

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

**Diabetes mellitus I – Vybrané aspekty aterogeneze
u pacientů s diabetes mellitus**

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Garant diplomové práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Hradec Králové, 2011

Krystyna Kwiczalová

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

Datum: 29. 4. 2011

podpis

Poděkování

Děkuji paní PhDr. Zděnce Kudláčkové, Ph.D. a paní MUDr. Janě Lesné za podporu, vstřícnost, odbornou pomoc a veškerý čas strávený konzultacemi a úpravami diplomové práce. Děkuji paní doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. za umožnění přístupu k datům a vytvoření prostoru pro realizaci této práce. Ráda bych také poděkovala panu doc. RNDr. Petru Klemmerovi, CSc. z Katedry biofyziky a fyzikální chemie Farmaceutické fakulty UK za cenné rady a pomoc při statistickém zpracování dat.

OBSAH

1. ÚVOD	9
2. CÍL PRÁCE (ZADÁNÍ)	10
3. TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1 DIABETES MELLITUS (DM)	11
3.1.1 <i>Anatomicko-patofyziologické poznámky</i>	11
3.1.2 <i>Klasifikace typů diabetes mellitus</i>	15
3.1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu	16
3.1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu	18
3.1.2.3 Specifické typy DM	19
3.1.2.4 Hraniční poruchy glukózové homeostázy	20
3.1.3 <i>Klinický obraz diabetes mellitus</i>	21
3.1.3.1 Klinická manifestace DM 1. typu	22
3.1.3.2 Klinická manifestace DM 2. typu	23
3.1.4 <i>Akutní a pozdní komplikace diabetes mellitus</i>	23
3.1.4.1 Akutní komplikace	23
3.1.4.2 Pozdní komplikace	27
3.1.5 <i>Léčba diabetu</i>	37
3.1.5.1 Léčba inzulinem	38
3.1.5.2 Léčba perorálními antidiabetiky (PAD)	41
3.1.5.3 Kombinovaná léčba	46
3.1.5.4 Transplantace pankreatu	47
3.1.6 <i>Léčba komplikací</i>	48
3.1.6.1 Léčba akutních komplikací	48
3.1.6.2 Léčba pozdních komplikací	49
3.1.7 <i>Sledování kompenzace diabetu</i>	52
3.2 ATEROSKLERÓZA	54
3.2.1 <i>Fyziologická funkce endotelu</i>	54
3.2.2 <i>Patologická anatomie aterosklerózy</i>	55
3.2.3 <i>Rizikové faktory aterosklerózy</i>	59
3.2.3.1 Rizikové faktory aterosklerózy potencované diabetem	61
3.2.3.2 Rizikové faktory diabetu i aterosklerózy	62
3.2.4 <i>Prevence vzniku a progresu endotelové dysfunkce</i>	63
3.2.5 <i>Léčba aterosklerózy</i>	64
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	66
4.1 METODIKA	66
4.1.1 <i>Použitý materiál</i>	66
4.1.2 <i>Charakteristika skupin pacientů</i>	66
4.1.3 <i>Pracovní postup</i>	66
4.1.4 <i>Vyjádření výsledků</i>	67
4.1.5 <i>Statistické zpracování dat</i>	67
4.2 CHARAKTERISTIKA SOUBORU PACIENTŮ	68
4.3 VÝSLEDKOVÁ ČÁST	71
4.3.1 <i>Porovnávání skupin pacientů</i>	71
4.3.2 <i>Porovnávání četnosti výskytu komplikací ve skupinách pacientů</i>	88
4.3.3 <i>Zjišťování závislostí</i>	91
4.4 DISKUZE	112
4.5 ZÁVĚR	117
5. SEZNAM ZKRATEK	119
6. LITERATURA	121
7. PŘÍLOHY	131
7.1 SEZNAM TABULEK	131
7.2 SEZNAM OBRÁZKŮ	131
7.3 SEZNAM GRAFŮ	131

ABSTRAKT

CÍL: Cílem této práce bylo porovnat účinnost inzulínové pumpy a intenzifikovaného inzulínového režimu na aterosklerotické markery – zejména lipidové spektrum u pacientů s diabetes mellitus.

ÚVOD: Diabetes mellitus je onemocnění, které se objevuje u stále většího počtu osob. Cílem léčby diabetes mellitus 1. typu je co nejlépe kompenzovat projevy této patologie, ve snaze oddálit či zmírnit komplikace tohoto onemocnění. U diabetiků jsou komplikace velmi často spojené s aterosklerózou. Tyto důsledky diabetu se stávají nejčastější příčinou úmrtí těchto pacientů.

Inzulínová pumpa a intenzifikovaný inzulínový režim jsou strategie, pomocí kterých se lékař snaží ovlivnit rozvoj komplikací diabetu. Volba mezi těmito dvěma postupy je stále diskutována.

METODY: V práci jsme porovnávali 50 pacientů léčených inzulínovou pumpou s 50-ti pacienty léčenými pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu. Porovnávali jsme lipidové spektrum, glykovaný hemoglobin, BMI, počet jednotek inzulínu na den, komplikace u obou skupin. Zabývali jsme se rovněž souvislostmi onemocnění s onemocněním štítné žlázy a kouřením. Porovnávali jsme možné rozdíly v závislosti na pohlaví.

HLAVNÍ POZNATKY: Při porovnávání lipidového spektra jsme nenalezli žádné statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami. Významný rozdíl není ani u hodnoty glykovaného hemoglobinu. V našich šetřeních můžeme však pozorovat, u pacientů léčených inzulínovou pumpou, tendenci k lepším výsledkům (nižším hodnotám cholesterolu a LDL, vyšším hodnotám HDL, nižším hodnotám glykovaného hemoglobinu). Opačnou tendenci lze sledovat při srovnání BMI, kde pacienti léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem mají průměrné hodnoty BMI nižší než pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy. Počet jednotek inzulínu na den u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy je významně nižší než u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem (o 11,41 %).

ZÁVĚR: Vzhledem k pozorovanému trendu můžeme podpořit známou skutečnost, že inzulínová pumpa přináší mnoho výhod pro pacienta s DM, nelze jí ovšem doporučit kterémukoli pacientovi s tímto onemocněním. Je důležité mít

na zřeteli individuální potřeby pacienta a průběh onemocnění. Pro ověření našich závěrů je však nutno provést další šetření, která by potvrdila statistickou významnost našich pozorovaných tendencí, na rozsáhlejším souboru pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes mellitus, ateroskleróza

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this dissertation was to compare the efficiency of an insulin pump and an intensified insulin regime on atherosclerosis markers – especially the lipid spectrum in patients with diabetes mellitus.

INTRODUCTION: Diabetes mellitus is an illness developing in an increasing number of persons. The aim of diabetes mellitus type 1 treatment is to compensate the symptoms of this pathology in an effort to postpone or reduce the complications of the illness. In diabetes patients, complications connected with atherosclerosis are very common. These consequences of diabetes become the most common cause of death of patients.

The insulin pump and the intensified insulin regime are strategies with the help of which doctors attempt to influence the development of complications associated with diabetes. The choice between these two procedures is still under heated discussion.

METHODS: At work we compared 50 patients treated with the insulin pump and 50 who had an intensified insulin regime. We compared the lipid spectrum, glycosylated hemoglobin, BMI, number of insulin units per day, and complications in both groups. We also studied the connection between this illness and diseases of the thyroid gland, or smoking. We compared the possible differences based on gender.

MAIN FINDINGS: We did not find any statistically significant differences between the individual groups during lipid spectrum comparison. Nor does there exist a significant difference between the glycosylated hemoglobin content. It is possible, nonetheless, to observe a better results tendency (lower cholesterol and LDL values and higher HDL values, lower amounts of glycosylated hemoglobin) in patients treated with the insulin pump in our investigation. A reverse tendency is visible if BMI is compared, where patients with the intensified insulin regime had lower average BMI values than those treated with the insulin pump. The number of insulin units per day is significantly lower in patients treated with the insulin pump than in those with an intensified insulin regime (by 11,41%).

CONCLUSION: With regard to the observed trend we can support the known fact that the insulin pump provides many advantages for a patient with DM. It cannot, however, be recommended to every patient suffering from this illness. It is important to keep in mind the individual needs of a patient and the progression of his/her illness. However, in order to verify our findings, it is necessary to conduct further investigation which would confirm the statistical significance of our observed tendencies on a wider range of patients.

KEY WORDS: diabetes mellitus, atherosclerosis

1. ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je v posledních letech narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak i rozvojových státech světa.

Hlavním problémem diabetiků jsou komplikace. Častou pozdní komplikací je rozvoj aterosklerózy a s ním spojené onemocnění orgánových soustav jako je zejména kardiovaskulární systém. Rostoucí výskyt zejména pozdních komplikací DM podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace.

Rozhodující pro rozvoj pozdních komplikací je správné vedení terapie pacienta a jeho spolupráce. Diabetes mellitus 1. typu se nejčastěji léčí pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu nebo inzulínové pumpy.

Cílem léčby je co nejlépe kompenzovat onemocnění se snahou oddálit či zamezit vzniku komplikací diabetu.

Tyto komplikace výrazně zvyšují nároky na poskytovanou léčbu a její nákladnost, kdežto správnou léčbou diabetu od jeho zjištění lze naopak rizika komplikací zřetelně snížit. V posledních letech je snahou lékařů navrhnout pacientovi takový léčebný postup, který by přesně odpovídal individuálním specifikacím daného pacienta.

V současné době je v České republice registrováno cca 7 – 8 % diabetiků z celkové populace. Podle posledních údajů z roku 2007 se jednalo o více než 750 000 pacientů, kdežto další část pacientů s diabetem zůstává stále ještě nediodagnostikována (více než 2 % obyvatel). Výskyt diabetu s věkem narůstá, takže v populaci nad 65 let lze očekávat více než 20 % diabetiků. Počet diabetiků se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil a současný roční přírůstek registrovaných diabetiků je asi kolem 25 000 – 30 000 (Karen, Škrha, Býma, Kvapil, Heber, 2009).

Česká republika patří k zemím se středně vysokým výskytem diabetu 1. typu (Svačina, 2010). Diabetiků 1. typu je v ČR cca 7 % ze všech diabetiků.

2. CÍL PRÁCE (ZADÁNÍ)

Cílem práce bylo zhodnocení léčby diabetes mellitus 1. typu a porovnání rozdílů mezi léčbou inzulínovou pumpou a intenzifikovaným inzulínovým režimem ve vztahu k patogenezi aterosklerózy. Hlavně se jedná o porovnávání lipidového spektra, které souvisí s aterosklerózou, u skupiny pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy a u skupiny pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem. U těchto skupin jsme také porovnávali četnost výskytu komplikací a rizikové faktory, s nimiž jsou komplikace spojené.

V druhém kroku bylo cílem zjistit případné statisticky významné souvislosti a vztahy mezi naměřenými hodnotami, rizikovými faktory ateroskleroze a manifestními angiopatickými komplikacemi u pacientů s DM 1. typu, sestavení grafů závislosti a porovnání skupiny pacientů s pumpou a skupiny pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem a zjištění případných rozdílů hodnot mezi muži a ženami.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 DIABETES MELLITUS (DM)

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění charakterizovaná chronickou hyperglykemií, která vzniká v důsledku poruchy sekrece inzulínu, poruchy účinku inzulínu anebo jejich kombinací (Hulín, 2009).

Diabetes mellitus (cukrovka neboli dříve i úplavice cukrová) je doživotní, avšak léčitelná choroba. Je to chronické, etiopatogeneticky heterogenní onemocnění, jehož společným rysem je hyperglykémie, a které má různé klinické formy.

Každá z nich má rozdílnou etiologii, částečně různé klinické projevy a průběh. Společná je komplexní porucha metabolismu s hyperglykemií (Svačina, 2010).

Nejvýraznější je porucha metabolismu glukózy, která je spojena s charakteristickými dlouhodobými vaskulárními a neurologickými komplikacemi. Ty jsou dnes hlavní příčinou morbidity a mortality diabetiků (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Na narůstajícím výskytu onemocnění se podílí spousta faktorů. Typickým znakem konce 20. století je narůstající incidence a prevalence obezity, na ní se zejména podílí snižující se fyzická aktivita, sedavý způsob života následkem rostoucího motorismu, práce s počítači, ale i nepřiměřeně velký přísun jídla. Denní přísun energie převyšuje její výdej z organismu. Pozitivní energetická bilance je příčinou narůstající obezity i v dětském věku, která úzce souvisí s inzulínovou rezistencí (Škrha, 2009).

3.1.1 Anatomicko-patofyziologické poznámky

Zdravý organismus úzkostlivě udržuje stálou plazmatickou koncentraci glukózy. Komplexní homeostatický systém dovolí jen nepatrné kolísání glykémie v úzkém pásmu hodnot. U zdravých dospělých lidí jsou hodnoty glukózy v arteriální krvi udržovány průměrně na 5 mmol/l, maximální koncentrace po jídle obvykle nepřevyšuje 9 mmol/l a koncentrace během

fyzické námahy nebo mírného lačnění obvykle neklesnou pod 3 mmol/l (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Protože příjem glukózy potravou není kontinuální a její potřeba k udržení energetického metabolismu je trvalá, je přísun glukózy v podmínkách na lačno zajištěn její tvorbou v organismu. Tkáněmi, které jsou schopné produkovat glukózu, jsou játra a kůra nadledvin.

Zdrojem glukózy v játrech je glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkatých prekurzorů, vznikajících odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalového proteinu (aminokyseliny – alanin, glutamin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol). Protože v ledvinách jsou zanedbatelné zásoby glykogenu, je zdrojem produkce glukózy pouze glukoneogeneze. Pro glukoneogenezi jsou v kůře ledviny využívány obdobné substráty jako v játrech, pouze místo alaninu je ve větší míře využíván glutamin (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Glukóza je přenášena k orgánům způsobem na inzulínu závislým (inzulíndependentním), který se uplatňuje hlavně po jídle v **inzulínsenzitivních tkáních** (svaly, tuk, játra, střevo) nebo nezávislým (non-inzulíndependentní), který se uplatňuje nalačno v **non-inzulíndependentních tkáních** (mozek, krevní elementy, dřevěná ledvina, varlata).

Klíčový hormon pro metabolismus glukózy je **inzulín**, který je tvořen v B-buňkách v Langerhansových ostrůvcích pankreatu (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003). B-buňka pankreatu je jediným zdrojem inzulínu u člověka. V ní probíhá jeho syntéza, uskladnění a hotový hormon je z ní uvolňován do krevního oběhu (Škrha, 2009).

Lidský inzulín je polypeptidový hormon, složený z 51 aminokyselin, organizovaný ve dvou polypeptidových řetězcích – **A** (obsahuje 21 aminokyselin) a **B** (obsahuje 30 aminokyselin), spojeny dvěma disulfidickými můstky (Piřhová, Štechová, 2009; Škrha, 2009).

Gen pro inzulín je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozomu a jeho exprese (tj. transkripce, translace a posttranslačními modifikacemi) vzniká v B-buňkách Langerhansových ostrůvků inzulín (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Nejdříve vzniká **pre-proinzulín**, který je proteázami v endoplazmatickém retikulu přeměňován na **proinzulín**. Proinzulín se skládá z řetězce A a B, které jsou spojeny C (connecting) peptidem. V sekrečních granulích B-buněk je

proinzulín štěpen v ekvimolárním poměru proteázami na **C-peptid** a **inzulín**. Asi 5 % proinzulínu není štěpeno a lze jej zjistit v portální krvi. C-peptid není biologicky aktivní, prochází játry v nezměněném množství, takže jeho koncentrace v periferní krvi vypovídá o skutečné sekreci inzulínu. 50 – 60 % inzulínu je totiž vychytáváno již při první pasáži v játrech, takže jeho koncentrace v periferní krvi je 2,5 – 3krát nižší. Asi 40 % inzulínu je vychytáváno ledvinami. V B-buňkách pankreatu je celková zásoba 200 jednotek inzulínu. U neobězných osob je denně trvale pulsativně v 5 – 15minutových intervalech uvolňováno do portálního řečiště 0,25 – 1,5 jednotek inzulínu na hodinu, celkem 20 jednotek za den. Není vytvářena žádná zásoba inzulínu, vždy je vyloučeno přesné množství, které je potřeba v dané situaci. Polovinu denní produkce inzulínu tvoří tzv. **bazální sekrece** (průměrně 1 jednotka/h), která zajišťuje metabolické požadavky v době, kdy nemocný nejí, včetně noci.

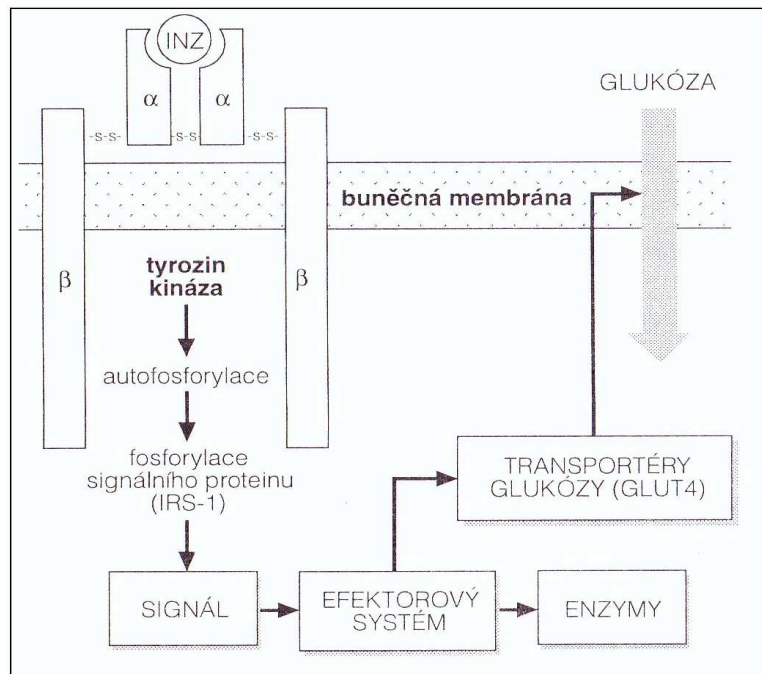
Za fyziologických podmínek probíhá sekrece inzulínu z B-buněk ve 2 fázích, **časné** a **pozdní**. V časné fázi dochází k uvolnění inzulínu ze sekrečních granulí v několika minutách po sekrečním podnětu. Potom se vylučování inzulínu zmenší a zpomalí (pozdní fáze). Po přijetí potravy se zvýší koncentrace inzulínu v periferní krvi pěti- až desetinásobně. Vrchol koncentrace v plazmě dosahuje asi za 30 minut, pak pozvolna klesá a za 2 – 3 hodiny se vrací k bazální hodnotě (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Sekrece inzulínu je řízena především koncentrací glukózy v krvi, ale uplatňují se i další živiny, hormony a vlivy nervové. Uvedené faktory zasahují na různých úrovních přenosu signálu v B-buňce. Nutrienty jsou někdy označovány za **primární stimulatory**, protože vedou k sekreci inzulínu nezávisle na ostatních faktorech. Nepochybná je stimulační role glukózy, ketolátek, některých aminokyselin a mastných kyselin. Mastné kyseliny mají významné postavení v regulaci sekrece inzulínu a mohou hrát roli i při prohlubování sekreční poruchy u diabetu. Hormonální a nervové faktory bývají označovány jako **modulatory** nebo **sekundární stimulatory**, neboť jsou účinné pouze pokud jsou přítomny látky primární stimulace (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Podmínkou k realizaci biologického účinku inzulínu je přítomnost specifického inzulínového receptoru na povrchu buněčné membrány a přenos

informace na intracelulární výkonné systémy, které jsou představovány transportéry glukózy a enzymy jednotlivých metabolických drah. Viz obr. č. 1.

Obrázek č. 1 Inzulínový receptor a indukce účinku inzulínu (Bartoš, Pelikánová, 1996)



Vazba inzulínu na receptor aktivuje tyrozinovou kinázu. Ta pak zahajuje sérii fosforylačně-defosforylačních reakcí vedoucích k tvorbě signálu, který aktivuje transportéry glukózy a intracelulární enzymy.

Inzulínový receptor je tetramerní glykoprotein složený ze dvou α a dvou β podjednotek, které jsou spojeny třemi disulfidickými můstky. α podjednotka obsahuje vazebné místo pro inzulín. Součástí β podjednotky je specifická tyrozinkináza. Počet receptorů na povrchu buněk se liší v jednotlivých tkáních a není konstantní, závisí na syntéze, degradaci, internalizaci a recyklaci receptorů. Syntéza je kódovaná geneticky. Gen je lokalizován na krátkém raménku 19. chromozomu.

Snížení počtu receptorů na povrchu buněk vlivem hyperinzulinismu se označuje jako **down regulace**.

Spare receptors jsou tzv. rezervní receptory. Syntéza receptorů je nadměrná a k dosažení maximálního účinku jich stačí asi jen desetina.

Vazba inzulínu na receptor aktivuje tyrozinkinázu, která zahajuje sérii fosforylačně-defosforylačních reakcí vedoucích k tvorbě signálu, který aktivuje transportéry glukózy a intracelulární enzymy (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Účinky inzulínu směřují k tvorbě energetických rezerv: Inzulín podporuje příjem aminokyselin a glukózy především do svalových a tukových buněk. V jaterních, svalových a tukových buňkách stimuluje inzulín proteosyntézu a inhibuje proteolýzu. V játrech a ve svalech podporuje tvorbu glykogenu, inhibuje jeho rozklad, stimuluje glykolýzu a tlumí glukoneogenezi z aminokyselin. V játrech podporuje inzulín tvorbu triacylglycerolů a lipoproteinů a také výdej VLDL. Zároveň stimuluje lipoproteinovou lipázu a urychluje tak štěpení triacylglycerolů v lipoproteinech krve (především chylomikronech). Volné mastné kyseliny a glycerol pak vstupují do tukových buněk a ukládají se zde zase jako triacylglyceroly. Inzulín stimuluje lipogenezi a inhibuje lipolýzu v tukových buňkách. Podporuje také buněčné dělení a růst, tubulární resorpci Na^+ v ledvinách a sílu srdečního stahu. Část účinku inzulínu je zprostředkována edémem buněk (hlavně antiproteolýza) a nitrobuněčnou alkalózou (stimulace glykolýzy, zvyšování srdeční síly). Inzulín dosahuje těchto účinků aktivací „výměníku“ Na^+/H^+ (edém buněk a alkalizace), kotransportu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (edém buněk) a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPázy}$. Důsledkem je vstup K^+ do buňky. Protože glukóza je v buňce vázaná na fosfát, snižuje inzulín také hladinu plazmatického fosfátu. Kromě toho stimuluje příjem Mg^{2+} do buněk. Parakrinním způsobem inhibuje inzulín uvolňování glukagonu, a snižuje tak jeho stimulační účinek na glykogenolýzu, glukoneogenezi, lipolýzu a ketogenezi (Silbernagl, Lang, 2001).

Citlivost tkání na inzulín je rozdílná, nejcitlivější je tuková tkáň, méně citlivá je svalová tkáň (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

3.1.2 Klasifikace typů diabetes mellitus

Současná klasifikace DM se nazývá etiologickou klasifikací, protože rozlišuje a pojmenovává jednotlivé typy diabetu na základě současných etiologických znalostí o jeho vývoji a manifestaci. Vedle jednoznačně určené kategorie DM se rozeznávají ještě další poruchy glukózové homeostázy, kam patří hraniční glykémie nalačno a porušená glukózová tolerance (Škrha, 2009).

Tabulka č. 1 Klasifikace poruch homeostázy glukózy (Škrha, 2009)

A. Diabetes mellitus diabetes mellitus 1. typu A – autoimunitní B – idiopatický
diabetes mellitus 2. typu A – převážně inzulínrezistentní B – převážně inzulíndeficitní
ostatní specifické typy
gestační diabetes mellitus
B. Další poruchy homeostázy glukózy hraniční glykémie nalačno porušená glukózová tolerance

3.1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu je onemocnění, jehož příčinou je nedostatečná až chybějící endogenní produkce inzulínu v B-buňkách pankreatických ostrůvků. Pacient je díky tomu zcela závislý na přívodu exogenního inzulínu. Etiologickými faktory, vedoucími společně k manifestaci DM 1. typu, jsou jednak genetické faktory, jednak vnější prostředí (Škrha, 2009). Asi polovina případů se manifestuje v dětském věku, druhá polovina v dospělosti (Pitřhová, Štechová, 2009). DM 1. typu je autonomní onemocnění zprostředkované T-lymfocyty. Geneticky daná náchylnost k onemocnění je významně ovlivněná geny třídy HLA (human leukocyte antigens), které jsou zodpovědné za imunitu. I když je genetická predispozice považována za zásadní podmínku vzniku DM 1. typu, sama onemocnění nevyvolává. Pro rozvoj onemocnění je nutná další podmínka – tou je setkání s noxou, která spustí autonomní proces, na jehož konci je autonomně zničená masa B-buněk.

Genetická složka přispívá k onemocnění přibližně jednou třetinou. Další dvě třetiny způsobují vnější rizikové faktory. Na prvním místě mezi spouštěcími mechanismy autonomního procesu jsou virová onemocnění. Vyloučeny nejsou ani některé dietní vlivy, možná i stresové situace. Diabetogenní vliv mají i některé léky a toxické látky, které mohou přispívat ke snížení funkce B-buněk.

Nejznámější z virových infekcí předcházejících rozvoj DM 1. typu jsou: viry příušnic, zarděnek, coxsackie B, cytomegaloviry, viry Epstein-Barr. Z chemických látek způsobujících inzulin-deficitní diabetes je známý streptozocin a alloxan, které se využívají pro experimentálně navozený DM u zvířat. DM 1. typu má několik vývojových fází – nejprve jde o subklinické fáze, ve kterých je glukózový metabolismus ještě v mezích normy. Ve fázi genetického rizika (lze prokázat rizikové geny) nejsou B-buňky poškozeny. Následuje fáze celulární autoimunity, kdy probíhá inzulitida (infiltrace monocytů, lymfocytů a zánětlivých buněk do pankreatických ostrůvků) a glykémie nalačno i po zátěži jsou stále v normě. Teprve po zničení 70 – 85 % B-buněk dochází k abnormalitám v glukózové homeostáze. Nejprve je postižená časná fáze inzulinové sekrece s izolovanou postprandiální hyperglykemií (Škrha, 2009).

DM 1. typu má dva subtypy:

- **imunitně podmíněný diabetes** – je nejčastější, ke zničení B-buněk dochází na podkladě buněčného autoimunitního procesu u geneticky predisponovaných osob. Pro autoimunitní původ choroby svědčí přítomnost cirkulujících autoprotilátek;
- **idiopatický DM 1. typu** – nejsou prokazatelné známky autoimunity (Bartoš, Pelikánová, 2000).

DM 1. typu se může manifestovat v jakémkoliv věku. Jeho manifestace může být **akutní** nebo **pomalá**, latentní. Akutně se DM 1. typu manifestuje převážně u dětí a dospívajících jedinců, často u mladých dospělých (do 35 let) a méně často u dospělých osob. Od pomalé, latentně se manifestující nemoci se odvíjí pojmenování LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých, latent autoimmune diabetes of adults), protože jde většinou o nemocné ve středním věku. Diabetes při manifestaci a v prvních létech svého trvání má známky spíše svědčící pro DM 2. typu, a proto se za něj také často považuje. Teprve po několika letech se objeví jednoznačný deficit a nutnost inzulinové léčby (Perušičová, 2007; Škrha, 2009).

3.1.2.2 *Diabetes mellitus 2. typu*

U DM 2. typu je nedostatek inzulínu relativní. Schopnost B-buněk uvolňovat inzulín a účinnost inzulínu v cílových tkáních (játra, svaly a tuková tkáň) je zhoršená. Tyto dvě základní odchylky se mohou v patogenezi uplatňovat v různé míře. Často se kombinují, a to je příčinou výrazné heterogenity DM 2. typu (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Nemocní nejsou životně závislí na podávání exogenního inzulínu, ačkoli občas vyžadují inzulín k udržení uspokojivé kompenzace cukrovky. Nemají sklon ke ketoacidóze. Onemocnění se manifestuje nejčastěji v dospělosti, obvykle po dosažení 40 let věku. Začátek bývá pozvolný, bez přítomnosti klasických příznaků cukrovky a záchyt je proto často náhodný. Pro DM 2. typu je typický familiární výskyt. V 60 – 90 % je spojen s nadváhou. Kritériem pro diagnózu je hyperglykémie bez životní závislosti na přívodu exogenního inzulínu (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Aby došlo k hyperglykémii, je nutná současná přítomnost **inzulínové rezistence** (IR) a **inzulínového deficitu** (ID). IR znamená sníženou citlivost periferních tkání na působení endogenního inzulínu. ID je v počátku relativní, to znamená, že koncentrace inzulínu jsou normální nebo zvýšené, ale ani tato zvýšená koncentrace nedokáže překonat (kompenzovat) přítomnou rezistenci a dochází k abnormální glukózové homeostáze. V průběhu let se postupně snižuje vlastní produkce inzulínu a dochází k absolutnímu inzulínovému deficitu. Na prohlubování inzulínové rezistence a poškozování funkce B-buněk pankreatických ostrůvků se podílí i sama chronicky přítomná hyperglykémie (glukotoxicity), v řadě situací provázená i poruchou sekrece inzulínu při zvýšených koncentracích volných mastných kyselin (lipotoxicity).

Pokud je dominantním etiologickým činitelem IR, klasifikuje se DM 2. typu jako **subtyp 1A**, při převažujícím ID jako **subtyp 1B**. Většina diabetiků 2. typu je obézní a jejich diabetes je jedním z projevů **syndromu inzulínové rezistence** (metabolický syndrom) (Škrha, 2009). K syndromu inzulínové rezistence, který zvyšuje riziko aterosklerózy, řadíme DM 2. typu, esenciální hypertenzi, dyslipoproteinémií (hypertriacylglycerolémie, snížení HDL cholesterolu, vzestup postprandiální lipémie a vyšší hladiny malých denzních

LDL), hyperurikémií a centrální obezitu (Bartoš, Pelikánová, 2000; S. P. Marso, D.M. Stern, 2004).

3.1.2.3 Specifické typy DM

Mezi nejčastější specifické typy patří diabetes při chorobách zevní části slinivky břišní a při endokrinopatiích (akromegalie, Cushingův syndrom, glukagonom a další). Samostatnou skupinu tvoří diabetes **MODY** (DM charakteru diabetu dospělých vzniklý v mládí, maturity-onset diabetes of the young), který je následkem geneticky podmíněného defektu B-buněk pankreatických ostrůvků. Jde o autosomálně dědičné onemocnění diabetem podobné DM 2. typu (Škrha, 2009). Manifestuje se ve věku do 25 let a je více než 5 let kontrolovatelná bez podávání inzulínu. Pacienti nemají protilátky proti B-buňkám (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Diabetes mellitus 3. typu

Souvislost glukózového metabolismu a Alzheimerovy nemoci se předpokládala již dříve, ale do mechanismu, jakým inzulín vstupuje do hry při tvorbě amyloidních plaků při neurodegenerativních pochodech, vnesla světlo až nedávná série prací.

Alzheimerova nemoc je komplexní neurodegenerativní onemocnění, které je charakterizováno ukládáním beta-amyloidních peptidů a neurofibrilárními uzlíky (tangles) v postiženém mozku. Je také spojeno se zánětlivými složkami zprostředkovanými mikroglíí, lipidové homeostázy a regionálními deficity glukózového metabolismu v mozku.

Experimentálně bylo prokázáno, že inzulín přestupuje hematoencefalickou bariéru do cerebrospinální tekutiny za pomoci receptorového mechanismu a plní řadu úkolů v centrální nervové soustavě, ve které jsou bohatě zastoupeny receptory pro inzulín. Inzulín a inzulínu podobný faktor 1 (IGF-1) jsou důležitými neurotrofními působky, které podporují růst, přežívání a diferenciaci neuronů i za nepřítomnosti jiných růstových faktorů a vyvolávají růst a migraci neuritů, proteosyntézu a expresi cytoskeletálních proteinů v nich a formaci nově vznikajících synapsí. IGF-1 také řídí přežívání

oligodendrocytů, jejich vývoj a myelinizaci a inzulín vstupuje do řízení příjmu potravy, glukózové homeostázy růstu a metabolismu.

Při studiu mozků zemřelých pacientů na Alzheimerovu nemoc byl nalezen snížený obsah inzulínu, IGF-1 a dalších součástí tohoto systému. V mozku byla výrazně snížena exprese genů kódujících inzulín, IGD-1 a IGF-2 a také receptory pro inzulín a IGF-1 a zhoršení přenosu signálů těchto působků v mozku. S ohledem na podobnost sledovaných dějů v průběhu Alzheimerovy nemoci s diabetem mellitem 1. i 2. typu navrhli autoři používat pro Alzheimerovu neurodegeneraci s inzulínovou rezistencí termín diabetes 3. typu.

Protože lze předpokládat, že nedostatečnost inzulínového a IGF-1 signálu a inzulínová rezistence souvisí s pochody, o kterých je známo, že jsou patogenetickou příčinou Alzheimerovy nemoci, bylo navrženo považovat Alzheimerovu nemoc za formu diabetu specifickou pro mozek a označovat ji jako diabetes 3. typu (Starka, 2009; Kroner, 2009; Lester, Rivera, Soccia, Doiron, Wands, Monte, 2006; Steen, Terry, Rivera, Cannon, Neely, Tavares, Xu, Wands, Monte, 2005; Monte, Tong, Lester-Coll, Plater, Wands, 2006; Monte, Wands, 2008).

Gestační diabetes mellitus

Je definován jako jakýkoliv stupeň intolerance sacharidů vznikající poprvé v průběhu gravidity. Jde o nejčastější metabolickou poruchu v těhotenství, která může mít závažné krátkodobé i dlouhodobé následky pro matku i pro dítě. Tato abnormalita se může projevit jako DM nebo porušená glukózová tolerance. Tato porucha většinou mizí s porodem placenty, někdy může být ale gravidita spouštěcím faktorem pro rozvoj DM 1. typu (Bartášková, 2009; Škrha, 2009; Kim, Ferrara, 2010; Wucher, Lepercq, Timsit, 2010).

3.1.2.4 Hraniční poruchy glukózové homeostázy

Tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem (Bartoš, Pelikánová, 2000). Řadí se sem **hraniční glykémie nalačno**, která je charakterizovaná glykemií nalačno v rozpětí 5,6 – 6,9 mmol/l,

a **porušená glukózová tolerance**, jejíž diagnóza vychází z nálezů glykémie 7,8 – 11,0 mmol/l ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu, ale glykémie nalačno je pod 7,0 mmol/l (Škrha, 2009).

Tabulka č. 2 Specifické typy DM (Škrha, 2009)

Choroby zevně sekretorické části slinivky	chronická pankreatitida, pankreatektomie, trauma, cystická fibróza, hemochromatóza
Endokrinopatie	akromegalie, Cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom, hyperthyreoidismus, hyperaldosteronismus, somatostatinom
Léky/chemikálie vyvolávající DM	glukokortikoidy, kyselina nikotinová, diazoxid, β -adrenergní agonisté, hormony štítné žlázy
Monogenně podmíněné formy DM	MODY 1 – 6
Genetické defekty působení inzulínu	typ A inzulínové rezistence, leprechaunismus, lipoatrofický diabetes
Infekce	vrozené zarděnky, cytomegalovirus
Ostatní genetické syndromy spojené s DM	Downův syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, porfyrie, myotonická dystrofie, další

3.1.3 Klinický obraz diabetes mellitus

Dnešní klasifikace diabetu vycházejí z charakteristických klinických projevů a etiopatogenetických odlišností a jsou podpořeny nálezy imunologických a genetických znaků (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

3.1.3.1 Klinická manifestace DM 1. typu

Absolutní nedostatek inzulínu vede k porušenému zužitkování glukózy, zvýšené lipolýze a porušené přeměně bílkovin (porušená syntéza a glukoneogeneze z bílkovin).

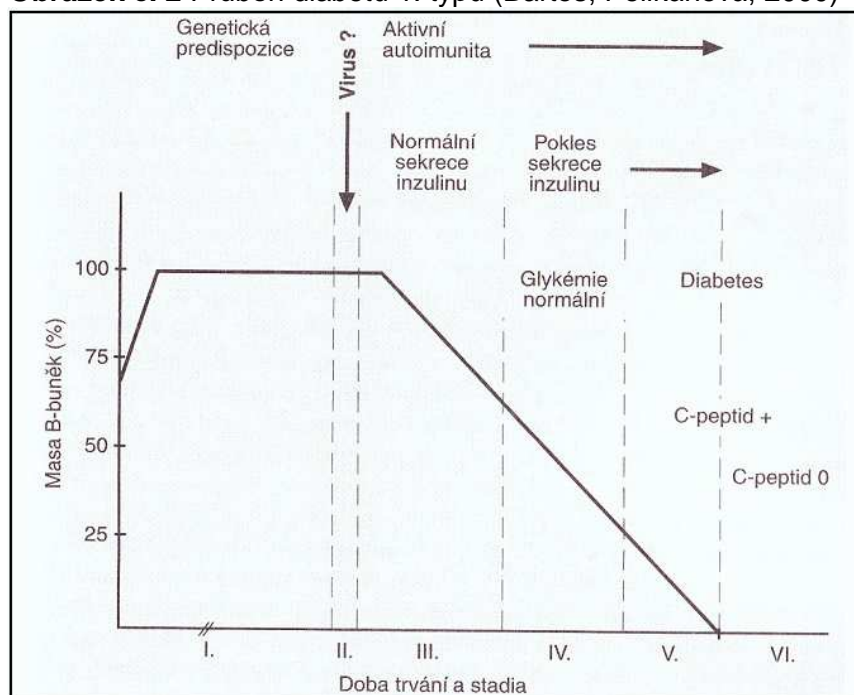
Hyperglykémie je důsledkem omezení transportu glukózy z extracelulární tekutiny do buněk kosterních svalů, tukové tkáně a jater. Navíc není inzulínem potlačena jaterní glukoneogeneze. Při překročení ledvinného prahu reabsorpce glukózy v ledvinných tubulech dochází ke **glykosurii**. Glukóza v moči představuje zvýšenou osmotickou nabídku pro ledviny, dochází k **polyurii** a v jejím důsledku k **dehydrataci** a **pocitu žízně**.

Svalová slabost je způsobena poruchou metabolismu glycidů a bílkovin v kosterním svalstvu. V těžkých případech dochází k nadměrnému katabolismu vedoucímu k rychlé ztrátě glykogenu a bílkovin, nemocný je **unavený** a **hubne**.

Mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně jsou více oxidovány a stoupá hladina ketolátek v krvi, ketolátky jsou přítomny i v moči (**ketonurie**), hrozí nebezpečí ketoacidotického kómatu (Vlček, 2010).

Celý proces rozvoje DM 1. typu probíhá v několika fázích (Škrha, 2009), viz obr. č. 1.

Obrázek č. 2 Průběh diabetu 1. typu (Bartoš, Pelikánová, 2000)



Vzhledem k různé rychlosti procesu nejsou na ose x uvedeny numerické hodnoty.

3.1.3.2 Klinická manifestace DM 2. typu

Onemocnění se většinou rozvíjí pozvolna. Mezi hlavní příznaky patří **únava**, **menší tělesná** a případně i **duševní výkonnost**, někdy **polyurie** a **polydipsie**. Nezřídka se DM 2. typu diagnostikuje až při objevení se komplikací, zejména diabetické neuropatie a retinopatie, často při kožních i slizničních zánětech, jako jsou pyodermie, kožní mykózy, balanitidy a vulvovaginitidy. Mnohdy je nalezena hyperglykémie či glykosurie při vyšetření provedeném z jiných důvodů u zcela asymptomatických nemocných (Vlček, 2010).

3.1.4 Akutní a pozdní komplikace diabetes mellitus

3.1.4.1 Akutní komplikace

V akutní diabetologii se nejčastěji setkáváme s hypoglykemií. Nejčastější akutní hyperglykemický stav související bezprostředně s diabetem je tzv. diabetické kóma. Patří sem **diabetická ketoacidóza** (diabetické ketoacidotické kóma), **euglykemická ketoacidóza**, **hyperosmolární neketoacidotické kóma**. K akutním stavům v diabetologii řadíme také **laktacidotické kóma** (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Diabetická ketoacidóza (DKA)

Jasná, jednoduchá a všeobecně přijatá definice diabetické ketoacidózy v současnosti neexistuje. Definice vycházejí z faktu, že DKA je výsledkem absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu a vzestupu hladiny katabolických hormonů, tedy zvýšené tvorby glukózy a ketolátek v játrech (Šmahelová, 2006).

Často se používá charakteristika uváděná Albertim, který definoval stav jako „dekompenzovaný diabetes vyžadující urgentní nitrožilní léčbu inzulínem a roztoky, přičemž koncentrace ketolátek v krvi je vyšší než 5 mmol/l“ (Škrha, 2009).

DKA je závažná metabolická porucha charakterizována dehydratací, ztrátou elektrolytů, hyperglykémii, hyperketonemií, acidózou a postupnou ztrátou vědomí, která vyplývá ze silného nedostatku inzulínu v kombinaci s účinky zvýšené hladiny kontraregulačních hormonů (katecholaminu, glukagonu, kortizolu, růstového hormonu) (Savoldelli, Farhat, Manna, 2010).

DKA je život ohrožující. Deficit inzulínu vede ke zvýšené glukoneogenezi v játrech a snížení utilizace glukózy ve svalové a tukové tkáni. Spolu se zvýšeným uvolňováním kontraregulačních hormonů to nakonec vede k hyperglykemií. Neléčená způsobuje dehydrataci a osmotickou diurézu. Jestliže hladina glykémie přesáhne ledvinový práh (9,7 mmol/l), dochází k úbytku elektrolytů: draslíku, sodíku, fosfátů a magnézia. Deficit inzulínu působí na metabolismus lipidů tím, že se zvýší lipolýza a hladina sérových volných mastných kyselin (VMK). Játra reagují zvýšením oxidace VMK, což má za následek nadprodukcí ketolátek (3-hydroxybutyrátu a acetoacetátu). Akumulace ketolátek způsobuje acidózu a výrazné zvýšení respirace (Rybka, 2007).

Mezi nejčastější vyvolávající faktory ketoacidózy patří infekce, onemocnění trávicího traktu, kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody, stres, chyby v režimu a další faktory.

Infekce je příčinou DKA přibližně ve třetině případů. K tomu přispívá fakt, že u špatně kompenzovaných diabetiků se na rozdíl od nediabetiků vyskytují čtyřikrát častěji infekce močového traktu a třikrát častěji mykotické infekce. Diabetici jsou také častěji postiženi infekcí dýchacích cest. Nejčastější příčinou DKA jsou infekce močových cest a pneumonie.

DKA může vyvolat většina **onemocnění trávicího traktu**, ale platí to i naopak. DKA mívá gastrointestinální symptomatologii.

Mezi důležité faktory DKA patří dále srdeční infarkt, **mozková mrtvice**, ale i **abúzus alkoholu, operace, úraz a stres**.

Přibližně u každého desátého diabetika je DKA způsobená **chybami ve vedení antidiabetické léčby**.

U desetin pacientů s DKA je DKA **prvním projevem diabetu 1. typu**.

U diabetiků s **intenzifikovaným inzulínovým režimem** se můžeme setkat s mírnou ketoacidózou, kterou zachytíme většinou na začátku. Pokud je průběh diabetu zkomplikován interkurentním onemocněním (často virózou, infekcí močových cest nebo dýchacích cest), pacienti si neuvědomí, že

potřebují dostatečnou dávku inzulínu i při sníženém příjmu potravy a z obavy hypoglykémie nezvládnou akutní úpravu inzulínové dávky.

Příčinou ketoacidózy může být i nedostatečně zajištěná diabetologická léčba a prevence metabolického rozvratu u **operovaných diabetiků**.

U žen v reprodukčním věku často kolísá potřeba inzulínu v závislosti na **menstruačním cyklu**. V období před menstruací se většinou glykémie zvyšují, může se objevit ketonurie a potřeba inzulínu je vyšší.

DKA může vyvolat i **nesprávná klasifikace a léčba diabetu**.

V mnoha případech (v jedné studii 43 % ze 740 epizod DKA) příčinu **nezjistíme** (Šmahelová, 2006).

Euglykemická ketoacidóza

Vyskytuje se u diabetiků 1. typu a je charakterizována jenom lehce zvýšenými glykémii (obvykle do 17 mmol/l) a výraznou ketoacidózou. Obvykle nedospěje do komatózního stavu a nemá výrazné projevy dehydratace. Nemocní vypadají klinicky obvykle dobře a i velmi těžká acidóza může být přehlédnuta při lehké glykémii. Upozorní na ní hyperventilace. Euglykemické ketoacidózy jsou častější u alkoholiků, kde etanol inhibuje glukoneogenezi, a u těhotných diabetiček (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Hyperglykemický hyperosmolární neketoacidotický stav (HHNS)

Znamená vážný akutní metabolický rozvrat. Charakterizuje ho výrazná hyperglykémie (často vyšší než 50 mmol/l), vysoká osmolalita plazmy (nad 320 mOsm/l), minimální nebo negativní přítomnost ketolátek v moči a hodnoty bikarbonátu v plazmě normální nebo jen lehce snížené (nad 18 mmol/l). Pacient je výrazně dehydratován, většinou jsou přítomny známky prerenální urémie a porušené vědomí až bezvědomí (Šmahelová, 2006).

Hranice mezi DKA a hyperglykemickým hyperosmolárním neketoacidotickým stavem je neostrá, u prvního dominuje acidóza, u druhého výrazná hyperglykémie (Rybka, 2007).

HHNS se nejčastěji vyskytuje u starších nemocných s diabetem 2. typu. K rozvoji stavu přispívá neschopnost nemocného pít v iniciální fázi dostatek vody. Spouštěcím faktorem mohou být také diuretika, kortikoidy, fenytoiny, popř. další léky (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Laktátová acidóza (LA)

Je metabolická acidóza, která vzniká při zvýšené tvorbě laktátu nebo při jeho snížené utilizaci. Vyvíjí se obvykle při nedostatečném přívodu nebo využití kyslíku ve tkáních, ale může se vyskytnout také u stavů, kdy je oxygenace tkání normální. Normální koncentrace laktátu v plazmě nalačno je 0,4 – 1,2 mmol/l (Škrha, 2009).

Pro LA je typické zvýšení koncentrace laktátu v krvi nad 5 mmol/l, u závažnějších případů nad 7 mmol/l. Arteriální pH je nižší než 7,35.

Laktátovou acidózu dělíme na:

- **typ A**, který provází tkáňovou hypoxii;
- **typ B**, který vzniká v důsledku poruchy energetického metabolismu a dělí se na typ B1 (patologické poruchy – onemocnění), B2 (léky, toxiny) a B3 (vrozené metabolické defekty).

Klinicky se rozvíjející LA projevuje dušností, bolestmi břicha a nakonec poruchami vědomí (Rybka, 2007).

Hypoglykémie

Je patologický stav snížené koncentrace glukózy provázený klinickými, humorálními a dalšími biochemickými projevy, vedoucími k závažným poruchám činnosti mozku, který je na přívodu cukru závislý. Hypoglykémie se objeví vždy, když vznikne nerovnováha mezi nadbytkem inzulínu a nedostatkem glukózy (Rybka, 2007). Tradičně se jako hranice hypoglykémie udává hodnota 3,3 mmol/l v kapilární plasmě (Pelikánová, Bartoš, 2010). Dochází k ní při poklesu glykémie pod hodnoty běžné u zdravých jedinců:

- euglykémie je fyziologické rozmezí lačné glykémie, tj. 3,5 – 5,5 mmol/l;

- zvýšená sekrece kontraregulačních hormonů (nejprve glukagonu, pak adrenalinu, pak ostatní) nastává při poklesu glykémie na 3,5 – 3,3 mmol/l;
- klasické příznaky způsobené aktivací autonomního nervového systému zjišťujeme při poklesu glykémie na 3,3 – 2,8 mmol/l;
- postižení CNS (neuroglykemické) nastupují při poklesu glykémie pod 2,8 mmol/l;
- k inhibici sekrece inzulínu dochází však u zdravých jedinců již při glykémii 4,6 mmol/l.

Hypoglykémie patří mezi nejběžnější komplikace inzulínové terapie a představuje jeden z důležitých limitujících faktorů intenzifikovaných inzulínových režimů.

Hypoglykémii dělíme na:

- **mírnou** (biochemický nález, žádný nebo minimální klinický projev);
- **středně těžkou** (klinické příznaky, pacient jí zvládne sám);
- **těžkou** (pacient potřebuje pomoc jiné osoby);
- **kóma** – ztráta vědomí, někdy provázená křečemi (obvykle bývá nutná hospitalizace) (Rybka, 2007).

3.1.4.2 Pozdní komplikace

Důsledkem dlouhodobého působení změněného metabolismu u diabetu je patologický proces ve stěně cév, vazivu kloubů, šlach či kůže. Pozdní projevy diabetu jsou označovány jako chronické komplikace. Jde o projevy nezvratných metabolických změn, postihující jednotlivé tkáně organismu, nejzávažněji poживo. Hovoříme o diabetické **mikroangiopatii** (retinopatie, nefropatie), **neuropatii** (kombinuje se složka cévní i nervová) a **makroangiopatii** (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozkové příhody) (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Rozvoj komplikací nezávisí jen na metabolických abnormalitách, ale též na genetické dispozici, která může jak zesilovat, tak oslabovat vliv metabolických změn na jednotlivé tkáně (Škrha, 2009).

MIKROANGIOPATIE

Je postižení kapilár a přilehlých úseků žilního i arteriálního řečiště (prekapilár a postkapilár). Diabetická mikroangiopatie se podílí na změnách zejména těch tkání či orgánů, u nichž má významnou roli i hypoxie. S mikroangiopatií se setkáváme častěji u diabetiků 1. typu (Škrha, 2009; Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Diabetická retinopatie (DR)

Je onemocnění, které primárně postihuje cévy sítnice. V současnosti je nejčastější příčinou slepoty u osob ve věku 20 – 74 let. Riziko oslepnutí u diabetika je 10 – 20x vyšší než u nediabetika (Rybka, 2007).

Při diabetu vznikají v sítnici různé biochemické abnormality. Za podstatný faktor vzniku a rozvoje DR je považována hyperglykémie, která indukuje nebo potencuje takové nepříznivé biochemické pochody, jako je glykace, glykoxidace a polyolová cesta (redukce glukózy na sorbitol pomocí aldoreduktázy). Všechny tyto reakce vedou k oxidačnímu stresu sítnice a její cirkulace. Hyperglykémie vede k aktivaci proteinkinázy C, která může porušit permeabilitu a kontraktilitu cév, syntézu bazální membrány, krevní proud (modulaci vazoaktivních látek), koagulaci i působení růstových faktorů. Ovlivňuje také růst, diferenciaci a motilitu buněk. DR zůstává dlouhou dobu bez příznaků. Až v pozdních fázích může pacient postřehnout poškození zraku nebo náhle oslepnout (Perušičová, 2003; Lang, 2007).

DR má tři fáze: **neproliferativní** (jsou pro ní charakteristická mikroaneuryzmata), **preproliferativní** (pokročilé změny na sítnici) a **proliferativní** (rozsáhlá ischemizace sítnice charakterizována neovaskularizací) (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Tabulka č. 4 Stádia diabetické retinopatie (Bělobrádková, Brázdová, 2006)

NEPROLIFERATIVNÍ - počínající	mikroaneuryzmata hemoragie, tvrdé exsudáty
- pokročilá	ucpávání cév, hypoxie vatovité exsudáty
PROLIFERATIVNÍ	nově tvořené cévy, vazivové pruhy amoce retiny, ztráta zraku
MAKULOPATIE	edém žluté skvrny, pokles ostrosti zraku

Diabetická nefropatie (DNF)

Je definována jako vzestup hladiny albuminu v moči, často spojená se zvýšením krevního tlaku, a obvykle při současné retinopatii, ale bez dokladu o jiné příčině onemocnění ledvin (Gnudi, Goldsmith, 2010).

DNF je klinický syndrom charakterizovaný perzistentní albuminurií (>300 mg/24 h nebo >200 µg/min) prokázanou při alespoň dvou stanoveních, mezi kterými uplynulo 3 – 6 měsíců. Tento nálezu odpovídá nálezu proteinurie >500 mg/24 h. U pacientů s DNF se v průběhu onemocnění vyvíjí hypertenze, narůstá proteinurie a dochází k progresivnímu poklesu glomerulární filtrace a nakonec k vývoji terminálního selhání ledvin (Perušičová, 2003).

Vývoj DNF lze rozdělit u DM 1. typu do 5 stadií, u DM 2. typu jsou klinická stádia hůře definovatelná.

- **stadium 1 (hyperfiltračně hypertrofické)** – charakterizováno hyperfiltrací a renální hypertrofií. Klinicky je přítomna albuminurie a zvýšená glomerulární filtrace (o cca 20 – 40 % ve srovnání s kontrolními osobami stejného věku). Průtok plazmy ledvinou je zvýšen o 9 – 14 %. Zahájení léčby inzulinem vede k poklesu albuminurie a glomerulární filtrace;
- **stadium 2 (latentní)** – je klinicky bezpříznakové. Albuminurie a krevní tlak jsou normální, glomerulární filtrace zůstává zvýšená;
- **stadium 3 (incipientní diabetická nefropatie)** – vyvíjí se po 6 – 15 letech trvání diabetu a je charakterizováno mikroalbuminurií.

Glomerulární filtrace může být stále zvýšena, nebo se již vrátila k normálním hodnotám. Albuminurie se pohybuje v rozmezí 20 – 200 µg/min (30 – 300 mg/24 h). Vývoj mikroalbuminurie je provázen vzestupem krevního tlaku, i když v této fázi může stále zůstat v normálním rozmezí. Histologické změny přítomné již ve stadiu 2 dále progredují a dochází k redukci filtrační plochy;

- **stadium 4 (manifestační diabetická nefropatie)** – můžeme diagnostikovat u nemocných s mikroalbuminurií vyšší než 200 µg/min (300 mg/24 h), což odpovídá proteinurii vyšší než 500 mg/24 h. Proteinurie roste v této fázi zhruba o 15 – 40 % ročně. Většina nemocných má hypertenzi. Glomerulární filtrace začíná nezadržitelně klesat typickou rychlostí 10 ml/min/rok (tj. cca 0,17 ml/s/rok);
- **stadium 5 (chronická selhání ledvin vyžadující zařazení do dialyzačně-transplantačního programu)** – vyvíjí se v průměru za 7 let po objevení proteinurie (po začátku fáze 4) (Perušičová, 2003).

DIABETICKÁ NEUROPATIE (DN)

Je nezánnětlivé poškození funkce a struktury periferních somatických nebo autonomních nervů na podkladě metabolicko-vaskulární patofyziologie. Vždy je nutné vyloučit jinou příčinu vzniku než diabetes. 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 nervů (Škrha, 2009).

Nejvýznamnějším patogenetickým činitelem při vzniku DN je nepochybně dlouhodobá hyperglykémie, která vede k: 1. neenzymatické glykaci proteinů s možnou alterací jejich funkce; 2. autooxidaci glukózy a vzniku reaktivních volných kyslíkových radikálů, 3. abnormitám polyolového metabolismu se zvýšením aktivity enzymu aldóza reduktázy, vedoucím k akumulaci sorbitolu a následně fruktózy (prostřednictvím sorbitol dehydrogenázy) a naopak snížení množství volného myoinositolu a následné dysbalanci NADP/NADPH systému (nikotinamidadenindinukleotid fosfát a jeho redukováná forma); 4. ovlivnění aktivace proteinkinázy C. Nejdůležitější patologickou změnou je ztráta

myelinizovaných a nemyelinizovaných axonů. Distální nervy jsou obvykle postiženy více než proximální. Axony periferních nervů jsou z většiny obaleny myelinovou pochvou, která je produktem a součástí Schwannových buněk. Neuron je poškozen primárně a dochází k segmentární demyelinizaci, která začíná z Ranvierova zářezu. Myelinová pochva se ztlušťuje a srašťuje, Schwannovy buňky obsahují vakuoly a granule glykogenu.

Kromě segmentární demyelinizace můžeme v histopatologickém nálezu najít i obraz axonální degradace. Po přerušení kontinuity axonu dochází k řetězu na sebe navazujících změn, které vedou k rozpadu axonu a myelinové pochvy. V axonu po přerušení dochází ke ztrátě fibril, vnitřní struktura se stává granulární. Později se axon štěpí, až se rozpadne na řadu fragmentů. Lamely myelinu se štěpí, stáčí se v konvoluty, uprostřed se zbytky axonu, který se dále rozpouští a postupně mizí i myelin.

Neurofyziologickým důsledkem těchto změn je zpomalení vodivosti vzruchu v motorických i senzorických nervech (Bartoš, Pelikánová, 1996; Morávcová, Bednařík, 2006).

DN můžeme rozdělit na:

- **somatickou**
 - symetrická, hlavně senzorická distální polyneuropatie,
 - akutní bolestivá neuropatie,
 - mononeuropatie a mononeuritis multiplex hlavových nervů, izolované periferní nervové léze,
- **autonomní** s projevy zejména
 - kardiovaskulárními,
 - gastrointestinálními,
 - urogenitálními (Svačina, 2010).

Při somatické DN bývají postiženy nejčastěji dlouhé nervy. Proto se projevy častěji vyskytují na dolních končetinách. Somatická DN je charakteristická pálivými, řezavými a palčivými bolestmi nohou a distálních partií bérců, pocitem neklidu v nohou, mravenčením prstů. Bolesti jsou maximální v klidu, při zátěži se mírní. Výrazně snižují kvalitu života diabetika a vyžadují analgetickou nebo i hypnotickou léčbu. Velmi nebezpečnou formou

DN je ztráta citlivosti nohou. Diabetik necítí tlakovou bolest ani bolest při vznikajícím zánětu. Je ohrožen rozvojem flegmóny, gangrény a amputací (syndrom diabetické nohy). Dalším projevem DN je svalová slabost a zhoršení kloubní pohyblivosti nohou, ale i dalších částí těla (motorická neuropatie).

Projevy autonomní neuropatie závisí na postižení jednotlivých systémů. Jako první se nejčastěji manifestuje postižení kardiovaskulárního systému (Škrha, 2009).

MAKROANGIOPATIE

Je změna větších cév mající charakter aterosklerózy. Na rozvoji tepenných změn se významně podílí vedle hyperglykémie i porucha metabolismu tuků u diabetu, zejména při tzv. diabetické dyslipidémii (Škrha, 2009).

Klinicky se ateroskleróza projevuje postižením **koronárních tepen** (ischemická choroba srdeční), **mozkových cév** (cévní mozkové příhody), či **končetinových cév** (ischemická choroba dolních končetin) (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

ICHS a IM vznikají při nedostatečném přívodu kyslíku do tkáně a nedostatečném odplavování metabolitů v důsledku omezení perfuze. Za těchto podmínek se mění metabolismus myokardu z aerobního na anaerobní. Zdroj energie je omezen, v buňkách a extracelulární tekutině se hromadí laktát. Ischémie je tedy změnou metabolickou a je stavem reverzibilním. Teprve po určité době trvání ischémie dochází k ireverzibilnímu poškození buněk, vzniká nekróza myokardu. Lokalizovaná ischemická nekróza vzniklá na podkladě uzávěru koronárního průtoku je v klinické praxi označována jako infarkt myokardu (Bartoš, Pelikánová, 1996).

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

ICHS je akutní nebo chronická porucha srdeční funkce vzniklá na podkladě nedostatečného krevního zásobení myokardu při onemocnění věnčitých tepen, jimž je zpravidla koronární ateroskleróza (Bartoš, Pelikánová, 1996).

ICHS dělíme na:

- **chronické formy ICHS** – řadí se sem námahová angina pectoris (AP), variantní angina pectoris, němá ischemie, arytmiické formy ICHS a srdeční selhání při ICHS. Někdy sem bývá přiřazován stav po infarktu myokardu (IM);
- **akutní koronární syndromy (AKS)** – podle přítomností elevací ST úseku na vstupní EKG křivce na:
 - AKS s ST elevacemi
 - AKS s ST elevacemi jsou v naprosté většině infarktem myokardu a značí se spíše jako STEMI, z něhož se vyvíjí většinou Q infarkt (QIM);
 - méně často se může ze STEMI vyvinout non-Q-infarkt (non QIM);
 - AKS bez ST elevací
 - při pozitivitě kardiospecifických enzymů se jedná o IM bez ST elevací;
 - při negativitě kardiospecifických enzymů se jedná o nestabilní anginu pectoris (Rybka, 2007).

Přechodná nerovnováha mezi přívodem kyslíku do myokardu a potřebou tkání vzniká při zúžení koronární tepny za podmínek zvýšeného nároku na kyslíkovou spotřebu myokardu (při vzestupu tepové frekvence a krevního tlaku, tedy při námaze a stresu). Vzniká přechodná ischemie části stěny levé komory, která se projeví poruchou mechanické funkce, změnami EKG, ischemickou anginózní bolestí a někdy poruchami srdečního rytmu. Toto je obraz **stabilní námahové anginy pectoris**, která vzniká při stabilních stenózujících plátech na koronárních tepnách nebo při uzávěru tepny, který je kompenzován kolaterálním oběhem.

Nejčastějším prvním příznakem ICHS je akutní koronární příhoda. Původní stabilní plát na tepně se mění v nestabilní, dochází k ruptuře nebo fisuře plátu a na povrchu se rychle usazují trombocyty, které zužují lumen a vedou k uvolnění vazoaktivních látek, které způsobí lokální spasmus tepny. Vzniká ischemie i za klidových podmínek. Objevují se klidové bolesti, které se ze začátku těžko odlišují od počínajícího IM. Pokud je tento stav natolik

reverzibilní, že se nevyvine nekróza srdečního svalu, označujeme jej jako **nestabilní anginu pectoris** (Bartoš, Pelikánová, 1996).

Fisura plátu s agregací destiček může progredovat do okludující trombózy koronární tepny. Vznikají fibrinová vlákna, do sítě fibrinu se zachycují erythrocyty, tvoří okludující červený trombus, který vede k trvalému uzávěru průtoku. Pokud nebyl dříve vyvinut bočný oběh, tepna nemá dostatečný anterográdní či retrográdní průtok a uzávěr je delší než 20 – 30 minut, vzniká ischemická nekróza, tedy **srdeční infarkt**. Pro IM je typická porucha kontraktility, změny na EKG a poruchy srdečního rytmu, které mohou vyústit v komorovou fibrilaci, tedy **náhlou smrt** (Bartoš, Pelikánová, 1996; Rybka, 2007).

Cévní mozková příhoda (CMP)

CMP je definovaná jako rychle se rozvíjející ložiskové, občas i celkové příznaky poruchy mozkové funkce, trvající déle než 24 hodin nebo končící smrtí nemocného, bez přítomností jiné zjevné příčiny než cévního původu (Perušičová, 2003).

V naprosté většině případů je náhlou příhodou, která vede většinou ke zřetelně vyjádřené motorické poruše či expresivní afázii nebo jindy jen k tranzitorní ischemické atace, ale vždy ke zhoršení subjektivního citění. Velmi často se objevuje neklid, neboť do té doby relativně asymptomatický vývoj DM je náhle přerušen subjektivně vnímanými problémy (Škrha, 2009).

CMP vzniká při poruše prokrvení části nebo celého mozku (ischemie), krvácení do mozkové tkáně (hemoragie) nebo krvácením do subarachnoidálního prostoru (subarachnoidální krvácení). Vzácnou příčinou je postižení žilního systému (intrakraniální tromboflebitidy a trombózy splavů).

Za normálních okolností se mozková perfuze pohybuje v rozmezí 50 – 60 ml/100 g mozkové tkáně/min. Dojde-li k jejímu poklesu, je tato situace zpočátku částečně kompenzována vazodilatací arteriol a zvýšením extrakce kyslíku. Jde o syndrom nouzové perfuze. Poklesne-li však krevní průtok pod hodnotu 20 ml, kompenzační mechanismy jsou již nedostatečné a dochází k poruše funkce neuronů, provázené klinickými příznaky ischemické léze. Hypoxická mozková tkáň se nachází v tzv. ischemickém polostínu, postižená

oblast se nazývá zona penumbra. Tento stav může být reverzibilní. Při poklesu krevního průtoku pod hodnotu 10 ml dochází k úplnému selhání regulačních mechanismů, rozvíjí se ischemická biochemická kaskáda, lipidová peroxidace a volné radikály způsobují terminálně ireverzibilní strukturální změny mozkové tkáně, buněčnou nekrózu. Rozvíjí se encefalomalacie, mozkový infarkt. Ischemická nervová tkáň je navíc spouštěcím mechanismem apoptózy, což vede k dalším nekrotickým spolupodílejícím se na vzniku mozkového infarktu.

Jedním z nejdůležitějších kompenzačních mechanismů při ložiskové hypoxii mozkové tkáně je kolaterální oběh. Jeho vydatnost je úměrná mozkové perfuzi. Významným faktorem při rozvoji kolaterálního oběhu je rychlost rozvoje ischemie. Pozvolna vznikající ischemie (trombotický uzávěr) poskytne obvykle dostatek času na rozvoj plnohodnotného kolaterálního oběhu (i úplný uzávěr tepny může být zcela asymptomatický). Naopak při rychlém uzávěru cévy (embolie) jsou podmínky pro vytvoření kolaterálního oběhu méně příznivé a riziko vzniku encefalomalacie významnější (Perušičová, 2003).

Další komplikací může být tzv. TIA (tranzitorní ischemická ataka), která je definována jako přechodné ložiskové neurologické postižení, jehož příznaky plně vymizí do 24 hodin. Patogeneticky se může jednat o přechodnou dysfunkci neuronů nebo mozkový infarkt s přechodnými příznaky. Ve většině případů je TIA předzvěstí CMP (Fejfarová, Jirkovská, 2009).

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

ICHDK patří mezi obliterující tepenná onemocnění, kdy změny na končetinových tepnách vedou ve svém konečném důsledku 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 (Škrha, 2009).

Onemocnění probíhá pozvolna, s občasným zhoršením při vzniku nových stenóz a uzávěrů. Neléčená choroba probíhá obvykle ve čtyřech stádiích (podle Fontaina). Původní Fontainovo rozdělení (z roku 1954) bylo v průběhu let poněkud rozšířeno a modifikováno:

- **stadium I – asymptomatické:** nemocný je subjektivně bez obtíží, pouze náhodně při podrobném klinickém vyšetření jsou nalezeny např. šelesty na tepnách, ale stenózy nejsou ještě hemodynamicky významné;
- **stadium II – klaudikační:** nemocný se musí po určité ušlé vzdálenosti zastavit pro bolesti v dolních končetinách,
 - IIa: klaudikační vzdálenost delší než 200 m,
 - IIb: klaudikační vzdálenost kratší než 200 m; často se ještě vyčleňuje „velmi krátká klaudikace“ – pod 50 m;
- **stadium III – klidových bolestí:** bolesti se dostávají zpravidla v noci, vleže na lůžku a ustoupí po svěšení končetin,
 - IIIa: dopplerovský tlak je vyšší než 50 mmHg a tato fáze přechází po léčbě, někdy i bez léčby, zpět do II. (klaudikačního) stadia,
 - IIIb: poststenotický kotníkový tlak je nižší než 50 mmHg a toto stadium přechází zpravidla plynule ve IV. stadium s tvorbou defektů, nekróz a gangrén;
- **stadium IV – stadium defektů a nekróz:**
 - IVa: je charakterizováno ohraničenou nekrózou, často vzniká přímo z II. stadia (např. po poranění), mívá vyšší průtok a lepší prognostické vyhlídky na zhojení;
 - IVb: vzniká plynule z III. stadia, jde o plošnější defekty a tendenci k šíření (Perušičová, 2003).

Syndrom diabetické nohy (SDN)

Je postižení tkáně nohy distálně od kotníku včetně kotníku. Nejčastěji se jedná o ulcerace na plosce nohy nebo na prstech, gangrénu prstů nebo paty, ale taky např. o postižení kostí osteomyelitidou nebo Charcotovou osteoartropatií. Součástí syndromu je diabetická neuropatie, různý stupeň ICHDK a velmi často i infekce (Škrha, 2009).

Podle etiologie je diabetická noha dělená na primární a sekundární (Liverpoolská klasifikace). Primární se podle příčiny dělí na neuropatickou,

ischemickou a neuroischemickou ulceraci, sekundární pak na nekomplikovanou a komplikovanou ulceraci (absces, flegmóna, osteomyelitida).

Klinická klasifikace podle Wagnera je založena na posouzení hloubky ulcerace a přítomnosti infekce:

- **stupeň 0** – noha s vysokým rizikem ulcerací;
- **stupeň 1** – povrchové ulcerace v kůži nepřesahující tukovou vrstvu;
- **stupeň 2** – hlubší ulcerace přesahující subkutánní tukovou vrstvu a penetrující na šlachy, kloubní pouzdra nebo ke kosti, ale bez známek hluboké infekce;
- **stupeň 3** – je spojen s hloubkou infekcí – abscesem, osteomyelitidou či infekční artritidou, tendinitidou a rozsáhlejší flegmónou. Nebezpečnou komplikací je nekrotizující fasciitida. Stupeň 3 je stádium ohrožující končetinu a téměř vždy vyžaduje hospitalizaci a chirurgickou intervenci (ve většině případů se nejedná o amputaci);
- **stupeň 4** – lokalizovaná gangréna, nejčastěji na prstech, přední části nohy či na patě. I v těchto případech lze řadu končetin zachránit, je-li zajištěna adekvátní vaskularizace;
- **stupeň 5** – extenzivní gangréna nebo nekróza vyžadující vyšší amputaci (Rybka, 2007).

3.1.5 Léčba diabetu

Léčba DM je zaměřená na tři cíle: **odstranění příznaků hyperglykémie, prevence mikrovaskulárních komplikací a prevence makrovaskulárních komplikací** (S. P. Marso, D.M. Stern, 2004).

Léčba každého diabetika má vždy obsahovat nefarmakologická opatření, k nimž patří vhodně volená dieta a fyzická aktivita s ohledem na věk, typ diabetu, hmotnost pacienta a přítomnost přidružených komplikací (Vlček, 2010).

3.1.5.1 Léčba inzulínem

Inzulínová léčba začíná v roce 1922, kdy byl poprvé užit extrakt ze zvířecí slinivky břišní u nemocného chlapce s DM 1. typu. Za objev inzulínu byla v roce 1923 udělena autorům Nobelova cena za lékařství (Perušičová, 2007).

Inzulín je jako bílkovinná molekula v GIT rozkládána a musí se proto podávat parenterálně. Základním aplikačním způsobem je subkutánní podání (s.c.). Při s.c. aplikaci se nejlépe vstřebává z krajiny břicha, pak zevní strany paží, stehů a hýždí.

Intravenózní (i.v.) nebo intramuskulární (i.m.) podání se užívá v akutních situacích (Vlček, 2010).

Inzulínová léčba je indikována v těchto případech:

- DM 1. typu
- DM 2. typu
 - selhání perorálních antidiabetik – nejčastější příčina,
 - alergie na PAD,
 - akutní stres (operace, úraz, infekce) – vzhledem ke zvýšené sekreci kontraregulačních hormonů dochází i k většímu nároku na sekreci inzulínu a k dekompenzaci DM,
 - těhotenství – v těhotenství je kontraindikováno podávání PAD – není vyloučena možnost teratogenního vlivu (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Dnes se k léčbě užívají lidské (humánní) inzulíny a ultrakrátká nebo dlouhodobě působící inzulínová analoga.

Krátkodobě (rychle) působící inzulíny: nejčastěji se podávají s.c. jako složka intenzifikovaných režimů léčby inzulínem. Nástupem a délkou trvání se nejvíce podobají přirozenému inzulínu – po i.v. aplikaci nastává účinek téměř okamžitě a trvá 30 minut. Po s.c. podání účinek nastupuje za asi 30 minut a trvá 4 – 6 hodin. Při s.c. aplikaci se podávají 15 – 30 minut před jídlem (Vlček, 2010). Trvání účinku je přímo úměrné velikosti dávky (Pelikánová, Bartoš, 2010).

Ultrakrátce působící analoga inzulínu (inzulín aspart, lispro): od humánního inzulínu se liší záměnou aminokyselin v určitých pozicích. Po s.c. podání nastupuje účinek již za 10 – 20 minut a přetrvává asi 2 – 5 hodin. Nejlépe napodobují prandiální sekreci, vzhledem ke kratšímu účinku snižují riziko hypoglykémie 3 – 4 hodiny po jídle. Lze je aplikovat s.c. těsně před jídlem (Vlček, 2010; Fonseca, 2006). Ve srovnání s krátce působícími lidskými inzulíny se rychleji a pravidelněji vstřebávají (Pelikánová, Bartoš, 2010).

Střednědobě působící inzulíny: se užívají k náhradě bazální potřeby inzulínu. Jsou to suspenze určené pouze pro s.c. nebo i.m. podání, nesmí se podávat nitrožilně. Prodloužení účinku je dosaženo zpomalením absorpce z podkoží v důsledku snížené rozpustnosti inzulínu při fyziologickém pH.

Protamin-zink inzulín (isophan insulin, NPH inzulín): je suspenze připravená jako komplex inzulínu s protaminsulfátem za přítomnosti iontů Zn^{2+} . Po s.c. aplikaci účinek trvá asi 12 – 24 hodin.

Stabilizované směsi inzulínu (premixované inzulíny): jsou směsi protamin-zink inzulínu a rychle působícího inzulínu (humánní, aspart či lispro). Spojují výhody obou složek, po s.c. aplikaci efekt nastupuje již za 15 – 30 minut a přetrvává podle poměru složek 12 – 24 hodin.

Dlouhodobě působící inzulínová analoga:

- inzulín glargin – jeho pomalá absorpce vede ke stabilní koncentraci po dobu 24 hodin, obvykle se podává 1krát za den;
- inzulín datemir – musí se podávat 2krát za den.

Tato analoga se užívají k náhradě bazální potřeby inzulínu (Vlček, 2010).

Inzulínové režimy:

Konvenční režim – nemocný si aplikuje inzulín v jedné nebo dvou dávkách denně. Tento režim nenapodobuje fyziologickou sekreci a dobrou kompenzaci se může dosáhnout pouze u diabetiků s vlastní sekrecí inzulínu.

Intenzifikovaný režim – napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu, tzn. hradí jeho bazální a prandiální potřebu. Podmínkou úspěšné léčby je samostatná kontrola glykémie a průběžná úprava dávek inzulínu nemocným. Nejdokonalejší formou intenzifikovaného režimu je kontinuální s.c. infúze inzulínu inzulínovou pumpou. Inzulínová pumpa představuje metodu, která nejbližší napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu (Pelikánová, Bartoš, 2010; Vlček, 2010; Perušičová, 2007; Fonseca, 2006).

Tabulka č. 3 Přehled indikací CSII (kontinuální subkutánní infuze inzulínu) (Olšovský, 2004)

Dlouhodobé indikace většinou u diabetu 1. typu	špatná metabolická kompenzace
	značná metabolická labilita
	„down phenomenon“ (fenomén úsvitu)
	hypoglykémie
	přítomnost orgánových komplikací
	ochrana transplantované ledviny
	přání spolupracujícího nemocného s potřebou flexibility v denním režimu
Časově omezené indikace u diabetu 1. i 2. typu	dekompenzace při interkurentním onemocnění
	perioperační období
	bolestivá forma diabetické polyneuropatie
	hojení defektu při syndromu diabetické nohy
	prekoncepční období

Alternativní způsoby podávání inzulínu

- **intrapulmonární (inhalační) způsob inzulínové léčby** – inhalační inzulín byl ve vývoji řadu let a zdál se být slibnou metodou. Plícní alveoly mají obrovskou absorpční plochu pro proteiny (více než 100 m²). Inzulín může být aerosolován jako suchý prášek nebo roztok (Perušičová, 2007). Mezinárodní randomizovaná studie dávala velké naděje diabetikům. Po dobu trvání studie 52 týdnů se 334 nemocných léčilo inhalačním inzulínovým práškem Technosphere při jídle a večerním inzulínem glarginem. Zbývajících

343 nemocných se léčilo premixovaným biaspart inzulinem (70 % střednědobý inzulin aspart protamin a 30 % ultrakrátkodobý inzulin aspart) dvakrát denně. Výsledky sledování ukázaly, že inhalační inzulin splňuje kritéria non-inferiority vůči biaspart inzulinu. Glykovaný hemoglobin poklesl ve skupině s inhalačním inzulinem o 0,68 %, zatímco v kontrolní skupině pokles dosáhl 0,76 %. Nemocní na inhalačním inzulinu významně méně přibrali na váze a také měli méně hypoglykemických příhod v porovnání se skupinou kontrolní. Hlavním nežádoucím účinkem inhalačního inzulinu byl kašel a zhoršení plicních funkcí (The Lancet, Volume 375). Inhalační inzulin neměl úspěch na trhu a byl stažen pro špatně korigovanou glykémii a častější výskyt rakoviny plic (Heinemann, 2010);

- **intranasální cesta aplikace inzulinu** – dochází ke zlepšení postprandiálních glykemií u diabetiků 2. typu, zatím však nemá pozitivní výsledky u diabetiků 1. typu;
- **orální cesta** (vstřebávání aerosolového roztoku bukalní sliznici) – má na hladiny glykémie obdobný vliv jako subkutánní podávání;
- **transdermální cesta inzulinové léčby** – je ve vývoji.

Již několik desítek let čeká světová diabetologie na využití možností jako je „umělý pankreas“ nebo „umělá beta buňka“ typu Biostatoru v léčbě diabetiků 1. typu, tedy uzavřeného systému inzulinového podávání, které by kontinuálně vyhodnocovalo aktuální hladiny krevního cukru a dodával patřičné dávky inzulinu k zachování normoglykémie (Perušičová, 2007).

3.1.5.2 Léčba perorálními antidiabetiky (PAD)

PAD jsou především určena k léčbě DM 2. typu. Podle mechanismu účinku můžeme PAD dělit na:

- **látky snižující inzulinovou rezistenci** – biguanidy a thiazolidindiony (glitazony);

- **inzulínová sekretagoga** – zvyšují zbytkovou sekreci inzulínu. Lze je dělit na dlouhodobě působící deriváty sulfonylurey (DSU) a krátkodobě působící glinidy. Inkretinová mimetika a analoga působí komplexněji. Inkretinový analog exenatid se musí podávat injekčně;
- **inhibitory α -glukozidáz** – omezují a zpomalují vstřebávání glukózy z GIT;
- **antiobezitika** – nejsou klasická PAD, jsou ale součástí léčby u indikovaných obézních pacientů (Vlček, 2010).
- **inhibitory SGLT2** – inhibicí renálního transportu glukózy vedou ke glykosurii (Edelsberg, 2009).

Biguanidy

Jediný dnes užívaný zástupce je **metformin**, který působí prostřednictvím fosforylace (aktivace) AMPkinázy. Tím ovlivňuje řadu genů kódujících enzymy lipogeneze, glukogeneze a glykogenolýzy. Výsledkem je zvýšená citlivost tkání k inzulínu, proto je metformin označován jako inzulínový senzitizer (snižuje tvorbu glukózy v játrech a urychluje zpracování glukózy v kosterním svalstvu). Není inzulínový sekretagog. Má mírný anorektický účinek, snižuje plazmatické hladiny triacylglycerolů a zvyšuje HDL cholesterol (Vlček, 2010; Poretsky, 2010). Metformin je účinný v monoterapii, která se zahajuje nejnižší dávkou, obvykle 500 mg denně. Užívá se rovněž v kombinaci se sulfonylureou, acarbosou, thiazolidindiony, glinidy i inzulínem (Škrha, 2009). U nemocných s DM 2. typu je lékem první volby, obzvlášť u obézních pacientů (Pelikánová, Bartoš, 2010; McCann, 2007).

Glitazony (thiazolidindiony)

Ke svému účinku potřebují inzulín, ale jeho sekreci nestimulují, patří mezi inzulínové senzitizery. Aktivují specifické receptory v buněčném jádře, tzv. PPAR γ (receptory γ aktivované proliferátory peroxizomů), čímž stoupá transkripce inzulín-senzitivních genů, které kódují enzymy zúčastněné na syntéze glukózových transportérů a na metabolismu lipoproteinů a glukózy. Zvýšením počtu glukózových transportérů na inzulín-rezistentních tkáních zlepšují přesun inzulínu do buněk. Glitazony zvyšují hlavně využití glukózy ve

svalech, snižují ale také tvorbu glukózy v játrech. Zvyšují významně hladiny HDL cholesterolu, ovšem jejich účinek na hladinu triacylglycerolů je rozdílný – pioglitazon hladinu snižuje, rosiglitazon zvyšuje (Vlček, 2010; Islam, 2010). Hlavním místem působení je tuková tkáň, kde je nejvyšší koncentrace PPAR γ . Zástupce schválený v ČR je **pioglitazon**. U nás je schválen pouze pro kombinaci s jinými PAD, používání jako antidiabetikum první linie zatím povoleno není (Škrha, 2009). **Rosiglitazon** byl stažen z trhu z důvodu kardiovaskulární bezpečnosti (<http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-16-12-2010>).

Deriváty sulfonylurey

Zvyšují vnímavost B-buněk vůči glukóze a neglukózovým sekretagogům (Bartoš, Pelikánová, 2000). Neovlivňují biosyntézu inzulínu, ale urychlují vyplavování preformovaného inzulínu ze sekrečních granúl B-buněk pankreatu (1. fáze sekrece inzulínu). Je to způsobeno tím, že blokují káliový kanál na β -buňkách Langerhansových ostrůvků, takže dojde ke vstupu kalcia do buňky, což způsobí uvolnění již vyrobeného inzulínu do krevního oběhu. Deriváty sulfonylurey by se měly podávat s výhodou jako druhý lék k metforminu. Střednědobě působící se doporučují nasazovat u pacientů s vyšší postprandiální glykemií. Dlouhodobě působící (**glimepirid**, případně **glibenklamid**) jsou vhodné u nemocných s hyperglykemií, která trvá bez velkých výkyvů 24 hodin. K zástupcům patří: **glibenklamid**, **gliklazid**, **glipizid**, **gliquidon** a **glimepirid** (Vlček, 2010; Piřhová, 2006). Výsledky klinických studií svědčí o lepší prognóze pacientů užívajících deriváty sulfonylurey při akutním infarktu. Sulfonylureová antidiabetika mohou být užitečná u neobězních pacientů, u kterých může v patogenezi hrát dominantní úlohu porušená sekrece inzulínu (Škrha, 2009).

Glinidy – krátkodobě působící sekretagoga inzulínu

Představiteli jsou **repaglinid** a **nateglinid**. Mají mechanismus účinku podobný jako deriváty sulfonylurey, vážou se však na jiné vazebné místo než deriváty sulfonylurey (Škrha, 2009). Repaglinid a méně účinný nateglinid se rychle vstřebávají z GIT, účinek nastoupí během 20 minut a přetrvává jen 4 hodiny. Lze je užít u pacientů s renální insuficiencí. Podávají se před jídlem

3 – 4krát denně a ovlivňují zejména postprandiální hyperglykémii (Vlček, 2010). Při vynechání jídla nedochází k hypoglykemiím. Jejich efekt je srovnatelný s metforminem, který však více ovlivňuje kardiovaskulární markery (Škrha, 2009).

Inhibitory střevních α -glukozidáz

Na rozdíl od ostatních PAD nepůsobí systémově, ale jen lokálně v tenkém střevě. Kompetitivně inhibují aktivitu α -glukozidáz enterocytů, a tím brzdí štěpení oligosacharidů a disacharidů na vstřebatelné monosacharidy. **Akarbóza** je jediným zástupcem na našem trhu. Nevstřebává se a vylučuje se stolicí v nezměněné formě. Další látkou u nás registrovanou je **miglitol**, který však není na trhu, a **guar** (galaktomannan). Miglitol se dobře vstřebává ze střeva a v nezměněné formě se vylučuje močí (Vlček, 2010; Aronson, 2009; Pelikánová, Bartoš, 2010). Indikací je DM 2. typu léčený dietou či PAD, s nimiž se akarbóza s výhodou kombinuje. Je však indikována i při léčbě inzulinem, a to i u diabetiků bez vlastní sekrece inzulinu (Bartoš, Pelikánová, 2000).

Inkretinová analoga a inkretinová mimetika

Představují nejnovější skupinu v léčbě DM. Inkretiny jsou hormony vylučované trávicím traktem po požití smíšené stravy, které zvyšují inzulinovou sekreci v závislosti na hladině glukózy. U nemocných s DM 2. typu je inkretinový efekt snížen. Mezi inkretiny patří **glukagon-like peptid-1 (GLP-1)**. Jeho účinek je komplexní, snižuje glykémii s minimálním rizikem hypoglykémie. Také potlačuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. V CNS navíc vyvolává pocit sytosti a v GIT zpomaluje vyprazdňování žaludku. Dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4) je aminopeptidáza, jejímž přirozeným substrátem je vedle dalších substancí také GLP-1. Zablokováním aktivity tohoto enzymu lze zpomalit odbourávání endogenního GLP-1 a zvýšit jeho endogenní koncentrace. Látky s tímto účinkem se nazývají inhibitory DPP-4, zkráceně gliptiny. Mezi inhibitory DPP-4 (gliptiny) se řadí **sitagliptin** a **vildagliptin**. K injekčním analogům GLP-1 patří **exenatid** (Vlček, 2010). Od roku 2009 je ke klinickému užití schválen také **saxagliptin** (Pelikánová, Bartoš, 2010). Používá se také **liraglutid** – injekční analog GLP-1, který se vzhledem ke svému

biologickému poločasu 10 – 15 hodin podává 1krát denně, na rozdíl od exenatidu, který vyžaduje dávkování 2krát denně (Žďárská-Janičková, 2009).

Antiobezitika

Jsou účinnou podpůrnou léčbou DM, která nepřímo ovlivňuje kompenzaci diabetu (Škrha, 2009). Mohou snížením hmotnosti snížit inzulínovou rezistenci. K antiobezitikům patří **orlistat**, který inhibuje střevní lipázy, čímž dochází k omezení vstřebávání tuků přijatých ve střevě přibližně o 30 % a **sibutramin**, který působí v CNS v centru sytosti, kde inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Vlček, 2010). Sibutramin byl začátkem roku 2010 stažen z trhu, protože se ukázalo zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod (jako je infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, kteří užívali sibutramin

(<http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-19-03-2010?highlightWords=sibutramin>,
<http://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-k-pozastaveni-registrace-leciv?highlightWords=sibutramin>).

Inhibitory SGLT2

Transportér SGLT2 zajišťuje reabsorpci 90 % glukózy z proximálního tubulu. Inhibici SGLT2 dojde k:

- blokádě reabsorpce glukózy v proximálních tubulech ledvin,
- indukci glykosurie,
- redukci hyperglykémie a s ní spojené glukotoxicity,
- ↑ inzulínové senzitivity ve svalu (↑ translokace GLUT4, ↑ inzulínové signalizační cesty),
- ↑ inzulínové senzitivity v játrech (↓ glukóza-6-fosfatázy),
- ↓ glukoneogeneze,
- ↑ zlepšení funkce beta-buněk.

Mezi představitelé inhibitorů SGLT2 patří **phlorizin**, **dapagliflozin**, **remogliflozin**, **sergliflozin a ISIS 388626** (inhibuje expresi genu pro SGLT2).

Inhibitory SGLT2 jsou prozatím v průběhu klinického zkoušení, vykazují ovšem velmi pozitivní výsledky, a to nejen při snižování glykémie, ale také při redukci hmotnosti. Vykazují také mírný antihypertenzní účinek. Přitažlivost tohoto druhu léčby spočívá v její jednoduchosti a univerzálnosti, bez ohledu na vyvolávající příčinu hyperglykémie. Perspektivu lze vidět zejména v kombinaci s dalšími patofyziologicky působícími skupinami perorálních antidiabetik či s inzulínem (Edelsberger, 2009; Jabbour, Goldstein, 2008).

Další hypoglykemizující látky

Amylin, uvolňovaný spolu s inzulínem z B-buněk, snižuje glykémii inhibicí sekrece glukagonu, zpomalením vyprazdňování žaludku a sníženým příjmem jídla. Syntetický analog amylinu **pramlintide** se již řadu let zkouší u obou typů DM. Zatím je povolen v USA jako podpůrný lék při inzulínoterapii. Aplikuje se s.c. před jídly. Hlavním účinkem je cílené snížení postprandiální glykémie, aniž by se zvýšilo vylučování inzulínu z B-buňky mezi jídly. Zesiluje hypoglykemizující efekt provázejících antidiabetik, jejichž dávkování se má proto upravit (Škrha, 2009). Pramlintide je možné používat při současné léčbě inzulínem, může se podávat pacientům, kteří jsou léčeni metforminem nebo deriváty sulfonylurey (McCann, 2007).

3.1.5.3 Kombinovaná léčba

Sekrece inzulínu i stupeň inzulínové rezistence se v průběhu trvání DM 2. typu mění. Typ poruchy s převládající inzulínovou rezistencí se mění na poruchu s deficitem inzulínu. Z PAD do kombinace s inzulínem se nejčastěji volí metformin.

Nejčastěji užívané typy kombinované léčby:

- krátce působící inzulín před hlavními jídly + PAD – u DM 2. typu s uspokojivou glykemií nalačno a vysokou po jídlech;
- inzulín s prodlouženým účinkem na noc + PAD – u DM 2. typu s vysokou ranní glykemií a dobrou kompenzací diabetu během dne;

- inzulín v ranní a večerní dávce + PAD – u DM 2. typu s neuspokojivou kompenzací, kdy nechceme nebo nemůžeme léčit pouze inzulínem, nejčastěji se používají mixované inzulíny;
- intenzifikovaný inzulínový režim + PAD – u obézních diabetiků 2. typu k dosažení těsné kompenzace diabetu s minimalizací rizika zvýšení váhy a zhoršení inzulínové rezistence (Bělobrádková, Brázdová, 2006).

3.1.5.4 Transplantace pankreatu

Transplantace pankreatu zůstává jedinou široce uplatňovanou strategií léčby, která může vést k normalizaci hladiny glukózy v krvi. Musí ovšem převážet veškerá rizika chirurgického zákroku a následného snížení imunity.

Primárním smyslem transplantace endokrinní tkáně pankreatu je její náhrada při její deficienci (tedy při DM 1. typu), případně při insuficienci endokrinní tkáně (tedy není-li funkce beta buněk pankreatu kvantitativně či kvalitativně adekvátní aktuální situaci organismu s cílem příznivě ovlivnit průběh choroby jako tomu může být u jiných specifických typů DM nebo i u DM 2. typu). Při rozhodování o zvolení metody náhrady endokrinní tkáně pankreatu nelze pominout funkci ledvin, zejména hrozí-li jejich selhání. Ledviny hrají téměř vždy velmi důležitou roli, neboť mohou být poškozeny imunosupresí; bývají markerem rejekce při kombinované současné transplantaci ledviny a pankreatu a mohou ohrozit život pacienta.

Z transplantačního hlediska je u diabetika se selháním ledvin na prvním místě transplantace samotné ledviny od živého dárce, kterou lze realizovat rychle a která má nejlepší výsledky. Pokud ovšem dialyzovaný diabetik čeká na transplantaci ledviny, pak je chybou netransplantovat i pankreas, je-li to možné. Současná transplantace ledviny a pankreatu je považována za lék volby u pacientů s DM 1. typu s dysfunkcí ledvin (Perušičová, 2007; Weiss, Smits, Wiseman, 2009; Wiseman, 2010).

3.1.6 Léčba komplikací

3.1.6.1 Léčba akutních komplikací

Diabetická ketoacidóza

Okamžitě se zahajuje podávání krátkodobého inzulínu nebo se upravuje jeho dosavadní dávkování (Škrha, 2009).

Terapie DKA zahrnuje úpravu cirkulujícího objemu, úpravu a kontrolu glykémie, přiměřenou léčbu změn elektrolytové rovnováhy a úpravu ketoacidózy (Rybka, 2007).

Cílem je řešení metabolické acidózy a ketózy, snížení rizika otoku mozku, zabránění dalších komplikací léčby (hypoglykémie, hypokalémie, hyperkalémie, hyperchloremická acidóza), identifikace a léčba vyvolávajících faktorů (Savoldelli, Farhat, Manna, 2010).

Euglykemická ketoacidóza

Léčba se v podstatě neliší od běžné diabetické ketoacidózy, avšak dávky inzulínu, na které nemocní s euglykemickou ketoacidózou příznivě reagují, jsou zřetelně menší a iontová a objemová náhrada většinou není potřebná. Důležité je podat současně s inzulínem včas infúzi glukózy (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Hyperglykemický hyperosmolární neketoacidotický stav (HHNS)

Vzhledem k závažnosti HHNS se nemocného přijímá na jednotku intenzivní péče. Za nejdůležitější se považuje úprava hypovolemie intravenózním podáváním tekutin. Při nahrazování tekutin je důležité být obezřetný, protože se jedná o pacienta vyššího věku, často s kardiovaskulárním postižením. Sledování centrálního žilního tlaku je nezbytné. Tekutiny se nahrazuje izotonickým (0,9 %) roztokem chloridu sodného. Při poklesu glykémie

pod 15 mmol/l se izotonický roztok kombinuje s 5% roztokem glukózy (Rybka, 2007).

Laktátová acidóza

Léčba laktátové acidózy vede i v současné době k neuspokojivým výsledkům, letalita je stále vysoká. Důvodem je většinou závažná primární porucha a zároveň i skutečnost, že neexistuje její specifická léčba. Základní opatření se provádí na jednotce intenzivní péče (Škrha, 2009).

Léčba musí být zaměřena na vyvolávající příčiny, základní onemocnění, zabezpečení oxygenace, poruchu oběhu a další (Rybka, 2007).

Hypoglykémie

Pokud je pacient při vědomí, podáváme 5 – 20 g sacharidů ve formě ovocných nápojů, tablet glukózy aj. V případě, že je pacient v bezvědomí, aplikujeme k rychlému obnovení normoglykémie bolus 20 g glukózy i.v. (50 ml 40% glukózy), která se může opakovat a pak pokračujeme podáním 10% glukózy v infuzi, tak abychom udrželi glykémii vyšší než 5,6 mmol/l. V těžších případech můžeme přidat glukagon nebo hydrokortizon. Dále můžeme použít v terapii diazoxid a octretid (Rybka, 2007).

3.1.6.2 Léčba pozdních komplikací

MIKROANGIOPATIE

Diabetická retinopatie (DR)

Prevence a léčba DR je založena na normalizaci glykémie, krevního tlaku a terapii dyslipidemie. Jedinou účinnou symptomatickou léčbou DR je fotokoagulace – laserová koagulace sítnice (Rybka, 2007).

Diabetická nefropatie (DNF)

V terapii DNF je základní snahou kompenzace diabetu a udržení normotenze. U diabetiků 2. typu můžeme při stabilizovaném průběhu použít při korekci hyperglykémie glikvidon, popřípadě glimepirid, které jsou vylučovány převážně játry. Nejvhodnější léčbou je transplantace ledviny, která je léčbou volby u pacientů mladších než 60 let (Zadák, Šmahelová v Bureš, 2003).

Tabulka č. 5 Možná náhrada funkce ledvin (Bělobrádková, Brázdová, 2006)

HEMODIALÝZA (umělá ledvina)	2 – 3x týdně v nemocnici, trvání 4 – 5 hodin
PERITONEÁLNÍ DIALÝZA	doma kontinuálně, dutina břišní
TRANSPLANTACE LEDVINY	ledvina od dárce, imunosuprese
TRANSPLANTACE KOMBINOVANÁ: LEDVINA + PANKREAS	určeno pro DM 1. typu, ledvina i část pankreatu od dárce, imunosuprese
Kriteria výběru: stav pacienta	nepříznivé: makrovaskulární kompl. DM

DIABETICKÁ NEUROPATIE (DN)

Léčba somatické neuropatie je velmi obtížná. Nejdůležitějším opatřením je dobrá metabolická kompenzace diabetu. Dobré zkušenosti jsou u algických forem polyneuropatie také s léčbou inzulinovou pumpou. Podávány jsou i nesteroidní antirevmatika (mechanismus účinku není jasný). Významného efektu je dosaženo řadou nových léků (neurontin, pregabalin). Častý je efekt i u podávání antidepresiv.

Léčba autonomní neuropatie je podobná jako u somatické. Při ortostatické hypotenzi se doporučuje vstávat pomalu, používat elastické punčochy. Možné je podávání fludrocortizonu. Prokinetika (itaprid, metoclopramid) se podává před jídlem při gastroparéze. Při léčbě poruch erekce se používá např. sildenafil, alprostadil nebo pomůcky, které vyvolají erekci pomocí vnějšího podtlaku za současného zaškrcení venózního odtoku, opakované intrakavernózní aplikace spazmolytik nebo implantace penilní endoprotézy (Svačina, 2010).

MAKROANGIOPATIE

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Přežití diabetiků po akutní koronární příhodě je obecně nižší než u nediabetiků. Bylo prokázáno, že na těchto výsledcích se podílí vedle DM současně i arteriální hypertenze, dyslipidemie a obezita. Léčba pacientů musí být tudíž zaměřená na všechny zjištěné odchylky (Škrha, 2009).

Při akutním IM je u diabetiků stejně jako u nediabetiků zlatým standardem přímá perkutánní koronární intervence se zavedením stentu. Kovové stenty mají u nemocných s cukrovkou vyšší procento časných reokluzí. Lékové stenty (DES – drug eluting stent) jsou schopny u diabetiků výrazně snížit riziko restenózy, zejména pokud trvá duální antikoagulační léčba klopido-grelem a kyselinou acetylsalicylovou po výkonu déle než šest měsíců. Při použití DES je snížení rizika restenózy pětinasobné (Dresslerová, Vojáček, 2010).

Cévní mozková příhoda (CMP)

Léčba musí být zahájena v co nejkratší době, v intervalu, kdy nervová tkáň v zona penumbra je ještě schopna reparace, ideálně do 3 hodin po vzniku cévní mozkové příhody (Perušičová, 2003).

Terapie se zaměřuje jednak na úpravu cirkulace v postiženém ložisku, jednak na ovlivnění kompenzace DM a krevního tlaku. Podávání nízkomolekulárního heparinu vede k příznivějším výsledkům než aplikace nefrakcionovaného heparinu (Škrha, 2009).

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Zásady léčby ICHDK u diabetiků se neliší od postupů uplatňovaných u nemocných bez diabetu. Klade se velký důraz na co nejlepší kompenzaci diabetu. Délétrvající hyperglykémie působí nepříznivě na krevní reologii a cévní endotel, zvyšuje se koncentrace fibrinogenu, a tím se zhoršují reologické poměry v cévním řečišti, zhoršuje se deformabilita erytrocytů. Léčebné postupy

v jednotlivých fázích onemocnění jsou odlišné. Vždy by však měly dodržovat tyto základní postupy:

1. zpomalení progresu aterosklerotického procesu a vývoje kardiovaskulárních komplikací;
2. chronická farmakologická léčba, cílená na snížení kardiovaskulárního rizika a zpomalení zhoršování ischemie končetin;
3. revaskularizační léčba končetinové ischemie, která je naléhavá zejména u nemocných s kritickou končetinovou ischemií a s krátkou klaudikační vzdáleností (Škrha, 2009).

Syndrom diabetické nohy (SDN)

SDN je třeba léčit vždy komplexně. Zejména se zdůrazňují dvě nezbytné součásti komplexní léčby, které se v praxi nejčastěji opomíjejí: zmírnění ulcerací a účinná dostatečně dlouhá antibiotická léčba. Nezbytné je také vždy při podezření na cévní etiologii indikovat příslušná vyšetření včetně angiografie a v případě ischemie se pokusit o revaskularizaci. (Škrha, 2009).

3.1.7 Sledování kompenzace diabetu

Neenzymová glykace hemoglobinu umožňuje posuzovat dlouhodobou kompenzaci diabetu, neboť jeho biologický poločas odpovídá poločasu erytrocytu s průměrnou životností 120 dnů.

Dnes se k monitorování kompenzace diabetu využívá prakticky výhradně glykovaný hemoglobin HbA1c stanovený podle potřeby 2 – 4x ročně.

Kompenzaci se hodnotí i podle glykémie nalačno a postprandiální glykémie (Svačina, 2010; Škrha, 2009).

Tabulka č. 6 Hodnocení kompenzace diabetika – glykémie (Svačina, 2010)

Kompenzace	HbA1c %	Glykémie nalačno mmol/l	Glykémie postprandiální 1 – 2 hodiny po jídle (mmol/l)
Výborná	< 4,5	4 – 6	5 – 7,5
Uspokojivá	4,5 – 6,0	6 – 7	7,5 – 9
Neuspokojivá	> 6,0	> 7,0	> 9,0

O mortalitě a morbiditě diabetiků nerozhoduje jen kompenzace hyperglykémie, ale i kompenzace krevního tlaku, dyslipidémie a vývoj hmotnosti (Svačina, 2010).

Tabulka č. 7 Hodnocení kompenzace diabetika (Svačina, 2010)

Krevní tlak	≤ 140/90 mm Hg
Hmotnost	pokles o -5 až -10 % a jeho udržení
Celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l
LDL cholesterol	< 2,5 mmol/l (v sekundární prevenci cévních onemocnění < 1,8 mmol/l)
HDL cholesterol	> 1,2 mmol/l (ženy), > 1 mmol/l (muži)
Triglyceridy	< 1,7 mmol/l
Mikroalbuminurie	negativní

3.2 ATEROSKLERÓZA

Je definována jako kombinace změn arteriální intimy, které vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších složek krve a fibrózní tkáně, která vyvolává později i změny v tunica media cévní stěny (Bureš, 2003; Coleman, Tsongalis, 2010).

Ateroskleróza je chronické, zánětlivé, dlouhodobé onemocnění cévní stěny, které se klinicky manifestuje jako ischemická choroba srdeční (ICHS), cévní mozková příhoda (CMP) nebo ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) (Perušičová, Češka, 2009; Coleman, Tsongalis, 2010; Douglas, Channon, 2010).

Neexistují žádné specifické morfologické změny, které by odlišovaly makroangiopatii u nemocných trpících cukrovkou od aterosklerotických změn u nediatetiků. Rozdíly jsou pouze kvantitativní. Ateroskleróza u nemocných s DM se vyznačuje některými charakteristickými rysy:

- 2 – 4x častější výskyt,
- ženy jsou postiženy stejně často jako muži,
- makroangiopatie vzniká v mladším věku a rychleji progreduje,
- postižení je difúznější a týká se i menších cév (Pelikánová, Bartoš, 2010).

3.2.1 Fyziologická funkce endotelu

Endotel hraje stěžejní úlohu v řízení průtoku cévami. Produkuje škálu důležitých působků, které zprostředkovávají signalizaci efektorové hladké svaloviny cév. Zdravý endotel se podílí na vytváření netrombogenního vnitřního povrchu krevního řečiště, vazodilataci, vazokonstrikci, produkci růstových faktorů a cytokinů, oxidaci lipoproteinů atd.

Vazodilatace cévní stěny je zajištěna komplexem tří hlavních působků:

- **oxid dusnatý** – vazodilataci indukuje zvýšením cyklické GMP (guanosin monofoasfát), svým protizánětlivým a antitrombickým

efektem napomáhá stabilizaci aterosklerotického plátu a celkově zpomaluje proces aterogeneze;

- **prostacyklin** (PGI_2 – prostaglandin I₂) – patří do skupiny prostanoidů;
- **endoteliální hyperpolarizující faktor** (EDHF) – je považován za látku nejasné chemické podstaty či elektrický signál uvolňovaný z endotelu, podílí se na hyperpolarizaci hladkých svalových buněk a relaxaci cévní stěny.

Na vazokonstrikci cévní stěny se podílí především komplex čtyř hlavních působků:

- **endotelin – 1** – je považován za nejúčinnější vazokonstrikční látku s klíčovou úlohou při rozvoji endotelové dysfunkce;
- **angiotenzinový systém** – existují čtyři známé podskupiny angiotenzinů – AT I – AT IV, nejúčinnějším je AT II;
- **tromboxan A₂ (TXA₂)** – patří do skupiny prostanoidů, je fyziologickým antagonistou PGI_2 , nejsilněji se váže na TP (tromboxan prostanoid) receptory;
- **prostaglandin H₂ (PGH₂)** – je důležitým prekurzorem prostanoidů, představuje druhého nejmočnějšího agonistu TP receptorů (Lesná a kol., 2011).

3.2.2 Patologická anatomie aterosklerózy

Za příčinu prvních kroků ve vzniku a progresi aterosklerotického procesu se považuje endoteliální dysfunkce. Prvotním zásahem poškozujícím endotelovou výstelku může být **hypertenze, hyperglykémie, imunologické reakce, dyslipidemie, infekt, nikotinismus, hyperhomocysteinemie** atd. Pokud endoteliální buňka není schopna kompletně degradovat některé molekuly, zejména oxidovaný LDL, dojde k expresi povrchových molekul a uvolnění cytokinů, které podporují atrakci a migraci zánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru. V poškozené cévní stěně dochází ke zvýšení exprese „aterogenních“ genů.

Infiltrace intimy arteriální stěny monocyty/makrofágy a T-lymfocyty je časným příznakem aterosklerózy. Aktivace těchto buněk má za následek další uvolnění mediátorů zánětu jako jsou cytokiny, růstové faktory, interleukiny a prostaglandiny. Buňky v aterosklerotických lezích exprimují imunitní mediátor CD40 a jeho ligand CD40L (jsou členy rodiny TNF) a hrají důležitou roli v modulaci buněčné i protilátkové imunitní odpovědi. Zánětlivá odpověď dále stimuluje přesun hladkých svalových buněk do místa zánětu. Pokračující zánět vede k místní nekróze postupně ischemizovaných buněk a tvorbě fibrózní čepičky. Akumulace lipoproteinů v cévní stěně je silným stimulem pro aktivaci několika prozánětlivých cest. Oxidační stres vede k aktivaci kaskád redox-senzitivních kináz a transkripčních faktorů. To vede k další expresi genů pro faktory spjaté se zánětlivou odpovědí a buněčnou proliferací.

V aterosklerotických lezích dochází také ke zvýšení hladin interferonu γ , který je schopen přímo ovlivňovat cholesterolovou rovnováhu v makrofázích indukcí akumulace cholesterolových esterů.

Bylo prokázáno, že aterogenní lipoproteiny, jako oxidované lipoproteiny o nízké denzitě (LDL), zbytky lipoproteinů (beta-VLDL) a lipoproteiny, hrají zásadní roli v pro-zánětlivé reakci, naopak lipoproteiny o vysoké denzitě (HDL) mají anti-aterogenní a protizánětlivé vlastnosti (Hulín, 2009; Coleman, Tsongalis, 2010; Takahashi, 2011; Fan, Watanabe, 2003; Lesná a kol., 2011).

Z patologickoanatomického hlediska jsou rozlišovány tři základní typy aterosklerotických plátů:

- časné léze, tukové proužky,
- fibrózní a ateromové pláty,
- stadium komplikací, tzv. komplikovaná léze.

Tukové proužky (fatty streaks) jsou nejčastější a pravděpodobně u všech přítomnou formou aterosklerózy. Vyskytují se běžně již v dětském věku. Tukové proužky nacházíme především ve velkých cévách, v jejich intimě. Makroskopicky jsou žluté barvy a neprominují do lumina artérie. Základními buněčnými elementy v tukových proužcích jsou pěnové buňky.

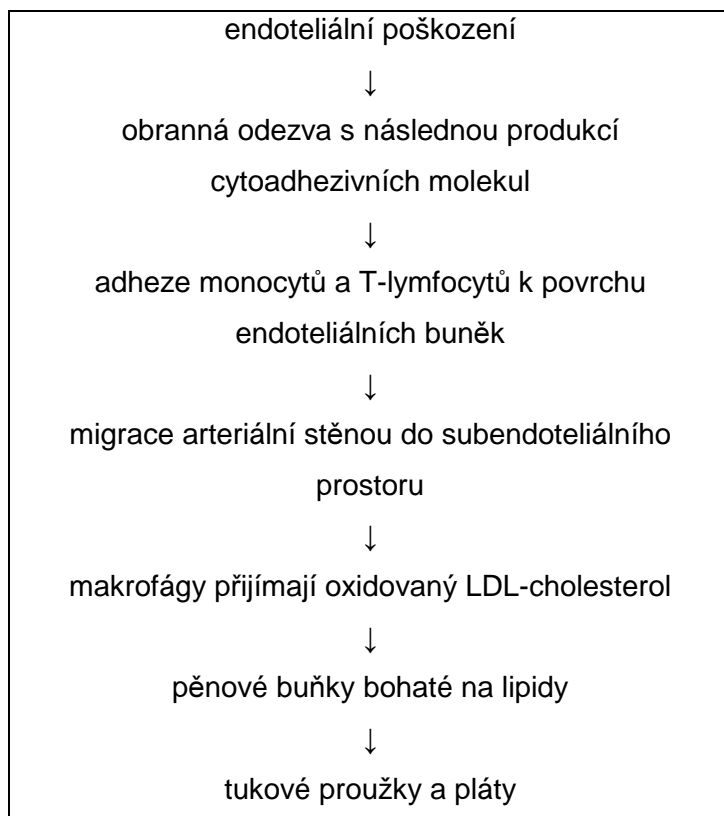
Vznik pěnových buněk: na poškozených místech cévy dochází k adhezenci monocytů a T-lymfocytů. Monocyty a T-lymfocyty přecházejí

z krevního oběhu do intimy, kde se transformují na makrofágy. Současně dochází k zvýšení permeability endotelové výstelky a tím k pronikání lipoproteinových částic do subendotelového prostoru. Dále dochází k oxidaci LDL-částic, cholesterol je pohlcován makrofágy za vzniku pěnových buněk. Makrofágy stimulují růst hladkosvalových buněk ve stěně artérie a jejich transformaci na pěnové buňky.

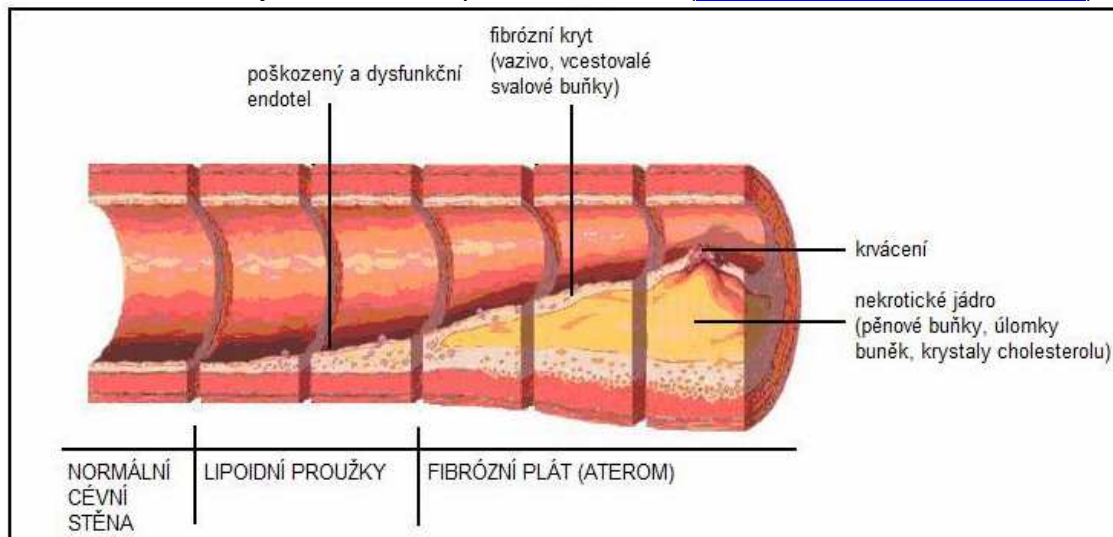
Fibrózní pláty (ateromy) jsou větší, obvykle ostře ohraničená ložiska ve stěně cév, tužší někdy až chrupavčité konzistence. Prominují do lumina artérií, jejich barva je bledě šedá, někdy žlutá, podle obsahu tuků. Vznikají akumulací lipidů naplněných buněk, hladkosvalových buněk a dalšího materiálu. V ateromu najdeme i lymfocyty. Hlubší vrstvy fibrózního plátu mohou podléhat nekróze. Nekrotická ložiska mohou kalcifikovat a obsahují rovněž cholesterolové krystaly.

Komplikované léze vznikají z fibrózních plátů masivní kalcifikací, a především těžkými degenerativními změnami (ulcerace, ruptura), které se pak stávají místem adherence trombocytů, agregace, trombózy a současné organizace trombu. Trombóza je pak příčinou náhlého cévního uzávěru. Makroskopický vzhled odpovídá fibróznímu plátu s následnými změnami v důsledku trombózy a přítomnosti erytrocytů (Češka, 1999; Perušičová, Češka, 2009; George, Johnson, 2010; Trejtnar, 2009; Bureš, 2003).

Tabulka č. 8 Patogeneze aterosklerózy (Perušičová, Češka, 2009)



Obrázek č. 3 Změny v cévní stěně při ateroskleróze (<http://ateroskleroza.navajo.cz/>)



Ztlušťování intimy fibrózními uloženinami, které postupně zužují lumen a současně jsou místem vzniku krvácení a tvorby trombů (Silbernagl, Lang, 2001).

Typy aterosklerotických plátů, podle stability:

- **stabilní plát**

- obsahuje menší množství lipidů,
- má silný hladkosvalový kryt („čepičku“),
- klinicky se příliš neprojevuje,
- nemá tendence k ruptuře.

- **nestabilní plát**

- obsahuje vysoký podíl lipidové složky,
- má slabý fibrózní kryt s množstvím zánětlivých buněk (makrofágů),
- lokalizován u větvení artérií, v ohybu,
- má tendenci k ruptuře a tím ke vzniku trombu a akutního uzávěru cévy,
- je často příčinou nestabilní anginy pectoris a akutních kardiovaskulárních příhod.

Z hlediska klinické praxe je velmi důležité vědět, že ke změně nestabilního plátu na plát stabilní dochází relativně velmi brzy, třeba již po několika týdnech hypolipidemické léčby (Češka, 1999; Perušičová, Češka, 2009; George, Johnson, 2010; Trejtnar, 2009; Bureš, 2003).

3.2.3 Rizikové faktory aterosklerózy

U nemocných s DM 2. typu se uplatňuje kumulace rizik podmíněná přítomností metabolického syndromu, inzulínové rezistence a jejích projevů, jako je hyperinzulinémie, hypertenze, dyslipidemie, subklinický zánět, nahromadění viscerálního tuku, poruchy fibrinolýzy a vyšší trombogenní potence. U nemocných s DM 1. typu dochází k výraznému urychlení aterosklerózy v souvislosti s dyslipoproteinémií a sekundární hypertenzí při pokročilejším stadiu diabetické nefropatie (Pelikánová, Bartoš, 2010).

Diabetes mellitus 1. typu představuje vhodný model pro výzkum a hodnocení mechanismů, kterými nerovnováha „inzulino-glukózové homeostázy“ přispívá k poškození cévní výstelky. Na počátku onemocnění stojí „čistá“ inzulinová nedostatečnost následovaná, i při důsledném terapeutickém postupu, rozvojem metabolických a patofyziologických abnormalit. Změny lze detekovat u pacientů velmi nízkých věkových kategorií, je zde tedy minimalizováno riziko ovlivnění endotelové funkce procesem stárnutí, vysokou farmakoterapeutickou zátěží, protrahovaným abusem, dlouhodobou expozicí škodlivým látkám životního prostředí atd.

Důležitým rizikovým faktorem podílejícím se zásadně na vzniku endotelové dysfunkce u diabetiků je **hyperglykémie**. Ta zhoršuje **dostupnost L-argininu**, prekursorů NO, a potencuje uvolňování **volných radikálů**, které snižují syntézu a inaktivují NO. Buňka vystavená hyperglykémii má navíc omezenou antioxidační kapacitu. Jedním z důvodů je zasažení **polyolové cesty**.

Dalším patofyziologickým mechanismem uplatňujícím se při hyperglykémii je **aktivace proteinkinázy C (PKC)**. Stoupající množství buněčné glukózy zvýší obrat metabolizovaný glykolýzou, v důsledku toho stoupá množství diacylglycerolu, což je aktivující kofaktor PKC. PKC (PKC β – endotelová izoforma) snižuje tvorbu NO, podporuje tvorbu endotelinu-1 a inhibitoru aktivátoru plazminogenu – 1 (PAI – 1). Přispívá také ke zvýšené expresi prozánětlivých genů.

Vyšší množství buněčné glukózy ve svém důsledku také podporuje vznik **UDP-N-acetyl glukosaminu**, jenž zvýrazňuje expresi genů pro PAI – 1 a růstový faktor beta-1 (TGF β 1).

Dalším efektem hyperglykémie je nadměrná **glykace**, neenzymatická reakce volných aminoskupin bílkovin a aldehydové skupiny glukózy. Dochází k tvorbě dysfunkčních proteinů. Vzniklé produkty nazýváme **AGE (advanced glycation end products)**. Glykace zasahuje do četných procesů – ovlivnění transkripčních pochodů, poruchy signalizace, zvýšení produkce prozánětlivých faktorů, podíl na inaktivaci NO.

Dalším důležitým rizikovým faktorem a zároveň již také projevem endotelové dysfunkce diabetiků je **zhoršena schopnost vazodilatace cévní stěny**.

I při dobré metabolické kontrole je onemocnění diabetem 1. typu spojeno již od dětského věku s kvalitativními i kvantitativními **abnormalitami lipidového spektra**.

Důležitým faktorem, který má vliv na funkci endotelu u diabetiků 1. typu je samotný **inzulín**. Ve vyšších koncentracích způsobuje vazodilataci.

Zvýšená **zánětlivá aktivita** u DM 1. typu má významný podíl na vzniku endotelové dysfunkce. Zvyšuje se exprese adhezivních molekul a jiných prozánětlivých faktorů aktivujících buňky imunitního systému. Dochází k leukostáze, invazi monocytů do cévní stěny, zvyšuje se protrombotická aktivita. Přesný vztah zánětlivé reakce k diabetu a signalizaci na inzulinových receptorech není znám.

Vznik angiopatických komplikací u diabetiků je ovlivněn také **genetickým faktorem**.

Na reparaci poškozeného endotelu se zásadně podílejí **EPC (endothelial progenitor cell)**. Endoteliální progenitorové buňky vznikají v kostní dřeni a jsou považovány za důležitý faktor, který přispívá k udržení správné funkce endotelové výstelky. U diabetiků prvního typu je v porovnání s nediabetickou skupinou snížen počet progenitorových buněk (přibližně o 40 – 60 %), což významně omezuje schopnost obnovy endotelu (Lesná a kol., 2011; Sibal, Aldibbiat, Agarwal, Mitchell, Oates, Razvi, Weaver, Shaw, Home, 2009; Nin, Ferreira, Schalkwijk, Prins, Chaturvedi, Fuller, Stehouwer, 2009).

3.2.3.1 Rizikové faktory aterosklerózy potencované diabetem

- **hypertenze**
 - hypertenze se u diabetiků vyskytuje 2x častěji než u nediabetiků,
 - postihuje přibližně polovinu diabetiků,
 - kombinace hypertenze a diabetu podstatně urychluje rozvoj komplikací diabetu,

- u diabetiků je důležité udržovat krevní tlak pod 130 a/nebo 85 mmHg.
- **dyslipidémie**
 - změny lipidového spektra, které vznikají v důsledku diabetu, jsou příčinou zvýšeného kardiovaskulárního rizika,
 - celkový cholesterol nad 5,2 mmol/l,
 - LDL – cholesterol nad 3 mmol/l,
 - HDL – cholesterol pod 1,1 mmol/l u mužů a pod 1,3 mmol/l u žen,
 - triglyceridy nad 1,8 mmol/l.

3.2.3.2 Rizikové faktory diabetu i aterosklerózy

- **obezita**
 - je spojena s výrazně vyšším výskytem kardiovaskulární morbidity i mortality,
 - BMI nad 30 nebo obvod pasu nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen;
- **hyperhomocysteinémie**
 - hyperhomocysteinémie má u diabetiků větší význam v predikci rizika kardiovaskulárního onemocnění než u nediabetiků,
 - na každé zvýšení homocysteinu v séru o 5 $\mu\text{mol/l}$ se riziko pětileté mortality zvyšuje o 17 % u nediabetiků a o 60 % u diabetiků;
- **pokles fyzické aktivity**
 - pokles fyzické aktivity vede ke vzniku nadváhy, obezity a cukrovky,
 - pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko ICHS, kardiovaskulární i celkové mortality;

- **dieta**
 - nasycené mastné kyseliny ve stravě nad 7 % celkového energetického příjmu, konzumace nenasycených trans – mastných kyselin, konzumace cholesterolu v potravě nad 200 mg/den, žádná nebo nadměrná konzumace alkoholu;
- **genetické faktory**
 - výskyt předčasné ICHS
 - familiární výskyt DM;
- **kouření**
 - riziko srdeční příhody je u kuřáků nad 20 cigaret denně vyšší u mužů 3x, u žen 6x, kouření zvyšuje riziko všech kardiovaskulárních komplikací (Danzig, Šimek, Šimková, 2006; Trejtnar, 2009; Tkáč, 2000; George, Johnson, 2010).

3.2.4 Prevence vzniku a progresu endotelové dysfunkce

Možnosti ovlivnění dysfunkce endotelu jsou u diabetiků 1. typu limitované. Sama podstata onemocnění, i při ideální metabolické kompenzaci, pacienty výrazně predisponuje k angiopatii. Přesto zůstává úsilí o optimální kompenzaci základním a nejvíce účinným nástrojem, který máme.

Důležité je dále snížit riziko vyplývající z ostatních faktorů přispívajících k rozvoji aterosklerózy. Samozřejmostí by mělo být ukončení nebo alespoň omezení abusu návykových látek (nikotinismus, alkohol, atd.). Je důležité pacienta podpořit v úpravě životního stylu (zvýšení fyzické aktivity, redukce stresu, dietní návyky, atd.). U obézních diabetiků 1. typu je přínosným řešením pokusit se o redukci nadváhy za stálého dohledu při hospitalizaci.

Další možností, jak můžeme ovlivnit riziko vaskulárních komplikací, je farmakoterapie. Využíváme ji zejména k úpravě lipidového spektra a hypertenze (Lesná a kol., 2011).

3.2.5 Léčba aterosklerózy

Cílem léčby je zabránit komplikacím – snížit riziko ICHS, CMP, zlepšit prokrvení postižených orgánů.

Důležitým základem je prevence:

- **primární prevence** – ovlivnění rizikových faktorů v období asymptomatické aterosklerózy a zábrana nástupu klinických projevů;
- **sekundární prevence** – snížení rizika dalších klinických projevů aterosklerózy u pacientů s již manifestní aterosklerózou.

Mezi hlavní zásady účinné prevence patří znalost individuálního rizika (hladiny cholesterolu a cukru v krvi, krevní tlak, rodinná zátěž) a dodržování zdravého životního stylu (správná skladba stravy, udržování optimální hmotnosti, nekouření, omezení příjmu alkoholu, omezení stresových situací) (Trejtnar, 2009; Vlček 2010).

Farmakoterapie

Důležitý je důsledný komplexní přístup, kromě hyperglykémie je třeba léčit také další složky podílející se na ateroskleróze, tedy obezitu, hypertenzi, dyslipidémii a hyperkoagulační stav (Šmahelová, 2006).

- **hypolipidemika** – látky, které ovlivňují hladiny plasmatických lipidů a lipoproteinů.

Patří sem:

- statiny – snižují výrazněji LDL-cholesterol než triglyceridy. Inhibují 3-HMG-CoA reductázu a tím blokuje nitrobuňčnou syntézu cholesterolu. Patří sem *simvastatin*, *lovastatin*, *atorvastatin*, *fluvastatin*, *pravastatin* a *rosuvastatin*;
- fibráty – snižují výrazněji triglyceridy než LDL-cholesterol. Stimulací jaderných receptorů PPAR- α (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory) vedou k aktivaci řady genů s následnou syntézou příslušných bílkovin. Výsledkem je

zvýšení aktivity LPL, zvýšené vychytávání VMK a LDL-cholesterolu a vyšší produkce HDL-cholesterolu. Patří sem *fenofibrát* a *ciprofibrát*;

- pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin, iontoměniče) – snižují výrazněji LDL-cholesterol než triglyceridy. Ve střevě blokují enterohepatální cyklus žlučových kyselin (brání jejich resorpci) čímž je zvýšeno jejich vylučování stolicí. V játrech to vede ke stimulaci syntézy žlučových kyselin z cholesterolu a tím snížení jeho hladiny v krvi. Patří sem *cholestyramin* a *coleveselam*;
 - *ezetimib* – snižují výrazněji LDL-cholesterol než triglyceridy. Brání vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě bloádou transportního proteinu v kartáčovém lemu enterocytů;
 - *kyselina nikotinová (niacin)* – snižují výrazněji triglyceridy než LDL-cholesterol. V játrech snižuje syntézu VLDL hlavně snížením syntézy triacylglycerolů;
-
- **antihypertenziva** – látky snižující krevní tlak. Patří sem *inhibitory ACE* (angiotenzin-konvertujícího enzymu), *betablokátory*, *blokátory kalciových kanálů*, *alfablokátory*;
 - **antiagregancia** – potlačují tvorbu trombu. Patří sem *kyselina acetylsalicylová*, *tiklopidin*, *klopidogrel*;
 - **antikoagulancia** – prevence tromboembolických komplikací. Patří sem *heparin*, *nízkomolekulární heparíny*, *warfarin*;
 - **trombolytika** – léčba akutních příhod. Patří sem *altepláza*, *streptokináza*;
 - **antianginóza** (Češka, 1999; Trejtnar, 2009; Tilšer, 2009; Vlček, 2010).

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 METODIKA

4.1.1 Použitý materiál

Použitá data jsme získali z ambulantních karet diabetologického centra v rámci Kliniky gerontologické a metabolické ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. V nezbytně nutné míře nám byla poskytnuta i vybraná data z informačního systému ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové.

4.1.2 Charakteristika skupin pacientů

Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin – pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy (50 pacientů) a pacienti léčení pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu (50 pacientů). Jelikož jsou pacienti v obou skupinách diabetici 1. typu, je u všech pacientů C peptid na nulových hodnotách (pacienti nemají žádný vlastní inzulín).

4.1.3 Pracovní postup

V kartotéce v oddělení diabetologie jsme náhodně vybrali 100 pacientů trpících onemocněním diabetes mellitus 1. typu. Vybírali jsme pacienty, kteří trpí onemocněním minimálně 5 let. U každého pacienta jsme si zaznamenali data důležitá pro práci – pohlaví, věk, váhu, výšku, BMI, krevní tlak, délku trvání nemoci, zda je pacient kuřák, glykovaný hemoglobin za posledních 5 let (do roku 2005), cholesterol, HDL, LDL, TAG, komplikace, léčbu, osobní, rodinnou a lékovou anamnézu. Data jsme sbírali v období od března do května roku 2010.

Hodnotili jsme pacienty jako dva celky – pacienty na inzulínové pumpě a pacienty, kteří jsou léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem

a porovnávali četnosti výskytu různých komplikací a rizikové faktory, s nimiž jsou komplikace spojené. Mezi rizikové faktory jsme zařadili glykovaný hemoglobin, lipidogram, BMI, užívání statinů, délku onemocnění a kouření. Srovnávali jsme i možné rozdíly v závislosti na pohlaví.

Při zkoumání závislostí jsme hodnotili každou skupinu zvlášť, ale i všechny pacienty jako jeden celek. Kromě rozdělení podle léčby jsme hodnotili i skupiny v závislosti na pohlaví. Zjišťovali jsme zda, výsledky některých hodnot závisí na dalších hodnotách.

Zkoumali jsme zda, má léčba pomocí inzulínové pumpy nějaké výhody oproti léčbě pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu.

4.1.4 Vyjádření výsledků

Jednotlivá data jsme zaznamenávali do tabulek v programu Microsoft Excel. Z tabulek jsme vytvořili grafy s výsledky. Tabulky a grafy jsou uvedeny níže.

4.1.5 Statistické zpracování dat

Data jsme zpracovávali v šablonách Probabil, LinReg a T-test.

Šablona PROBABI umožňuje výpočet intervalových odhadů neznámé pravděpodobnosti resp. intervalových odhadů rozdílů dvou neznámých pravděpodobností.

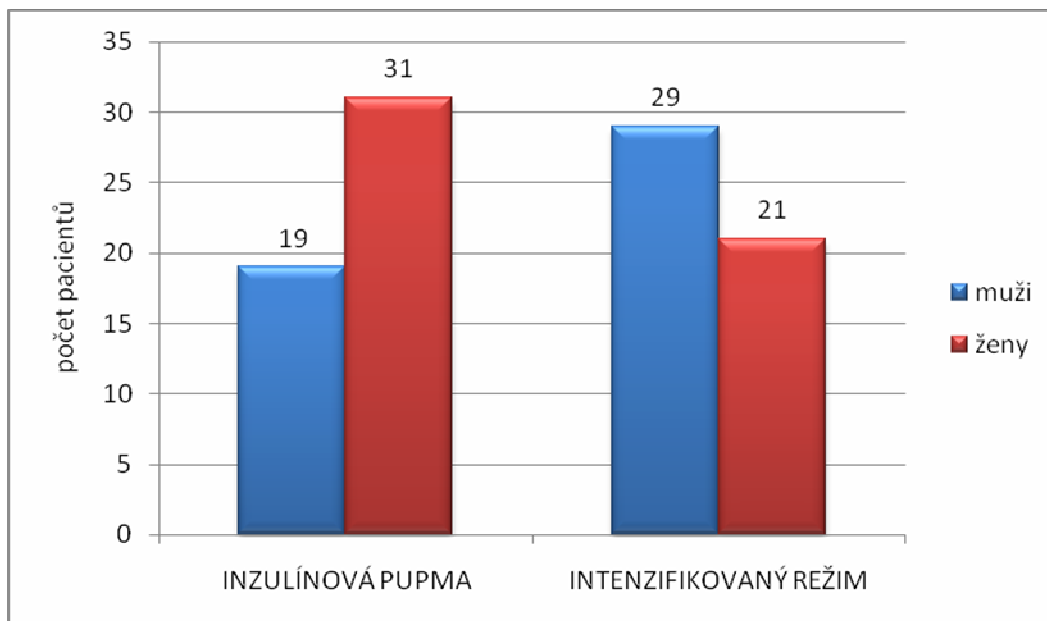
Program LINREG realizuje výpočet parametrů obecné regresní přímky nebo přímky bez absolutního členu (přímky procházející počátkem souřadnic). Automaticky probíhá kontrola odlehlých hodnot Grubbsovým testem s nabídkou jejich vyloučení z výpočtu. Dále probíhá kontrola případné nelinearity skutečné regresní závislosti (test postupných diferencí); pro přímku procházející počátkem navíc také test korektnosti předpokladu, že absolutní člen je nulový. Výstupní údaje obsahují hodnoty parametrů přímky a jejich směrodatných odchylek, korelační koeficient, reziduální odchylku a výsledek testu existence

závislosti mezi oběma veličinami - přesněji: nenulovosti skutečné hodnoty parametru K. Vypočteny jsou také intervaly spolehlivosti pro parametry regresní přímky. Grafické výstupy obsahují graf regresní přímky včetně datových bodů a graf regresní přímky s pásy spolehlivosti pro neznámou "skutečnou" regresní přímku a pro jednotlivé hodnoty základního souboru.

Program T-TESTY realizuje nepárový resp. párový t-test a určuje intervalový odhad rozdílu středních hodnot daných souborů resp. intervalový odhad střední hodnoty difference hodnot párových. Automaticky probíhá kontrola odlehlých hodnot Grubbsovým testem s nabídkou jejich vyloučení z výpočtu. Výstupní údaje obsahují případné varování o nekorektnosti výsledků.

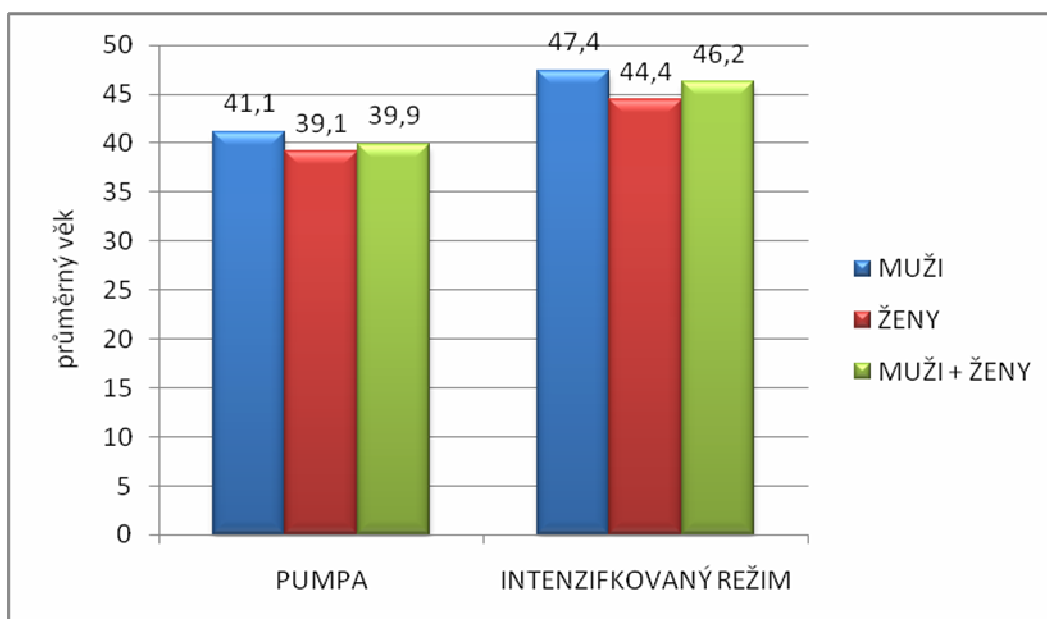
4.2 CHARAKTERISTIKA SOUBORU PACIENTŮ

Graf č. 1 Rozdělení pacientů podle počtu, pohlaví a léčby



Graf zobrazuje rozdělení pacientů, použitých v práci, podle pohlaví a způsobu léčby. U pacientů s inzulínovou pumpou je 19 mužů (38 %) a 31 žen (62 %). Ve skupině pacientů léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem je 29 mužů (58 %) a 21 žen (42 %).

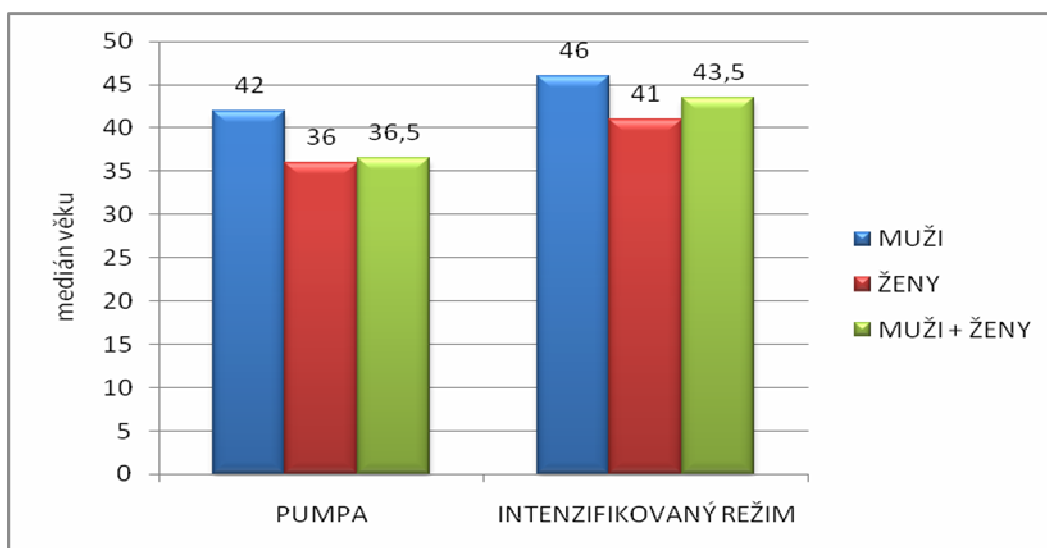
Graf č. 2 Rozdělení pacientů podle průměrného věku, pohlaví a léčby



Ve skupině pacientů s inzulínovou pumpou je průměrný věk 39,9 let, nejmladší pacient má 21 let (muž), nejstarší 69 let (žena). Průměrný věk mužů je 41,1 let a průměrný věk žen je 39,1 let.

Ve skupině pacientů léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem je průměrný věk 46,2 let, nejmladšímu pacientovi je 22 let (žena), nejstaršímu 85 let (muž). Průměrný věk u mužů je 47,4 let a průměrný věk žen je 44,4 let.

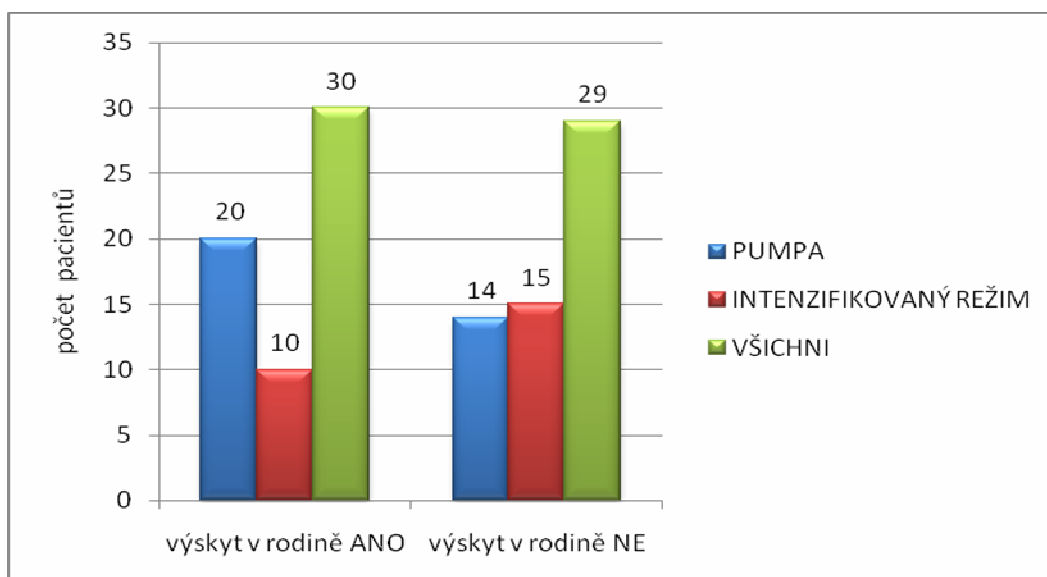
Graf č. 3 Rozdělení pacientů podle mediánu věku, pohlaví a léčby



Ve skupině pacientů s inzulínovou pumpou je medián věku 36,5 let. Medián věku mužů je 42,0 let a medián věku žen je 36,0 let.

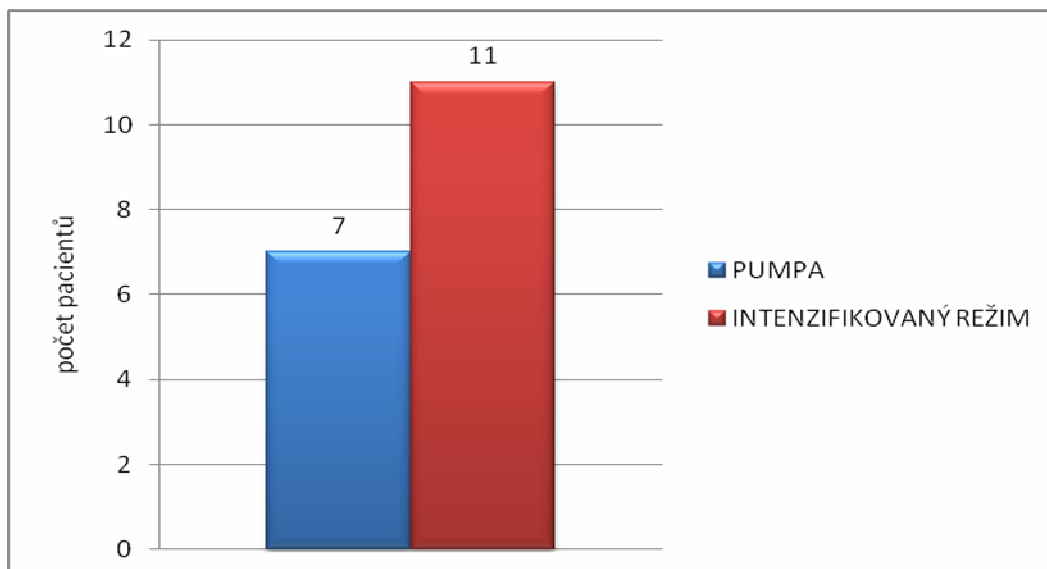
Ve skupině pacientů léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem je medián věku 43,5 let. Medián věku mužů je 46,0 let a medián věku žen je 41,0 let.

Graf č. 4 Rozdělení pacientů podle výskytu DM v rodině



Z grafu můžeme vyčíst počet pacientů, v jednotlivých skupinách i jako součet u obou skupin, u kterých se diabetes mellitus projevil v rodině. Rodinná anamnéza nebyla uvedena v kartotéce u všech pacientů, uvedena byla jen u 59 pacientů – u 30 léčených pomocí inzulínové pumpy a u 29 na intenzifikovaném inzulínovém režimu.

Graf č. 5 Rozdělení pacientů podle onemocnění štítné žlázy



Ve skupině pacientů s inzulínovou pumpou je 7 pacientů s onemocněním štítné žlázy. Ve skupině pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem je 11 pacientů trpících onemocněním štítné žlázy.

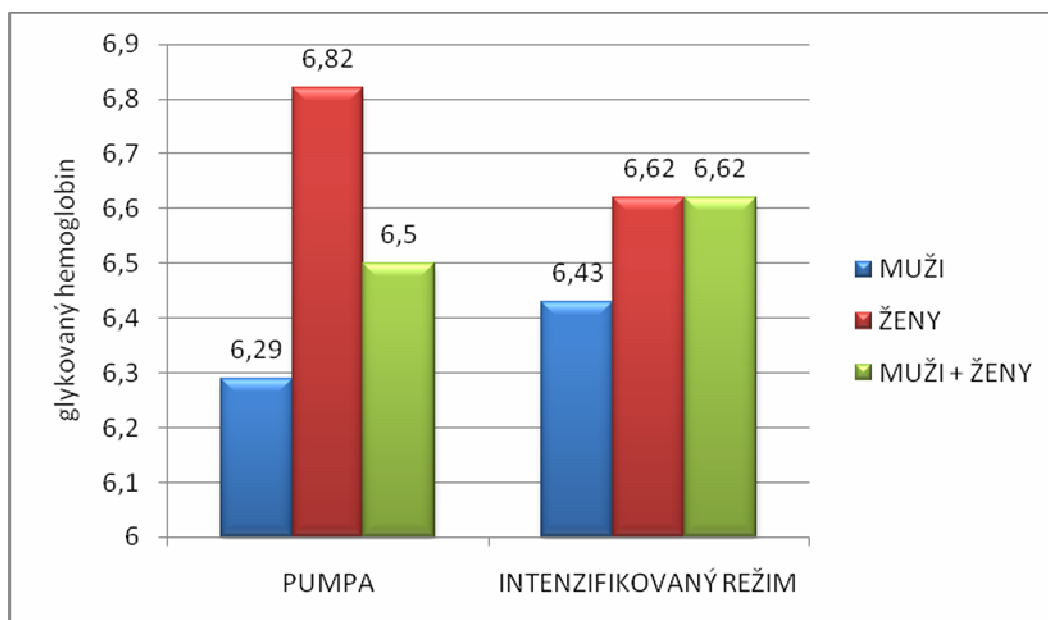
4.3 VÝSLEDKOVÁ ČÁST

4.3.1 Porovnávání skupin pacientů

U zkoumaných skupin jsme porovnávali rizikové faktory spojené s aterosklerotickými změnami. K rizikovým faktorům jsme zahrnuli glykovaný hemoglobin, lipidogram, BMI, užívání statinu, kouření.

Glykovaný hemoglobin

Graf č. 6 Rozdělení pacientů podle průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu, pohlaví a léčby



Z grafu lze vyčíst, že skupina pacientů léčená pomocí inzulínové pumpy má průměrnou hodnotu glykovaného hemoglobinu nižší (6,50) než skupina pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem (6,62). Podle výsledků srovnávání hodnot glykovaného hemoglobinu pomocí T-Testu nebyl mezi skupinami prokázán statisticky významný rozdíl. Statisticky významný rozdíl nebyl prokázán ani při srovnávání zvlášť skupin mužů a zvlášť skupin žen.

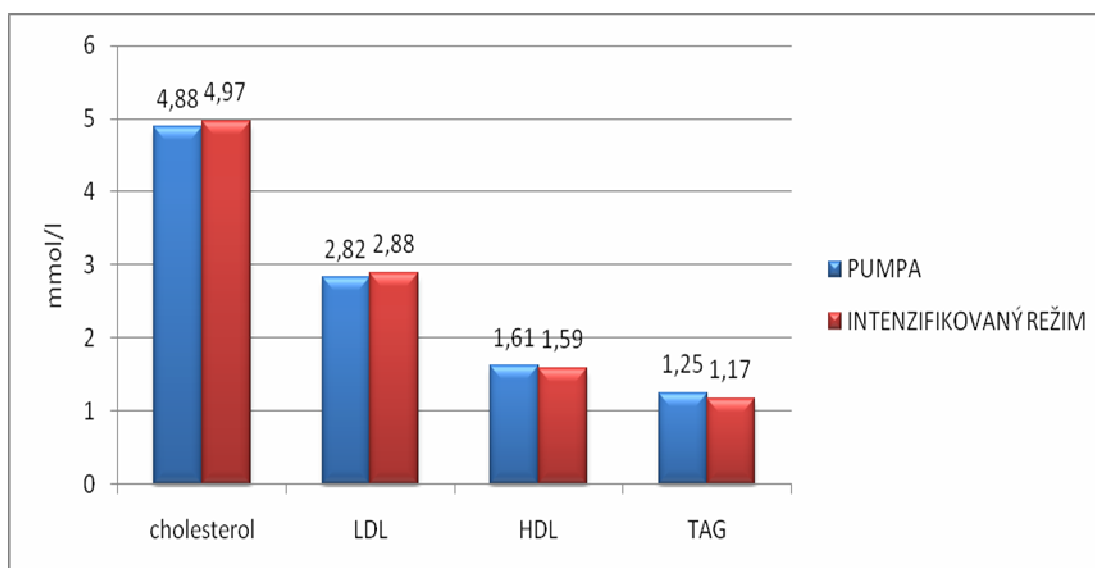
Lipidogram

Do lipidogramu jsme zahrnuli výsledky cholesterolu, LDL, HDL a TAG.

Tabulka č. 9 Průměrné hodnoty HDL, LDL a TAG u skupin pacientů

	PUMA	INTENZIFIKOVANÝ REŽIM
LDL	2,82 mmol/l	2,88 mmol/l
HDL	1,61 mmol/l	1,59 mmol/l
TAG	1,25 mmol/l	1,17 mmol/l

Graf č. 7 Průměrné hodnoty cholesterolu, LDL, HDL a TAG u skupin pacientů



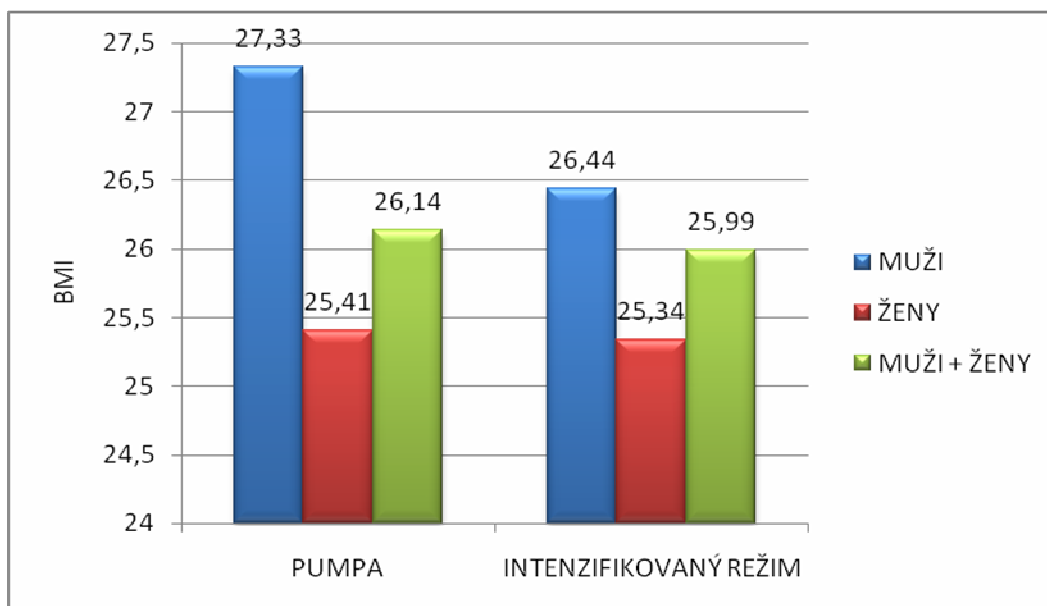
V grafu jsou zaznamenány průměrné hodnoty u obou skupin pacientů. Průměrná hodnota cholesterolu je u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy nižší (4,88 mmol/l) než u pacientů s intenzifikovaným režimem (4,97 mmol/l). Podle T-Testu není tento rozdíl statisticky významný.

Statisticky významný rozdíl se nepotvrdil ani u hodnot LDL, HDL a TAG. Pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy v tomto případě měli taktéž průměrnou hodnotu lepší než pacienti na intenzifikovaném režimu. Hodnoty jsou zobrazeny v tabulce č. 9. Ze souboru hodnot LDL u pacientů na intenzifikovaném režimu byla vyloučená odlehlá hodnota 6,62 mmol/l.

T-Test jsme provedli u těchto hodnot i s rozdělením na muže a ženy a ani v takto rozdělených skupinách se statisticky významný rozdíl nepotvrdil.

BMI

Graf č. 8 Rozdělení pacientů podle průměrné hodnoty BMI, pohlaví a léčby



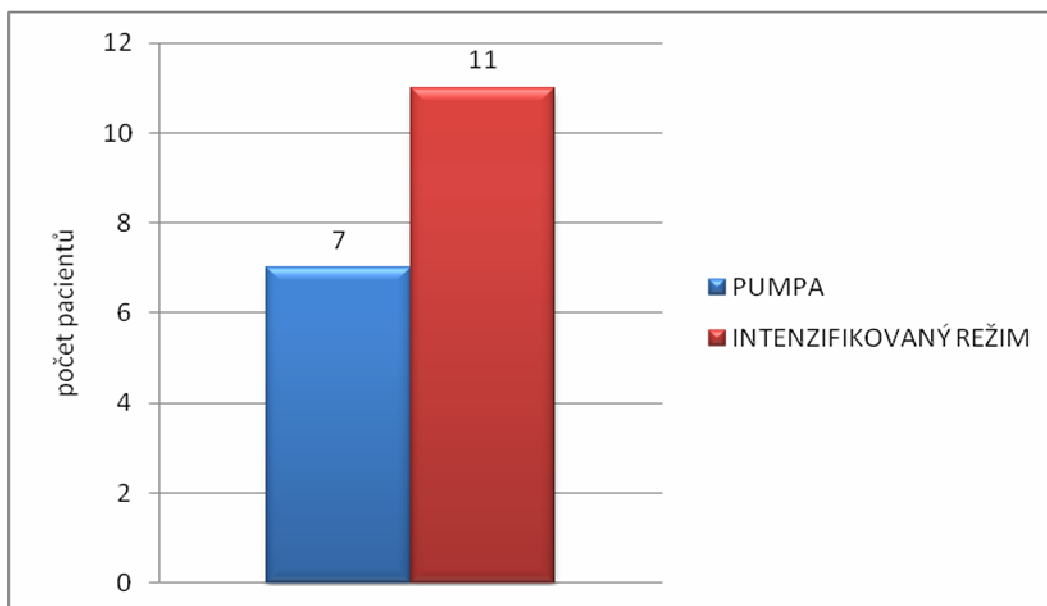
Průměrná hodnota BMI je u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy 26,14. Ženy mají průměrně 25,41 a muži 27,33.

U pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem je průměrné BMI 25,99. U žen je průměrná hodnota 25,34 a u mužů 26,44.

Z grafu lze vyčíst, že pacienti léčení inzulínovou pumpou mají vyšší BMI než pacienti s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Po provedení T-Testu jsme zjistili, že rozdíly ve skupinách nejsou statisticky významné.

Statiny

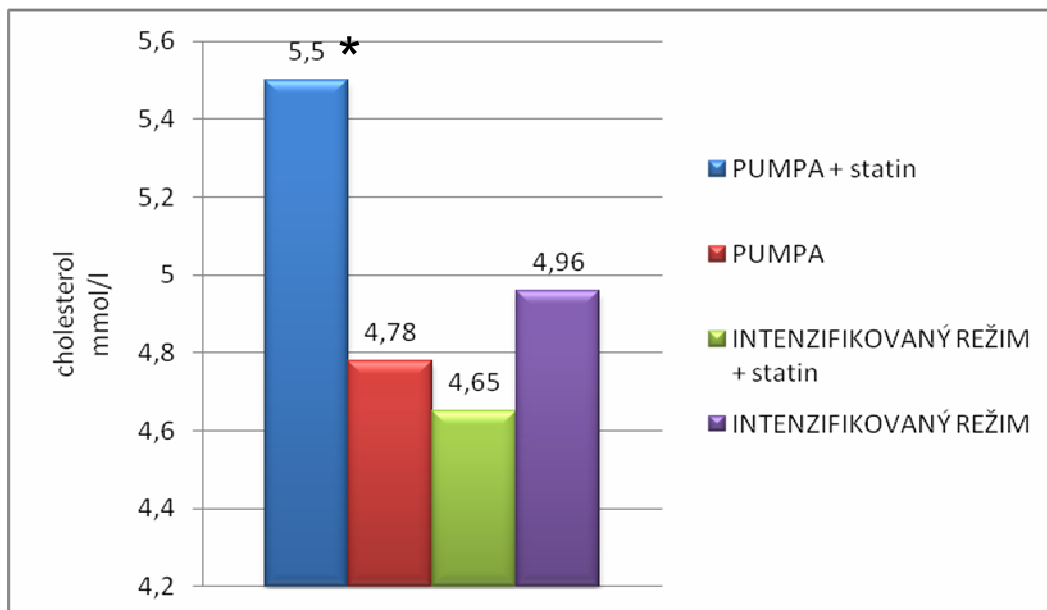
Graf č. 9 Počet pacientů léčených statiny



Ve skupině pacientů léčených inzulínovou pumpou je 7 pacientů léčeno statiny (14 %). Ve skupině pacientů léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem je 11 pacientů léčeno statiny (22 %). Rozdíl není statisticky významný.

Pacienty jsme rozdělili do čtyř skupin – pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy se statinem, pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy bez statinu, pacienti s intenzifikovaným režimem se statinem a pacienti s intenzifikovaným režimem bez statinu. Tyto skupiny jsme mezi sebou porovnali. Výsledky jsou zobrazeny v následujících grafech.

Graf č. 10 Průměrné hodnoty cholesterolu u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu

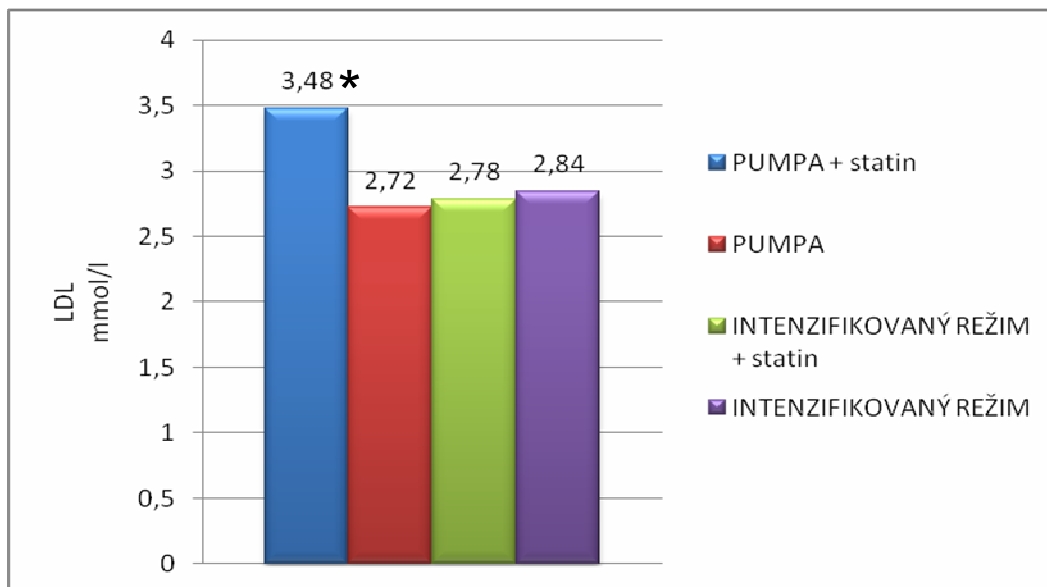


Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty cholesterolu v jednotlivých skupinách.

Po provedení T-Testu jsme zjistili statisticky významný rozdíl při srovnávání pacientů léčených inzulínovou pumpou se statinem a bez statinu. Se spolehlivostí 95 % byla potvrzena hypotéza, že střední hodnota cholesterolu (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem je větší než střední hodnota cholesterolu (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy bez statinu. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je $(-0,06; 1,50)$.

Průměrná hodnota cholesterolu mezi skupinou pacientů s inzulínovou pumpou se statinem a skupinou pacientů s inzulínovou pumpou bez statinu se liší o 13,09 %.

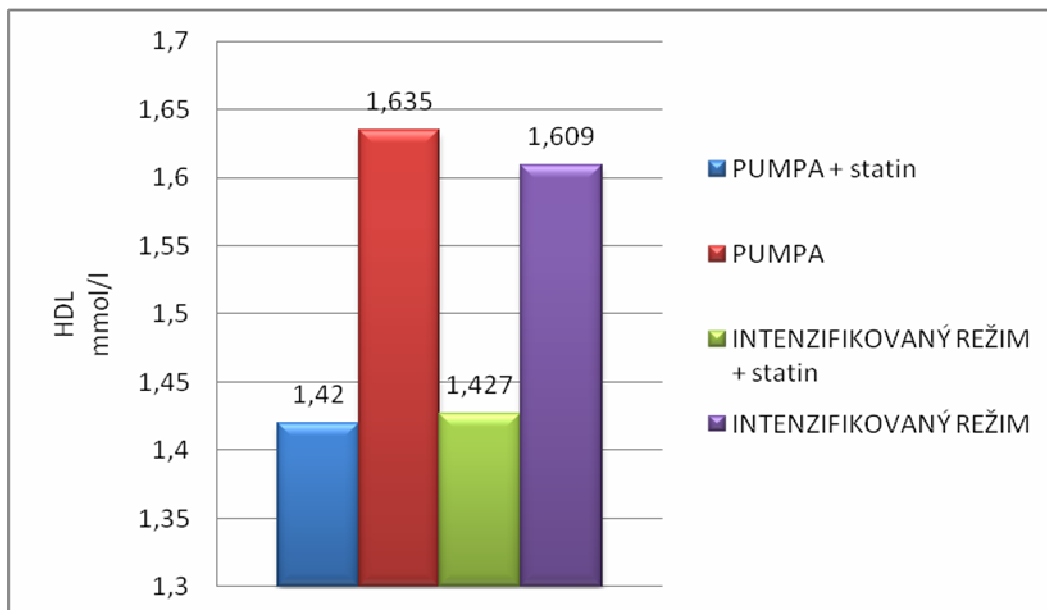
Graf č. 11 Průměrné hodnoty LDL u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu



Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty LDL v jednotlivých skupinách. Po provedení T-Testu jsme zjistili statisticky významný rozdíl při srovnávání pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem a bez statinu. Se spolehlivostí 95 % byla prokázána hypotéza, že střední hodnota LDL (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem se nerovná střední hodnotě LDL (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy bez statinu. Se spolehlivostí 95 % střední hodnota LDL (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem je větší než střední hodnota LDL (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy bez statinu. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je (0,09; 1,43).

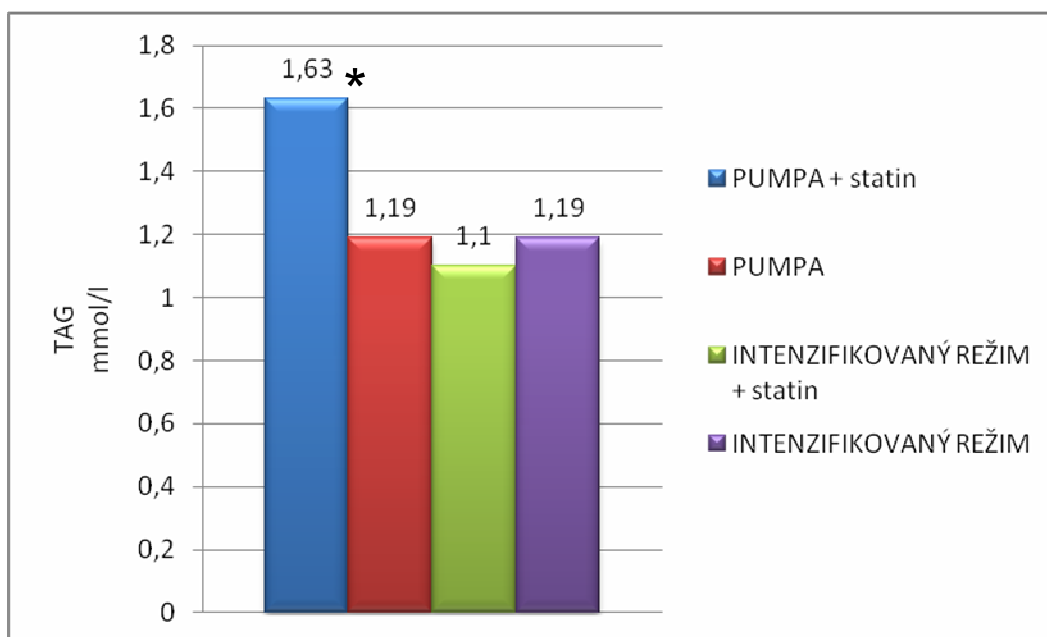
Průměrná hodnota LDL mezi skupinou pacientů s inzulínovou pumpou se statinem a skupinou pacientů s inzulínovou pumpou bez statinu se liší o 21,84 %.

Graf č. 12 Průměrné hodnoty HDL u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu



Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty HDL (v mmol/l) u všech skupin pacientů. Při srovnávání těchto hodnot jsme nezjistili žádný statisticky významný rozdíl.

Graf č. 13 Průměrné hodnoty TAG u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu



Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty TAG v jednotlivých skupinách. Po provedení T-Testu jsme zjistili statisticky významný rozdíl při srovnávání pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem a bez statinu. Se spolehlivostí 95 % byla prokázána hypotéza, že střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem se nerovná střední hodnotě TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy bez statinu. Se spolehlivostí 95 % střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem je větší než střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy bez statinu. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je (0,02; 0,86).

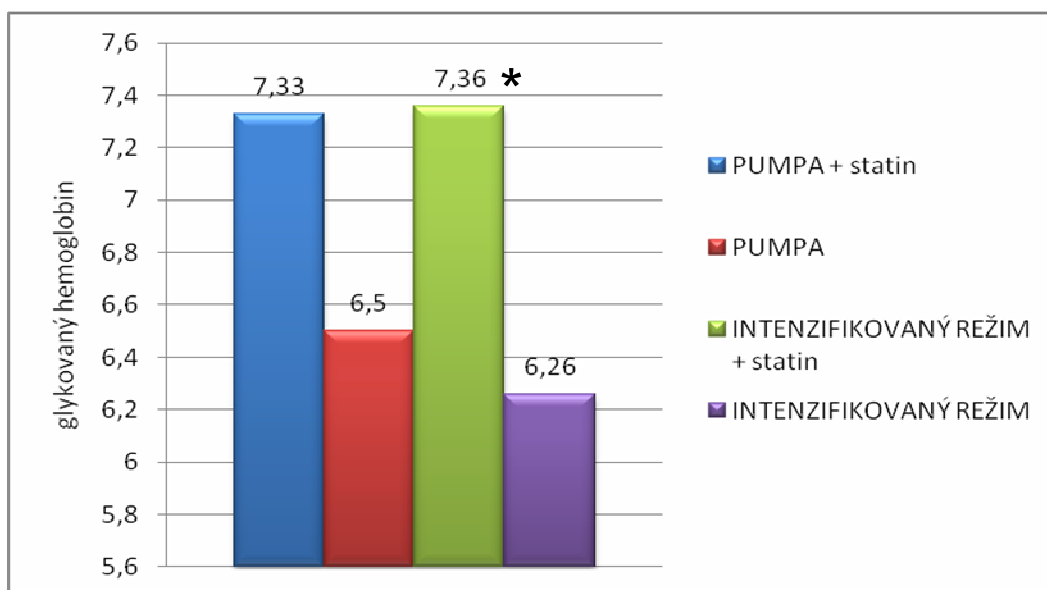
Průměrná hodnota TAG mezi skupinou pacientů s inzulínovou pumpou se statinem a skupinou pacientů s inzulínovou pumpou bez statinu se liší o 26,99 %.

Při srovnávání těchto skupin se potvrdil statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem a skupinou pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem a statinem. Se spolehlivostí 95 % byla prokázána hypotéza, že střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem se nerovná střední hodnotě TAG (v mmol/l) u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem a statinem.

Se spolehlivostí 95 % byla prokázána hypotéza, že střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem je větší než střední hodnota TAG (v mmol/l) u pacientů s intenzifikovaným režimem a statinem. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je (0,14; 0,92).

Průměrná hodnota TAG mezi skupinou pacientů s inzulínovou pumpou se statinem a skupinou pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem se liší o 32,52 %.

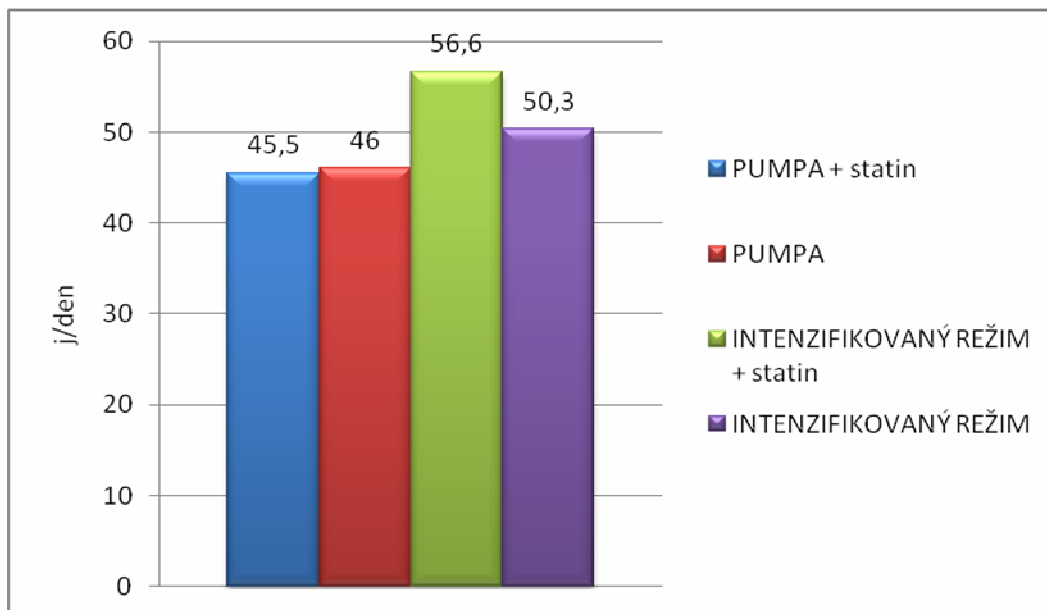
Graf č. 14 Průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu



Z grafu lze vyčíst průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu. Při srovnávání skupin byla potvrzena statistická významnost mezi skupinou s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem a bez statinu. Se spolehlivostí 95 % byla prokázána hypotéza, že střední hodnota glykovaného hemoglobinu u pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu se statinem se nerovná střední hodnotě glykovaného hemoglobinu u pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu bez statinu. Se spolehlivostí 95 % je střední hodnota glykovaného hemoglobinu u pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu se statinem větší než střední hodnota glykovaného hemoglobinu u pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu bez statinu. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je (0,04; 2,18). Při srovnávání skupin byla ze skupiny pacientů s intenzifikovaným režimem bez statinu vyloučená odlehlá hodnota 12,3.

Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu mezi skupinou pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem a skupinou pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem bez statinu se liší o 14,95 %.

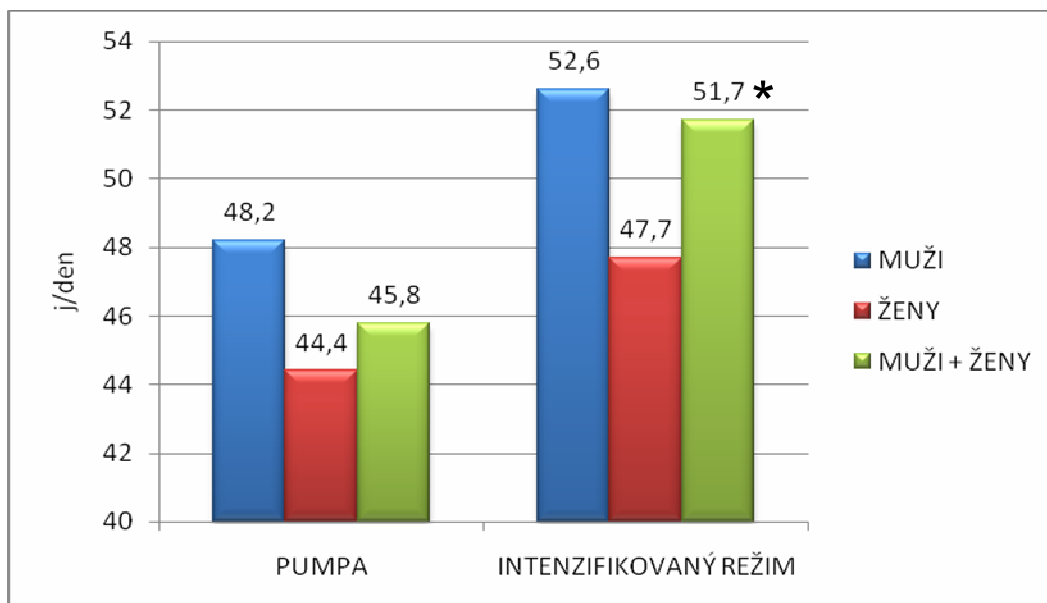
Graf č. 15 Průměrné hodnoty počtu jednotek inzulínu na den u pacientů rozdělených do skupin podle léčby DM a užívání statinu



Z grafu lze vyčíst hodnoty průměrné dávky inzulínu na den v jednotlivých skupinách. Zde nebyla prokázána žádná statisticky významná závislost.

Počet jednotek inzulínu

Graf č. 16 Rozdělení pacientů podle pohlaví, průměrného počtu jednotek inzulínu a léčby



Dávka inzulínu je u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy průměrně 45,8 j/den – muži 48,2 j/den, ženy 44,4 j/den.

U pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu je průměrně 51,7 j/den – u mužů je to 52,6 j/den, u žen 47,7 j/den.

V tomto případě, při srovnávání celých skupin, byla se spolehlivostí 95 % prokázána hypotéza, že střední hodnota počtu jednotek inzulínu na den u skupiny pacientů s intenzifikovaným režimem je větší než střední hodnota počtu jednotek inzulínu na den u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy. 95% interval spolehlivosti pro tento rozdíl je (-0,9; 12,7).

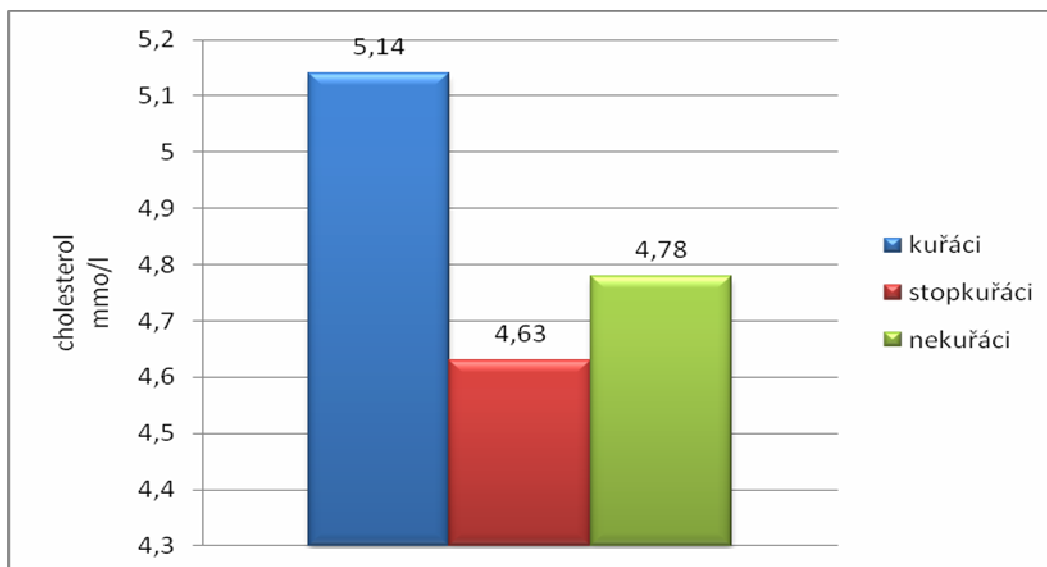
Pacienti s inzulínovou pumpou potřebují o 11,41 % jednotek inzulínu na den méně než pacienti léčení pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu.

Při rozdělení skupin na muže a ženy se tato hypotéza nepotvrdila.

Kouření

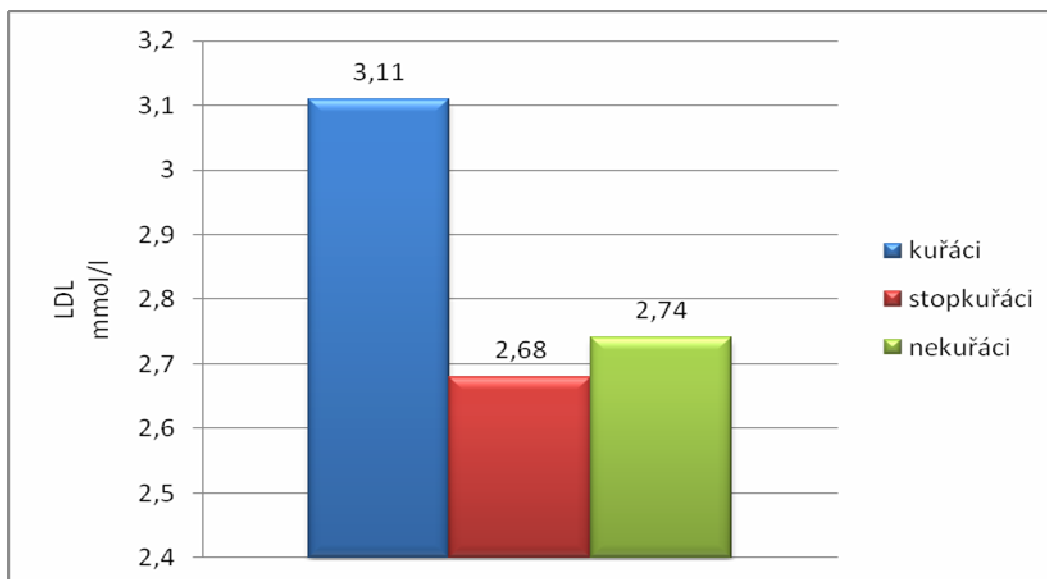
Dalším rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy je kouření. Pacienty jsme rozdělili do tří skupin – kuřáci, stopkuřáci (pacienti, kteří kouřili, ale přestali) a nekuřáci. Výsledky jsou v následujících grafech.

Graf č. 17 Průměrné hodnoty cholesterolu při rozdělení pacientů podle kouření



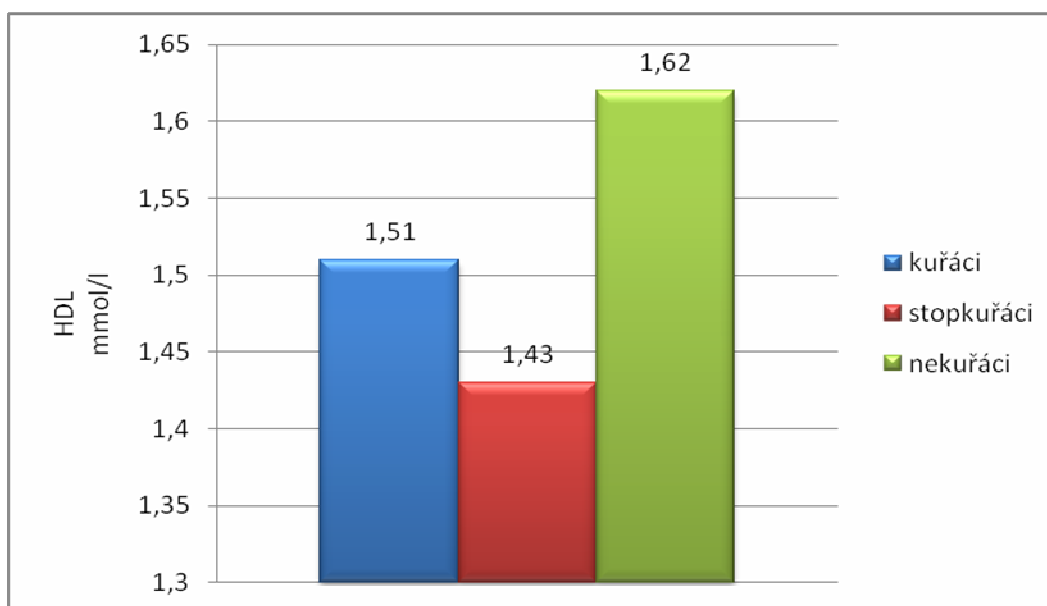
V grafu jsou znázorněny průměrné hodnoty cholesterolu u jednotlivých skupin. Mezi těmito skupinami jsme nezjistili žádný statisticky významný rozdíl.

Graf č. 18 Průměrné hodnoty LDL při rozdělení pacientů podle kouření



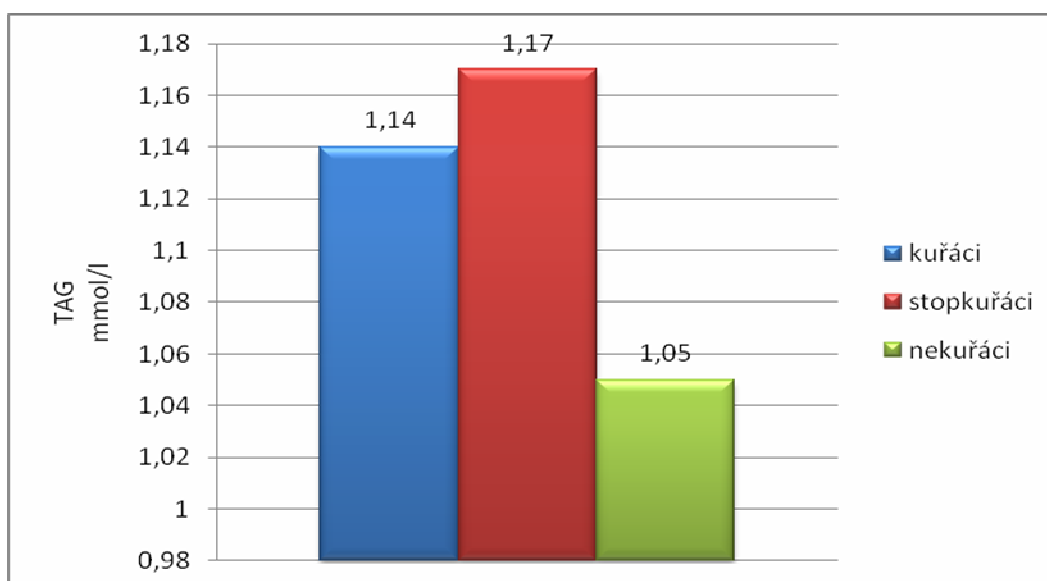
V grafu jsou znázorněny průměrné hodnoty LDL u jednotlivých skupin. Mezi těmito skupinami jsme nezjistili žádný statisticky významný rozdíl.

Graf č. 19 Průměrné hodnoty HDL při rozdělení pacientů podle kouření



V grafu jsou znázorněny průměrné hodnoty HDL u jednotlivých skupin. Mezi těmito skupinami jsme nezjistili žádný statisticky významný rozdíl.

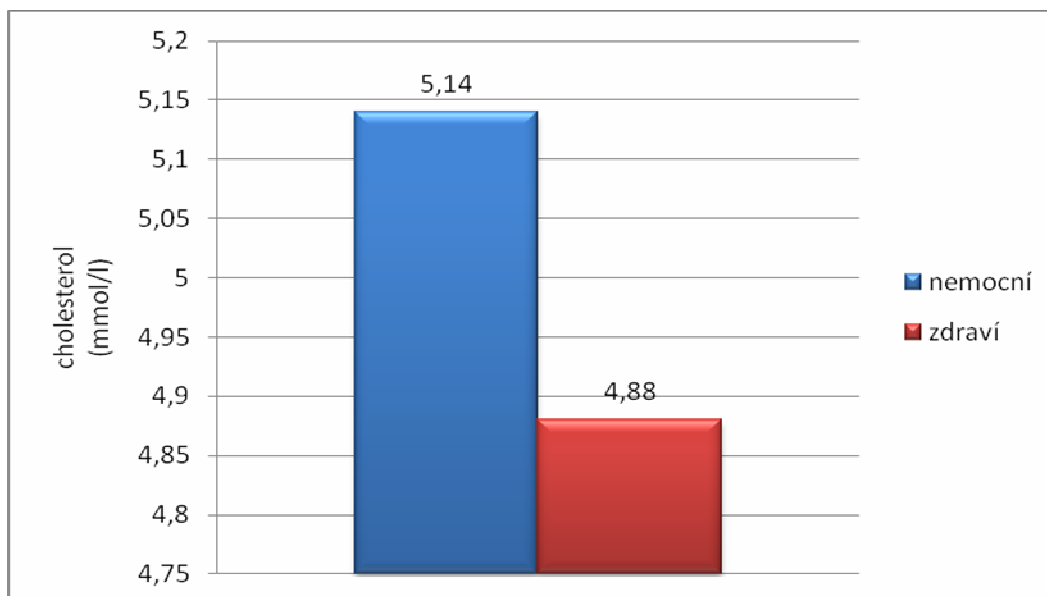
Graf č. 20 Průměrné hodnoty TAG při rozdělení pacientů podle kouření



V grafu jsou znázorněny průměrné hodnoty TAG u jednotlivých skupin. Mezi těmito skupinami jsme nezjistili žádný statisticky významný rozdíl. Při porovnávání byl ze souboru pacientů kuřáků vyloučená odlehlá hodnota 5,35 mmol/l. Ze souboru pacientů nekuřáků byla vyloučená odlehlá hodnota 2,64 mmol/l.

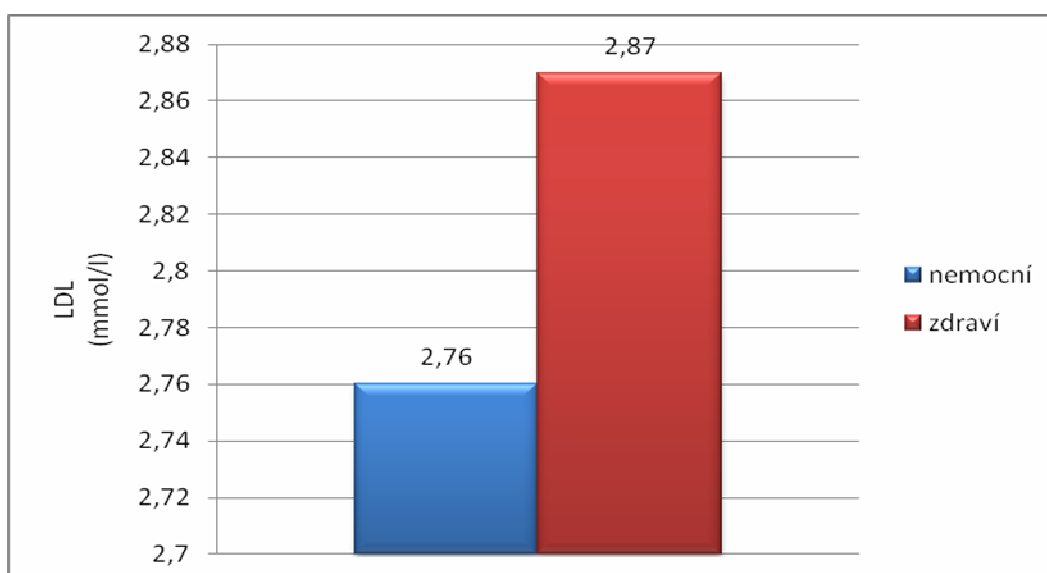
Onemocnění štítné žlázy

Graf č. 21 Průměrné hodnoty cholesterolu u pacientů s onemocněním štítné žlázy a u pacientů bez onemocnění štítné žlázy



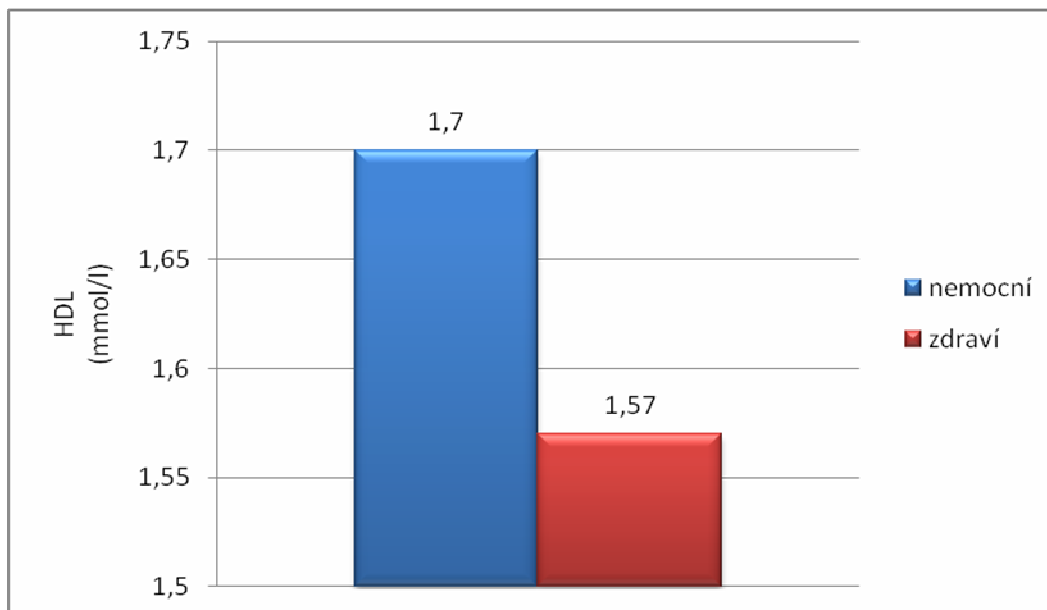
Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty cholesterolu. Při srovnání skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Graf č. 22 Průměrné hodnoty LDL u pacientů s onemocněním štítné žlázy a u pacientů bez onemocnění štítné žlázy



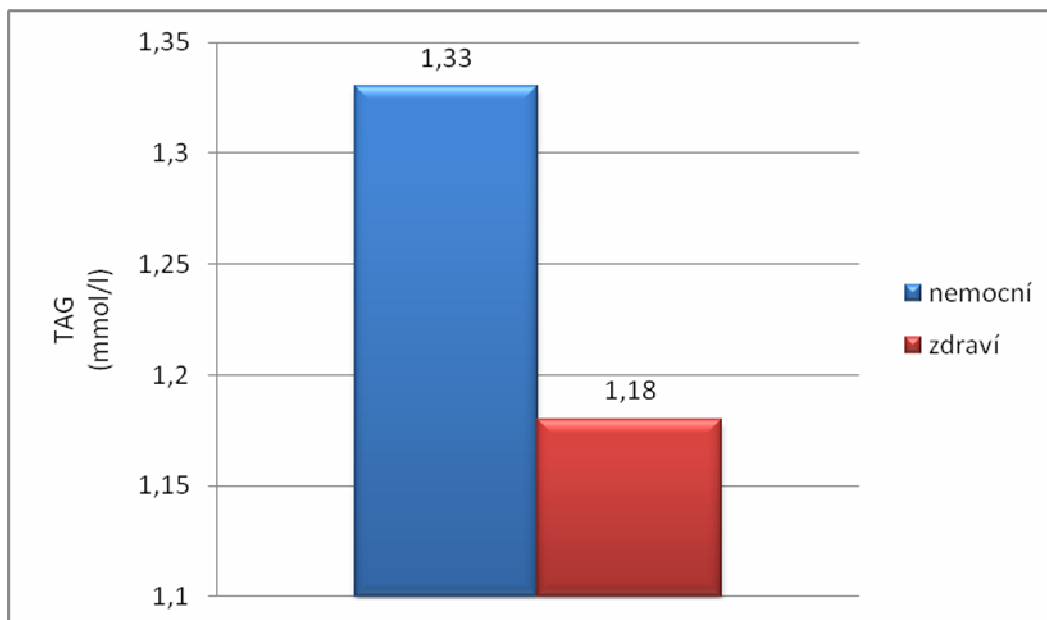
Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty LDL. Při srovnání skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl. Ze souboru pacientů s onemocněním štítné žlázy byla vyřazená odlehlá hodnota 6,62 mmol/l.

Graf č. 23 Průměrné hodnoty HDL u pacientů s onemocněním štítné žlázy a u pacientů bez onemocnění štítné žlázy



Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty HDL. Při srovnání skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Graf č. 24 Průměrné hodnoty TAG u pacientů s onemocněním štítné žlázy a u pacientů bez onemocnění štítné žlázy



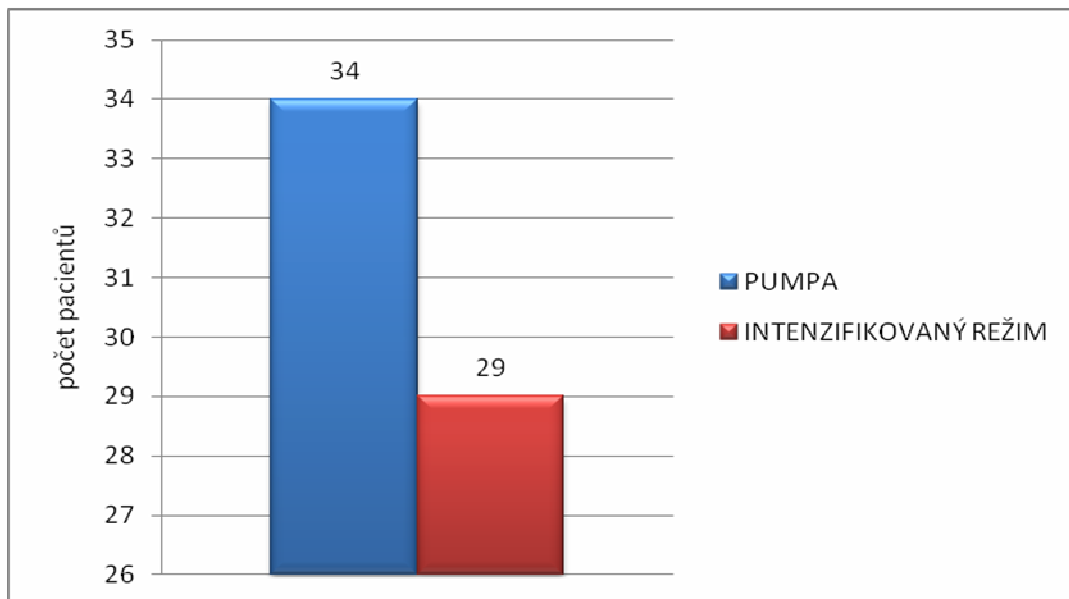
Z grafu můžeme vyčíst průměrné hodnoty TAG. Při srovnání skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

4.3.2 Porovnávání četnosti výskytu komplikací ve skupinách pacientů

Pomocí šablony probabil jsme porovnávali četnost výskytů jednotlivých komplikací.

Zjišťovali jsme, zda hodnoty lipidového spektra mají souvislost s jinými hodnotami měřenými u pacientů s diabetem.

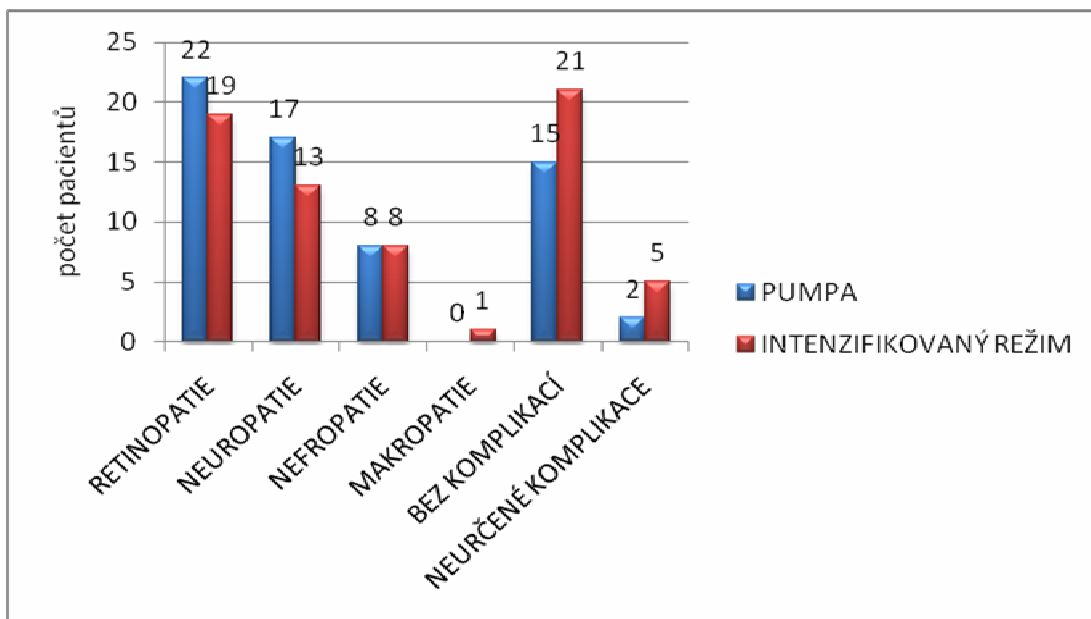
Graf č. 25 Černost výskytu komplikací u jednotlivých skupin



Ve skupině pacientů s inzulínovou pumpou je 34 pacientů s komplikacemi a 16 pacientů bez komplikací. Ve skupině pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem je 29 pacientů s komplikacemi a 21 bez komplikací.

Tento rozdíl není statisticky významný.

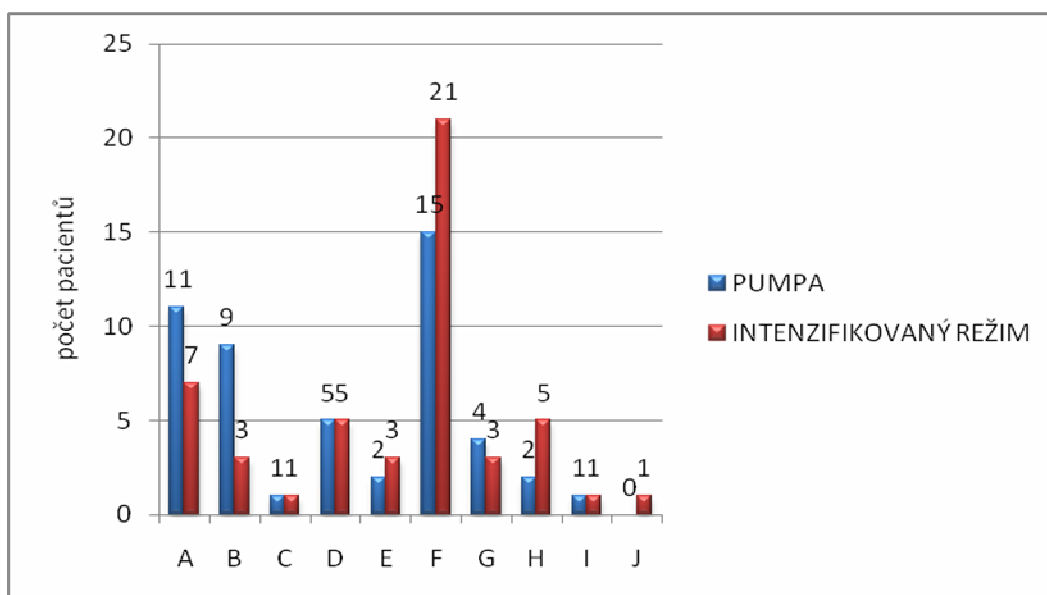
Graf č. 26 Počet pacientů, u kterých se vyskytly jednotlivé komplikace



Ve skupině pacientů s inzulínovou pumpou je 22 pacientů s retinopatií, 17 pacientů s neuropatií, 8 pacientů s nefropatií, 15 pacientů bez komplikací a 2 pacienti s neurčenými komplikacemi.

Skupina pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem obsahuje 19 pacientů s retinopatií, 13 pacientů s neuropatií, 8 pacientů s nefropatií, 1 pacienta s makropatií, 21 pacientů bez komplikací a 5 pacientů s neurčenými komplikacemi.

Graf č. 27 Rozdělení komplikací ve skupinách

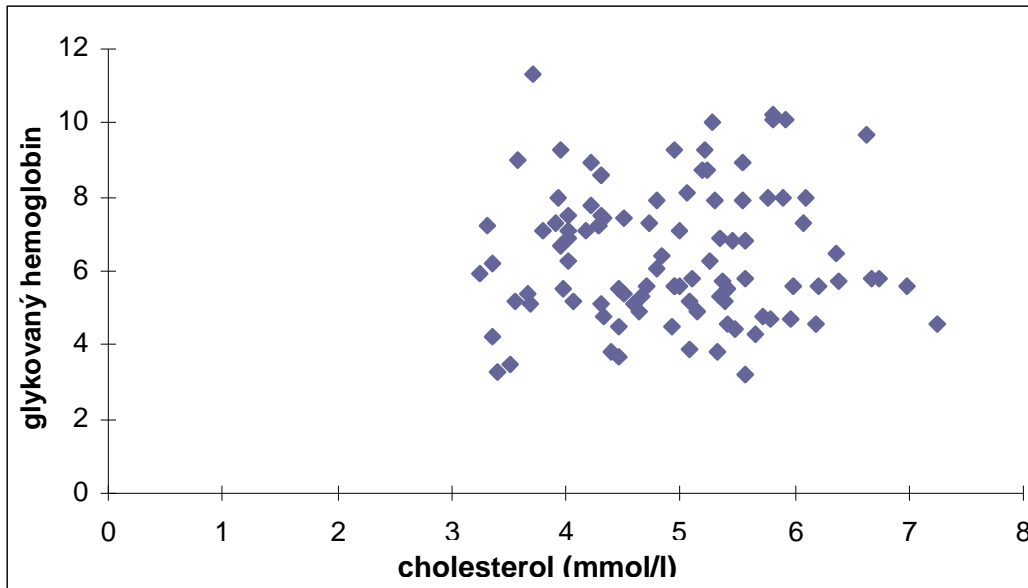


- A – retinopatie
- B – neuropatie
- C – nefropatie
- D – retinopatie + neuropatie
- E – retinopatie + neuropatie + nefropatie
- F – bez komplikací
- G – retinopatie + nefropatie
- H – neurčené komplikace
- I – neuropatie + nefropatie
- J – retinopatie + neuropati + makropatie

Korektní výsledky jsou pouze u porovnání počtu pacientů bez komplikací. Tyto výsledky jsou statisticky nevýznamné. Ostatní výsledky jsou z důvodu malého vzorku pacientů nekorektní.

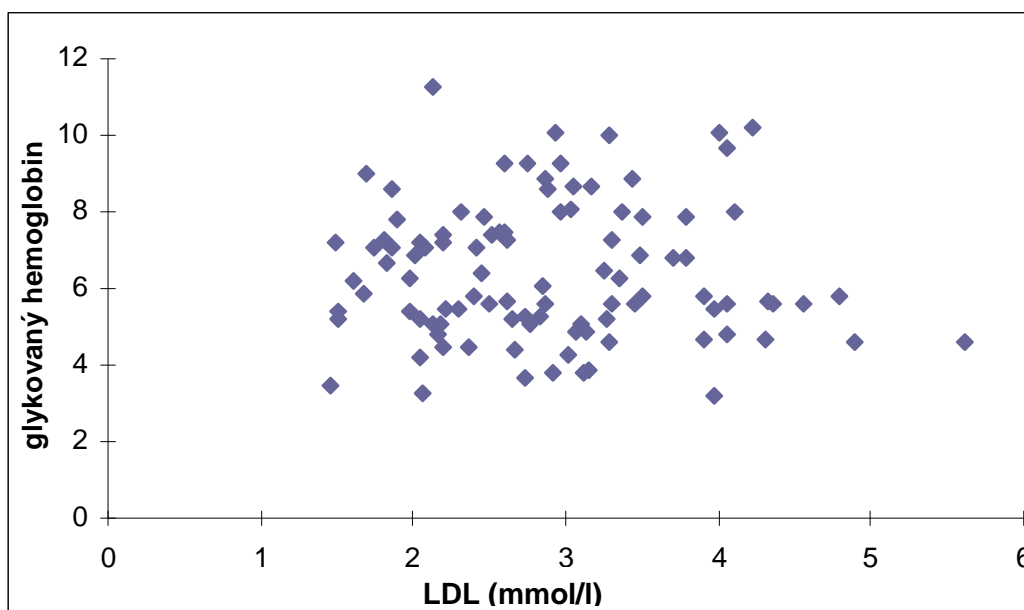
4.3.3 Zjišťování závislostí

Graf č. 28 Závislost cholesterolu na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



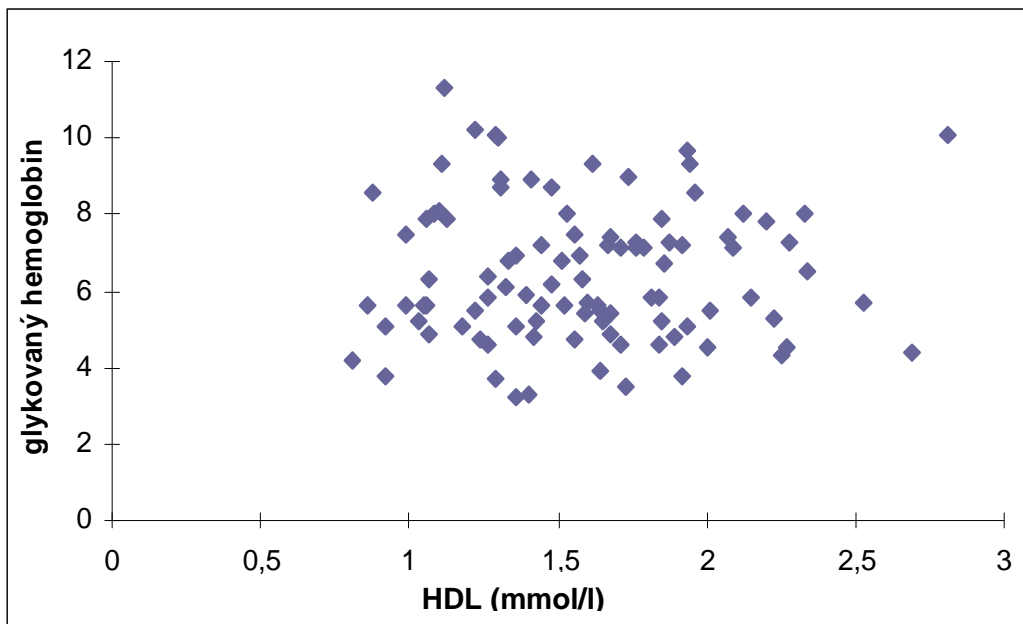
Graf zobrazuje závislost cholesterolu na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. Závislost na hladině významnosti 0,05 prokázána nebyla. Závislost se neobjevila ani při rozdělení na skupinu pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy a skupinu pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu.

Graf č. 29 Závislost LDL na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



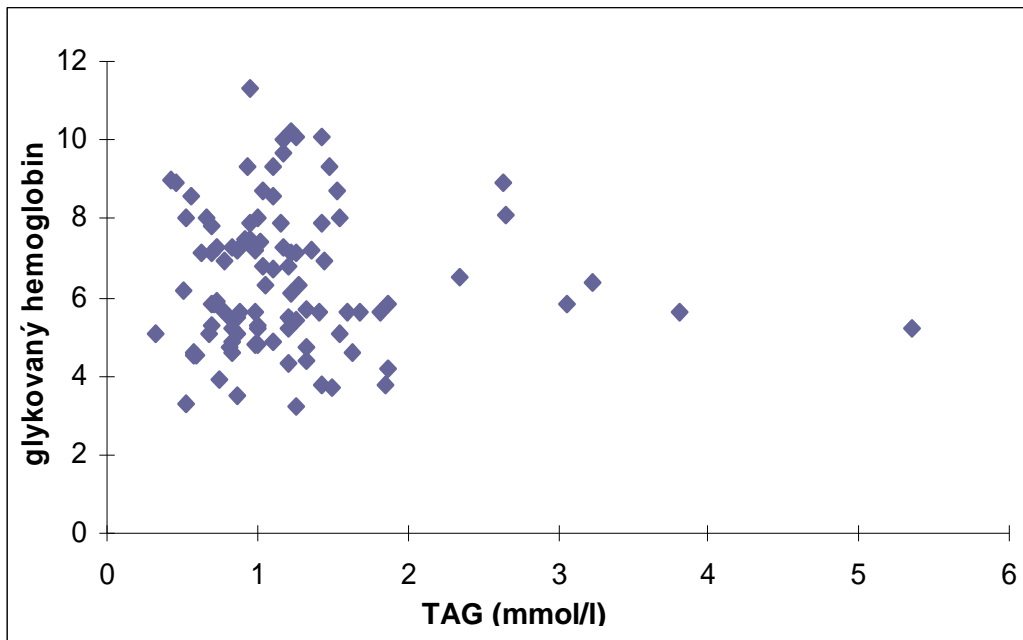
Graf zobrazuje závislost LDL na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. Závislost na hladině významnosti 0,05 prokázána nebyla. Závislost se neobjevila ani při rozdělení na skupinu pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy a skupinu pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu.

Graf č. 30 Závislost HDL na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



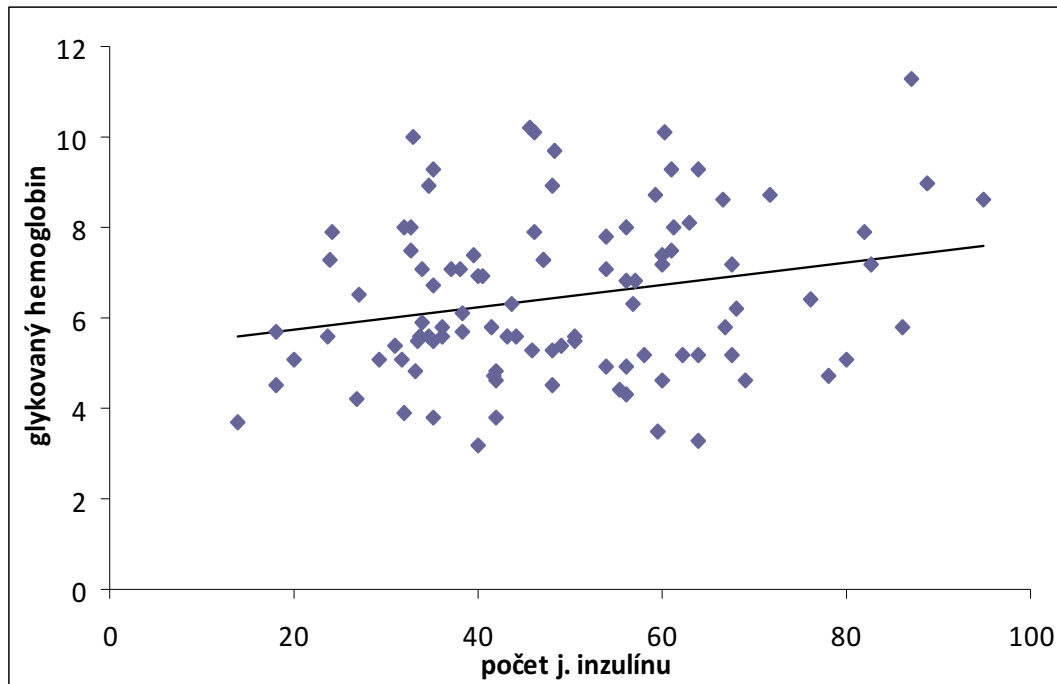
Graf zobrazuje závislost HDL na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. Závislost na hladině významnosti 0,05 prokázána nebyla. Závislost se neobjevila ani při rozdělení na skupinu pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy a skupinu pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu.

Graf č. 31 Závislost TAG na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



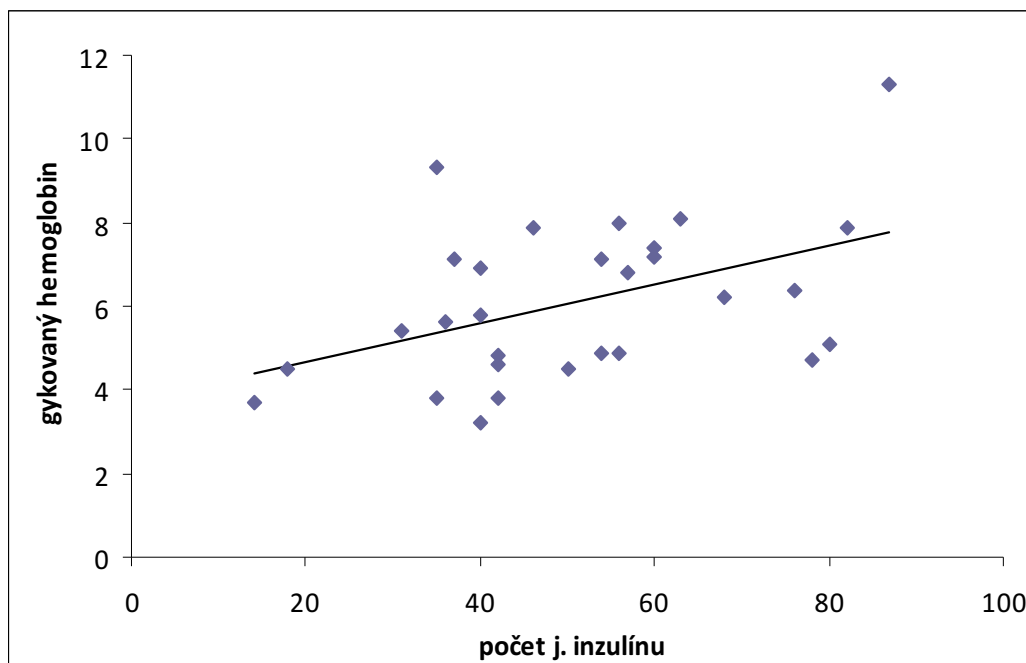
Graf zobrazuje závislost TAG na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. Závislost na hladině významnosti 0,05 prokázána nebyla. Závislost se neobjevila ani při rozdělení na skupinu pacientů léčených pomocí inzulinové pumpy a skupinu pacientů na intenzifikovaném inzulinovém režimu.

Graf č. 32 Závislost počtu jednotek inzulínu na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



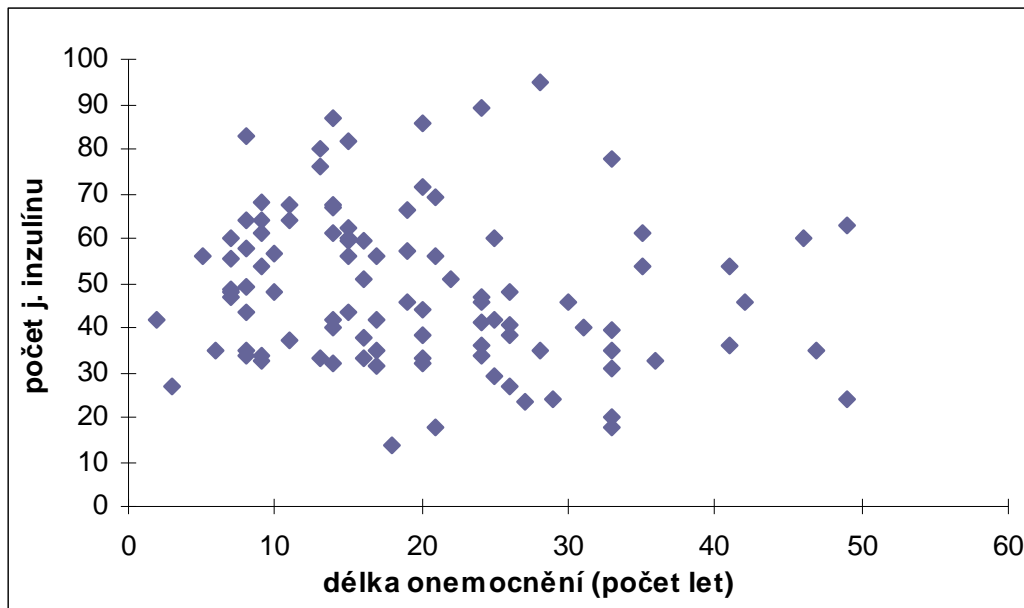
Graf zobrazuje závislost počtu jednotek inzulínu na hodnotách glykovaného hemoglobinu u všech pacientů. Závislost v hladině významnosti 0,05 byla prokázána. Rovnice přímky je $y = 0,025x + 5,24$. Koeficient korelace je 0,240.

Graf č. 33 Závislost počtu jednotek inzulínu na glykovaném hemoglobinu u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem



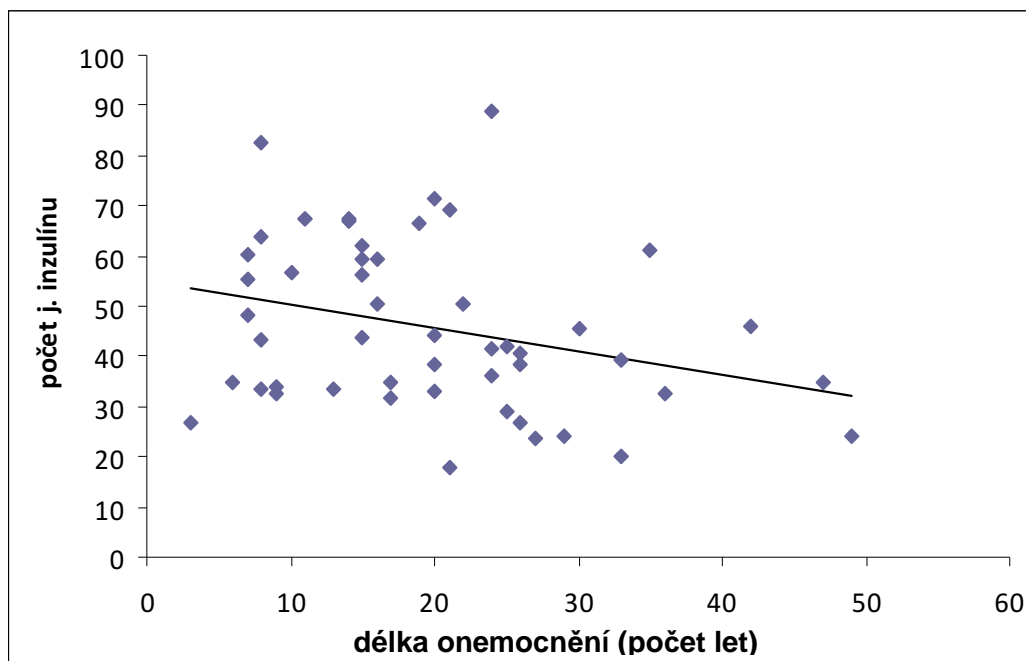
Graf zobrazuje závislost počtu jednotek inzulínu na hodnotách glykovaného hemoglobinu u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Závislost v hladině významnosti 0,05 byla prokázána. Rovnice přímky je $y = 0,046x + 3,77$. Koeficient korelace je 0,452.

Graf č. 34 Závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů



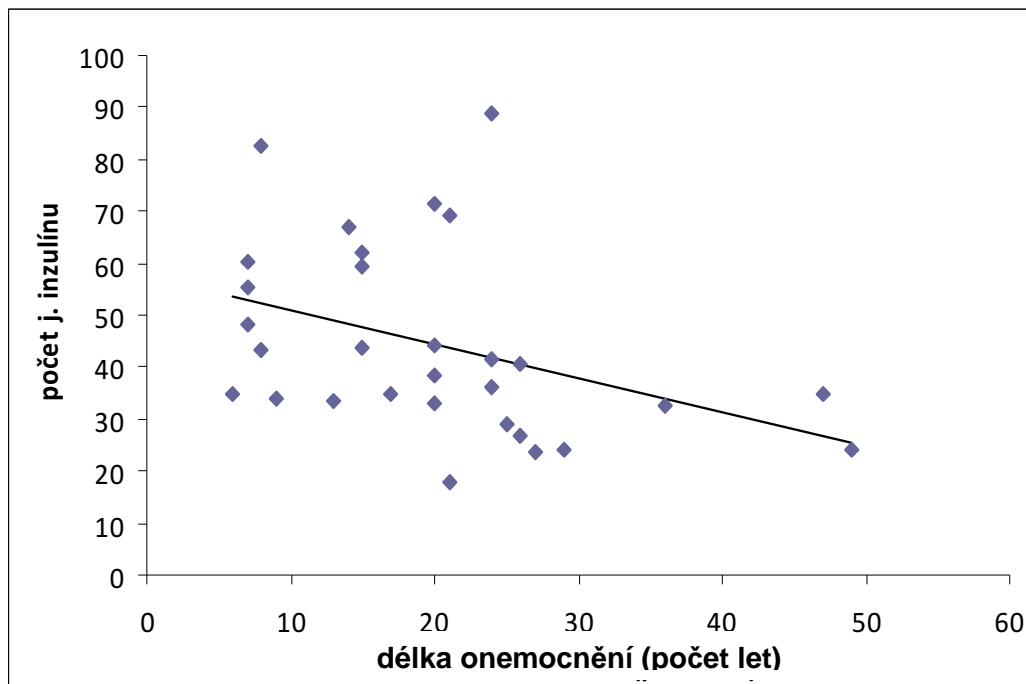
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 35 Závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy



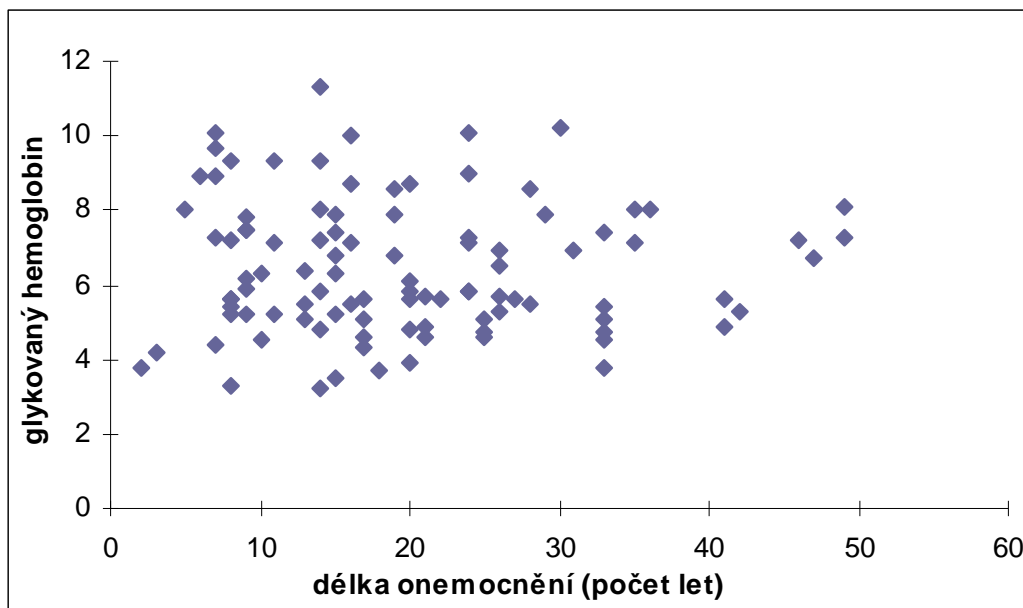
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy. Závislost v hladině významnosti 0,05 byla prokázána. Rovnice přímky je $y = -0,47x + 55,1$. Koeficient korelace je 0,297.

Graf č. 36 Závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u žen léčených pomocí inzulínové pumpy



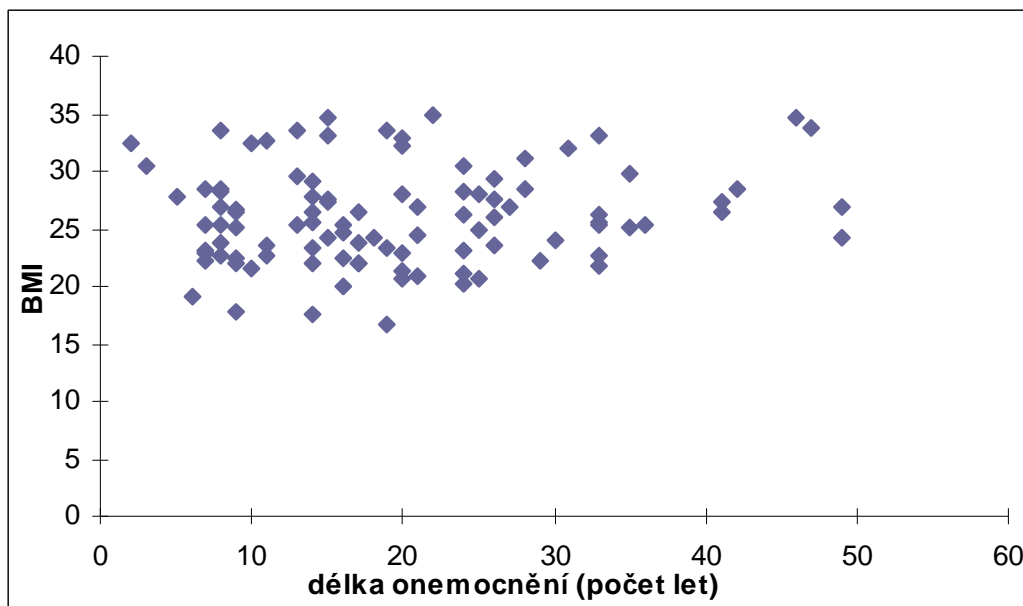
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na počtu jednotek inzulínu u žen léčených pomocí inzulínové pumpy. Závislost v hladině významnosti 0,05 byla prokázána. Rovnice přímky je $y = -0,65x + 57,6$. Koeficient korelace je 0,388.

Graf č. 37 Závislost délky onemocnění na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



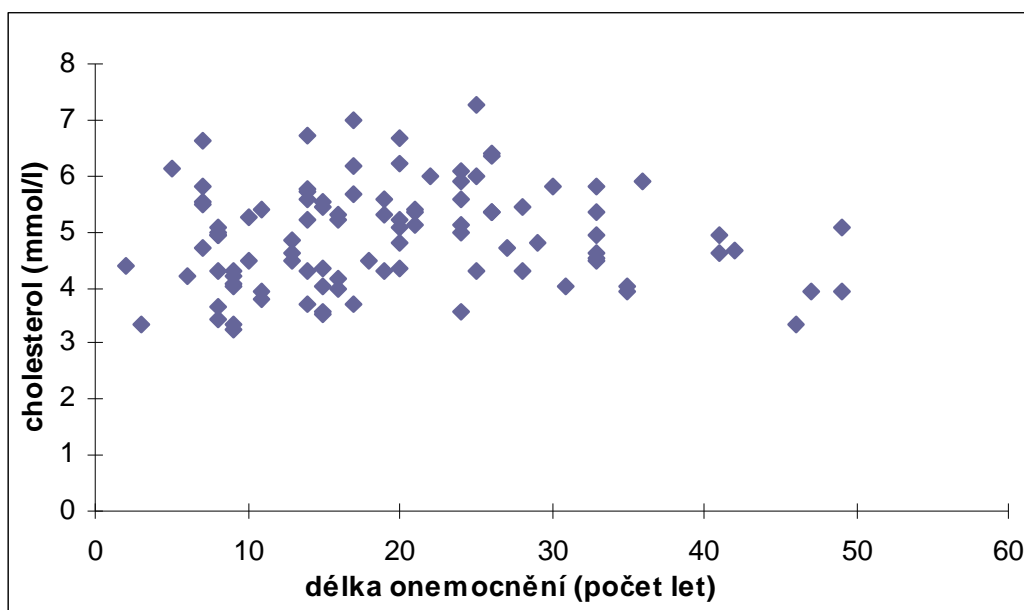
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 38 Závislost délky onemocnění na BMI u všech pacientů



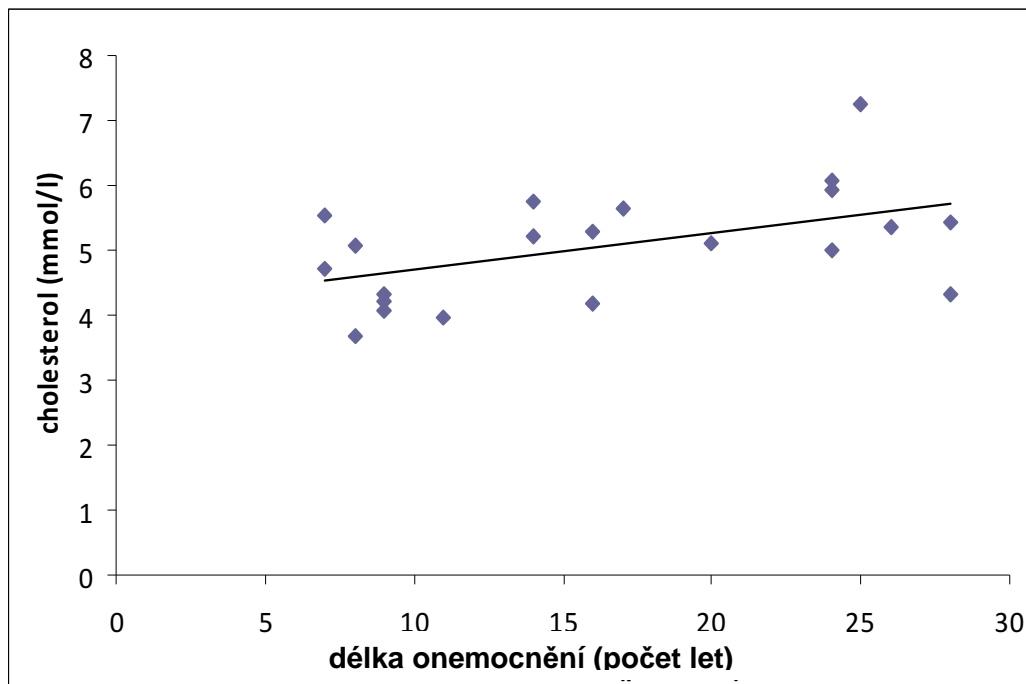
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na BMI u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 39 Závislost délky onemocnění na cholesterolu u všech pacientů



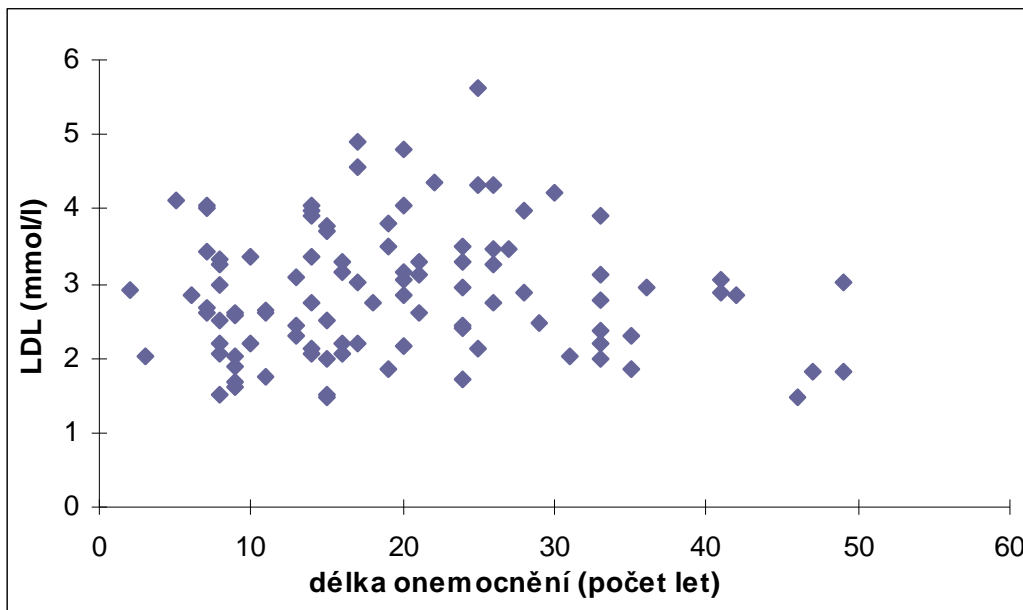
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na cholesterolu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 40 Závislost délky onemocnění na cholesterolu u žen na intenzifikovaném režimu



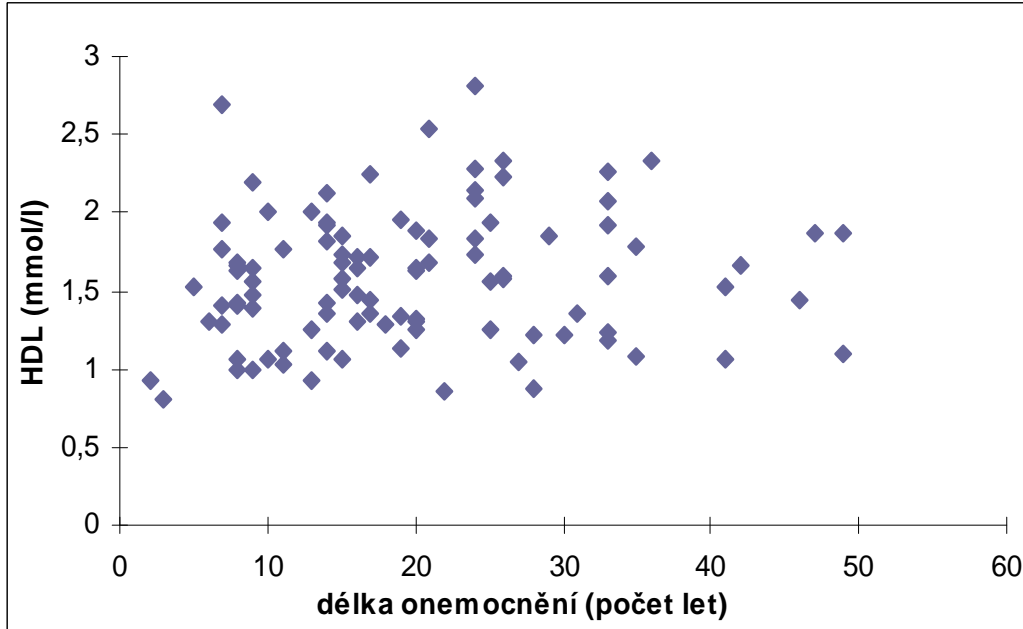
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na cholesterolu u žen s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Závislost v hladině významnosti 0,05 byla prokázána. Rovnice přímky je $y = 0,056x + 4,13$. Koeficient korelace je 0,496.

Graf č. 41 Závislost délky onemocnění na LDL u všech pacientů



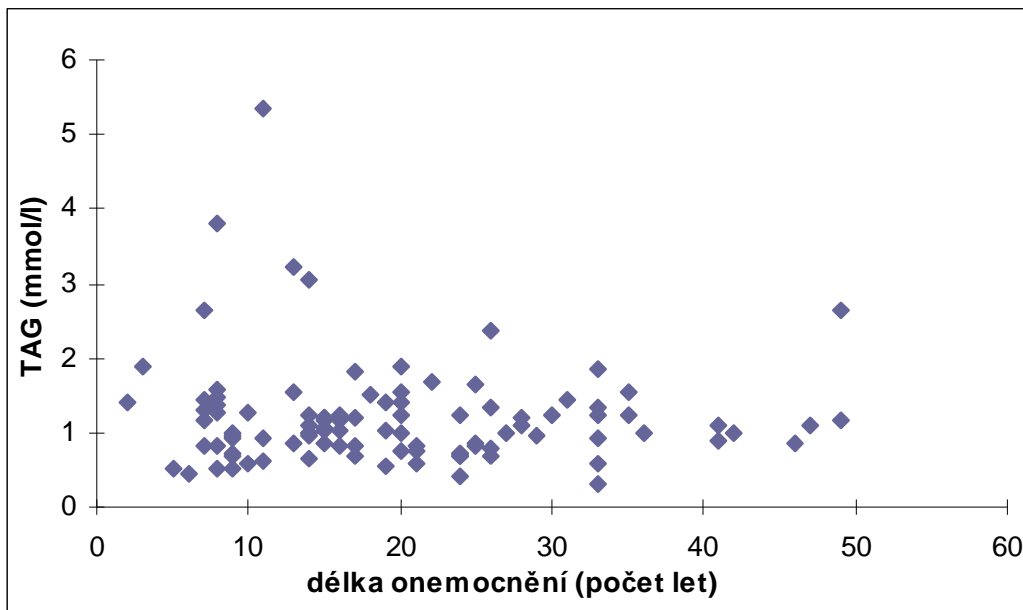
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na LDL u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 42 Závislost délky onemocnění na HDL u všech pacientů



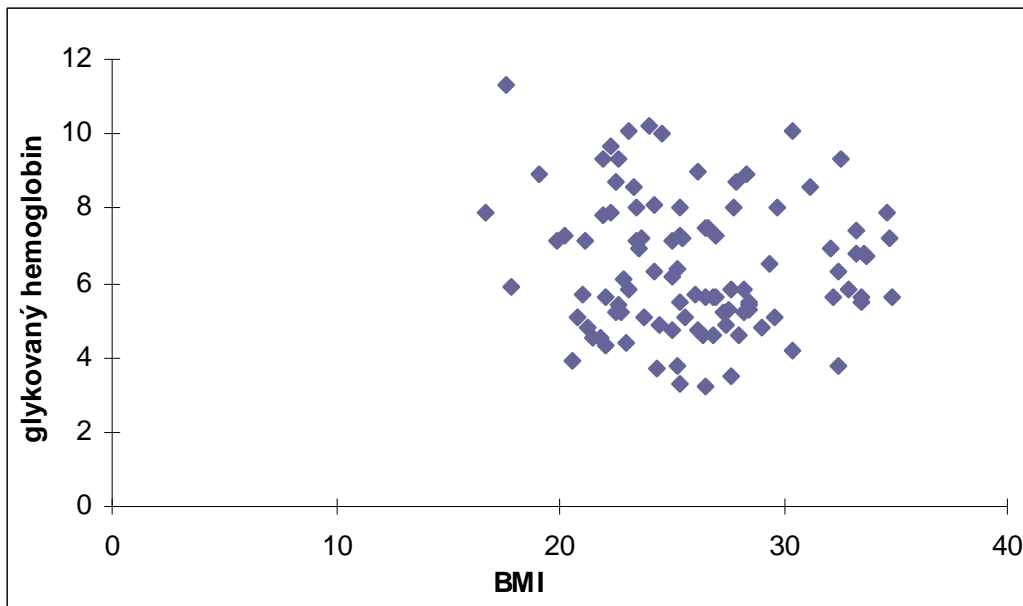
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na HDL u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 43 Závislost délky onemocnění na TAG u všech pacientů



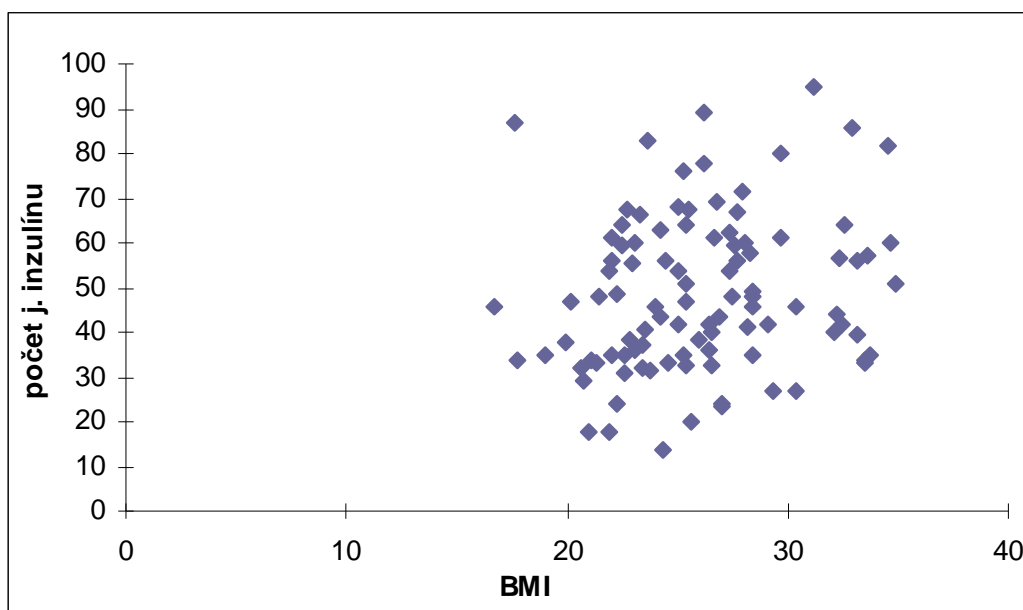
Graf zobrazuje závislost délky onemocnění na TAG u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 44 Závislost BMI na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů



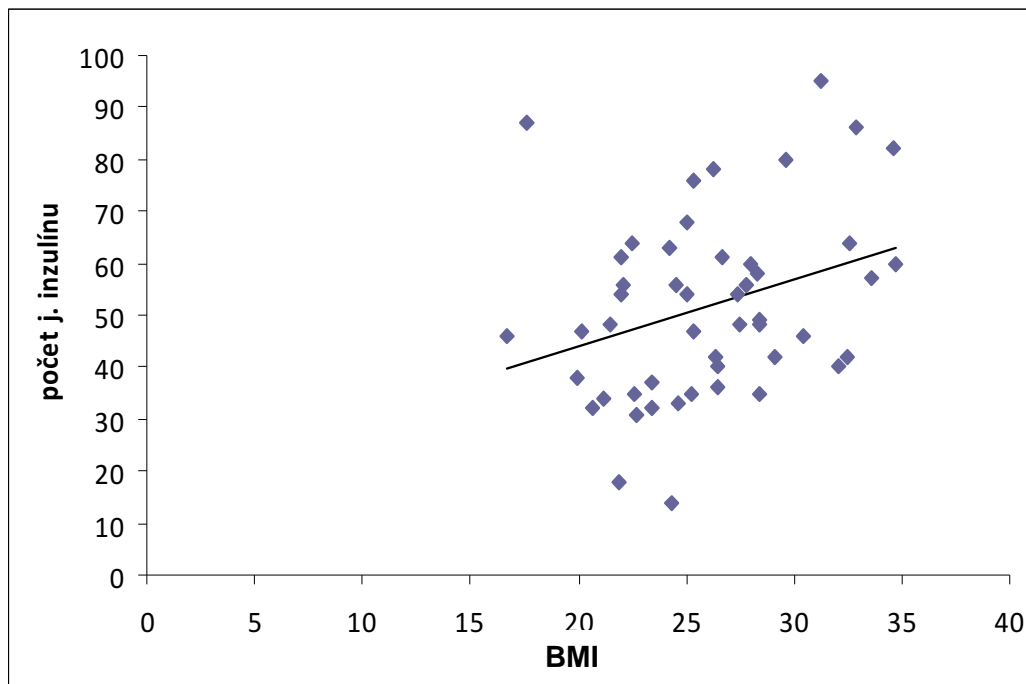
Graf zobrazuje závislost BMI na glykovaném hemoglobinu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 45 Závislost BMI na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů



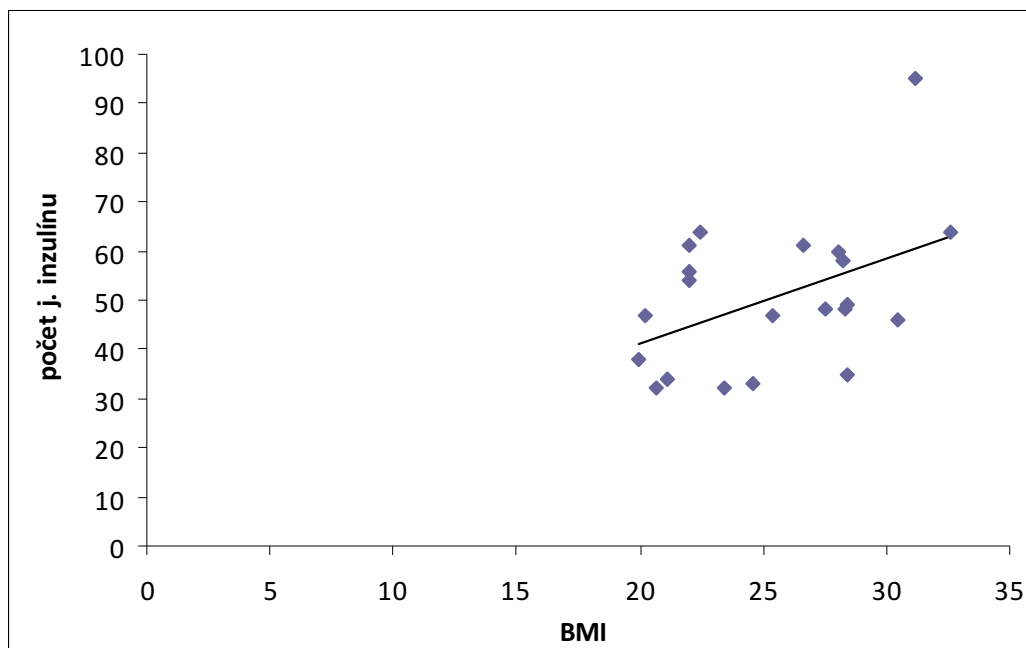
Graf zobrazuje závislost BMI na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 46 Závislost BMI na počtu jednotek inzulínu u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem



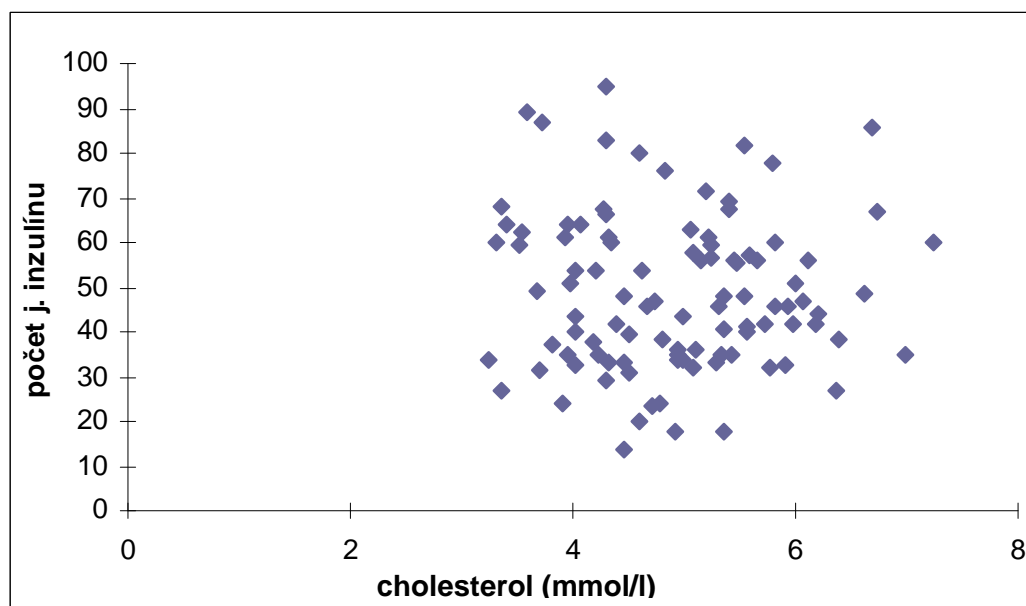
Graf zobrazuje závislost BMI na počtu jednotek inzulínu u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem. V hladině významnosti 0,05 byla prokázána závislost. Rovnice přímky je $y = 1,29x + 18$. Koeficient korelace je 0,316.

Graf č. 47 Závislost BMI na počtu jednotek inzulinu u žen s intenzifikovaným inzulinovým režimem



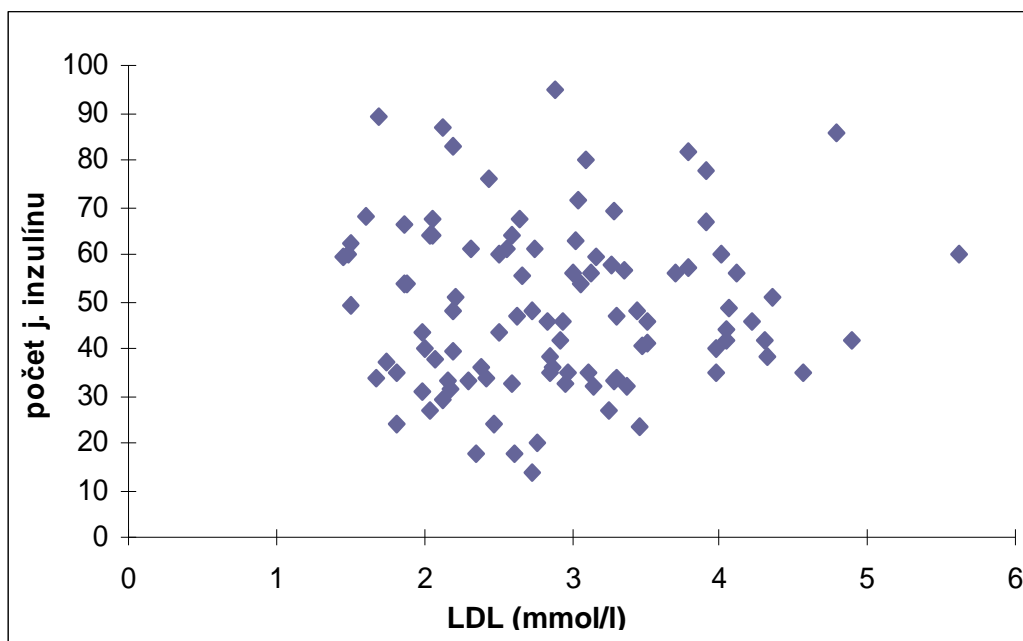
Graf zobrazuje závislost BMI na počtu jednotek inzulinu u žen s intenzifikovaným inzulinovým režimem. V hladině významnosti 0,05 byla prokázána závislost. Rovnice přímky je $y = 1,70x + 7$. Koeficient korelace je 0,445.

Graf č. 48 Závislost cholesterolu na počtu jednotek inzulinu u všech pacientů



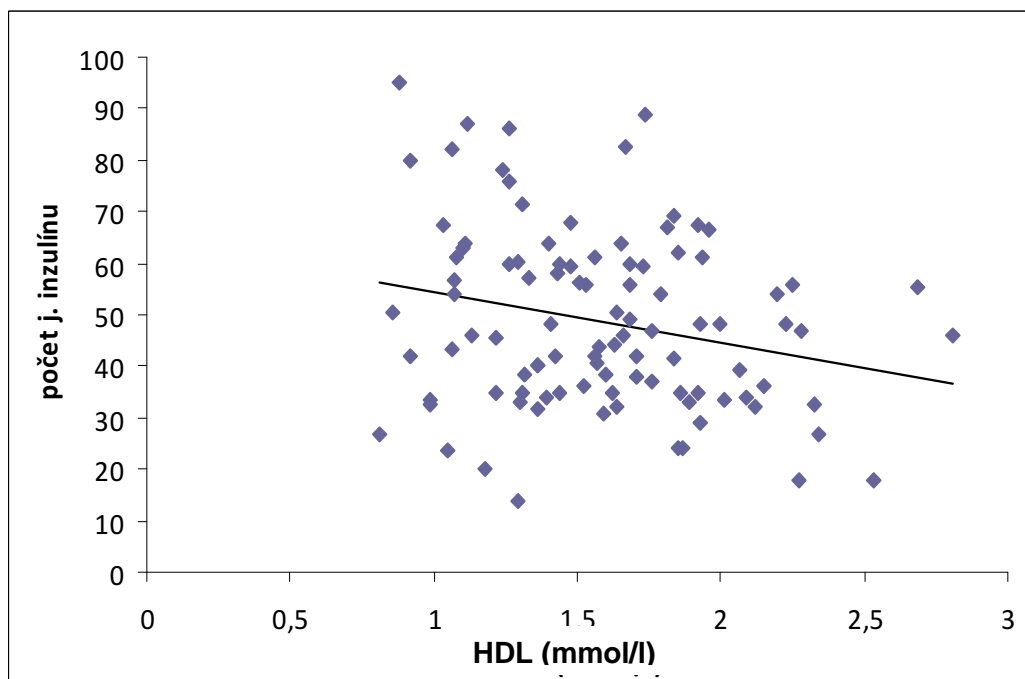
Graf zobrazuje závislost cholesterolu na počtu jednotek inzulinu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 49 Závislost LDL na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů



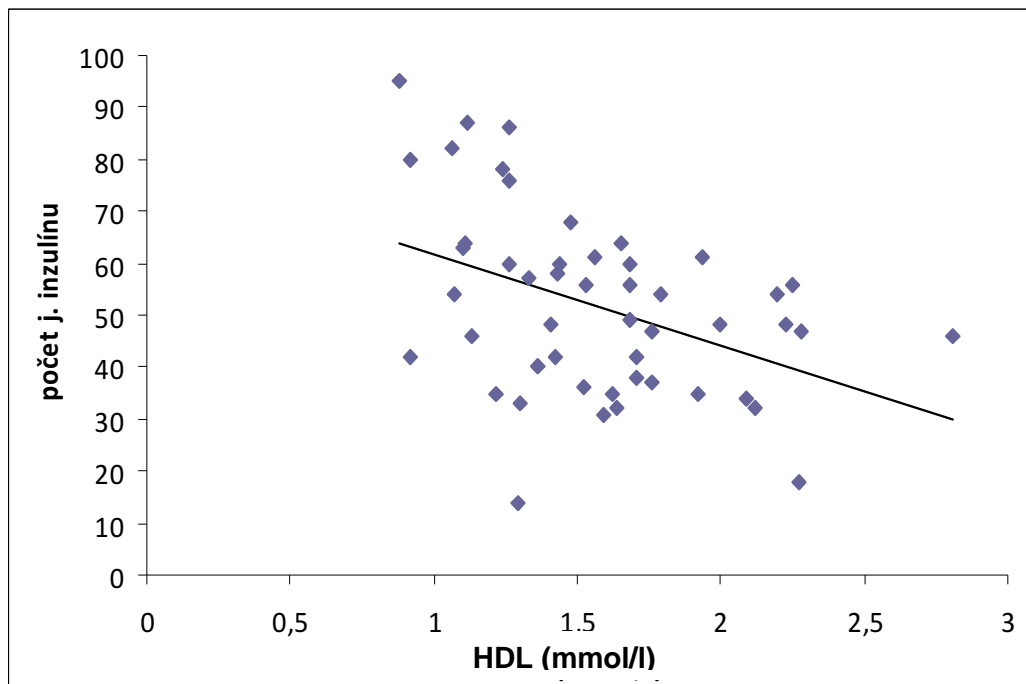
Graf zobrazuje závislost LDL na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

Graf č. 50 Závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů



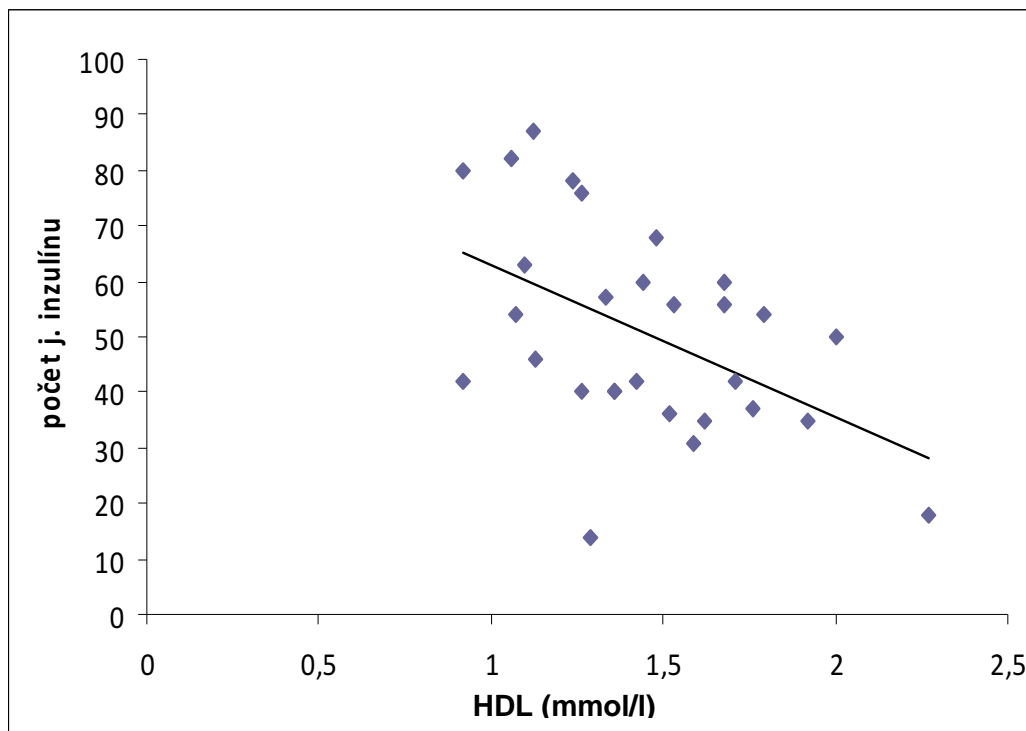
Graf zobrazuje závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 byla prokázána závislost. Rovnice přímky je $y = -9,8x + 64,2$. Koeficient korelace je 0,238.

Graf č. 51 Závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem



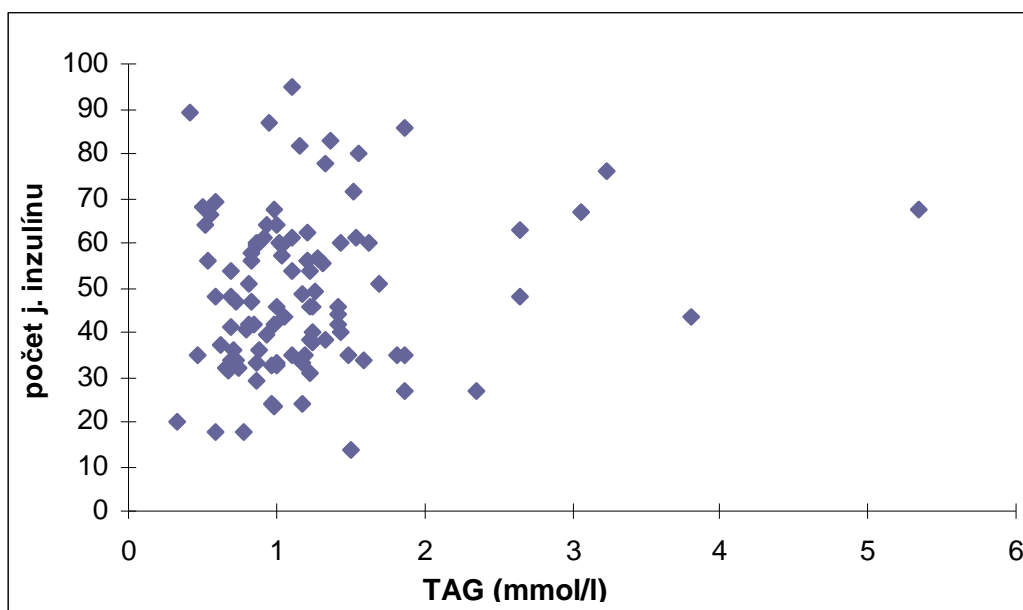
Graf zobrazuje závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem. V hladině významnosti 0,05 byla prokázána závislost. Rovnice přímky je $y = -17,5x + 79,2$. Koeficient korelace je 0,418.

Graf č. 52 Závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem



Graf zobrazuje závislost HDL na počtu jednotek inzulínu u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem. V hladině významnosti 0,05 byla prokázána závislost. Rovnice přímky je $y = -27,5x + 91$. Koeficient korelace je 0,486.

Graf č. 53 Závislost TAG na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů



Graf zobrazuje závislost TAG na počtu jednotek inzulínu u všech pacientů. V hladině významnosti 0,05 závislost prokázána nebyla.

4.4 DISKUZE

Glykovaný hemoglobin

Studie srovnávající léčbu pomocí inzulínové pumpy a léčbu intenzifikovaným inzulínovým režimem již byly provedeny v jiných zemích.

Podle našich výsledků mají pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy nižší průměrnou hodnotu glykovaného hemoglobinu oproti pacientům s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Tento rozdíl ovšem není statisticky významný (viz graf č. 6).

Podle výsledků studie provedené v Itálii v roce 2009 je hodnota glykovaného hemoglobinu lepší u pacientů s inzulínovou pumpou než u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem (8,1 + / - 0,9 vs 8,4 + / - 1,3 %, $P < 0,005$) (Lepore a kol., 2009).

Studii zabývající se také glykovaným hemoglobinem provedli vědci v Řecku. V této studii vědci zkoumali glykovaný hemoglobin ve skupině pacientů, kteří se léčili intenzifikovaným režimem a přešli na léčbu pomocí inzulínové pumpy. Podle jejich výsledků mají pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy nižší glykovaný hemoglobin než pacienti s intenzifikovaným inzulínovým režimem (8,4 + / - 0,5 před vs 7,3 + / - 0,4 po, $p < 0,05$) (Karagianni a kol., 2009).

Velká randomizovaná studie byla provedena v Austrálii. Vědci vyhodnotili dvacet tři studií. Studie byly získány z elektronického vyhledávání v Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE a CINAHL. Výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl v glykovaném hemoglobinu ve prospěch pumpy (průměrný rozdíl -0,3 %; 95% interval spolehlivosti -0,1 až -0,4) (Misso, Egberts, Page, O'Connor, Shaw, 2010).

BMI

V naší skupině pacientů mají vyšší BMI pacienti s inzulínovou pumpou než pacienti s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Tento rozdíl nebyl vyhodnocen jako statisticky významný (viz graf č. 8).

Ve Španělsku provedli vědci studii pacientů, kteří přecházeli z intenzifikovaného režimu na pumpu a zjistili, že jejich BMI se zvýšilo z 24,0 + / - 3,1 na 24,4 + / - 3,2 kg / m (2) po 24 měsících (P < nebo = 0,025) (Giménez a kol., 2007).

Studie provedená v Řecku porovnávala účinnost pumpy a intenzifikovaného režimu. Při srovnávání BMI vědci neshledali větší rozdíly mezi skupinami (Karagianni a kol., 2009).

Statin

Pacienty jsme rozdělili do čtyř skupin – pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy se statinem a bez statinu a pacienti s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem a bez statinu.

Podle našich výsledků mají nejvyšší hladiny cholesterolu (v mmol/l) pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy se statinem (viz graf č. 10). Hodnoty mezi pacienty léčenými pomocí inzulínové pumpy se statinem a pacienty léčenými pomocí inzulínové pumpy bez statinu jsou ve statisticky významném rozdílu. Pravděpodobně jsou tyto hodnoty vyšší ne z důvodu užívání statinu, ale tím, že pacienti, kteří užívají statin, mají primárně horší lipidové spektrum – hodnoty cholesterolu, LDL a TAG jsou vyšší a hodnota HDL je nižší (z tohoto důvodu byl statin nasazen). Patologie lipidového spektra často souvisí se vznikem metabolického syndromu, který úzce souvisí jak s rozvojem diabetu, tak i s jeho neuspokojivou kompenzací.

Při srovnávání LDL a TAG se potvrdily statisticky významné rozdíly mezi skupinami pacientů léčenými pomocí inzulínové pumpy se statinem a bez statinu. Pacienti se statinem měli hodnoty LDL a TAG vyšší (viz graf č. 11 a 13).

Významný statistický rozdíl se ukázal při srovnávání TAG u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy se statinem a TAG u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem. Pacienti léčení pomocí inzulínové pumpy se statinem měli vyšší hodnoty TAG než pacienti léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem (viz graf č. 13).

Statisticky významný rozdíl jsme zjistili při srovnávání průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu. Obecně měli pacienti se statinem tyto hodnoty vyšší. Statisticky významný rozdíl se ukázal u skupiny pacientů

s intenzifikovaným inzulínovým režimem se statinem a bez statinu – pacienti se statinem měli hodnoty glykovaného hemoglobinu vyšší (viz graf č. 14).

Podle studie z USA statin výrazně snižuje hladinu cholesterolu a LDL v krvi u diabetických pacientů (Fried a kol., 2001). Podobné výsledky potvrdili i vědci z Danmarks (Kjaer a kol., 1992).

Počet jednotek inzulínu

Při porovnávání skupiny pacientů léčené pomocí inzulínové pumpy a skupiny pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem se ukázal statisticky významný rozdíl v počtu jednotek inzulínu za den. V našem případě stačí k normalizaci glykémie, pacientům léčeným pomocí inzulínové pumpy, méně jednotek inzulínu než pacientům s intenzifikovaným inzulínovým režimem (viz graf č. 16).

Výsledky studie, provedené ve Francii, potvrdily nižší počet jednotek inzulínu za den u pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy oproti pacientům léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem ($38,5 \pm 9,8$ vs $47,3 \pm 14,9$ U / den, $P < 0,0001$) (Hanaire-Broutin a kol., 2000).

Počet jednotek inzulínu ve skupinách pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy a pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem zkoumali vědci v Itálii. Zde také došli k závěru, že nižší počet jednotek inzulínu byl pozorován u pacientů s inzulínovou pumpou ($48 \pm 11,7$ vs $35,9 \pm 8,5$ U / den, $p < 0,001$) (Lepore a kol., 2004).

Kouření

Pacienty jsme rozdělili do tří skupin – kuřáci, stopkuřáci (bývalí kuřáci) a nekuřáci. Zkoumali jsme, zda má kouření vliv na lipidové spektrum diabetiků.

V našem případě kouřící pacienti mají nejvyšší hladiny cholesterolu a LDL, stopkuřáci mají nižší hodnoty cholesterolu a LDL než nekuřáci. Nejvyšší hodnoty HDL měli nekuřáci, stopkuřáci měli hladiny HDL nejnižší. Hodnoty TAG měli nejvyšší stopkuřáci a nejnižší nekuřáci (viz graf č. 17 – 20). Žádné rozdíly

sice nejsou statisticky významné, ale je zde tendence k vysokým hodnotám sledovaných parametrů u kuřáků.

Studie z Itálie zkoumala vliv kouření na cholesterol a TAG. Výsledky jsou následující: celkový cholesterol (mmol/l) $4,7 \pm 0,7$ u nekuřáků oproti $4,9 \pm 0,8$ u kuřáků, TAG (mmol / l) $0,92 \pm 0,8$ u nekuřáků oproti $1,33 \pm 0,9$ u kuřáků (Targher a kol., 2000).

Štítná žláza

Zkoumali jsme, zda má na lipidové spektrum vliv onemocnění štítné žlázy. Žádné statisticky významné rozdíly se nepotvrdily. V naší skupině je cholesterol u pacientů trpících onemocněním štítné žlázy trochu vyšší, LDL nižší, HDL vyšší a TAG vyšší oproti skupině pacientů, kteří trpí diabetem bez onemocnění štítné žlázy (viz graf č. 21 – 24). Jelikož se jedná o velmi malý vzorek pacientů, jsou tyto výsledky velmi orientační a nelze je aplikovat celoplošně.

Závislosti

Zjišťovali jsme závislosti různých hodnot měřených u diabetiků. Dospěli jsme k následujícím výsledkům.

Pokud zkoumáme všechny pacienty jako jeden celek, tak se zvyšujícím počtem jednotek inzulínu za den se zvyšuje glykovaný hemoglobin (viz graf č. 32). Z toho vyplývá, že pacienti, kteří si musí aplikovat více jednotek inzulínu za den, jsou vystaveni většímu riziku komplikací diabetu.

Závislost jsme zkoumali i při rozdělení pacientů na dvě skupiny – pacienty léčené pomocí inzulínové pumpy a pacienty s intenzifikovaným inzulínovým režimem a také při rozdělení na muže a ženy. Tato závislost se potvrdila jen u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem (viz graf č. 33). Z tohoto závěru by mohlo vyplývat, že pacientům s inzulínovou pumpou se nezhoršuje kompenzace při zvyšování jednotek inzulínu na den.

Zkoumali jsme vztah délky onemocnění a počtu jednotek inzulínu na den. V naší skupině pacientů výsledky ukázaly, že se zvyšující se délkou onemocnění klesá počet jednotek inzulínu na den. Tato závislost se potvrdila jen u pacientů s inzulínovou pumpou. Při rozdělení pacientů léčených pomocí inzulínové pumpy na muže a ženy se tato závislost potvrdila jen u žen (viz graf č. 34 – 36).

Tendenci ke snižování dávek inzulínu nelze aplikovat na celou populaci nemocných. V naší skupině pacientů se sice tato závislost ukázala jako statisticky významná, ale nebývá tomu tak vždy. Většinou je nutné s délkou onemocnění zvyšovat dávky inzulínu. Dochází ke zvyšování váhy, zhoršuje se lipidové spektrum. Výsledky mohou být způsobené větším zastoupením vzorných pacientů v naší skupině, kteří se naučili velmi dobře kontrolovat a kompenzovat diabetes. Příčinou nepotvrzení snižování počtu jednotek inzulínu na den s délkou onemocnění u mužů, může být ukázněnější přístup žen k onemocnění. Ženy jsou obecně pečlivější, a proto se zde mohlo ukázat, že se ženy lépe naučily a tímto onemocněním žít.

Zjišťovali jsme závislost hodnot lipidového spektra na délce onemocnění. V naší skupině pacientů se zvyšující se délkou onemocnění dochází ke zvyšování cholesterolu v krvi, ale (podle našich výsledků) jen u žen s intenzifikovaným inzulínovým režimem je tato závislost statisticky významná (viz graf č. 40). Mezi dalšími hodnotami a délkou onemocnění se žádná závislost nepotvrdila.

Hodnotili jsme závislost počtu jednotek inzulínu za den na BMI. Se zvyšujícím se počtem jednotek inzulínu se zvyšuje BMI. Závislost se potvrdila u pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem a při rozdělení pacientů na muže a ženy u žen s intenzifikovaným inzulínovým režimem (viz graf č. 46 a 47).

Zkoumali jsme závislost hodnot lipidového spektra na počtu jednotek inzulínu na den. Statisticky významná závislost se objevila pouze u HDL. V naší skupině pacientů se zvyšujícím se počtem jednotek inzulínu na den klesá hladina HDL, ale tato závislost se potvrdila jen u pacientů s intenzifikovaným

inzulínovým režimem a při jejich rozdělení na muže a ženy u mužů s intenzifikovaným inzulínovým režimem (viz graf č. 50 – 52).

4.5 ZÁVĚR

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění, kdy zcela nebo částečně chybí endogenní sekrece inzulínu. Snahou léčby je co nejlépe nahradit tuto sekreci a to tak, aby co nejděleji kopírovala fyziologickou sekreci.

Standardem dnešní léčby je inzulínová pumpa. Ta nejlépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu. Cílem léčby je zabránit vzniku komplikací nebo v případě jejich výskytu co nejlépe potlačit jejich šíření.

Jelikož každý pacient má svá specifika, nelze žádný ze způsobů léčby považovat za nejlepší. Základem léčby pacienta je přizpůsobit terapii konkrétním potřebám jedince.

Inzulínová pumpa má, podle závěrů studií, lepší výsledky při kompenzaci a udržování normoglykémie. Není ale možné všem pacientům pumpu aplikovat. Pacient musí být schopen dobře pumpu ovládat, což může být problém u starších osob, které nemají vztah k moderní technice nebo u malých dětí, které ještě nejsou schopny chápat, co vlastně jejich nemoc obnáší. Pacienti, kteří jsou vybavení inzulínovou pumpou, musí být schopni velmi dobře spolupracovat a musí být schopni sami si kontrolovat glykémii během dne pomocí testačních proužků a glukometru a na základě těchto výsledků musí být schopni sami si upravit dávky inzulínu podle schématu doporučeného lékařem. Podle našich výsledků jsou pacienti s pumpou mladší než pacienti s intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Cílem práce bylo zhodnocení léčby u pacientů s DM 1. typu. Rozdíly mezi léčbou pomocí pumpy a intenzifikovaného režimu jsme našli. Některé rozdíly byly statisticky významné, některé pouze naznačovaly rozdíly ve skupinách pacientů. Hlavním důvodem, proč jsou výsledky nejednoznačné, je malý počet pacientů ve sledovaných skupinách. Příčinou malého vzorku pacientů je časová náročnost sběru a zpracování dat. Ve velkých národních studiích se většinou srovnává mnohem větší počet pacientů, proto nejsou naše

výsledky tak dobře srovnatelné s výsledky studií, které proběhly v jiných zemích celého světa.

Podle našich výsledků nemá způsob léčby vliv na četnost výskytu komplikací. Jednotlivé komplikace se v obou skupinách vyskytovaly skoro se stejnou četností. Ačkoli u hodnot lipidového spektra je možné pozorovat tendenci k lepším výsledkům, u pacientů s inzulínovou pumpou, žádný z těchto rozdílů není statisticky významný. Významný rozdíl se neprokázal ani u hodnot BMI nebo glykovaného hemoglobinu.

Zajímavé výsledky se objevily při rozdělení pacientů podle užívání statinu. Zde se ukázaly statisticky významné rozdíly. Jelikož se ovšem jedná o velmi malý vzorek pacientů nelze, i přes statisticky významné rozdíly, aplikovat tyto závěry na celou populaci diabetiků. Pro potvrzení těchto výsledků by bylo vhodné výzkum provést na mnohem větším vzorku nemocných.

Kouření má prokázaný vliv na lipidové spektrum. V našich výsledcích se objevila pouze tendence potvrzující negativní vliv kouření. Tyto nevýrazné výsledky mohou být zapříčiněny malým vzorkem pacientů a nekompletními údaji v kartotéce.

Při zjišťování závislosti jsme dospěli k několika zajímavým výsledkům, ale ani tyto výsledky nelze aplikovat na celou populaci diabetiků. Výsledky nejsou shodné u všech nemocných, jsou rozdíly mezi mužskou a ženskou diabetickou populací. V našem případě může být opět příčina v malém vzorku pacientů.

Diabetes mellitus je v dnešní době velmi rozšířené onemocnění, každým rokem počet nemocných narůstá, proto je velmi důležité věnovat se této problematice a snažit se co nejlépe léčit tuto nemoc a hlavně přistupovat ke každému pacientovi individuálně a přizpůsobit léčbu danému nemocnému.

5. SEZNAM ZKRATEK

ACE	angiotenzin-konvertující enzym
AGE	produkty pokročilé glykace (<i>advanced glycation end products</i>)
AKS	akutní koronární syndrom
AMP	adenozin monofosfát kináza
AP	angina pectoris
AT	angiotenzin
BMI	body mass index
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CSII	kontinuální subkutánní infúze inzulínu
DKA	diabetická ketoacidóza
DES	lékové stenty (<i>drug eluting stent</i>)
DM	diabetes mellitus
DN	diabetická neuropatie
DNF	diabetická nefropatie
DPP-4	dipeptidylpeptidáza 4
DR	diabetická retinopatie
DSU	deriváty sulfonylurey
EDHF	endoteliální hyperpolarizující faktor (<i>Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor</i>)
EPC	endoteliální progenitorové buňky (<i>endothelial progenitor cell</i>)
GIT	gastrointestinální trakt
GLP-1	glukagon-like peptid-1
GMP	guanosinmonofosfát
HDL	lipoproteiny o vysoké denzitě (<i>high-density lipoprotein</i>)
HHNS	hyperglykemický hyperosmolární neketoacidotický stav
HLA	lidské leukocytární antigeny (<i>human leukocyte antigens</i>)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
ID	inzulinový deficit
IR	inzulinová rezistence
i.m.	intramuskulárně
i. v.	intravenózně
LA	laktátová acidóza
LADA	latentní autoimunitní diabetes dospělých (<i>latent autoimmune diabetes of adults</i>)
LDL	lipoproteiny o nízké denzitě (<i>low-density lipoprotein</i>)
LPL	lipoproteinová lipáza

MODY	DM charakteru diabetu dospělých vzniklý v mládí (<i>maturity-onset diabetes of the young</i>)
PA 1	plazminogen 1
PAD	perorální antidiabetika
PGH ₂	prostaglandin H ₂
PGI ₂	prostaglandin I ₂ – prostacyklin
PPAR	receptor aktivovaný peroxisomálními proliferátory (<i>peroxisome proliferator activated receptor</i>)
s.c.	subkutánní podání
SDN	syndrom diabetické nohy
SGLT2	Na ⁺ glukózový ko-transportér (<i>sodium-glucose cotransporter-2</i>)
STEMI	akutní infarkt myokardu s elevací ST úseku (<i>ST elevation myocardial infarction</i>)
TAG	triacylglyceroly
TGF β1	růstový faktor beta-1 (<i>transforming growth factor beta-1</i>)
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TNF	tumor nekrotizující faktor (<i>tumor necrosis factor</i>)
TP receptory	tromboxanové receptory (<i>tromboxane prostanoid receptors</i>)
TXA ₂	tromboxan A ₂
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké denzitě (<i>very-low density lipoproteins</i>)
VMK	volné mastné kyseliny

6. LITERATURA

1. **ARONSON J. K.:** Meyler's Side Effects of Endocrine and Metabolic Drugs, Elsevier, Amsterdam 2009, s. 359, ISBN 978-044-453271-8,
http://books.google.com/books?id=BWMeSwVwfTkC&pg=PA365&dq=acarbose+diabetes+mellitus&hl=en&ei=m0FhTb_fOs_84Ab2jsXHCQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CDcQ6AEwAA#v=onepage&q=acarbose%20diabetes%20mellitus&f=false
2. **BARTÁŠKOVÁ D.:** *Gestační diabetes* v Perušičová J. a kol.: Originální diabetologický zpravodaj, Výběr článků 2008 – 2009, Praha: Medical Healthworld, 2009, s. 21
3. **BĚLOBRÁDKOVÁ J., BRÁZDOVÁ L.:** Diabetes mellitus, 1. vydání, Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, Brno 2006, s. 45, 65, 102 – 103, 124, ISBN 80-7013-446-1
4. **BUREŠ J., HOLEČEK J. a kol.:** Základy vnitřního lékařství, Galén, Praha 2003, s. 629, 631, 659, 691 – 694, 715, 718, 720 – 722, 724, 727, ISBN 80-7262-208-0
5. **COLEMAN W. B., TSONGALIS G. J.:** Essential concepts in molecular pathology, Elsevier Inc., USA 2010, s. 164 – 165, ISBN 978-0-12-374418-0,
http://books.google.com/books?id=z7r6paMUnmAC&pg=PA164&dq=pathology+of+atherosclerosis+2010&hl=en&ei=_bLjTJaGJMjssqbc5LzbCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7&sqj=2&ved=0CE4Q6AEwBg#v=onepage&q&f=false
6. **ČEŠKA R.:** Cholesterol a ateroskleróza: léčba hyperlipidemií, 2. přepracované vydání, Maxdorf, Praha 1999, s. 10 – 11, 103, 104, 114, 125, ISBN 80-85800-95-0
7. **DANZIG V., ŠIMEK S., ŠIMKOVÁ R.:** Ischemická choroba srdeční u diabetiků, Maxdorf, Praha 2006, s. 49 – 92, ISBN 80-7345-079-8
8. **DE LA MONTE SM, WANDS JR:** Alzheimer's disease is type 3 diabetes – evidence reviewed, 2008, Department of Pathology, Rhode Island Hospital and the Warren Alpert Medical School at Brown University, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885299>

9. **DE LA MONTE SM, TONG M, LESTER-COLL N, PLATER M JR, WANDS JR:** Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease, 2006, Department of Medicine, Rhode Island Hospital and Brown Medical School, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988486>
10. **DOUGLAS G., CHANNON K. M.:** The pathogenesis of atherosclerosis, Medicine Publishing, Volume 38, Issue 8, 2010, s. 397 – 402,
<http://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039%2810%2900122-2/abstract>
11. **DRESSLEROVÁ I., VOJÁČEK J.:** Diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční, Vnitřní lékařství, ročník 56, duben 2010, číslo 4, s. 303, ISSN 0042-773X
12. **EDELSBERGER T.:** Perspektivy farmakoterapie diabetu 2. typu: Inhibitory SGLT2, DMEV č. 1/2009, ročník 12, s. 9 – 13,
http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2009/03_edelsberger_dmev_1-09.pdf
13. **FAN J., WATANABE T.:** Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis, 2003, Laboratory of Cardiovascular Disease, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740479>
14. **FEJFAROVÁ V., JIRKOVSKÁ A.:** Makrovaskulární komplikace diabetu, Interní medicína pro praxi 2009, číslo 9, s. 393,
<http://www.solen.cz/pdfs/int/2009/09/06.pdf>
15. **FONSECA V.:** Clinical diabetes, Philadelphia 2006, Copyring, s. 375, 378, ISBN 978-1-4160-0273-4,
http://books.google.com/books?id=2KfJEy4zaOYC&pg=PA375&dq=insulin+aspart+lispro&hl=en&ei=ewhgTeshM2zBqzGpbYI&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&sqi=2&ved=0CC8Q6AEwAA#v=onepage&q=insulin%20aspart%20lispro&f=false
16. **FRIED LF, FORREST KY, ELLIS D, CHANG Y, SILVERS N, ORCHARD TJ.:** Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes, 2001, Renal-Electrolyte Division, University of Pittsburgh School of Medicine, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358679>

17. **GEORGE S. J., JOHNSON J.:** Atherosclerosis Molecular and Cellular Mechanisms, Wiley-VCH, Weinheim 2010, s. 3 – 12, ISBN 978-3-527-32448-4, http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=lq_7a1XehjEC&oi=fnd&pg=PA3&dq=pathogenesis+of+atherosclerosis+&ots=EF635LENgi&sig=jfCx_oLIMorFuX8KxYPDf0ejFQM#v=onepage&q=pathogenesis%20of%20atherosclerosis&f=false
18. **GIMÉNEZ M, CONGET I, JANSÀ M, VIDAL M, CHIGANER G, LEVY I.:** Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in Type 1 diabetes: a 2-year perspective using the established criteria for funding from a National Health Service, 2007, Endocrinology and Diabetes Unit, IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, Spain, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941861>
19. **GNUDI L., GOLDSMITH D.:** Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors in the prevention of early renal disease in diabetes, 2010, Unit for Metabolic Medicine, Cardiovascular Division, Londo; Renal Department, London, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948868>
20. **HANAIRE-BROUTIN H, MELKI V, BESSIÈRES-LACOMBE S, TAUBER JP.:** Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes, 2000, Hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, France, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10977011>
21. **HEINEMANN L.:** New ways of insulin delivery, 2010, Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377662>
22. **HULÍN I. a kol.:** Patofyziológia, Slovak Academic Press, Bratislava 2009, s. 203 – 204, 1102, ISBN 978-80-8095-043-9
23. **ISLAM S.:** The Islets of Langerhans, Experimental medicine and biology, Volume 654, London 2010, Springer, s. 520, ISBN 978-90-481-3270-6, http://books.google.com/books?id=eWXbWPUma5YC&pg=PA520&dq=glitazones&hl=en&ei=Xu9gTeCclsLh4wbwhcm9CQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CDAQ6AEwAQ#v=onepage&q=glitazones&f=false

24. **JABOUR S. A., GOLDSTEIN B. J.:** Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patient with diabetes, 2008, Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolic Diseases, Department of Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18705823>
25. **KARAGIANNI P, SAMPANIS CH, KATSOULIS CH, MISERLIS G, POLYZOS S, ZOGRAFOU I, STERGIOPOULOS S, DOULOUMBAKAS I, ZAMBOULIS CH.:** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections, 2009, Diabetes Centre, 2nd Propaedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki, Greece,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561778>
26. **KAREN I., ŠKRHA J., BÝMA S., KVAPIL M., HERBER O.:** Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře – diabetes mellitus, Novelizace 2009, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Praha, s. 1, 3, ISBN 978-80-86998-30-5,
http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/Diabetes-mellitus.pdf
27. **KIM C., FERRARA A.:** Gestational Diabetes During and After Pregnancy, London 2010, s. 17, ISBN 978-1-84882-119-4 ,
http://books.google.com/books?id=ebrFyg8Y2AYC&pg=PA181&dq=gestational+diabetes+mellitus&hl=en&ei=jeNfTa7KLueg4QaQjLHgCQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=8&ved=0CFkQ6AEwBw#v=onepage&q=gestational%20diabetes%20mellitus&f=false
28. **KJAER K, HANGAARD J, PETERSEN NE, HAGEN C.:** Effect of simvastatin in patient with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and hypercholesterolemia, 1992, Department of Internal Medicine and Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574950>
29. **KRONER Z.:** The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes?, 2009, American Board of Internal Medicine, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030463>

30. **LANG G.:** Ophthalmology: a pocket textbook atlas, George Thieme Verlag, Stuttgart 2007, s. 323, ISBN 1-58890-555-1,
http://books.google.com/books?id=j2fiMLFCNEIC&pg=PA323&dq=diabetic+retinopathy+definition&hl=en&ei=c1dhTazUC9Oz4gaN1MW9CQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CFYQ6AEwBQ#v=onepage&q=diabetic%20retinopathy%20definition&f=false
31. **LEPORE G, DODESINI AR, NOSARI I, TREVISAN R.:** Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study, 2004, UO Diabetologia, AO Ospedali Riuniti di Bergamo, Italy,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244099>
32. **LEPORE G, BRUTTOMESSO D, BONOMO M, DODESINI AR, COSTA S, MENEGHINI E, CORSI A, NOSARI I, TREVISAN R.:** Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patient, 2009, Diabetes Unit, Hospital of Bergamo, Italy,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538235>
33. **LESNÁ J., ŠMAHELOVÁ A., BLÁHA V., VÍŠEK J., MUSIL F., LÁŠTICOVÁ M., SOBOTKA L.:** Endotelová dysfunkce a diabetes mellitus 1. typu, DMEV č. 4/2010, ročník 13, s. 165 – 172
34. **LESTER-COLL N, RIVERA EJ, SOSCIA SJ, DOIRON K, WANDS JR, DE LA MONTE SM:** Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease, 2006, Department of Medicine, Rhode Island Hospital and Brown Medical School, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627931>
35. **MARSO S. P., STERN D. M.:** Diabetes and cardiovascular disease: integrated science and clinical medicine, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, s. 219, 220, ISBN 0-7817-4053-3,
http://books.google.com/books?id=BU33NUoNgVoC&pg=PA219&dq=diabetes+mellitus+treatment&hl=en&ei=P_voTKK1Mo-SjAf8krGGAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCkQ6AEwADgK#v=onepage&q=diabetes%20mellitus%20treatment&f=false

36. **McCANN J. A. S.:** Diabetes Mellitus A Guide to Patient Care, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2007, s. 80, 93, ISBN: 978-1-58255-732-8,
http://books.google.com/books?id=fiAclxvKblkC&printsec=frontcover&dq=diabetes+mellitus+treatment&hl=en&ei=e_roTP_3DcSOjAeSm9SGAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CD8Q6AEwAw#v=onepage&q=diabetes%20mellitus%20treatment&f=false
37. **MISSO ML, EGBERTS KJ, PAGE M, O'CONNOR D, SHAW J.:** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus, 2010, Australasian Cochrane Centre, Monash Institute of Health Services Research, Monash University, Australia,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091571>
38. **MORAVCOVÁ E. BEDNAŘÍK J.:** Diabetická neuropatie, Neurologie pro praxi 2006, číslo 2, s. 99,
<http://solen.cz/pdfs/neu/2006/02/10.pdf>
39. **NIN JW, FERREIRA I, SCHALKWIJK CG, PRINS MH, CHATURVEDI N, FULLER JH, STEHOUWER CD.:** Levels of soluble receptor for AGE are cross-sectionally associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes, and this association is partially mediated by endothelial and renal dysfunction and by low-grade inflammation: the EURODIAB Prospective Complications Study, 2009, Diabetologia Volume 52, Number 4, s. 705-714, ISSN 1432-0428 (Online),
<http://www.springerlink.com/content/86884955xu823685/fulltext.pdf>
40. **OLŠOVSKÝ J.:** *Inzulínová pumpa v* Perušičová J. a kol.: Trendy soudobé diabetologie, svazek devátý, Galén, Praha 2004, s. 55, ISBN 80-7262-291-9
41. **PELIKÁNOVÁ T., BARTOŠ V. a kol.:** Praktická diabetologie, Maxdorf, Praha 1996, s. 214 – 251, 228 – 230, ISBN 80-85800-31-4
42. **PELIKÁNOVÁ T., BARTOŠ V. a kol.:** Praktická diabetologie, 2. vydání, Maxdorf, Praha 2000, s. 12, 21, 24 – 25, 32 – 33, 48 – 50, 52, 128, 136, 140 – 142, ISBN 80-85912-17-1
43. **PELIKÁNOVÁ T., BARTOŠ V. a kol.:** Praktická diabetologie, 4. vydání, Maxdorf, Praha 2010, s. 196, 212, 225, 236, 237, 250, 348, 449, ISBN 978-80-7345-216-2

44. **PERUŠIČOVÁ J.:** Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie, 1. vydání, Galén, Praha 2003, s. 66 – 67, 89 – 93, 159 – 160, 203 – 204, ISBN 80-7262-187-4
45. **PERUŠIČOVÁ J., ČEŠKA R.:** Kardiabetes kardiovaskulární choroby & diabetes mellitus, 1. vydání, Facta Medica, Brno 2009, s. 19, 23 – 27, ISBN 978-80-904260-1-6
46. **PERUŠIČOVÁ J. a kol.:** Diabetes mellitus 1. typu, 1. vydání, Geum, Praha 2007, s. 135, 211, 223 – 224, 247, 269 – 270, ISBN 978-80-86256-49-8
47. **PIŤHOVÁ P.:** Léčba perorálními antidiabetiky, Interní medicína pro praxi 2006, číslo 4, s.190,
<http://www.internimedicina.cz/magno/int/2006/mn4.php>
48. **PIŤHOVÁ P., ŠTECHOVÁ K.:** Léčba inzulinovou pumpou pro praxi, Geum, Semily 2009, s. 9, 13, ISBN 978-80-86256-64-1
49. **PORETSKY L.:** Principles of diabetes mellitus, Second edition, Springer, New York 2010, s. 734, ISBN 978-0-387-09840-1,
http://books.google.com/books?id=ffyJZLp4I9gC&printsec=frontcover&dq=diabetes+mellitus&hl=en&ei=HvnoTlz9CJSOjAeSsuWFAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=3&ved=0CDUQ6AEwAjgK#v=onepage&q&f=false
50. **ROSENSTOCK J., LORBEN D. L., GNUDI L., HOWARD C. P., BILHEIMER D. W., CHANG P. C., PETRUCCI R. E., BOSS A. H., RICHARDSON P. C.:** Prandial inhaled insulin plus basal insulin gargin versus twice daily biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial, The Lancet, Volume 375, Issue 9733, Pages 2244 – 2253, 26 June 2010,
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2960632-0/abstract>
51. **RYBKA J.:** Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění, 1. vydání, Grada, Praha 2007, s. 71 – 77, 80, 84, 87 – 91, 95 – 96, 120, 124, 126, 163 – 164, ISBN 978-80-247-1671-8

52. **SAVOLDELLI R. D., FARHAT S. CL., MANNA T. D.:** Alternative management of diabetic ketoacidosis in Brazilian pediatric emergency department, 2010, Pediatric Endocrine Unit, Emergency Unit, Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550713>
53. **SIBAL L., ALDIBBIAT A., AGARWAL S. C., MITCHELL G., OATES C., RAZVI S., WEAVER J. U., SHAW J. A., HOME P. D.:** Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima–media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria, 2009, Diabetologia Volume 52, Number 8, s. 1464-1473, ISSN 1432-0428 (Online),
<http://www.springerlink.com/content/e7125r16t14021t1/fulltext.pdf>
54. **SILBERNAGL S., LANG F.:** Atlas patofyziologie člověka, 1. české vydání, Grada, Praha 2001, s. 288, ISBN 80-7169-968-3
55. **STARKA L.:** Diabetes mellitus 3. typu??, DMEV č. 1/2009, ročník 12, s. 16 – 17,
http://195.250.138.169/dmev/documents/04_Starka_1.pdf
56. **STEEN E, TERRY BM, RIVERA EJ, CANNON JL, NEELY TR, TAVARES R, XU XJ, WANDS JR, DE LA MONTE SM:** Impaired insulin and insulin-like growth factor and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes?, 2005, Department of Pathology, Rhode Island Hospital and Brown Medical School, USA,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750215>
57. **ŠKRHA J. a kol.:** Diabetologie, 1. vydání, Galén, Praha 2009, s. 3, 10 – 13, 37, 39, 91, 152 – 153, 158, 165, 167, 171, 204 – 210, 223, 226, 229, 230, 236, 241, 246 – 247, 265, 286 – 287, 290, 292, 295 – 296, ISBN 978-80-7262-607-6
58. **ŠMAHELOVÁ A.:** Akutní komplikace diabetu, Triton, Praha 2006, s. 19, 27 – 32, 56 – 57, ISBN 80-7254-812-3
59. **ŠMAHELOVÁ A.:** *Metabolický syndrom a diabetes* v Svačina Š. a kol.: *Metabolický syndrom*, 3. vydání, Triton, Praha 2006, s. 102, ISBN 80-7254-782-8

60. **SVÁČINA Š.:** Diabetologie, Triton, Praha 2010, s. 15 – 16, 28 – 29, 107, 109 – 110, ISBN 978-80-7387-348-6
61. **TAKAHASHI M.:** Inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis, 2011, Division of Bioimaging Sciences, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226256>
62. **TARGHER G, BERTOLINI L, ZENARI L, CACCIATORI V, MUGGEO M, FACCINI G, ZOPPINI G.:** Cigarette smoking and plasma total homocysteine levels in young adults with type 1 diabetes, 2000, Division of Internal Medicine, Sacro Cuore Hospital of Negrar, Verona, Italy,
<http://care.diabetesjournals.org/content/23/4/524.long>
63. **TILŠER I.:** Farmakoterapie dyslipidemií – hypolipidemika (antidyslipidemika) – přednáška z farmakologie, Hradec Králové 2009
64. **TKÁČ I.:** *Prevenca aterosklerózy pri diabete* v Perušičová J. a kol.: Trendy soudobé diabetologie, svazek čtvrtý, Galén, Praha 2000, s. 106, ISBN 80-7262-072-X
65. **TREJTNAR F.:** Ateroskleróza – přednáška z farmakologie, Hradec Králové 2009
66. **VLČEK J., FIALOVÁ D. a kol.:** Klinická farmacie 1, 1. vydání, Grada, Praha 2010, s. 101 – 105, 112 – 113, 190, 195, 197 – 206, ISBN 978-80-247-3169-8
67. **WEISS A. S., SMITS G., WISEMAN A. C.:** Twelve-Month Pancreas Graft Function Significantly Influences Survival Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation, 2009, Division of Renal Diseases and Hypertension, Transplant Center, University of Colorado Health Science Center,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676188/?tool=pubmed>
68. **WISEMAN A. C.:** The Role of Kidney-Pancreas Transplantation in Diabetic Kidney Disease, 2010, Transplant Center, University of Colorado Denver,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922623/?tool=pubmed>

69. **WUCHER H., LEPERCQ J., TIMSIT J.:** Onset of autoimmune type 1 diabetes during pregnancy: Prevalence and outcomes, 2010, Department of Immunology and Diabetology, Hôpital Cochin, APHP, Université Paris Descartes, France, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832740>
70. **ŽĎÁRSKÁ-JANÍČKOVÁ D.:** Liraglutid, Remedia, Ročník 2009, 2/2009, s. 116 – 119, <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/2-2009/Liraglutid/e-a7-a9-B3.magarticle.aspx>
71. <http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-16-12-2010>
72. [http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-19-03-2010?highlightWords=sibutramin,](http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-19-03-2010?highlightWords=sibutramin)
73. <http://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-k-pozastaveni-registrace-leciv?highlightWords=sibutramin>

7. PŘÍLOHY

7.1 SEZNAM TABULEK

TABULKA Č. 1 KLASIFIKACE PORUCH HOMEOSTÁZY GLUKÓZY	16
TABULKA Č. 2 SPECIFICKÉ TYPY DM	21
TABULKA Č. 4 STÁDIA DIABETICKÉ RETINOPATIE	29
TABULKA Č. 3 PŘEHLED INDIKACÍ CSII (KONTINUÁLNÍ SUBKUTÁNNÍ INFUZE INZULÍNU)	40
TABULKA Č. 5 MOŽNÁ NÁHRADA FUNKCE LEDVIN	50
TABULKA Č. 6 HODNOCENÍ KOMPENZACE DIABETIKA – GLYKÉMIE	53
TABULKA Č. 7 HODNOCENÍ KOMPENZACE DIABETIKA	53
TABULKA Č. 8 PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY	58
TABULKA Č. 9 PRŮMĚRNÉ HODNOTY HDL, LDL A TAG U SKUPIN PACIENTŮ	72

7.2 SEZNAM OBRÁZKŮ

OBRÁZEK Č. 1 INZULÍNOVÝ RECEPTOR A INDUKCE ÚČINKU INZULÍNU	14
OBRÁZEK Č. 2 PRŮBĚH DIABETU 1. TYPU	22
OBRÁZEK Č. 3 ZMĚNY V CÉVNÍ STĚNĚ PŘI ATEROSKLERÓZE	58

7.3 SEZNAM GRAFŮ

GRAF Č. 1 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE POČTU, POHLAVÍ A LÉČBY	68
GRAF Č. 2 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE PRŮMĚRNÉHO VĚKU, POHLAVÍ A LÉČBY	69
GRAF Č. 3 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE MEDIÁNU VĚKU, POHLAVÍ A LÉČBY	70
GRAF Č. 4 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE VÝSKYTU DM V RODINĚ	70
GRAF Č. 5 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	71
GRAF Č. 6 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE PRŮMĚRNÉ HODNOTY GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU, POHLAVÍ A LÉČBY	72
GRAF Č. 7 PRŮMĚRNÉ HODNOTY CHOLESTEROLU, LDL, HDL A TAG U SKUPIN PACIENTŮ	73
GRAF Č. 8 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE PRŮMĚRNÉ HODNOTY BMI, POHLAVÍ A LÉČBY	74
GRAF Č. 9 POČET PACIENTŮ LÉČENÝCH STATINY	75
GRAF Č. 10 PRŮMĚRNÉ HODNOTY CHOLESTEROLU U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	76
GRAF Č. 11 PRŮMĚRNÉ HODNOTY LDL U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	77
GRAF Č. 12 PRŮMĚRNÉ HODNOTY HDL U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	78
GRAF Č. 13 PRŮMĚRNÉ HODNOTY TAG U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	79
GRAF Č. 14 PRŮMĚRNÉ HODNOTY GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	81
GRAF Č. 15 PRŮMĚRNÉ HODNOTY POČTU JEDNOTEK INZULÍNU NA DEN U PACIENTŮ ROZDĚLENÝCH DO SKUPIN PODLE LÉČBY DM A UŽÍVÁNÍ STATINU	82
GRAF Č. 16 ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE POHLAVÍ, PRŮMĚRNÉHO POČTU JEDNOTEK INZULÍNU A LÉČBY	83
GRAF Č. 17 PRŮMĚRNÉ HODNOTY CHOLESTEROLU PŘI ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE KOUŘENÍ	84
GRAF Č. 18 PRŮMĚRNÉ HODNOTY LDL PŘI ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE KOUŘENÍ	84
GRAF Č. 19 PRŮMĚRNÉ HODNOTY HDL PŘI ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE KOUŘENÍ	85
GRAF Č. 20 PRŮMĚRNÉ HODNOTY TAG PŘI ROZDĚLENÍ PACIENTŮ PODLE KOUŘENÍ	85
GRAF Č. 21 PRŮMĚRNÉ HODNOTY CHOLESTEROLU U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A U PACIENTŮ BEZ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	86

GRAF Č. 22 PRŮMĚRNÉ HODNOTY LDL U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A U PACIENTŮ BEZ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	86
GRAF Č. 23 PRŮMĚRNÉ HODNOTY HDL U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A U PACIENTŮ BEZ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	87
GRAF Č. 24 PRŮMĚRNÉ HODNOTY TAG U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A U PACIENTŮ BEZ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	87
GRAF Č. 25 ČERNOST VÝSKYTU KOMPLIKACÍ U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN	88
GRAF Č. 26 POČET PACIENTŮ, U KTERÝCH SE VYSKYTLY JEDNOTLIVÉ KOMPLIKACE	89
GRAF Č. 27 ROZDĚLENÍ KOMPLIKACÍ VE SKUPINÁCH	90
GRAF Č. 28 ZÁVISLOST CHOLESTEROLU NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	91
GRAF Č. 29 ZÁVISLOST LDL NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	92
GRAF Č. 30 ZÁVISLOST HDL NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	93
GRAF Č. 31 ZÁVISLOST TAG NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	94
GRAF Č. 32 ZÁVISLOST POČTU JEDNOTEK INZULÍNU NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	95
GRAF Č. 33 ZÁVISLOST POČTU JEDNOTEK INZULÍNU NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U MUŽŮ S INTENZIFIKOVANÝM INZULÍNOVÝM REŽIMEM	96
GRAF Č. 34 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	97
GRAF Č. 35 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U PACIENTŮ	98
GRAF Č. 36 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U ŽEN	99
GRAF Č. 37 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ ...	100
GRAF Č. 38 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA BMI U VŠECH PACIENTŮ	100
GRAF Č. 39 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA CHOLESTEROLU U VŠECH PACIENTŮ	101
GRAF Č. 40 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA CHOLESTEROLU U ŽEN NA INTENZIFIKOVANÉM REŽIMU	102
GRAF Č. 41 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA LDL U VŠECH PACIENTŮ	103
GRAF Č. 42 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA HDL U VŠECH PACIENTŮ	103
GRAF Č. 43 ZÁVISLOST DÉLKY ONEMOCNĚNÍ NA TAG U VŠECH PACIENTŮ	104
GRAF Č. 44 ZÁVISLOST BMI NA GLYKOVANÉM HEMOGLOBINU U VŠECH PACIENTŮ	104
GRAF Č. 45 ZÁVISLOST BMI NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	105
GRAF Č. 46 ZÁVISLOST BMI NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U PACIENTŮ S INTENZIFIKOVANÝM INZULÍNOVÝM REŽIMEM	106
GRAF Č. 47 ZÁVISLOST BMI NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U ŽEN S INTENZIFIKOVANÝM INZULÍNOVÝM REŽIMEM	107
GRAF Č. 48 ZÁVISLOST CHOLESTEROLU NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	107
GRAF Č. 49 ZÁVISLOST LDL NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	108
GRAF Č. 50 ZÁVISLOST HDL NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	108
GRAF Č. 51 ZÁVISLOST HDL NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U PACIENTŮ S INTENZIFIKOVANÝM INZULÍNOVÝM REŽIMEM	109
GRAF Č. 52 ZÁVISLOST HDL NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U MUŽŮ S INTENZIFIKOVANÝM INZULÍNOVÝM REŽIMEM	110
GRAF Č. 53 ZÁVISLOST TAG NA POČTU JEDNOTEK INZULÍNU U VŠECH PACIENTŮ	111