = 2,8

Objektivně:

PDK – ragády na plosce PDK pod prsty, hyperkeratóza, bez známek zánětu

LDK – povrchový defekt na plosce pod prsty na malíkové straně, v okolí hyperkeratóza, bez známek zánětu

Doporučení: podiatrická edukace, odstranění hyperkeratóz, převazy s Hyiodinem denně.

26. května 2009:

Podiatrická edukace: vysvětlení pozdních komplikací diabetu (makroangiopatie a mikroangiopatie). Celková péče o dolní končetiny, ošetření v domácím prostředí, promazávání, správná péče o nohy, riziko a prevence mykóz. Důležitost nošení vhodné obuvi včetně ponožek!

Nyní ošetřeno několik defektů na dolních končetinách:

PDK – na plosce pod prsty několik podélných prasklin - sneseny hyperkeratózy a ošetřeno Hyiodinem.

LDK – ragády na palci – ošetřeno Hyiodinem; pod prsty defekt, spodina čistá – ošetřeno Hyiodinem. Na patě v hyperkeratóze prasklina. Odstraněny hyperkeratózy a také aplikován Hyiodine.

Nutné převazy Hyiodinem denně, promazávání a odstranění hyperkeratóz!

12. června 2009:

Přichází na plánovanou podiatrickou kontrolu.

Subjektivně: teploty nemá, potíže nemá. Diabetická kontrola nedávno, snad vše v pořádku.

Objektivně:

PDK – na plosce pod palcem a pod 2. – 3. prstem hyperkeratózy, pod palcem **ragáda velikosti 3 cm.**

LDK – na palci povrchové defekty a také pod 4. prstem na plosce povrchový **defekt velikosti 1 x 1 cm**. Na patě hyperkeratózy, bez okolního zarudnutí, bez zánětu. Provedena toilleta, snesení hyperkeratóz, krytí s Hyiodinem.

Doporučení: Šetřit LDK – nedošlapovat na přední část nohy, převazy s Hyiodinem denně doma. Pedikúra - snesení hyperkeratóz na sucho. Nohy pečlivě promašťovat 2x denně.

24. srpna 2009:

Subjektivně: pacient potíže nemá, teploty neměl. I přes poučení došlapuje na defekty. Pevazy dělá sám. Nemá s sebou glykemický profil. Glykemie snad kolem 7 -8 mmol/l.

Laboratorní vyšetření:	HBA _{1c} = 5,30 %		
S-chole = 5,36 mmol/l	HDL = 0,85 mmol/l	LDL = 3,23 mmol/l	
TAG = 4,61 mmol/l	IA = 5,3	CRP = 6 mg/l	
GMT = 3,13 μ kat/l			
WBC = 7,53 $\cdot 10^9/l$	RBC = 5,26 $\cdot 10^{12}/l$	Hb = 158 g/l	
PLT = 235 $\cdot 10^9/l$			

Objektivně:

PDK – na plosce pod palcem ragáda, pod 4. prstem defekt o **průměru 2 cm**, s čistou spodinou, v okolí hyperkeratóza, která byla snesena; na patě hyperkeratóza.

LDK – povrchový defekt na plosce pod 4. prstem, s čistou spodinou, hyperkeratóza v okolí. Hyperkeratóza na patě.

Doporučení: Pevazy s Hyiodinem denně, vhodné cestou pečovatelské služby (prosím praktického lékaře o objednání). Odlehčovat přední část nohy. Na paty předepsána změkčující mast.

9. října 2009:

Subjektivně: bez obtíží, teploty nemá, defekty se hojí

glykemický profil: 7,1 4,8 6,7 6,0 6,9 7,1 6,8 7,4 mmol/l

Objektivně:

PDK – defekt na plosce pod palcem **zhojen**, pod 4. prstem dvojice propojených drobných defektů, které mají **průměr 0,5 cm**, s čistou spodinou, v okolí hyperkeratóza, která byla snesena, ošetřeno Hyiodinem.

LDK – **defekt zhojen**.

Doporučení: Pokračovat v denních převazech s Hyiodine, odlehčovat PDK, promazávat dolní končetiny a hyperkeratózy odstraňovat pemzou.

4. prosince 2009:

Subjektivně: pacient si zatřhl kůži kolem defektu.

glykemický profil: 9,8 9,6 10,2 10,1 11,0 10,4 11,0 mmol/l

Objektivně:

na plosce LDK defekt pod malíkem asi 0,5 x 2 cm, klidná spodina - exkochelace, v okolí mírná hyperkeratóza, která byla snesena.

Doporučení: Levemir 20-0-0-30j, Actrapid 20-20-20j, do rány nadále Hyiodine.

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem také obdržela fotografie zachycující ulcerace na dolních končetinách diabetických pacientů, které se nacházejí distálně od kotníku. Ulcerace jsou různě hluboké, různě rozsáhlé a také odlišné etiologie (viz. **Obr. 9 – 15**). Jak je z fotografií patrné, defekty jsou lokalizovány na plosce nohy směrem od paty až k palci.

Fotografie, které zde uvádím, slouží pouze pro ilustraci a dokreslení uvedené problematiky. Proto zde nejsou uvedeny podrobnější informace o defektech diabetických pacientů.

Obr. 9



Obr. 10



Obr. 11



Obr. 12



Obr. 13



Obr. 14



Obr. 15



5. Výsledky

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem statisticky zpracovala informace uvedené ve zdravotnických dokumentacích dvaceti náhodně vybraných pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli léčeni pro syndrom diabetické nohy. Statistický soubor obsahoval 14 mužů a 6 žen.

Při hodnocení jsem posuzovala léčbu defektů v závislosti na: délce trvání diabetu, způsobu léčby diabetu (6 pacientů bylo léčeno perorálními antidiabetiky, 13 pacientů inzulinem a 1 pacient dietou), způsobu léčby defektů, v závislosti na ischemické chorobě dolních končetin a také v závislosti na edukaci pacienta.

Z provedené analýzy je patrné, že hojení chronických ran probíhá lépe u mužů než u žen. Z analýzy také vyplynulo, že muži podstupují amputaci prstů dolních končetin častěji než ženy.

Hojení chronických ran probíhá lépe u pacientů léčených inzulinem než perorálními antidiabetiky. Zároveň je však u této skupiny pacientů častější tvorba nových defektů.

Léčba Hyiodinem prokázala výrazný pozitivní vliv na hojení defektů ve srovnání s ostatními přípravky (PermaFoam, Aquacel Ag, Inadine apod.).

Z analýzy je také patrné, že u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin hojení chronických ran probíhá daleko obtížněji. Stejně tak spolupráce pacientů byla ve většině případů špatná. Řada z nich nenosila diabetickou obuv, odmítali zpočátku hospitalizaci, případně se na kontrolu nedostavili.

6. Diskuze

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem statisticky zpracovala informace uvedené ve zdravotnických dokumentacích dvaceti náhodně vybraných pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli léčeni pro syndrom diabetické nohy. Statistický soubor obsahoval 14 mužů a 6 žen.

Mezi novější topické prostředky se používají semipermeabilní polymerické membrány, alginátový obvaz, hyaluronan (hyalofill), hydrogelové a hydrokortikoidní krytí ran, někdy s požitím stříbra a aplikace řízeného podtlaku (V. A. C). Nové techniky jsou zaměřeny na biologii rány a zahrnují použití růstových faktorů, dermálních a epidermálních štěpů a perspektivně i kmenových buněk. (65)

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové se k lokální terapii defektů používá zejména Hyiodine. V provedené analýze se mi podařilo potvrdit výrazný pozitivní vliv Hyiodinu na hojení defektů ve srovnání s jinými přípravky (Permafoam, Aquacel Ag, Inadinem).

Zjistila jsem, že odstranění tlaku na ulceraci přináší výrazné zlepšení v procesu hojení chronických ran. U pacientů, kteří spolupracovali a odlehčovali končetinu v místě defektů, došlo k jejich rychlejšímu zhojení. Velké množství pacientů však na defekt došlapovalo i po edukaci. Řadě pacientů v provedené analýze byla indikována terapeutická obuv, ovšem velké množství pacientů ji nenosilo. Tyto skutečnosti potvrdily výrazné prodloužení procesu hojení defektů.

V současné době existuje řada pomůcek sloužících k odlehčení v oblasti ulcerace. Používají se různé typy ortéz, speciální terapeutická obuv k odlehčení přední části nohy nebo paty, odlehčovací vložky, berle, pojízdná křesla a klid na lůžku. (18)

U pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin probíhá hojení chronických ran daleko obtížněji. Po provedení revaskularizace došlo ke zlepšení hojení defektu.

To potvrzuje skutečnost, že vlivem ischemie dochází ke snížené expresi různých molekulových faktorů, které indukují angiogenezi, jako je např. VEGF (vascular

endothelial growth factor). Následkem je anaerobní metabolismus a snížená dodávka živin v místě rány. (64)

V provedené analýze jsem také zjistila, že se defekty hojily lépe u pacientů léčených inzulinem. Kompenzace diabetu má tedy také velký význam na léčbu chronických ran. Dekompenzovaným pacientům se defekty nehojily a zhoršovaly se.

Situaci vysvětluje skutečnost, že při dekompenzaci dochází k prohloubení chronických komplikací diabetu a navíc vyšší aktivita zánětlivých buněk zvyšuje hladinu glukózy v ulceraci a to vede k tvorbě většího množství reaktivních kyslíkových radikálů. Mnoho buněk je následně narušeno a zánět je tak prohlouben. (64)

Hojení chronických ran je tedy multioborovým problémem. Proto je třeba důsledná spolupráce mezi lékaři a dalšími zdravotnickými pracovníky. V této analýze se mi nepodařilo prokázat jednoznačný vliv trvání diabetu na hojení chronických ran. Zároveň mi zjištěná data nedovolila provést hlubší statistické vyhodnocení. Proto by bylo dobré se této problematice nadále věnovat. Optimalizovat například vyšetření u všech vybraných pacientů, sjednotit popis velikosti defektů apod.

7. Závěr

Diabetes mellitus je provázen komplexní poruchou metabolismu sacharidů, lipidů a bílkovin. Syndrom diabetické nohy patří mezi nejzávažnější chronické komplikace diabetes mellitus. Je nejen velkým medicínským, ale i socioekonomickým problémem. Hlavní nesnází jsou časté amputace a následné komplikace, které s nimi přicházejí (např. snížená kvalita života). Včasná diagnóza a adekvátní léčba tak umožní snížit vysoký počet amputací až o 43 - 85 %. Léčba pokročilých stádií diabetické nohy vyžaduje dlouhodobou hospitalizaci a je finančně náročná. Celkové náklady na léčbu nemocných s projevy syndromu diabetické nohy představují 12-15 % výdajů na zdravotnictví. (71, 72)

V diabetologické poradně Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem statisticky zpracovala informace uvedené ve zdravotnických dokumentacích dvaceti náhodně vybraných pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli léčeni pro syndrom diabetické nohy.

Z provedené analýzy se mi podařilo potvrdit, že základem úspěšné terapie syndromu diabetické nohy je vytvoření optimálních podmínek v ráně a jejím okolí. Mezi tyto podmínky patří: odstranění tlaku na ulceraci, debridement, lokální terapie, léčba infekce a ischemie. (65)

Analýzou tohoto statistického souboru jsem dospěla k závěru, že k léčbě defektů u diabetiků je třeba přistupovat zcela individuálně. Pro každého pacienta je třeba zvolit léčebný postup, který mu bude plně vyhovovat. Velmi důležitá je také edukace pacienta. Neboť pacient, který spolupracuje s týmem lékařů a zdravotnických pracovníků, usnadní nejen proces zhojení defektu, ale častěji také předchází rozvoji nových defektů.

Zjištěná data mi zároveň nedovolila provést hlubší statistické vyhodnocení. Proto by bylo dobré se této problematice nadále věnovat. Optimalizovat například vyšetření u všech vybraných pacientů, sjednotit popis velikosti defektů apod.

I přes pokroky moderní medicíny představuje léčba chronických ran diabetiků stále aktuální problematiku. Léčení pacientů se syndromem diabetické nohy je i nadále obtížné a dlouhodobé. A proto se neustále pracuje na vývoji nových a efektivnějších postupů a přípravků, které by podpořily proces hojení chronických ran.

8. Seznam použitých zkratk

AGE- látky	advanced glycation end-products
CGRP	calcitonin gene related polypeptides
C-peptid	connecting peptide
DLP	dyslipoproteinémie
DM	diabetes mellitus
EGF	epidermal growth factor
FGF	fibroblastový růstový faktor
GADA	protilátky proti glutamátdehydrogenáze
GLUT	rodina glukózových transportérů
GM-CSF	granulocyte macrophage-colony stimulating factor
Hb	hemoglobin
HDL	high-density lipoproteins
IAPP	islet amyloid polypeptide, amylin
ICA	protilátky proti Langerhansovým ostrůvkům (islet cell antibodies)
ICAM-1	intercellular cell adhesion molecule-1
ICSA	protilátky proti povrchu Langerhansovým ostrůvkům (islet cell surface antibodies)
IDDM	inzulíndependentní diabetes mellitus
IDL	intermediate-density lipoproteins
IFG	impaired fasting glycaemia, zvýšená glykemie nalačno
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGFs	inzulín-like růstové faktory (insulin-like growth factors)
IGT	impaired glucose tolerance, porucha glukózové tolerance
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-1	interleukin 1
IR	inzulínová rezistence
IRI	imunoreaktivní inzulin
IRS-1	insulin substrate receptor 1
LADA	latent autoimmune diabetes of adults
LDL	low-density lipoproteins
Lp (a)	lipoprotein a
LPL	lipoproteinová lipáza
M-CSF	macrophage-colony stimulating factor
MODY	maturity onset diabetes of the young
NADH	nikotinamidadenindinukleotid
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NGF	nerve growth factor
NIDDM	non-inzulíndependentní diabetes mellitus
NPDR	neproliferativní diabetická retinopatie
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika

PDGF	platelet-derived growth factor
PDR	proliferativní diabetická retinopatie
PGT	porušená glukózová tolerance
RAGE	receptor for advanced glycation endproducts
ROS	Reactive oxygen species
TAG	triacylglyceroly
TGF- β	transforming growth factor- β
TNF- α	tumor necrosis factor
VCAM - 1	vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	very low-density lipoproteins
vWF	von Willebrandův faktor

9. Literatura

1. Ahmed A. M.: *History of diabetes mellitus*, Saudi medical journals, 2002, 23 (4), s. 373 – 378
2. Anděl M. et al., *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Galén, 2001, Praha, s. 3-73
3. *Discovery of insulin*: <<http://www.docstoc.com/docs/715982/Discovery-of-Insulin>> [březen 2010]
4. *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*: <http://whqlibdoc.who.int/emro/2006/9789290214045_eng.pdf> [březen 2010]
5. Česká diabetologická společnost. *Standardy léčby pacientů se syndromem diabetické nohy*: <<http://www.diabetes.cz/data/standardy/8-dianoha.pdf>> [březen 2010]
6. Racek J. et al., *Klinická biochemie*. Galén, Praha, 2006, s.163-183
7. Kvapil M., Perušičová J., *Postprandiální glykemie*. TRITON, Praha, 2006, s.65-125
8. Novota P, Černá M, Kolostova K, Čejková P, Žďárský E, Nováková, D, Kučera P, Novák J, Anděl M., *Diabetes mellitus in adults: association of HLA DRB1 and DQB1 diabetes risk alleles with GADab presence and C-peptide secretion*. Immunology Letters, 2004, 95(2): s. 229-232
9. Cho H, Mu J, Kim J K, Thorvaldsen J L., Chu Q, Crenshaw E B, Kaestner K L, Bartolomei M S, Shulman G I, Birnbaum M J, *Insulin Resistance and a Diabetes Mellitus-Like Syndrome in Mice Lacking the Protein Kinase Akt2 (PKBβ)*. Science, 2001, vol 292, s. 1728-1729

10. Dib S. A., Gomes M. B.: *Ethiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual β cell function*, Diabetology & Metabolic syndrome, 2009, 25 (1), s. 1 – 8
11. Leslie D., Valeri C.: *Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)*, Diabetes Voice, 2003, 48 (4), s. 14 – 17
12. Ellard S., Bulman M. P., Frayling T. M., Allen L. I. S., Dronsfield M. J., Tack C. J., Hattersley A. T.: *Allelic drop – out in exon 2 of hepatocyte nuclear factor - 1 α gene hinders the identification of mutations in three families with maturity – onset of the young*, Diabetes 1999, vol. 48, s. 921 – 923
13. Perkins J. M., Dunn J. P., Jagasia S. M.: *Perspectives in gestational diabetes mellitus: A review of screening, diagnosis, and treatment*, Clinical diabetes, 2007, 25 (2), s. 57 – 63
14. Reaven G. M.: *The metabolic syndrome: Requiescat in pace*, Clinical chemistry, 2005, 51 (6), s. 931 – 938
15. *History of the metabolic syndrome:*
<<http://www.metabolic-syndrome-institute.org/informations/history/index.php>>
[březen 2010]
16. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome:*
<http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf> [březen 2010]
17. Ledvina M. et al., *Biochemie pro studující medicíny I*. Karolinum, Praha, 2006, s. 109-232
18. Škrha J. et al., *Diabetologie*, Galén, Praha, 2009, s. 40-251
19. *Glucagon.com:* <<http://www.glucagon.com/glucagon.html>> [březen 2010]

20. Luthra M., Balasubramanian D.: *Nonenzymatic glycation alters protein structure and stability; a study of two eye lens crystallins*, The Journal of biological chemistry, 1993, vol. 268 (24), s. 18119-18127
21. Hamidi A., Fakhrzadeh H., Moayyeri A., Heshmat R., Ebrahimpour P., Larijani B.: *Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children*, Indian journal of pediatrics, 2006, vol. 73 (6), s. 593 – 596
22. Louis G. W., Myers M.: *The role of leptin in the regulation of neuroendocrine function and CNS development*, Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2007, 8 (6), s. 85-94
23. Stachon M., Fürstenberg E., Gromadzka-Ostrowska J.: *Effect of high-fat diets on body composition, hypothalamus NPY, and plasma leptin and corticosterone levels in rats*, Endocrine, (2006), vol. 30 (1), s. 69-74
24. Wautier J L, Zoukourian C, Chappey O, Wautier M P, Guillausseau P J, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt A M, *Receptor-mediated Endothelial Cell Dysfunction in Diabetic Vasculopathy*. The American Society for Clinical Investigation, 1996; 1 (95): s. 238-243
25. Noto D, Barbagallo C M, Cefal`u A B, Falletta A, Sapienza M, Cavera G, Amato S, Pagano M, Maggiore M, Carroccio A, Notarbartolo M, Aversa M R, *The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: Results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population*. Atherosclerosis, 2008, 197: s. 147–153
26. Chiasson J. L., Aris-Jilwan N., Bélanger R., Bertrand S., Beaugard H., Ékoé J. M., Fournier H., Havrankova J.: *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state*, Canadian medical association journal, 2003, vol. 168 (7), s. 859 – 866
27. Fowler M. J., *Hypoglycemia*, Clinical diabetes, 2008, vol. 26 (4), s. 170 – 173

28. Cryer P. E.: *Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death*, The journal of clinical investigation, 2007, vol. 117 (4), s. 868 – 870
29. Lorenzi M., *The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient*, Experimental diabetes research, 2007, vol. 2007 (4), s. 1 – 10
30. Levine G. A., Bissell M. J., Bissell D. M.: *Conversion of glucose to sorbitol and fructose by liver-derived cells in culture*, The journal of biological chemistry, 1978, vol. 253 (17), s. 5985 – 5989
31. Aiello L. P., Gardner T. W., King G. L., Blankeship G., Cavallerano J. D., Ferris F. L., Klien R.: *Diabetic retinopathy*, Diabetes care, 2002, vol. 25 (1), s. 90 – 94
32. Antonetti D. A., Barber A. J., Bronson S. K., Freeman W. M., Gardner T. W., Jefferson L. S., Kester M., Kimball S. R., Krady J. K., LaNoue K. F., Norbury Ch. C., Quinn P. G., Sandirasegarane L., Simpson I. A.: *Diabetic Retinopathy; Seeing beyond glucose-induced microvasculas disease*, American diabetes association, 2006, vol. 55 (9), s. 2401 – 2411
33. Rema M., Pradeepa R.: *Diabetic retinopathy: An Indian perspective*, Indian journal of medical research, 2007, vol. 125 (3), s. 297 – 310
34. Rybka J. et al., *Diabetologie pro sestry:*
<http://books.google.com/books?id=PDbgS6BmsPUC&pg=PA142&dq=neuropatie&hl=cs&cd=1#v=onepage&q=neuropatie&f=false> [březen 2010]
35. BOULTON, AJ., VINIK, AI., AREZZO, JC., et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2005, 28, s. 956-962.
36. Boulton A. J. M., Malik R. A., Arezzo J. C., Sosenko J. M.: *Diabetic somatic neuropathies*. Diabetes care, 2004, vol. 27, 6, s. 1458 – 1486

37. Candidate gene – *Aldehyde reductase*:
<<http://cmbi.bjmu.edu.cn/genome/candidates/pages/ALDR1.html>> [březen 2010]
38. Jeong I. K., Park K. S., Moon M. K., Kim J. H., Shin C. S., Kim S. Y., Lee H. K.:
The Association of Aldose Reductase Gene Polymorphisms with Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes., *J Korean Diabetes Assoc.* 2007; 31(3), s. 274-283.
39. Clements R. S., Reynertson R.: Myoinositol metabolism in diabetes mellitus. Effect of insulin treatment. *Diabetes*, 1977, vol. 26 (3), s. 215 – 221
40. Bartoušek J.: *Léčba diabetické polyneuropatie*:
<<http://www.solen.cz/pdfs/int/2003/04/11.pdf>> [březen 2010]
41. National diabetes information clearinghouse; *Diabetic neuropathies*:
<<http://diabetes.niddk.nih.gov/DM/pubs/neuropathies/>> [březen 2010]
42. Laing P.: *The development and complication of diabetic foot ulcers*. *The American Journal of surgery*, 1998, 176 (2a), s. 11-18
43. Česká diabetologická společnost; *Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie*: <<http://www.diab.cz/modules/Standardy/diabneur.pdf>> [březen 2010]
44. Fejfarová V., Jirkovská A.: *Makrovaskulární komplikace diabetu*:
<<http://www.solen.cz/pdfs/int/2009/09/06.pdf>> [březen 2010]
45. McAteer M. A., Akhtar A. M., Muhlen C., Choudhury R. P.: *An approach to molecular imaging of atherosclerosis, thrombosis and vascular inflammation using microparticles of iron oxide*, *Atherosclerosis*, 2009, vol. 209 (1), s. 18 – 27
46. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P.: *Diabetes and atherosclerosis; epidemiology, pathophysiology and management*, *Journal of the American Medical Association*, 2002, vol. 287 (19), s. 2570 – 2582

47. Rybka J.: *Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění*, Grada, 2007, str. 163
48. Česká společnost pro léčbu rány: Fejfarová V.: *Patofyziologie rozvoje syndromu diabetické nohy a možnosti jeho terapeutického ovlivnění*:
<<http://cslr.cz/kongresy/fejfarova.php>> [březen 2010]
49. Fung H. B., Chang J. Y., Kuczynski S.: *A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections*, *Drugs*, 2003, 63, 14, s. 1459-1480
50. Čechurová D., Rušavý Z. et al.: *Diagnostika a léčba syndromu diabetické nohy pro praxi*: <<http://metabol.lfp.cuni.cz/old/noha/text.asp?t=klasif>> [březen 2010]
51. Contipro C, a.s.; *Hyiodine*:
<<http://www.hyiodine.cz/index.php?sel=content&menuID=10>> [březen 2010]
52. Obr. 3:
<http://www.abledata.com/product_images/images/01A0428.jpg> [březen 2010]
53. Obr. 4, 5:
<www.rany.cz/obr/dia-noha/04.jpg> [březen 2010]
54. Wiegand C., Schönfelder U., Abel M., Ruth P., Kaatz M., Hippler U. Ch.: *Protease and pro-inflammatory cytokine concentrations are elevated in chronic compared to acute wounds and can be modulated by collagen type I in vitro*, *Archives of dermatological research*, 2009, vol. 101 (25), s. 1 – 10
55. Lobmann R., Schultz G., Lehnert H.: *Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanism and therapeutic implications*. *Diabetes care.*, 2005, vol.28 (2), s. 461 – 471
56. Grofová Z.: *Biologie rány*:
<http://www.geriatrickarevue.cz/pdf/gr_06_03_05.pdf> [březen 2010]

57. Lasne D., Jude B., Susen S., *From normal to pathological hemostasis*. Canadian journal of anesthesia, 2006, vol. 53 (6), s. 2 – 11
58. Pecka M.: *Laboratorní hematologie v přehledu; fyziologie a patofyziologie hemostázy*, Finidr, 2004, s. 26 – 96
59. Goodfriend et al., *Hypertension primer. The essentials of high blood pressure*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, s.48
60. Pecka M.: *Laboratorní hematologie v přehledu; Fyziologie a patofyziologie krevní buňky*, FINIDR, 2006, s. 103 – 134
61. MacKay D., Miller A. L.: *Nutritional support for wound healing*, Alternative medicine, 2003, vol. 8 (4), s. 359 – 372
62. Elastoplast: *Wound healing*:
<<http://www.en.elastoplast.ca/med-info/wound-care-and-advanced-healing/wound-healing.html>> [březen 2010]
63. Wikipedia: *Wound healing*:
<http://en.wikipedia.org/wiki/Wound_healing> [březen 2010]
64. Blakytyn R., Jude E. B.: *Altered molecular mechanism of diabetic foot syndrome*, The international journal of lower extremity wounds, 2009, vol. 8 (2), s. 95 – 104
65. Eldor R., Raz I., Yehuda A. B., Boulton A. J. M.: *New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies*, Diabetic medicine, 2004, vol. 21 (1), s. 1161-1173
66. Meyer J. A., Spence D. M.: *A perspective on the role of metals in diabetes: past findings and possible future directions*, Metallomics, 2009, vol. 2009 (1), s. 32 - 41

67. Percival M.: *Nutritional support for connective tissue repair and wound healing*.
Clinical nutrition insights, 1997, 98 (6), s. 1-4
68. Obr. 6:
<<http://www.aafp.org/afp/2008/0701/afp20080701p71-f3.jpg>> [březen 2010]
69. Obr. 7:
<<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/series/themed/diabetic-foot-brazil-1.jpg>> [březen 2010]
70. Obr. 8:
<<http://img.photobucket.com/albums/v59/Kmyprimeval/DiabeticFootUlcer350w.jpg>>
[březen 2010]
71. Česká společnost HPB chirurgie: *Přínosy a problémy podiatrické ambulance Diabetologického centra 3. LF UK a FNKV*:
<<http://www.hpb.cz/index.php?pId=04-sup-04>> [květen 2010]
72. Postgraduální medicína: *Cévní komplikace u osob s diabetes mellitus*:
<<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/cevni-komplikaceu-osob-s-diabetes-mellitus-448921>> [květen 2010]