

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd



Diagnostika diabetes mellitus 2. typu

Bakalářská práce

školitel: Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Hradec Králové 2016

Niké Hazuková

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat za odbornou pomoc při vedení mé bakalářské práce panu doc. PharmDr. Petru Nachtigalovi, Ph.D. Za poskytnutí materiálu týkajících se laboratorní diagnostiky diabetu mellitu děkuji paní Ing. Janě Špírkové. Ze srdce bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za psychickou podporu během psaní mé bakalářské práce.

Prohlášení

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

V Hradci Králové 2. 5. 2016

Niké Hazuková

Obsah

1	ABSTRAKT.....	7
2	ABSTRACT.....	8
3	ÚVOD.....	9
4	ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE.....	10
5	HISTORIE DIABETU	11
5.1	Klasifikace diabetu mellitu.....	11
6	SLINIVKA BŘIŠNÍ (LAT. PANCREAS).....	13
7	BIOSYNTÉZA INSULINU.....	15
7.1	Anatomické a fyziologické poznámky.....	15
8	FYZIOLOGIE GLUKOREGULACE.....	17
8.1	Přísun glukosy.....	17
8.2	Odsun glukosy.....	17
8.2.1	Dva základní typy odsunu (transportu) glukosy podle odpovědi na insulin	18
9	REGULACE GLYKÉMIE.....	19
9.1	Hormonální regulace	19
9.2	Patofyziologie diabetu mellitu (DM)	19
10	KREVNÍ LIPIDY A LIPOPROTEINY-FYZIOLOGICKÉ FUNKCE A METABOLISMUS	21
10.1	Lipidy.....	21
10.1.1	Cholesterol	21
10.1.2	Triglyceridy	22
10.1.3	Fosfolipidy	22
10.1.4	Volné mastné kyseliny.....	22
10.2	Lipoproteiny.....	24
10.2.1	Chylomikrony	25
10.2.2	VLDL.....	25
10.2.3	IDL.....	25
10.2.4	LDL.....	26
10.2.5	HDL	26
11	KLASIFIKACE DIABETES MELLITUS 2. TYPU.....	27
11.1	Insulinová rezistence (IR).....	28

11.2	Metabolický syndrom	30
11.2.1	Tuková tkáň	30
11.2.2	Obezita (abdominální rezistence)	30
11.2.3	30
11.2.4	Definice metabolického syndromu	31
12	KLINICKÝ OBRAZ DIABETU 2. TYPU.....	32
13	AKUTNÍ A POZDNÍ KOMPLIKACE DIABETU MELLITU 2. TYPU	33
13.1	Akutní komplikace	33
13.1.1	Hyperosmolární hyperglykemický stav (HHS)	33
13.1.2	Hypoglykémie	36
13.1.3	Laktátová acidóza	39
13.2	Pozdní komplikace	40
13.2.1	Diabetické mikroangiopatie	41
13.2.2	Diabetické makroangiopatie	50
14	PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ U DIABETES MELLITUS 2. TYPU	52
14.1	Diabetická dyslipoproteinemie.....	52
14.2	Syndrom diabetické nohy (SDN).....	53
14.2.1	Diagnostika	54
15	LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS	56
15.1	Stanovení molární koncentrace glukosy v žilní plazmě.....	56
15.2	Stanovení glukosy v žilní plazmě	56
15.3	Stanovení glykémie v plné krvi	57
15.4	Orální glukosový toleranční test.....	57
16	MONITOROVÁNÍ DIABETES MELLITUS	59
16.1	Stanovení glykovaného hemoglobinu	59
16.2	HbA1c- nepřímý marker hypertriglyceridemii u diabetes mellitus	61
16.3	Může být stanovení HbA1C použité k diagnostice diabetu?.....	63
17	HODNOCENÍ FUNKCE PANKREATICKÝCH β -BUNĚK.....	64
18	STANOVENÍ C-PEPTIDU	65
18.1	RIA metoda-stanovení C peptidu.....	66
18.1.1	Fáze před vyšetřením	66
18.1.2	Odběry vzorků pro stanovení C-peptidu	66

18.1.3	Uchování vzorků	67
18.1.4	Omezení	67
18.1.5	Vyhodnocení testu	67
18.2	LIA metoda-stanovení C-peptidu.....	68
19	KLINICKÁ UŽITEČNOST MEŘENÍ C-PEPTIDU V PÉČI O PACIENTY S DIABETEM.....	69
19.1	C-peptidové testy	70
19.1.1	Měření C-peptidu-vzorky	70
19.1.2	Měření v krvi.....	71
20	DETEKCE MIKROALBUMINU V MOČI-NÁSTROJ ČASNÉ DETEKCE DIABETICKÉ NEFROPATIE	73
21	ZÁVĚR	74
22	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	75

1 ABSTRAKT

Bakalářská práce se zaměřuje na problematiku diabetes mellitus 2. typu. Toto onemocnění je, na základě zvyšujícího se výskytu obezity, v dnešní populaci velice rozšířené a zásadně ovlivňuje život diabetického pacienta. Práce popisuje patogenezi diabetu mellitu 2. typu, na které se výrazně podílí metabolický syndrom a insulinová rezistence. Následně se věnuje akutním komplikacím diabetu mellitu 2. typu (např. Hyperosmolární hyperglykemické kóma, hypoglykémie) a také pozdním komplikacím (např. diabetická nefropatie, diabetická retinopatie). Práce se také zaměřuje na diagnostické laboratorní metody diabetes mellitus 2. typu (stanovení např. glukosy v žilní plazmě, glykovaného hemoglobinu, C-peptidu), které jsou zásadní pro včasné odhalení poruch metabolismu cukrů a tuků, které jsou předzvěstí rozvoje diabetes mellitus a mohou umožnit včasný dietární, či terapeutický zásah.

2 ABSTRACT

Our bachelor thesis is focused on problematic issues of Type 2 diabetes mellitus. This kind of disease is increasing in today's population, with the presence of increasing obesity, it greatly affects patient with diabetes disease. The aim of this bachelor thesis is to describe pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus, which is contributed to the metabolic syndrome and insulin resistance. We also describe the acute complications of the disease (e.g. hyperglycaemic hyperosmolar coma, hypoglycaemia) and then consecutive complications (e.g. diabetic nephropathy, diabetic retinopathy). The thesis is also focused on diagnostic laboratory methods of Type 2 diabetes mellitus (determines e.g. venous plasma glucose, glycated haemoglobin, C-peptide), which are essential factors for early detection of metabolism disorders of sugars and fats and which could be potential indicators for the development of diabetes mellitus and could provide early dietary and therapeutic treatment.

3 ÚVOD

V mé bakalářské práci se věnuji dnes již velice známému a často se vyskytujícímu civilizačnímu onemocnění diabetes mellitus 2. typu, tzv. non-insulin-dependentní diabetes mellitus. Nejčastěji se vyskytuje u osob kolem čtyřicátého roku života, avšak některé studie poukazují i na rozvoj tohoto onemocnění i u obézních dětí. Toto onemocnění vzniká z důvodu špatného stravování, nedostatku fyzické aktivity a vzniklé obezity, kterou již doprovází metabolický syndrom a insulinová rezistence. Insulinová rezistence a také snížená sekrece insulinu z beta buněk pankreatu, charakterizuje diabetes mellitus 2. typu. Insulinová rezistence vede k poruchám účinku insulinu v cílových tkáních a následné hyperglykémii. Pacienti s tímto onemocněním jsou tedy ve většině případu obézní, mají vysoký tlak a poruchu metabolismu lipidů. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se nevyskytují jednoznačné příznaky cukrovky, tak jako u prvního typu (např. polyurie, ztráta hmotnosti, nezvladatelná žízeň) a často, tak přichází k lékaři až při rozvinutí chronických komplikací diabetu (např. diabetická noha, diabetická nefropatie a retinopatie), které diabetes mellitus 2. typu doprovázejí. V tomto případě již provedeme základní laboratorní vyšetření, které v mé bakalářské práci uvádím, abychom si diagnózu potvrdili a následně dle výsledků nastavili pacientovi léčbu. V případě diabetes mellitus 2. typu jde vždy v první fázi terapie o radikální změnu životního stylu.

4 ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

- Cíl práce:
- 1) Popsat příčinu onemocnění diabetes mellitus 2. typu.
 - 2) Popsat komplikace doprovázející diabetes mellitus 2. typu.
 - 3) Věnovat se laboratorní diagnostice u diabetu mellitu 2. typu.

5 HISTORIE DIABETU

Výraz diabetes poprvé použil Areteus z Kappadokie již ve 2. století naše letopočtu. V roce 1893 Edouard Laguesse nazval shluky buněk, nalezené o 14 let dříve berlínským lékařem Paulem Langerhansem, Langerhansovými ostrůvky, u kterých předpokládal endokrinní funkci. Oskar Minkowsky a Joseph von Mering zjistil v roce 1889 přímou souvislost mezi pankreatektomií u psa a vznikem diabetu. V roce 1921 torontští vědci Frederick Banting a Charlest Best objevili insulin, který byl jako lék poprvé podán 1. ledna 1922. Americká firma Eli Lilly poté zahájila průmyslovou výrobu insulinu a od roku 1923 již byl používán v léčbě diabetu Diabetes mellitus (Šmahelová, Lašticová, 2011).

Diabetes mellitus zahrnuje skupinu různých patologických stavů, jejichž společným znakem je absolutní, či relativní nedostatek insulinu, který vede k následné poruše metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. Jde o multifaktoriální onemocnění charakterizované chronickou hyperglykémií. Klinicky je velmi závažnou komplikací alterace metabolismu lipoproteinů (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

Na základě chronické hyperglykémie doprovázející diabetes, se rozvíjí dlouhodobé poškození nejrůznějších orgánových systémů, projevujících se napřed dysfunkcí, případě selháním. Pro diabetické komplikace jsou typické cévní komplikace, které jsou mikrovaskulární: oční (retinopatie), ledvinové (nefropatie), nervové (neuropatie) a makrovaskulární (urychlená ateroskleróza) (Rybka a kolektiv, 2006).

5.1 Klasifikace diabetu mellitu

Diabetes mellitus je dnes dělen podle své etiologie do následujících skupin:

Diabetes mellitus I. typu (insulin-dependentní diabetes mellitus. (IDDM)

Diabetes mellitus 2. typu (non-insulin-dependentní diabetes mellitus, (NIDDM)

Gestační diabetes mellitus

- porušená tolerance glukosy
- možnost poškození plodu
- vysoká porodní hmotnost

Diabetes mellitus jako součást jiných onemocnění

- nemoci pankreatu
- endokrinní nemoci (Cushingův syndrom)
- po léčích (růstový hormon) (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010)

6 SLINIVKA BŘIŠNÍ (LAT. PANCREAS)

Slinivka břišní leží retroperitoneálně v *epigastriu* a je to smíšená exokrinní a endokrinní žláza. Její povrch je pokrytým tenkým pouzdem, které je tvořeno kolagenním vazivem, z něhož vybíhají septa oddělující od sebe jednotlivé laloky a lalůčky (*aciny*) pankreatu. Anatomicky na pankreatu rozeznáváme hlavu (*lat. caput pancreaticus*), tělo (*lat. corpus pancreaticus*) a ocas (*lat. cauda pancreatica*) (Lüllmann-Rauch, 2012).

Exokrinní část pankreatu tvoří alveolární žláza merokrinního typu sekrece. Její část je uspořádána do *acinů* (lalůček), které jsou tvořeny serózními buňkami. Zde dochází k produkci pankreatické šťávy, která je bohatá na trávicí enzymy (př. alfa-amylasa-štěpí škrob), jejíž odchod do duodena zajišťuje vsunutý vývod. Tento vývod, je tvořeny plochými epitelovými buňkami (tzv. centroacinózními buňkami), vsunutý vývod se spojuje do intralobulárního vývodu, který se vlévá do interlobulárního vývodu. Sekret (pankreatická šťáva) je nakonec hlavním vývodem (*lat. ductus pancreaticus major*) odváděn do duodena. Endokrinní část pankreatu tvoří světlé buňky, které jsou uspořádané v trámce protkané sítí fenestrovaných kapilár, tyto trámce jsou od exokrinní části oddělené vazivovým pouzdem. Buňky endokrinní části jsou zodpovědné za sekreci jednotlivých hormonů: beta buňky produkují insulin, alfa buňky produkují glukagon, delta buňky produkují somatostatin a PP buňky produkují pankreatický polypeptid (Lüllmann-Rauch, 2012).

Beta buňky jsou v ostrůvku rovnoměrně rozděleny a nejdůležitějším impulsem pro výdej insulinu je vzestup koncentrace glukosy v krvi, protože insulin ovlivňuje pokles koncentrace glukosy v krvi. Toho se dosahuje především příjmem glukosy do jater (zde dochází k syntéze glykogenu-zásobního polysacharidu), do kosterního a srdečního svalu a tukové tkáně (Lüllmann-Rauch, 2012).

Insulin je polypeptid a jeho poločas rozpadu je asi 30 minut, je inaktivován enzymaticky insulinasou, hlavně v játrech. Hlavním účinkem insulinu je tedy snížení hladiny glukosy vyvolané zvýšením průniku glukosy do buněk. Průnik glukosy do buněk nastává velmi rychle (vteřiny) po začátku působení insulinu. Insulin také podporuje vstup AK (aminokyselin) a draselných iontů do buněk a v játrech vyvolává tvorbu glykogenu. Pomalejší (minuty) je stimulace proteosyntézy a inhibice proteolýzy. Další cílovou tkání pro insulin jsou svaly a tuková tkáň. Lipogeneze probíhá hodiny. Působení insulinu spočívá ve vazbě na specifické

membránové receptory buněk „cílových tkání“. Po navázání insulinu na receptor se tento komplex zanořuje od cytoplazmy buňky, kde dochází k jeho spotřebování. Receptor se tímto neničí a následně může být po uvolnění insulinu opět využit pro další vazbu. Pokud dojde ke „spotřebování“ receptorů pro insulin, následně dojde k hyperglykémii, která je výsledkem jejich nedostatku a vzniká diabetes mellitus 2. typu. Regulace sekrece insulinu využívá jednoduchou zpětnou vazbu, kde hlavním regulačním faktorem je glukosa. Beta buňky jsou schopny reagovat na změny koncentrace glukosy změnou intenzity sekrece insulinu. Na regulaci sekrece insulinu se podílejí i nervové vlivy, jednak přímou parasympatickou inervací beta buněk a nepřímo prostřednictvím změn koncentrace glukosy vyvolaných katecholaminy a glukokortikoidy (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Insulin vykonává kriticky důležitou kontrolu nad metabolismem sacharidů, tuků a proteinů (Rybka a kolektiv, 2006).

Alfa buňky leží často na periférii ostrůvku. Silným poklesem koncentrace glukosy dojde k výdeji hormonu glukagonu, to způsobuje uvolňování glukosy z glykogenu uloženého v hepatocytech a vede tak ke zvýšení koncentrace krevní glukosy (Lüllmann-Rauch, 2012).

Delta buňky vylučují somatostatin, který působí jako inhibitor na alfa buňky (při vyšší koncentraci i na beta buňky) a také na exokrinní pankreas (Lüllmann-Rauch 2012).

PP buňky produkují pankreatický polypeptid, který zprostředkovává pocit nasycení, a tak ovlivňuje redukci příjmu živin (Lüllmann-Rauch, 2012).

7 BIOSYNTÉZA INSULINU

Molekula lidského insulínu se skládá ze dvou polypeptidových řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky. Řetězec A obsahuje 21 aminokyselin a řetězec B 30 aminokyselin. Gen pro insulín je umístěn na krátkém raménku 11. chromozomu a jeho exprese (tj. transkripce, translace a posttranslačními modifikacemi) vzniká v β -buňkách Langerhansových ostrůvků insulínu. Prvním krokem v sekreci insulínu je tvorba proinsulínu v ribozomech. Účinkem proteáz je v endoplazmatickém retikulu přeměňován proinsulín na proinsulín, který je tvořen insulínovými řetězci A a B a ty jsou spojeny spojovacím peptidem (connecting peptid, C-peptid). Proinsulín je transportován do sekrečních granul β -buněk, kde je v Golgiho aparátu rozštěpen proteázami na C-peptid a insulín v ekvimolárním poměru. Insulín má nižší rozpustnost, proto precipituje s ionty zinku a je spolu s C-peptidem a proinsulínem, který unikl úplné konverzi (3-5%), skladován v sekrečních granulích β -buněk. Biosyntéza insulínu trvá přibližně 30-120 minut. Podmínkou pro nastartování syntézy insulínu je vzestup ATP (adenosintrifosfát), který je navozen glukosou a dalšími živinami. (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

7.1 Anatomické a fyziologické poznámky

Beta buňky Langerhansových ostrůvků, které produkují současně insulín i amylin, který svým způsobem působí antagonisticky vůči insulínu a tlumí jeho sekreci, ale především se podílí na syndromu insulínové rezistence. Amylin je hlavní součástí amyloidů vyskytujících se v ostrůvcích u diabetiků a z toho důvodu se studuje zejména v souvislosti s diabetem 2. typu (Rybka a kolektiv, 2006).

Denní sekrece insulínu činí 20-40 jednotek za 24 hodin, polovina z této sekrece je beta-buňkami uvolňována kontinuálně, pravidelně ve stejné výši s výjimkou časných ranních hodin, kdy je uvolňování nižší. Tato sekrece je označována jako bazální sekrece. Po sekrečním stimulu, především nutričním, je uvolňováno 10-20 jednotek insulínu. Tuto sekreci označujeme jako stimulovanou sekreci insulínu. Probíhá bifázicky: rychlá první fáze je zprostředkována hormonálně a trvá poměrně krátce, 5-10 minut. Prolongovaná druhá fáze

stimulovaná sekrece insulinu je závislá na potravinovém podnětu a trvá po dobu jeho působení, zpravidla 2 hodiny, nejdéle pak 3 hodiny (Rybka a kolektiv, 2006).

8 FYZIOLOGIE GLUKOREGULACE

Hladina glykémie je v lidském organismu ovlivňována řadou hormonálních, autoregulačních a neautoregulačních mechanismů, které zajišťují rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukosy z plazmy (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

8.1 Přísun glukosy

Protože příjem glukosy potravou není kontinuální a její potřeba k udržení energetického metabolismu je trvalá, je v případě, že jsme nalačno, přísun glukosy zajištěn tkáněmi, které jsou schopné produkovat glukosu, jako jsou játra a kůra ledvin. Zdrojem glukosy v játrech je glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkových 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 glukosy pouze glukoneogeneze. Při glukoneogenezi jsou v kůře ledviny využívány obdobné substráty jako v játrech, pouze místo alaninu jsou ve větší míře využívány glutamin (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

8.2 Odsun glukosy

Molekuly glukosy jsou hydrofilní, a nemohou tedy volně difundovat buněčnou membránou. Proto je odsun glukosy z plazmy a i její vstup do buněk zprostředkován proteiny (glukosové transportéry-GLUT), které recirkulují mezi buněčnou membránou a cytoplasmou. Dnes je známo 7 typů těchto přenašečů a jejich přítomnost se v různých tkáních liší. Jsou stimulovány nejrůznějšími podněty, jako hyperglykémie, fyzická aktivita, pokles adenosintrifosfátu (ATP) v buňce. Pouze GLUT4 je stimulován insulinem (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

8.2.1 Dva základní typy odsunu (transportu) glukosy podle odpovědi na insulin

- Insulin-dependentní transport. Aktivuje se zejména po příjmu potravy. Je zajištěna výhradně glukosovými transportéry GLUT4 a podmínkou je přítomnost insulinových receptorů v cílových tkáních. Mezi hlavní insulin-senzitivní tkáně patří svalová a tuková tkáň, ale také játra a střevo.
- Non-insulin-dependentní transport. Glukosa v tomto případě vstupuje do buněk facilitovanou difuzí, která není energeticky podmíněna a závisí pouze na koncentračním spádu. Non-insulin-dependentní transport probíhá ve všech tkáních a je zajišťována glukosovými transportéry GLUT1,2,3,4,5. Tento transport se uplatňuje ve tkáních, jako je centrální nervový systém (CNS), krevní elementy, imunokompetentní buňky, endotelové buňky, varlata či sítnice oka. Pro tyto tkáně je glukosa jediný energetický substrát, pouze při hladovění mohou využít ketolátky. Tyto tkáně a buňky neobsahují GLUT4 a z energetického metabolismu o nich hovoříme jako o tkáních nezávislých na insulinu (insulin-insenzitivní tkáně). Non-insulin-dependentní transport existuje i v tkáních závislých na insulinu. Zvyšuje se např. při fyzické aktivitě, která přímo aktivuje GLUT4. Dalším transportem nezávislým na insulinu je energeticky podmíněný kotransport sodíku a glukosy v proximálních tubulech ledvin, který je zajištěn aktivitou Na⁺/K⁺-ATPázy (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

Po vstupu glukosy do buněk je glukosa fosforylována na glukosa-6-fosfát glukokinázou nebo hexokinázou a metabolizována:

- oxidačně (oxidace v Krebsově cyklu)
- neoxidačně (tvorba glykogenu, glykolýza a vznik truhlíkových prekurzorů) (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

9 REGULACE GLYKÉMIE

Řízení glykémie je úzce spjato s metabolismem tuků a bílkovin. Uplatňují se vlivy hormonální, autoregulační (hyperglykemie, hypoglykemie) a nervové (sympatikus, parasympatikus). Parasympatikus má hypoglykemizující účinek a sympatikus má účinek hyperglykemizující (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

9.1 Hormonální regulace

Má pravděpodobně největší význam. Jediným kompletně anabolickým a nezastupitelným hormonem je insulin. Jeho účinky antagonizují kontraregulační hormony. V játrech zejména glukagon a adrenalin, v tukové tkáni adrenalin a růstový hormon, ve svalu kortizol a v ledvinách adrenalin (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

9.2 Patofyziologie diabetu mellitu (DM)

Společným znakem všech forem DM je chronická hyperglykémie, tedy zvýšená hladina glukosy v krvi. Jako normoglykémie se označují hodnoty plazmatické koncentrace glukosy (vyšetření se provádí v plazmě) mezi 3,3-5,6 mmol/l. Po jídle hladina glukosy stoupá až k 7,2 mmol/l. Při hladovění může hladina glukosy v plazmě poklesnout až pod 3,0 mmol/l. V takovém případě se začínají objevovat tachykardie, svalové křeče, pocení, hlad, rozmazané vidění a poruchy CNS. Metabolismus glukosy v lidském těle je závislý na příjmu a spotřebě živin. Cukry, proteiny a tuky jsou absorbovány v tenkém střevě ve formě monosacharidů, aminokyselin (AK) a mastných kyselin (MK). Do enterocytu se glukosa dostává na základě symportu se sodnými kationty. Do krevního lumen poté glukosa přestupuje aktivním transportem (aktivitou Na/K-dependentní ATP-asy). Následně se vrátnicovým systémem dostává do jater a k jednotlivým orgánům a tkáním (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Jaterní buňky ani buňky pankreatu nedisponují žádnými specifickými regulačními mechanismy pro příjem glukosy. Transport glukosy do buněk CNS a do erytrocytu je závislý na koncentračním spádu mezi buněčným cytolem a hladinou glukosy v plazmě. U některých orgánů je příjem glukosy závislý na produkci insulinu: insulin zajišťuje vstup

glukosy do svalových buněk a adipocytů, reguluje ukládání MK do triacylglycerolů v adipocytech, podporuje tvorbu jaterního glykogenu a má mnoho dalších funkcí (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Hladina insulinu se mění podle aktuálního množství glukosy, AK, ketolátek a volných MK v krvi. Jeho hladiny také ovlivňuje hladina glukagonu. Při nedostatku živin, tedy při hladovění, je organismus vystaven riziku, že jeho buňky (především mozek a erytrocyty) nebudou dostatečně zásobeny glukosou, která je pro ně základním energetickým substrátem. Při hypoglykémii dochází ke katabolické degradaci glykogenu, který je uložen ve svalových buňkách a v játrech na molekuly glukosy. Při vyčerpání glykogenu organismus využije energie z dalších substrátů-mastných kyselin uložených v tukové tkáni, svalového laktátu a aminokyselin, které vznikají postupnou degradací tělesných bílkovin. Zvýšené koncentrace těchto substrátů prokážeme v krvi hladovějících osob. Metabolismus zvyšuje hladinu mastných kyselin a následně dochází ke zvýšení hladiny ketolátek (acetoacetát, alfa-hydroxybutyrát, aceton) v krvi a moči. Hladovějící osoby rozkládají své tělesné zásoby a následně hubnou. Při námaze (anaerobní aktivitě), se mohou zvyšovat hladiny laktátu, který snižuje výsledné pH krve. Neléčený DM se svými některými příznaky podobá důsledkům hladovění, a je proto označován jako syndrom „hladovění v nadbytku glukosy“. Glukosa není k dispozici pro svalové buňky. Při hyperglykémii 9,5-10 mmol/l, která doprovází neléčený DM, dochází k překročení ledvinového prahu a glukosu můžeme prokázat v moči (glykosurie). Nadbytek glukosy v organismu způsobuje řadu pozdních komplikací diabetu souvisejících s glykacemi různých typů bílkovin a dalšími změnami metabolismu cukrů (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Glukosa je jediným energetickým substrátem pro centrální nervový systém (CNS). Její nedostatek v mozku významně ovlivňuje klinický stav celého organismu. Jak již bylo uvedeno, insulin vstup glukosy do mozkových buněk přímo neovlivňuje. Diabetes však negativně ovlivňuje práci mozku kumulací produktů metabolismu ostatních energetických substrátů, především ketolátek. Proto je časná diagnostika diabetu mellitu důležitá i z hlediska zachování funkce CNS (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

10 KREVNÍ LIPIDY A LIPOPROTEINY-FYZIOLOGICKÉ FUNKCE A METABOLISMUS

Cholesterol a triglyceridy jsou látky strukturně odlišné a nerozpustné ve vodě. Na základě těchto vlastností se podílejí na stavbě buněčných membrán, které jsou tvořeny především cholesterolem a fosfolipidy. Triglyceridy jsou ideálním energetickým substrátem a neabsorbují vodu z okolního prostředí. Tuková tkáň je ve srovnání s jinými tkáněmi lehká a energeticky velice bohatá. Ve vodném prostředí, respektive v plazmě jsou lipidy transportovány ve formě lipoproteinových částic (Šoška, 2001).

10.1 Lipidy

10.1.1 Cholesterol

Je označován jako jedna ze základních sloučenin pro živočišnou buňku, cholesterol je jak exogenní (potrava), tak i endogenního (syntéza v organismu) původu. Syntéza cholesterolu především probíhá v hepatocytech, v nervové tkáni a enterocytech. Klíčovým enzymem pro syntézu cholesterolu je 3-hydroxymethyl-3-glutaryl-coenzym A reduktáza. Aktivitu tohoto enzymu především regulují zásoby cholesterolu v buňce. Při jeho nedostatku (přívodu v potravě) je aktivita enzymu utlumena. Při úbytku cholesterolu v buňce dojde k aktivaci tohoto enzymu a následně tedy k syntéze cholesterolu. Aktivita enzymu je zvýšená při obezitě a vysokoenergetické dietě. V organismu je cholesterol ve dvou formách a to v esterifikované (s navázanou mastnou kyselinou na jeho OH skupině) (Šoška, 2001).

Volný cholesterol se podílí na hlavních biologických funkcích. Podílí se na syntéze steroidních hormonů, je výchozí látkou pro syntézu žlučových kyselin, je také nezbytný pro syntézu všech lipoproteinů ve střevě a játrech, je základní součástí povrchů všech lipoproteinů. Volný cholesterol je hlavní strukturální součástí buněčných membrán všech živočišných buněk, také ovlivňuje vlastnosti těchto membrán. Bez cholesterolu by nebyla možná resorpce triglyceridů, vitamínů rozpustných v tucích ze střeva, jejich transport a utilizace. Proto je cholesterol secernován do žluče a to buď ve formě nativní, nebo přeměněný na žlučové kyseliny. Esterifikovaný cholesterol je zásobní a transportní formou

cholesterolu a je transportován v plazmě uvnitř lipoproteinových částic. Jeho zásoba je především v hepatocytech (Šoška, 2001).

10.1.2 Triglyceridy

Jsou látky vznikající esterifikací glycerolu třemi mastnými kyselinami. Triglyceridy jsou jak endogenního, tak exogenního původu (potrava). Syntéza triglyceridů probíhá především v játrech, zdrojem dvouuhlíkatých štěpů pro syntézu mastných kyselin je glukosa. Na štěpení triglyceridů se v tukové tkáni podílí hormon-senzitivní lipáza, která je inhibována insulinem a k její aktivitě dochází v případě nízké koncentrace insulinu, tedy pokud organismus „hladoví“. (Šoška, 2001).

10.1.3 Fosfolipidy

Jsou sloučeniny kyseliny fosforečné s glycerolem a dalšími látkami. Fosfolipidy jsou v buněčných membránách a na povrchu lipoproteinů. Mezi Nejčastější fosfolipidy zařazujeme fosfatidylcholin (lecitin), který je především obsažen v buněčných membránách a sfingomyelin, který je obsažen v nervové tkáni. Oba tyto fosfolipidy jsou obsaženy v lipoproteinech, kde umožňují transport triglyceridů a esterifikovaného cholesterolu ve vodném prostředí. Syntéza fosfolipidů probíhá ve všech tkáních, krevní fosfolipidy mají původ především v játrech a fosfatidylcholin je syntetizován v enterocytech tenkého střeva. Pomocí pankreatické lipázy dochází k hydrolýze fosfolipidů v tenkém střevě (Jackson, Gotto, 1974).

10.1.4 Volné mastné kyseliny

Patří mezi základní energetické substráty a jsou syntetizovány především v játrech a jsou uloženy ve formě triglyceridů jako zdroj energie. Při uvolnění z tukové tkáně, jsou v krvi transportovány ve vazbě na albumin. Jsou zdrojem energie především pro kosterní a srdeční svalstvo. Nenasycené mastné kyseliny (s dvojnými vazbami v molekule) mají v organismu

významně funkce (např. jsou součástí buněčných membrán, mají vztah k aktivitě řady enzymů a k oxidativní fosforylaci atd. (Šoška, 2001).

Zvýšené množství volných mastných kyselin má za následek zvýšení lipolýzy, přes insulinové rezistenci tukové tkáně nebo zhoršení insulinové rezistence v játrech a svalech přes přímé – nebo nepřímé (z uložených triglyceridů ve svalech) generace metabolitů, může pozměnit dráhy insulinu. Snížení zvýšených mastných kyselin je cílem léčby insulinové rezistence. Průtok volných mastných kyselin v plazmě se vztahuje na lipolýzu celého těla. Lipolýza se vyskytuje hlavně v tukové tkáni a v menší míře ve svalech. Během půstu, cvičení nebo agrese, je zvýšená lipolýza a tok volných mastných kyselin přinese energii do tkání nezávislých na glukose. Při civilizačních onemocnění, jako je obezita, diabetes mellitus 2. typu a metabolický syndrom, vyšší množství lipolýzy vede k chronickému zvýšení volných mastných kyselin do jater, svalů, slinivky břišní a mozku. Zvýšení volných mastných kyselin ve spojení s poruchou oxidace mastných kyselin má přímé škodlivé efekty a vede k ektopickému ukládání triglyceridů. Tyto škodlivé efekty jsou pojmenovány termínem lipotoxicita. Odstranění lipotoxicity je cílem andidiabetických léků (Delarue, Magnan, 2007).

10.1.4.1 Lipolýza u zdravých a obézních pacientů a pacientu s diabetem 2. typu

U zdravých jedinců, je lipolýza přísně regulována tak, že část energetických zásob (glukosa a volné mastné kyseliny) je přizpůsobena energii potřebné v různých tkáních. V “postabsorptive” stavu (10-12h půstu), jsou volné mastné kyseliny hlavním oxidačním palivem v játrech, srdci a kosterním svalstvu. Během prodlouženého půstu, zvýšená lipolýza pohání vyšší tok volných mastných kyselin do jater, které jsou zde přeměňovány do ketolátek, které mozek používá namísto glukosy. Během cvičení, když je zvýšená potřeba energie, je energie dodávána oxidací volných mastných kyselin, která má ochranné účinky, aby se příliš rychle nevyčerpaly glykogenové zásoby. Nicméně, podle všech metabolických podmínek, zvýšená lipolýza a tok volných mastných kyselin přináší energii do tkání nezávislých na glukose (např. mozek). Naopak, při onemocněních jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu, je tok volných mastných kyselin chronicky zvýšený. Tento trvalý zvýšený tok a výskyt volných mastných kyselin je považován za zhoršení jater a insulinové rezistence kosterního svalstva. Obézní a diabetičtí pacienti 2. typu, mají zvýšenou lipolýzu, protože tuková tkáň je odolná proti insulinovému působení. Tuková tkáň, která uvolňuje volné

mastné kyseliny, hraje roli nejméně tak důležitou jako tok volných mastných kyselin v celém těle. Viscerální tuková tkáň, kvůli vyšší lipolytické aktivitě, byla primárně určena jako faktor zodpovědný za rezistenci na insulin v celém těle v závislosti na zvýšeném toku volných mastných kyselin (Delarue, Magnan, 2007).

Nicméně, nedávné studie (*in vivo*) u lidí ukazuje, že hlavním zdrojem volných mastných kyselin během klidu a přes noc je u hubených a obézních jedinců horní polovina podkožní tukové tkáně a ne viscerální tuk. Studie poukazovala na to, že u zdravých jedinců (muži a ženy) tuk v horní polovině těla přispívá k 65% systémovému toku volných mastných kyselin, zatímco nohy a vnitřní orgány (oblast splachniku) přispívají k 20% a 14%. Při porovnání horní poloviny a dolní poloviny těla obézních a hubených žen, Jensen's skupina pozorovala, že nohy a vnitřní orgány, a jejich regulace volných mastných kyselin byla podobná u obézních a hubených žen, kde horní polovina těla a jeho regulace volných mastných kyselin byla deregulována u spodní části těla obézních, ale ne v horní části obézních žen. Další studie ze stejné skupiny ukázali, že 5-10% dodávky volných mastných kyselin do jater pochází z viscerální tukové tkáně u hubených jedinců a 20-30% u obézních jedinců. Přispívání vnitřních orgánů k uvolňování volných mastných kyselin do celého tělního toku bylo potvrzeno u 6% hubených jedinců a u 15% obézních jedinců. Nicméně, i přesto, že nadměrná dodávka volných mastných kyselin z viscerálního tuku přispěla významně ke zvýšení jaterní insulinové rezistenci, role volných mastných kyselin v rámci insulinové rezistence svalů je nepravděpodobná. Je zřejmé, že podkožní tuk v horní části těla je hlavní zdrojem nadbytečných volných mastných kyselin v horní polovině těla obézních jedinců. (článek tuky) Volné mastné kyseliny vyvolávají insulinovou rezistenci hlavně v játrech a svalech běžným mechanismem, jako je ektopické ukládání tuku. Volné mastné kyseliny z plazmy a ty uvolněné z úložišť triglyceridů generují dlouhý řetězec acyl-Coa, ceramid a diacylglyceroly, které mění insulinovou signalizaci (Delarue, Magnan, 2007).

10.2 Lipoproteiny

Lipoproteiny se dělí na základě, elektroforetické pohyblivosti, své hustoty a podle obsahu cholesterolu, triglyceridů a bílkovin dělí do pěti hlavních tříd: chylomikronů, lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), lipoproteinů se střední hustotou (IDL),

lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) a lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) (Cox, Garcia-Palmieri, 1990).

10.2.1 Chylomikrony

Jsou syntetizovány v enterocytech a jsou velmi bohaté na triglyceridy, které transportují ze střeva do periferních tkání (především tukové tkáně) a cholesterol transportují do jater. Jejich zdrojem cholesterolu pro jejich syntézu je žluč, dále cholesterol exogenní, pokud je obsažen v potravě. Bez cholesterolu by nebyla možná syntéza chylomikronů a ani transport a zpracování triglyceridů z potravy. Základní podmínkou pro zpracování triglyceridů je tedy sekrece cholesterolu do žluče. Na svém povrchu nesou chylomikrony apolipoprotein B48 a apolipoproteiny A, po vstupu do krevního řečiště ještě od HDL apolipoproteiny C a E (Fojo et al., 1986).

10.2.2 VLDL

Jsou syntetizovány v játrech, jsou bohaté především na triglyceridy a transportují je z jater do periferních tkání. Pro syntézu a sekreci do krve VLDL je nutný apolipoprotein B100 (Mahley, 1988). Zvýšený přívod mastných kyselin do jater nebo zvýšená syntéza mastných kyselin v játrech vede ke zvýšené tvorbě VLDL a ke zvýšenému množství triglyceridů ve VLDL. Tento proces nastává např. při obezitě, zvýšené konzumaci alkoholu nebo při diabetes mellitus. Jejich zvýšená koncentrace znamená zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (Newman et al., 1986).

10.2.3 IDL

Jsou degradačním produktem VLDL, ze kterých byla odebrána část triglyceridů. Jsou to lipoproteinové částice přibližně stejně bohaté jak na cholesterol, tak triglyceridy. Na svém povrchu nesou apolipoprotein E a B100. A na základě účinku jaterní lipázy z nich vznikají LDL lipoproteiny (Šoška, 2001).

10.2.4 LDL

Jsou degradačním produktem IDL, ze kterých jaterní lipáza hydrolyzovala většinu triglyceridů. Na svém povrchu nesou jediný apolipoprotein B100 a jejich funkcí je dodávat cholesterol periferním tkáním (Durrington, Sniderman, 2000). Výsledkem katabolismu VLDL-IDL-LDL LDL, mohou být LDL částice lišící se svojí velikostí, hustotou a složením (obsahu triglyceridu a cholesterolu) rozděleny na: velké LDL1, střední LDL2 a malé LDL3 částice. LDL3 částice jsou produktem katabolismu VLDL, které se v játrech tvoří při hypertriglyceridemii. LDL částice jsou vysoce aterogenní (Tornvall et al., 1991).

10.2.5 HDL

Vznikají ve formě tzv. nascentních částic buď v játrech a v enterocytech tenkého střeva, nebo oddělením povrchových struktur chylomikronů (méně z VLDL) při jejich degradaci. Obsahují apolipoproteiny A1, A2, C a E. Jsou obohacovány volným cholesterolem, který odebírají z periferních buněk, cévní stěny i ostatních lipoproteinů, esterifikují ho a přesunují do nitra HDL. Vzniká sférická částice HDL 3, která estery cholesterolu předá zpět do VLDL a IDL výměnou za triglyceridy, tím vzniká částice HDL2. HDL2 je buď vázána receptorem pro apolipoprotein A1 na povrch hepatocytu, nebo z ní pomocí jaterní lipázy vzniká zpět částice HDL3. HDL částic, tedy zajišťují tzv. rezervní transport cholesterolu, tedy přenos cholesterolu z periferních tkání zpět do jater (Tall et al., 1982).

11 KLASIFIKACE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Diabetes mellitus 2. typu dříve označován jako non-insulin-dependentní diabetes mellitus se vyskytuje u 90-95% pacientů s diabetem. Diabetes 2. typu se manifestuje v kterémkoliv věku, nejčastěji po dosažení 40. let. Příznaky většinou nejsou typické a záchyt je často náhodný, protože se hyperglykémie vyvíjí postupně a pacient často nezaznamenává některé z klasických příznaků cukrovky. V době rozvinutí choroby nacházíme u většiny nemocných maximálně vystupňovanou insulinovou rezistenci a hyperinsulinismus na lačno s poruchou sekrece insulinu z beta buněk. Většina nemocných má už v době diagnostiky DM jiné klinické projevy insulinové rezistence a makroangiopatické komplikace (esenciální hypertenze 50%, dyslipidémie 50%, obezita 60-90%, projevy aterosklerózy 30%). U některých diabetiků jsou přítomny mikroangiopatické komplikace (nefropatie 5%, neuropatie 15%, retinopatie 15%), které svědčí o tom, že onemocnění probíhalo dlouho před záchytem. Diabetes mellitus 2. typu se vyskytuje často u jedinců s hypertenzí a dyslipidemií a jeho frekvence se liší v různých rasových/etnických podskupinách (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010; American Diabetes Association, 2009).

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro DM 2. typu je obezita abdominálního typu se zvýšeným obsahem viscerálního tuku. Obezita je součástí metabolického syndromu. U diabetiků 2. typu je postižena hlavně první (časná) sekreční fáze insulinu. Beta-buňka nedokáže zareagovat na sekreční podnět, tj. glukosu, rychle vyplavit insulin, a tak glykémie zůstane po jídle déle zvýšená. Na základě obezity, která toto onemocnění doprovází, nastupuje jako první při léčbě DM 2. typu redukční dieta a podle následných vyšetření se lékař rozhodne, zda bude dále pacient léčen perorální ant-diabetiky či insulinovým perem (Šmahelová, Lašticová, 2011).

Některé studie poukazují na to, že se diabetes 2. typu také vyskytuje u pediatrické populace, na základě zvýšeného výskytu obezity u dětí. Je tedy důležité si uvědomit, že diabetes mellitus 2. typu se stává veřejným zdravotním problémem (D'Adamo, Caprio, 2011).

Na vzniku DM 2. typu se podílejí vlivy genetické i exogenní faktory. Mezi nejdůležitější exogenní (civilizační) faktory počítáme:

- nadměrný příjem kalorií

- nevhodné složení potravy
- nedostatečnou fyzickou aktivitu
- narůstající procento obezity
- kouření a jiné civilizační návyky (Rybka a kolektiv, 2006)

11.1 Insulinová rezistence (IR)

IR je hlavní příčinou poruchy účinku insulínu v cílových tkáních, postupně zvyšuje nároky na sekreci insulínu, což následně vede k hyperinsulinizmu (normální koncentrace volného plazmatického insulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď). Jde o stav, kdy beta-buňky již nejsou schopny se vyrovnat s vyššími nároky na sekreci insulínu, dochází k poruše glukosové homeostázy a následně k propuknutí diabetu 2. typu. Insulinová rezistence je stav, kdy orgány a tkáně (zejména tuková tkáň, játra, kosterní a srdeční svaly) nejsou schopny vhodně reagovat na insulín. To je způsobeno změnou struktury a funkce insulinového receptoru nebo defektem postreceptorových pochodů. U diabetu 2. typu jde o kombinovanou buněčnou poruchu jak receptorovou, tak postreceptorovou. Ačkoli většina insulin rezistentní jedinců jsou schopny udržet úroveň vyrovnávací hyperinsulinémi, aby se zabránilo rozvoji hyperglykémie. Přítomnost insulinové rezistence a hyperinsulinémie výrazně zvyšuje pravděpodobnost vzniku shluk blízce příbuzných abnormalit, které mohou být považovány za vznik syndromu insulinové rezistence (IRS). Vzhledem k tomu, že nadváha a sedavý způsob života snižuje citlivost na insulín, není překvapující, že výskyt projevů IRS roste rychlým tempem. Z hlediska výživy, existují dva přístupy jak snížit projevy IRS: a) hubnutí, které vede ke zvýšení citlivosti na insulín u obézních jedinců, kteří jsou rezistentní na insulín b) změnou makroživin v obsahu diet (Reaven, 2005; Rybka a kolektiv, 2006).

Při insulinové rezistenci u DM 2. typu se porucha projevuje v metabolismu glukosy:

- nacházíme nedostatečně insulinem blokovanou produkci glukosy v játrech (tj. zvýšení jaterní glukoneogeneze)
- při nedostatku insulínu dochází v játrech i ke zvýšení volných mastných kyselin (VMK)
- dochází k nedostatečnému odsunu glukosy do tkání, zvláště do svalů (nor. 70-90% plazmatické glukosy jde do svalové tkáně), a tím i ke snížení tvorby glykogenu ve svalech (Rybka a kolektiv, 2006).

Z těchto důvodů je IR označována jako porucha účinku insulinu v metabolismu glukosy. Na insulinové rezistenci se však mohou podílet i genetické předpoklady (genové mutace), pak mluvíme o primární insulinové rezistenci. Příčinou insulinové rezistence mohou být i hormonální změny (např. zvýšení kontraregulačních hormonů), metabolické příčiny (např. zvýšení VMK, acidóza, zvýšená osmolalita nebo také samotná hyperglykémie z různých příčin), a konečně také např. protilátky proti insulinu nebo protizánětlivé cytokiny, látky bílkovinné povahy produkované buňkami uplatňujícími se např. v imunitním systému. V tomto případě mluvíme o sekundární insulinové rezistenci, která však i normálně provází a za různých okolností komplikuje metabolickou situaci při DM 2. typu (Rybka a kolektiv, 2006).

Insulinová rezistence se neprojevuje jenom v metabolismu glukosy, ale postihuje i ostatní metabolické dráhy (např. metabolismus tuků) a projevuje se dalšími klinickými projevy. DM 2. typu je z tohoto pohledu přiřazen k syndromu insulinové rezistence nebo také metabolickému syndromu (Rybka a kolektiv, 2006).

Na vznik a vývoj insulinové rezistence nepříznivě působí a dále ji prohlubují:

- dekompenzace cukrovky
- přejídání a obezita
- nedostatek fyzické aktivity a kouření
- některé léky (Rybka a kolektiv, 2006).

Insulinová rezistence se může zlepšit pomocí snížení tělesné hmotnosti nebo farmakologické léčbě hyperglykémie, ale je jen zřídka dochází obnovení do normálního stavu. Riziko vzniku této formy cukrovky se zvyšuje s věkem, obezitou a nedostatkem fyzické aktivity. Tento typ se vyskytuje častěji u žen s předchozí GDM a u jedinců s hypertenzí nebo dyslipidemií, frekvence se liší v různých rasových etnických podskupinách. Diabetes mellitus je často spojeno se silnou genetickou predispozicí, více, než je autoimunitní forma diabetes mellitus 1. typu. Nicméně, genetika této formy diabetu je složitá a není jasně definována (American Diabetes Association, 2009).

Některé průřezové a panelové studie poukazují, že insulinová rezistence, která se podílí na rozvoji diabetes mellitus 2. typu, se může rozvíjet již 10-20 let před nástupem diabetu. Je

tedy nejlepším ukazatel, zda se jedinec v budoucnu stane diabetikem (D'Adamo a Caprio, 2011).

11.2 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je kombinací poruch, které zahrnují: obezitu, insulinovou rezistenci, intoleranci glukosy, poruchy regulaci tělesného tuku a vysoký krevní tlak. Mezi dva nejvýznamnější rizikové faktory pro vývoj metabolického syndromu řadíme velké množství tuku kolem břicha (viscerální obezita) a odolnost (rezistenci) periferních tkání k účinkům insulinu. Metabolický syndrom je kolekce vysoce rizikových faktorů, které vedou k rozvoji ischemické choroby a diabetes 2. typu (Ramic et al., 2016).

11.2.1 Tuková tkáň

Dnes, je tuková tkáň považována za endokrinní orgán, protože produkuje řadu hormonů i dalších substancí, které hrají roli v řadě patologických stavů jako je metabolický syndrom. Hormon leptin, který je produkován tukovou tkání se podílí na regulaci příjmu potravy (snižuje příjem potravy) přímým účinkem na aktivitu postranního hypotalamu. K dalším substancím, které tuková tkáň produkuje, patří např. adiponektin, který má antiaterogenní a protizánětlivé účinky a jeho hladiny jsou sníženy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. V případě vzniku metabolického syndromu je také důležité, že adipocyty produkuje řadu protizánětlivých látek, jako jsou TNF-alfa (tumor necrosis factor alpha), interleukin-6 a rezistin, které se následně mohou podílet na rozvoji insulinové rezistence a vzniku diabetes mellitus 2. typu (Kassi et al., 2011)

11.2.2 Obezita (abdominální rezistence)

11.2.3

Obezita je považován za rizikový faktor onemocnění, ke kterým také patří kardiovaskulární a metabolické nemoci. Z hlediska definice obezity, je možno použít několik přístupů, ke kterým patří např. měření tzv. body mass indexu (BMI). Z hlediska rizika kardiovaskulárních onemocnění zejména metabolického syndromu se používá měření

obvodu pasu. Zvýšené riziko obezity se vyskytuje u mužů při obvodu pasu více jak 94 cm a vysoké riziko platí při obvodu pasu nad 102 cm. U žen platí, že vyšší riziko obezity je u obvodu více jak 80cm a vysoké riziko nad 88cm. Vyšší hodnoty obvodu pasu souvisí s kumulací tuku v oblasti břicha a rozvojem abdominální obezity, která představuje jednu z možných důvod rozvoje insulinové rezistence a kardiovaskulárních onemocnění. Kromě abdominálního (androidního) nebo také viscerální obezity je popisována ještě obezita tzv. gynoidního typu. Obezita gynoidního typu je charakterizována hromaděním tuku v oblasti boku a hýždí, avšak u tohoto typu obezity nebyl prokázán vztah k riziku rozvoje metabolického syndromu nebo kardiovaskulárních nemocí (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

Nejčastější faktory, které vedou ke vzniku abdominální obezity, jsou nadměrný kalorický příjem, nesprávné stravovací návyky a nedostatečný pohyb. Tyto faktory tvoří základ pro akumulaci tuku v oblasti viscerálních orgánů, tedy v oblasti břicha a to zejména u mužů. Tento proces vede následně k rozvoji insulinové rezistence, která je označována jako spouštěcí faktor pro rozvoj metabolického syndromu. Tento proces pak následně ovlivňuje adipocyty (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010; O'Neill, O'Driscoll, 2015).

11.2.4 Definice metabolického syndromu

Pro zařazení pacienta jako pacienta s metabolickým syndromem je potřeba, aby splňoval nejméně 3 rizikových faktorů z níže 5 uvedených (Ramic et al., 2016).

- a) abdominální obezita-pas: muži: >102 cm, ženy >88 cm
- b) triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l
- c) HDL cholesterol muži < 1 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l
- d) TK $\geq 130-85$ mmHg
- e) glykémie na lačno $\geq 5,6$ mmol/l

Pokud se podíváme na tyto parametry z hlediska možných patologických stavů či nemocí, tak můžeme konstatovat, že se metabolickým syndrom vyskytuje u obézních diabetiků 2. typu s arteriální hypertenzí a následně se také podílí na rozvoji pozdních komplikací, které se u diabetiků 2. typu vyskytují (např. dyslipoproteinemie) (Ramic et al., 2016).

12 KLINICKÝ OBRAZ DIABETU 2. TYPU

Ke klasickým příznakům diabetes mellitus obecně patří žízeň, polydipsie, polyurie, hubnutí při normální chuti k jídlu, únava a porucha zrakové ostrosti. Mezi nejzávažnější stav patří porucha vědomí, až v některých případech můžeme zachytit i zápach acetonu z dechu. U diabetes mellitus 2. typu tyto příznaky zcela chybí nebo jsou velmi nenápadné, a tak se tento typ diabetu můžeme projevit opakujícími infekcemi, nejčastěji kožními a urogenitálními. Jde o nehojící se stafylokokové kožní afekce, vaginitida, balanitida a infekce močových cest. Proto je polyurie u DM 2. typu (v organizmu je díky hyperglykémii vyšší osmolarita, glukosa po překročení ledvinového prahu přechází do moče) mylně hodnocena jako polakisurie a považována za příznak infekce močových cest. Diabetes tak může být přehlédnut. Mezi další projevy DM řadíme paradontózu, kazivostí chrupu a pozdní komplikace diabetu (např. cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční, diabetická retinopatie, neuropatie). Prvním příznakem diabetu tak mohou být například noční bolesti a parestezie dolních končetin, poruchy pasáže trávicím traktem (zpomalené vyprazdňování žaludku, průjmy či zácpa), bolesti na hrudi nebo klaudikace (Šmahelová, Lašticová, 2011).

13 AKUTNÍ A POZDNÍ KOMPLIKACE DIABETU MELLITU 2. TYPU

13.1 Akutní komplikace

Mezi akutní komplikace diabetu řadíme hyperosmolární hyperglykemický stav, hypoglykémii a laktátovou acidózu.

13.1.1 Hyperosmolární hyperglykemický stav (HHS)

HHS byl popsán již v předminulém století, ale teprve v posledních 30. letech je mu věnována zvýšená pozornost především pro nepříznivou prognózu a vysokou mortalitu. Hyperglykemický hyperosmolární stav je závažnou akutní komplikací dekompenzace diabetu 2. typu s velmi vážnou prognózou. Základní charakteristikou HHS je extrémní hyperglykemie (>33mmol/l), těžká dehydratace (s prerenální hyperazotermií), hyperosmolarita plazmy (>320mmol/l), časté jsou poruchy vědomí, ketoacidóza není přítomná nebo je jen minimální. U HHS jsou probrány různé etiopatogenetické mechanismy vzniku a rozvoje, avšak jednoznačné vysvětlení absence ketoacidózy u HHS schází (Pinhas-Hamiel, Zeitler, 2007).

Mezi nejčastější příčiny, které se podílejí na vzniku HHS řadíme závažná kardiovaskulární onemocnění, náhlé cévní příhody, infekce především urogenitální, respirační, stavy znemožňující nemocnému dostatečný příjem vody při osmotické diuréze, následky nevhodné medikamentózní terapie, sociální podmínky, a v neposlední řadě je to často první manifestace zvláště diabetu 2. typu. Klinický obraz především ovlivňuje dehydratace, oběhové změny mohou vést k srdečnímu nebo oběhovému selhání a renální insuficienci. HHS je příčinou častých poruch vědomí u diabetiků 2. typu. Vzhledem k závažnosti prognózy HHS je velice důležitá včasná a správně vedená terapie, která má zásadní prognostický význam. Především je důležité věnovat pozornost úpravě dehydratace. Výskyt HHS je asi 6x nižší než výskyt DKA (diabetická ketoacidóza) a představuje u dospělých přibližně 10-30% hyperglykemických stavů. Výskyt HHS je se u hospitalizovaných diabetiků pohybuje kolem 1%. HHS je často prvním projevem diabetu 2. typu (až v 60%). Mortalita u pacientů s HHS je vysoká, udává se 12-44% (Rybka, Mistrík, 2015).

13.1.1.1 Patofyziologie

HHS je charakterizováno extrémní glykémie a hyperosmolaritou bez přítomnosti ketózy. To je důsledkem nedostatku insulinu a i zvýšením hladiny kontraregulačních hormonů (glukagon, katecholaminy, kortizol a růstový hormon). Hyperglykémie vznikne v důsledku zvýšené glukoneogeneze a degradace glykogenu na glukosu (glykogenolýzou) a nedostatečného využití glukosy periferními tkáněmi, zejména svalstvem. Především se na zvýšené produkci glukosy u HHS podílejí játra (až 34krát). V důsledku vzestupu glykémie a osmolarity séra se zvyšuje osmotický gradient mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem a dochází tak k přestupu vody. Přestup tekutiny vede k iniciálnímu stadiu mimo jiné k hyponatremii (později vlivem léčby se hladina Na^+ normalizuje a pak dále stoupá). Hypovolémie vede dále k sekreci insulinových kontraregulačních hormonů s následným dalším zvýšením glykémie a k vzestupu insulinové rezistence. Určitý stupeň zhoršení funkce u pacientů s HHS je vždy přítomen. Glomerulární filtrace (GF) je zpočátku zvýšená a následně vede ke glykosurii a osmotické diuréze, čímž do jisté míry, brání nadměrné hyperglykémii. Typický pacient s HHS je starší, jeho renální perfuze a GF jsou nižší a není schopen adekvátně snížit množství glukosy. Se stoupající hyperglykémii není glukosa metabolizována ani vyloučena močí a zůstává v extracelulárním prostoru. Toto vede k vzestupu osmolarity a poklesu glomerulární filtrace, která snižuje exkreci glukosy a zhoršuje hyperglykémii. Těžká hyperglykémie vede ke glykosurii a ta způsobí hypotonickou osmotickou diurézu a ztráty vody. Pokud nejsou tyto ztráty kompenzovány, způsobí pokles intravaskulárního objemu a perfuzi ledvin) (Rybka, Mistrík, 2015).

Nepřítomnost nebo minimální koncentrace ketolátek u HHS se vysvětluje tím, že je v organizmu dostačující koncentrace endogenního insulinu, který je schopen zabránit lipolýze, která vede ke vzniku ketolátek, ale nestačí k útlumu glukoneogeneze jaterní buňkou a jejímu dostatečnému zpracování. Antilipolytický účinek insulinu je přibližně 10krát vyšší než jeho účinek na utilizaci glukosy. Míra ketogeneze je též ovlivněna nižší koncentrací kontraregulačních hormonů (např. glukagon či katecholaminy) a volných mastných kyselin. Vysoká hyperglykémie vede k zánětlivému stavu s přítomností zánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor α , interleukin- β , IL6 a IL8). Zvýšené jsou reaktivní kyslíkové radikály. Cirkulující zánětlivé cytokiny se vrací okamžitě k normálu na základě insulinové terapie a normalizace glykémie (Rains, Jain, 2011).

13.1.1.2 Klinický obraz

HHS se může vyvíjet často bez příznaků i několik týdnů. Postupně dochází k zvyšování hyperglykémie, nemocný si stěžuje na únavu, polydipsii, polyurii, poruchu zraku, křeče v končetinách, úbytek tělesné hmotnosti. U pacienta se objevují i psychické poruchy, později somnolence a mráкотné stavy, které končí poruchou vědomí. Dehydratace se nemusí projevovat v klinickém obraze tak zřetelně, jak by odpovídalo již velmi zřetelně efektivní osmolaritě séra. Přestože jsou ztráty tekutin u HHS jsou i 2krát vyšší než u těžkých forem DKA, známky dehydratace nejsou příliš viditelné, což je způsobeno přesunem vody z intracelulárního do extracelulárního prostoru. Obtížně se dehydratace posuzuje u obézních diabetiků 2. typu. Hypovolémie se projevuje hypotenzí, tachykardií až vývojem šokového stavu. Gastrointestinální příznaky se vyskytují méně, avšak horečka je u HHS častá i bez doprovodu infekce, ale po infekci je důležité intenzivně pátrat ve všech případech. Psychické změny mohou rozvíjet od mírné dezorientace až po kóma. Až u třetiny pacientů s HHS může být přítomna neurologická symptomatologie, a u těchto nemocných může lékař mylně diagnostikovat primární mozkové onemocnění. Po zahájení léčby mohou neurologické příznaky rychle ustoupit. U pacienta s HHS je v prvních chvílích velice důležité rozhodnout, zda hyperglykémie je příčinou či následkem přidruženého závažného onemocnění (např. infarktu myokardu, náhlé cévní mozkové příhody), nebo dosud neléčeného diabetu 2 typu. (Rybka, Mistrík, 2015).

13.1.1.3 Terapie HHS

U HHS je především důležitá rehydratace pacienta, prevence orgánové hypoperfuze, udržení systémového krevního tlaku a úprava funkce CNS a ledvin, s přihlédnutím na funkci kardiovaskulárního systému a polymorbiditu u starších nemocných. Během léčby musíme pacienta pečlivě monitorovat, doporučuje se monitorovat:

- po 1hod: glykémie, vitální funkce, klinické zhodnocení stavu dehydratace
- po 2-3hod: elektrolyty, urea, kreatinin, osmolarita, kreatin Kináza, bilance tekutin
- po 3-4hod: kalcium a fosfor v séru, magnézium, ABR

Nejdůležitějším faktorem, který jev případě HHS potřeba upravit, je úprava hypovolémie, pomocí intravenózního podání tekutin, abychom docílili expanze intracelulárního a extracelulárního prostoru a úpravy snížené renální perfuze. V úvodu rehydratační terapie je doporučován v prvních 1-2 hodinách izotonický roztok NaCl 0,9%(F 1/1) v dávce 15-20ml/kg, pak 250-500ml/hod do úpravy hyperglykemické krize. V prvních fázích rehydratace se léčbou insulinu ihned nezačíná, protože dochází k poklesu glykemie samotnou rehydratací (glykemie klesá o 0,8-1mmol/l/hod). Při léčbě pacientů s HHS se doporučuje udržovat glykemie kolem 16 mmol/l jako prevenci mozkového edému (Rybka, Mistrík, 2015).

13.1.1.4 Komplikace

HHS je často provázeno infekčními komplikacemi. Starší pacienti a pacienti se sníženou kardiální rezervou mají horší prognózu, protože jsou ohroženi akutními kardiovaskulárními příhodami a srdečními arytmiemi. Špatným prognostickým znakem je i selhání ledvin a prohlubující se poruchy vědomí. Hyperosmolarita u HHS přímo poškozuje endotel, což vede k uvolňování tkáňového tromboplastinu. Při dehydrataci jsou zvýšeny i hladiny vazopresinu, což vede k riziku trombotických komplikací. Je obecně známo, že diabetes mellitus není označován jako rizikový faktor pro tvorbu žilních trombóz, avšak klinická pozorování a případové zprávy naznačují, že pacienti s diabetem a HHS, mohou být vystaveny zvýšenému riziku žilní trombózy (Keenan et al., 2007). Proto je doporučováno nasazení heparinu. Další nebezpečnou komplikací je rabdomyolýza, která uvolňuje myocyty do krevní plazmy. Proto je doporučováno pravidelné monitorování hladin kreatininázy po 2-3hod. Průběh bývá komplikovaný renálním selháním nebo srdeční arytmií. Mortalita pacientů s rabdomyolýzou se pohybuje kolem 38,5% (Rybka, Mistrík, 2015).

Pro diagnózu HHS je rozhodující laboratorní nález: výrazná hyperglykemie (často nad 50mmol/l, někdy až 100mmol/l) a výrazně zvýšená osmolarita plazmy. Efektivní plazmatická osmolarita může být buď měřena v laboratoři, nebo stanovena výpočtem (Rybka, Mistrík, 2015).

13.1.2 Hypoglykémie

Udržování plasmatické koncentrace glukosy v úzkém rozmezí je základním úkolem kontraregulačních mechanismů. Nízká koncentrace glukosy je především nebezpečná pro mozkovou tkáň, která není schopna využívat volné mastné kyseliny jako energetický substrát, protože glukosa je pro mozkovou tkáň základním zdrojem energie. Hypoglykémie vzniká nejčastěji v důsledku absolutního či relativního nadbytku insulinu v průběhu terapie insulinem či perorálními antidiabetiky. Hypoglykemické stavy u nemocných s DM 2. typu léčených dietou se běžně nevyskytují (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

Hypoglykémie je patologický stav, kdy je snižena koncentrace glukosy a je provázena klinickými, humorálními a dalšími biochemickými projevy. Jako hranice hypoglykémie se udává hodnota 3,3mmol/l v kapilární plasmě. Při této hladině glukosy jsou přítomny závažné klinické projevy, ale také záleží i na rychlosti vzniku, délce trvání hypoglykémie a na celkovém stavu organismu. Podle klinické závažnosti rozlišujeme hypoglykémii asymptomatickou a symptomatickou. Asymptomatickou hypoglykemií rozlišujeme lehkou, těžkou „domnělou“.

- lehká hypoglykémie - hypoglykémie, kterou dokáže pacient zvládnout sám
- těžká hypoglykémie - je nezbytná pomoc okolí
- domnělá hypoglykémie - klinické příznaky hypoglykémie se mohou dostavit i při normálních nebo vyšších hodnotách glykémie. Významnou roli hraje především rychlost poklesu glykémie či „adaptace“ na dlouhodobou hyperglykémii, která souvisí se změnou glykemického prahu. Glykemický práh je hodnota glykémie, při níž se objevují příznaky. Domnělá hypoglykémie se často objevuje u obézních neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu, běžně při hodnotách 8-10mmol/l, u nichž komplikuje pokusy o redukci tělesné hmotnosti a snahy o zlepšení kompenzace (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

Nejčastější příčinou hypoglykémie u diabetiků je zvýšená fyzická zátěž, vynechání pravidelného jídla, nesprávně zvolená dávka insulinu či požití alkoholu (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

13.1.2.1 Klinický obraz

Při poklesu glukosy se organismus sám snaží vyrovnat hodnotu glykémie kontraregulačními mechanismy. Zvýšená aktivita sympatiku je odpovědná za úvodní symptomatologii hypoglykémie jako je např. neklid, třes, pocení, zčervenání, tachykardie,

pocit chladu. Při pokračujícím poklesu glykemie dochází k poruše funkce centrálního nervového systému (neuroglykopenie) snížení intelektuálních a psychomotorických funkcí, při dalším poklesu glykemie dochází k poruchám vědomí až kómatu (Piřhová, 2006).

Hypoglykemie je nejbezpečnější u starších osob, u kterých dochází často k neustálému glykemickému snížení. Hypoglykemie u nich může vést k arytmií, ale může také vést k nehodám a pádům (které jsou více pravděpodobné, starších pacientů), závratím (vedoucí k pádům), zmatenosti (Inzucchi et al., 2012).

13.1.2.2 Léčba

Běžnou hypoglykemií by měl pacient zvládnout sám použitím 10-20 g volných sacharidů a v klidu počkat, až projev ustoupí, případně přívod sacharidů opakovat po 5-10 minutách. Překročení doporučené dávky, však vede ke vzniku hyperglykémii. U diabetiků s poruchou vědomí je podání per os vyloučené (pro nebezpečí aspirace), podáváme proto 50-100 ml 20% glukosy intravenózně. V případě podání glukosy intravenózně dojde k rychlému nastartování vědomí a nemocný se budí ještě „na jehle“. Při nedostatečném efektu se můžeme podat glukosu po 5 minutách znovu (Piřhová, 2006).

Pokud se nepodaří glykemií zvládnout, respektive zvýšit její hladinu po podání glukosy, přidáváme k léčbě glukagon. Diabetici, kteří nepoznají hypoglykemický stav, by měli mít doma lahvičku s injekčním glukagonem (zvyšuje hladinu glukosy). Injekci glukagonu musí aplikovat druhá osoba a po probrání z případného bezvědomí je nutné ihned podat příslušnou dávku sacharidů. Pokud injekce glukagonu nezabere do 10 minut, je nutné diabetika převést k lékaři, který aplikuje injekci glukosy do žíly (Rybka a kolektiv, 2006).

13.1.2.3 Prevence

Základem správné prevence je v první řadě dokonalá edukace nejen samotného diabetika, ale také rodinných příslušníků a přátel. Nejlepší prevencí je především správná kompenzace diabetu a dodržování životosprávy (Rybka a kolektiv, 2006).

13.1.3 Laktátová acidóza

Jedná se rovněž o metabolickou acidózu, která je způsobena nahromaděním laktátu v organismu. Hodnoty laktátu se pohybují okolo 5 mmol/l, u těžkých případů nad 7 mmol/l při normě do 2 mmol/l. Laktátová acidóza je život ohrožující stav s vysokou mortalitou (30-50%). Diabetici mohou mít stejně jako nediabetici závažné onemocnění (septický, kariogenní či hypovolemický šok, těžká hypoxemie nebo anemie, selhání ledvin, jater, otrava oxidem uhelnatým), u kterého se může být doprovázen anaerobním, hypoxickým typ laktátové acidózy (typ A). Jeho prognóza souvisí se základním onemocněním a je velmi špatná. Totéž platí i pro aerobní typ (B), který může být způsoben řadou příčin (např. metabolická porucha). U diabetiků je vyvolán také léčbou perorálními antidiabetiky (např. biguanidy). V současné době je používán pouze jediný zástupce biguanidů - metformin, u kterého je výskyt laktátové acidózy nízký. Je však velice důležité dodržet kontraindikaci jeho podání. Mechanismus laktátové acidózy při léčbě metforminem je vysvětlován inhibicí oxidace, kdy dochází k anaerobnímu metabolismu sacharidů a vystupňované produkci laktátu. Hlavní predispozicí je renální insuficience. Ve zvýšeném riziku jsou dále zejména pacienti se srdečním selháváním a s rizikem hypoperfuze či hypoxemie (Šmahelová, Lašticová, 2011).

13.1.3.1 Klinický obraz

Rozvíjející se laktátová acidóza se projevuje dušností, bolestmi břicha a nakonec poruchami vědomí. Vždy jde o stav, který vyžaduje, aby diabetik podstoupil léčbu na jednotce intenzivní péče (Šmahelová, Lašticová, 2011).

13.1.3.2 Terapie

V případě terapie laktátové acidózy je důležité se zaměřit na základní onemocnění nebo poruchy, které laktátovou acidózu vyvolaly, v první řadě je nutné zvýšit tkáňovou perfuzi a zajistit maximální okysličení tkání, případně odstranit sepsi. U laktátové acidózy způsobené metforminem je doporučována okamžitá bikarbonátová hemodialýza k odstranění akumulovaného metforminu, která zajistí úpravu acidózy s poměrně dobrým účinkem (Šmahelová, Lašticová, 2011).

13.1.3.3 Prevence

Prevenčí laktátové acidózy při léčbě metforminem je především dodržení jeho kontraindikací, minimální účinné dávky a pravidelné sledování renálních funkcí. Je také nutné vždy léky přechodně vysadit před rentgen - kontrastním vyšetřením, při operacích a u všech stavů potenciálně spojených s hypoxemií, dehydratací či sepsí. Pacienti, kteří užívají metformin by se měli vyhýbat větší konzumaci alkoholu, protože ten zesiluje účinek metforminu na metabolismu laktátu (Šmahelová, Lašticová, 2011).

13.2 Pozdní komplikace

Na základě změněného metabolismu u diabetu dochází k patologickým procesům ve stěně cév, vazivu kloubů, šlach či kůže. Vznik pozdních komplikací je především způsoben dlouhotrvající hyperglykemií (více než 5 let). Dochází k nezvratným metabolickým změnám, které postihují jednotlivé tkáně organismu, nejzávažněji pojivo. Na změnách pojiva diabetiků se podílí tyto patologické mechanismy: 1. neenzymová glykace, 2. polyolová cesta, 3. oxidační stres a 4. hemodynamické změny. Hlavní úlohu v regulaci těchto mechanismů má hyperglykemie. Porucha funkce endotelu je prvním projevem počínajících patologických změn cévní stěny. Pozdních komplikace u diabetu rozlišujeme na diabetickou mikroangiopatii (retinopatie, nefropatie), neuropatii (kombinuje se složka cévní a nervová) a diabetickou makroangiopatii (ischemická nemoc srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozkové příhody). Komplexní příčinu má syndrom diabetické nohy. Pozdními

komplikacemi jsou ohroženi jak diabetici 1. i 2. typu. U diabetiků 2. typu především dominují makrovaskulární (nespecifické) (Šmahelová, Lašticová, 2011).

Diabetes mellitus 2. typu lze považovat za závažnou a známou příčinu kardiovaskulárních onemocnění (CVD) a s nimi spojenou celkové mortalitou. Hlavní příčinou morbidity a mortality diabetiků jsou cévní komplikace, proto je důležitá prevence jejich vzniku a progresu a zároveň je nutný specifický přístup k jejich léčbě. Nejdůležitější je dosáhnout a dlouhodobě udržet normoglykemii, normotenzi a normální hodnoty lipidů. (Saydah et al., 2002).

13.2.1 Diabetické mikroangiopatie

13.2.1.1 Diabetická nefropatie (diabetická glomeruloskleróza)

Při diabetické nefropatii dochází k funkčním a morfologickým změnám ledvin. Vzniká na základě diabetické metabolické poruchy a dosud nezjištěné genetické predispozice. Mezi klinické projevy diabetické nefropatie patří trvalá proteinurie, hypertenze a progredující porucha renální funkce. Diabetickou nefropatii doprovázejí i ostatní chronické komplikace diabetu jakou jsou diabetická retinopatie a neuropatie a také aterosklerotické komplikace. Na základě zvyšujícího se počtu pacientů, u kterých byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu, se toto onemocnění celosvětově vyskytuje, čím dál více. Onemocnění ledvin u pacienta s diabetem má ve velké míře negativní vliv na jeho kvalitu života a vede často k rozvoji dalších komplikací, především kardiovaskulárních. Je proto velice důležité včas toto ledvinové onemocnění diagnostikovat a intenzivně léčit (Rychlík, Francová, 2014).

13.2.1.1.1 Morfologické změny

Při diabetu dochází v glomerulech k řadě změn a především jde o ztlustění kapilární stěny kapilár glomerulu, mezangiální sklerotizaci, nodální léze či výskyt mikroaneuryzmat, tyto změny jsou obecně nazývané diabetická glomeruloskleróza. Z histologického hlediska dochází ke ztlustění glomerulární bazální membrány (GMB), což způsobuje akumulace glykogenu IV. typu a redukci proteoglykanu heparansulfátu. Na základě těchto poruch

glomerulu dochází ke změnám struktury GMB (změna jejího elektrostatického napětí) což následně vede k úniku proteinů do moče (Rychlík, Francová, 2014).

13.2.1.1.2 Diagnostika

Diabetickou nefropatii diagnostikujeme na základě průkazu albuminu v moči (albuminurie) nebo proteinurie. Mezi základní 3 diagnostické ukazatelé však patří:

- stanovení albuminurie (nebo proteinurie)
- měření krevního tlaku
- stanovení úrovně renální funkce pomocí výpočtu glomerulární filtrace (eCF) na základě hodnoty sérového kreatininu (Rychlík, Francová, 2014).

13.2.1.1.3 Stanovení albuminurie/proteinurie

Mikroalbuminurie je definována jako množství vyloučeného albuminu v moči, v tomto případě 30-300mg albuminu/24hodin. Abychom mohli potvrdit, že se jedná o mikroalbuminurii je potřeba tento nálezn potvrdit ve dvou ze tří vyšetřovaných vzorků od daného pacienta, v rozmezí 3-6 měsíců. Je také potřeba během vyšetření brát v úvahu individuální rozdíly mezi pacienty (př. kouření, fyzická aktivita), které danou hodnotu albuminu v moči ovlivňují. Dnes se albuminurie stanovuje jen ze vzorku moče (ranní moč či sbíraná během dne-„spot urie“), pomocí specifických metod (př. nefelometrie, ELISA). Mikroalbuminurie je pak definována jako vylučování albuminu v rozsahu 20-200mikrogramů/min (či mikrogramů/ml). Fyziologické množství albuminurie je stanoveno arbitrárně, protože platí, že riziko vzniku je úměrné výši albuminurie, respektive když je vylučování albuminu vyšší, než je „normální“ (normoalbuminurie<30mg/24,<20mikrog/min,<2,8mg/mmol kreatininu). Proto se v poslední době opouští název mikroalbuminurie a vylučování albuminu se hodnotí jako kontinuálně proměnná, to tedy znamená vyšší albuminurie=vyšší renální a kardiovaskulární riziko. Jako Manifestní diabetickou nefropatii hodnotíme, když je albuminurie vyšší než 300mg/24hod. Jedná se o stav, který odpovídá neselektivní proteinurii, do moče tedy prochází nejen albumin, ale i ostatní proteiny (globuliny) – viz Tabulka 1 (Rychlík, Francová, 2014).

Tabulka 1: Stadia diabetické nefropatie (Rychlík, Francová, 2014)

Stadium	Glomerulární filtrace	Albuminurie	Krevní tlak	Přibližná doba od zjištění DM (roky)
preklinické stadium hypertrofie - hyperfunkce	Zvýšená	normální	normální	v době diagnózy
klinicky latentní	horní hranice normy	normální	-	-
mikroalbuminurie	v normě	20-200 mg/min (300 mg/24h)	normální nebo lehce zvýšený	5 až 15
makroalbuminurie /proteinurie ("overt nephropathy")	postupný pokles glomerulární filtrace s klinickými projevy renální insuficience	200 mg/min (>300 mg/24 h) popř. nefrotický syndrom	zvýšený	10 až 15
chronické selhání ledvin	výrazně snížená	Masivní	zvýšený	15 až 30

13.2.1.1.4 Měření krevního tlaku

Při měření krevního tlaku, především u obézních pacientů 2. typu, je potřeba dbát na správnou šíři manžety (např. pokud obvod paže pacienta přesahuje 32cm, šíře manžety by měla být minimálně 18cm. Je potřeba také zohlednit, že u pacientů se sklerotickými změnami či kalcifikacemi na brachiální artérii, může být přítomna pseudohypertenze, tj. falešně vyšší hodnoty krevního tlaku. V pokročilých stádiích se vyskytují především vyšší hodnoty nočního krevního tlaku, který poukazuje až na 20-ti násobné riziko, že by u pacienta mohlo dojít ke kardiovaskulární smrti či renálnímu selhání (Rychlík, Francová, 2014).

13.2.1.1.5 Hodnocení Glomerulární filtrace (GF)

K hodnocení sérového kreatininu a následnému vypočítání glomerulární filtrace se dnes využívá rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a také určení hodnoty cystatinu C. Cystatin C je neglykosylový protein a také bazický inhibitor cysteinových proteáz, který je z oběhu odstraňován glomerulární filtrací, je absorbován a degradován v proximálních tubulech. Koncentrace cystatinu C je v séru je mírou glomerulární filtrace a

koncentrace v moči mírou funkce proximálních tubulů. Pro výpočet GF (glomerulární filtrace) pomocí Cystatinu C se opět využije specifická rovnice:

$GF = 1,4115 * \text{cystatin}^{-1,680}$ (u dětí pod 14 let násobit faktorem 1,384, u žen násobit faktorem 0,948) (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013; Rychlík, Francová, 2014).

13.2.1.1.6 Léčba

Součástí léčby diabetické nefropatie je úprava životního stylu, dobrá kompenzace diabetu, úprava hladin krevních lipidů, úprava hodnot krevního tlaku na normální hodnoty a podání léku ze skupin blokátorů RAS, které snižují proteinurii a zpomalují další zhoršování ledvinných funkcí. Dnes se také testují léky, které by v budoucnu byly efektivní v primární a sekundární prevenci diabetické nefropatie. V případě toho onemocnění hraje velice důležitou roli prevence a především seznámení a znalost pacientů s tímto onemocněním, včasný screening různých fází diabetické nefropatie a časně vyhledávání těchto pacientů (Rychlík, Francová, 2014).

Meta-analýza, která zahrnovala 180 pacientů s diabetem, a která poukázala na snížení progresu diabetické nefropatie jak u diabetu 1. i 2. typu, prokázala vliv dietárních opatření. Pacienti dodržovali dané dietární podmínky, respektive do své stravy více zahrnuli kuřecí maso, které obsahuje nižší procento tuku a vyšší podíl nenasycených mastných kyselin. Tato dieta poukázala na snížení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a celkové snížení apolipoproteinu u pacientů s mikroalbuminurií s diabetem 2. typu (Gross et al., 2005).

13.2.1.2 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je chronické nezánettivé poškození sítnice, které provází nekompensovaný diabetes a patří mezi nejzávažnější pozdním komplikacím u diabetu. Postižení sítnice se může projevovat od mírného až po závažnější projevy jejího poškození. Toto onemocnění je z počátku bezpříznakové a změny na sítnici se na základě vyšetření očního pozadí objeví až po několika letech trvání špatné kompenzace cukrovky. Faktory ovlivňující vznik a průběh diabetické retinopatie jsou tedy délka trvání diabetu a také úroveň

jeho dlouhodobé kompenzace a především vysoké hladiny glukosy v krvi. Mezi další rizikové faktory také patří: zvýšený krevní tlak, zvýšená hladina krevních tuků a užívání antikoncepce s vysokými dávkami estrogenů (Rydlová, 2013).

13.2.1.2.1 Příčiny a změny v sítnici během diabetické retinopatie

Špatně kompenzovaný diabetik, má dlouhotrvající hyperglykémii, která způsobí poškození drobných cév v sítnici, které zajišťují její výživu. Sítnice se skládá ze světločivých buněk: tyčinek a čípků, které se během života nemohou množit a pro zachování dobrého vidění je potřeba tyto buňky udržet, co nejdéle v dobrém stavu, respektive zachovat jejich funkci. Sítnice ke své práci potřebuje dostatek energie a kyslíku, které ji dodávají jemné cévy, jimiž je sítnice protkána. V případě nekompenzovaného diabetu mellitu, dochází tedy k dlouhodobé hyperglykémii a ta tedy způsobí poškození těchto cév a ohrozí výživu sítnice. Oko však na tuto situaci rychle zareaguje a vytvoří nové cévy. Nové cévy jsou však nekvalitní, protože jsou křehké a snadno praskají. U takto poškozených cév, může dojít k vytvoření miniaturní výdutě, která se následně vyplní krví a v případě prasknutí křehkých stěn výdutě se může krev vylít do okolí oka. Tyto krevní výrony jsou malé a snadno se vstřebávají, dochází však k zjizvení poškozeného místa a také nenávratnému poškození tyčinek a čípků. Pokud se tato situace opakuje často, začne postižený člověk špatně vidět, protože mu světločivé buňky neustále ubývají. V případě pokročilých změn diabetické retinopatie, může dojít až poškození cév, které ještě vyživují zbylé tyčinky a čípky. U těchto cév dochází k prorůstání vazivem a tím nedojde k výživě (energie, kyslík) zbylých tyčinek a čípků, což tedy vede k jejich uhynutí. Konečným výsledkem může být úplná ztráta zraku. Všechna poškození sítnice ničí schopnost vidění. Poruchu prokrvení i otok sítnice lze léčit laserovým ošetřením, musí být však zjištěny včas. V závislosti na rozsahu poškození krevních cév nemocným hrozí:

- ucpání cév - kdy dochází k porušení prokrvení sítnice oka
- otok sítnice - ta je způsobena špatným „těsněním“ cév, ze kterých prosakuje krevní plazma, tím dochází k otoku sítnice, což je doprovázeno nedostatečným okysličováním sítnice. Tím vzniká zhoršené vidění a může dojít až proděravění, při němž krvácení do očí může způsobit rozmazané vidění, ztrátu zraku či dokonce slepotu (Rydlová, 2013).

13.2.1.2.2 Příznaky

Již víme, že se diabetická retinopatie jeví v počátečních fázích bezpříznakově. V pokročilém stádiu, však dochází k zhoršování zrakové ostrosti a výskytem tmavých skvrn v zorném poli (ty způsobují kolující skvrnky krve po celé sítnici), také tmavým nebo slepým místem v centru vidění a špatným vidění při slabším světle. Toto onemocnění obvykle postihuje obě oči a v případě neléčení vede až k slepotě (Rydlová, 2013).

13.2.1.2.3 Diagnostika

Vyšetření očí na přítomnost diabetické retinopatie by mělo být u všech diabetiků prováděno v pravidelných intervalech, tedy alespoň jednou ročně, i když nejsou přítomny žádné oční problémy. Pokud lékař diagnostikuje diabetickou retinopatii, určí podle její závažnosti častější kontroly. Sítnice oka je jediným místem v těle, kde má lékař možnost přímo pozorovat cévy, proto je vyšetření očního pozadí dobré nejen pro oftalmologa, ale jiné internisty, neboť viditelné změny na sítnici jsou předpokládány i v jiných částech těla (př. mozku, srdci, ledvinách atd.) Je tedy velice důležitá včasná diagnostika tohoto onemocnění, protože hraje poté klíčovou roli v osudu vidění diabetika. Diagnostika diabetické retinopatie se provádí pomocí:

- a) Vyšetření zrakové ostrosti - základní vyšetření, které se provádí štěrbinovou lampou (mikroskopem k vyšetření oka) a umožňuje prohlédnutí přední části oka a v případě diabetické retinopatie nově vzniklých cév a také změření nitroočního tlaku.
- b) Oftalmoskopické vyšetření očního pozadí arteficiální mydriáze - jedná se o biomikroskopické vyšetření štěrbinovou lampou a speciální čočkou, které oftalmolog provádí v mydriáze (po rozkapání) a sleduje tak změny typické pro diabetickou retinopatii a zároveň určuje její stupeň a na základě toho poté nastaví u pacienta léčbu.
- c) Fluorescenční angiografie (FAG)-je rutinní kontrastní vyšetření, kdy se do kubitální žíly aplikuje fluorescein (kontrastní látka), který pronikne do sítnicového řečiště během 8 až 10 minut a následně lékaře informuje o stupni poškození sítnicových cév (Rydlová, 2013)

13.2.1.2.4 Stadia diabetické retinopatie (DR)

Na základě sítnicových změn se DR klasifikuje do několika stadií: Neproliferativní DR, proliferativní DR a diabetická makulopatie.

- **Neuroproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)** – obrázek 1

V tomto stadiu DR se objevují mikroaneurysma, hemoragie a flebopatie. Hlavně dochází k rozšíření žil a vlásečnic sítnice, kde vznikají drobná ložiska krvácení, výpotků a sítnice je prosáklá. Vzniká otok žluté skvrny sítnice, tzv. makulární edém. Makulární edém vzniká v pozdějším stadiu diabetické retinopatie a způsobuje rozmazané vidění, může dojít i k nedostatečnému prokrvení zrakového nervu, což vede k trvalému poškození až ztrátě zraku. K diagnostice NPDR se využívá vyšetření očního pozadí, měření nitroočního tlaku a angiografické vyšetření, které zhodnotí cévní systém sítnice a také poukáže na místo poškození-úniku tekutiny. K jeho zastavení se používá laserový zákrok. Stadia NPDR jsou: počínající, středně pokročilá a pokročilá (Rydlová, 2013)

Obrázek 1: Neuroproliferativní diabetická retinopatie (Sosna a kolektiv, 2011)



- **Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)** – obrázek 2

Toto stadium je charakterizováno vznikem neurovaskularizace, která vzniká nedostatečným prokrvením sítnice (ischemie-nedokrvení). V místě nedokrvení dochází působením některých látek k abnormálnímu růstu nových cév. Tyto cévy jsou velmi křehké, praskají a tím dochází k dalšímu krvácení. Postupně je zasažen i sklivce a vzniká zjizvení. K léčbě tohoto velmi závažného stavu se používá laserová fotokoagulace a odstranění zjizvené tkáně sklivce lze použít klasickou chirurgickou cestu. Diabetická retinopatie, však může vést až k odchlípení sítnice a v tomto případě je na místě vyplnění prostoru pro sklivce vzduchem nebo jiným plynem, který sítnici přitlačí zpět na místo. Kvůli poškození zrakového nervu dochází k rozvoji dvojitého vidění, způsobené nerovnoměrným pohybem očních bulbů. Stádia PDR jsou: počínající, vysoce riziková (Rydlová, 2013).

Obrázek 2: Proliferativní diabetická retinopatie (Sosna a kolektiv, 2011)



- **Diabetická makulopatie (DPM)**

Vzniká následkem zhroucení hematookulární bariéry, která způsobí akumulaci extracelulární tekutiny a ukládání bílkovin a lipidů ve formě tvrdých exsudátů. Makulární edém se objevuje nejčastěji v pozdějším stádiu diabetické retinopatie a trpí jím přibližně polovina všech lidí s diabetickou retinopatií. Léčba spočívá v laserové fotokoagulaci či vitrektomii. Stádia okulárního edému jsou: fokální, difúzní, cystoidní, ischemický, smíšený (Rydlová, 2013).

13.2.1.2.5 Prognóza zraku

Prognóza zraku závisí především na stupni diabetické retinopatie, její včasné diagnostice a zahájení léčby. Velice důležitá je prevence a to především dobrá kompenzace diabetu, dodržování dietetického režimu, správné životosprávy. Na vzniku DR se však podílejí i vnější faktory, jakou jsou: pití alkoholu, kouření, hormonální antikoncepce atd. Klíčovou roli zde hraje i mezioborová spolupráce o pacienta, to tedy znamená spolupráce nemocného a oftalmologa s diabetologem, endokrinologem, praktickým lékařem i edukačními sestrami (Rydlová, 2013).

V Japonské studii, která se zabývala pozdními komplikacemi diabetu, zkoumali 1065 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, který jim byl diagnostikován před třicátým rokem života. U těchto pacientů se zaměřili na příznaky rozvoje retinopatie. A bylo potvrzeno, že k rozvoji retinopatie došlo až u 99% těchto studovaných pacientů již před první návštěvou lékaře, tedy potvrzením diabetes. U sto třiceti pěti pacientů, byla rozvinutá proliferativní retinopatie před dosažením třicátého pátého roku života (Pinhas-Hemiel, Zeitler, 2007).

13.2.1.3 Katarakta

Katarakta (zelený zákal), který je způsoben hromaděním sorbitolu (cukerného alkoholu) v oční čočce, což vede ke zvýšení osmotického tlaku v oku, zakalení čočky a rozvoji katarakty (Ledvina a kolektiv, 2009). Je jedním z nejběžnějších a nejzávažnějších poruch zraku u pacientů s diabetem. Pokroky v její léčbě se zlepšili především v chirurgických technikách, avšak chirurgický zákrok nemusí být vždy efektivní a bezpečný především u pacientů, kterých je už rozvinutá retinopatie, vždy záleží na individualitě pacienta. Klein et. al demonstroval, že pacienti s diabetem mellitem jsou 2-5x náchylnější ke vzniku katarakty než u nediabetici. Mezi faktory, které se podílejí na rozvoji katarakty, byly zařazeny i porušená glukosová tolerance a prediabetické předpoklady. Studie z Iránu, kterou provedli Janghorbani a Amini ukazuje, že 3888 pacientů s diabetem 2. typu neměli v počáteční návštěvě příznaky katarakty. Výsledek studie dokazoval, že ke vzniku katarakty dochází u 33,1 diabetiků z 1000 ročně. Tito pacienti byli hodnoceni po dobu 3,6 let. Faktory, které se

podílí na jejím rozvoji, jsou neenzymatická glykace bílkovin, oxidativní stres a polypová cesta. Operace katarakty u diabetických pacientů je obecně komplikovaná, dnes se využívá fakoemulzifikace, která je spojena s lepšími zrakovými výsledky a menším výskytem zánětů (Javadi, Zarei-Ghanavati, 2008).

Fakoemulzifikace je ambulantní oční zákrok využíváný k odstranění zakalené čočky, tento zákrok je dnes velice využíván. Spočívá v odstranění zakaleného jádra čočky, kdy operátor pomocí sondy se špičkou o velikosti propisovací tužky zakalenou čočku roztříští na malé částičky, které následně pomocí sondy odsaje a dochází k implantaci čočky nové (Pašta, Mašek, 2015).

13.2.1.4 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je nejčastější pozdní komplikací diabetu, která vzniká na základě dlouhotrvající hyperglykémii a dochází tak k nezářlivému poškození funkce a struktury periferních nervů. Jsou tedy poškozené motorické, senzitivní a vegetativní nervy a následně se projevují jednotlivými příznaky (např. senzorická neuropatie-rozvoj parestézie, mravenčení v obou nohách, motorická neuropatie-motorická porucha jedné končetiny, postižení končetinového nervu (*nervus ulnaris*), hlavové nervy, vegetativní neuropatie-postihuje sympatikus a parasympatikus, dochází k průjmům, tachykardii, inkontinenci moči). Diabetická neuropatie se hlavně podílí na vzniku syndromu diabetické nohy. Léčba, která by byla v této oblasti efektivní, dosud neexistuje a neuropatická bolest není léčena běžnými analgetiky. Riziko vzniku neuropatie roste s věkem a delším trváním diabetu. Nejvyšší riziko mají diabetici, kteří mají diabetes nejméně pět let a také nekompensovaní diabetici (Rybka, 2007; Gandhi, Selvarajah, 2015).

13.2.2 Diabetické makroangiopatie

Při diabetických makroangiopatiích dochází ke změnám na velkých (elastických a muskulárních) tepnách především projevem aterosklerózy. Při těchto změnách dochází ke změně průsvitu až k uzávěru tepen, tuto změnu způsobují tukové, vazivové či trombotické změny v tunica intima a tunica media (Anděl, 2001).

13.2.2.1 Ateroskleróza

Jde o zánětlivé degenerativní onemocnění arterií, které je charakterizováno ukládáním tuků, buněčných elementů (př. makrofágy), proliferací vaziva a ukládáním solí vápníku (kalcifikace) v intimně arterií. Na rozvoji aterosklerózy se podílí hypercholesterémie, hypertriacylglycerolemie, vyšší hladiny kyseliny močové, hypertenze a především u diabetiků 2. typu hyperinsulinemie. Velký podíl na ateroskleróze má také především chronicky zvýšená hyperglykémie. Hyperinsulinémie a současná rezistence na insulin dále přispívají k rozvoji aterosklerózy. Všechny tyto stavy společně s arteriální hypertenzí a abdominální obezitou jsou součástí tzv. diabetického syndromu, který je typický pro diabetiky 2. typu. U diabetického syndromu dochází k poruchám metabolismu lipidů, což způsobí zvýšení tvorby triacylglycerolů, následně se níží HDL („hodný“ cholesterol), zvýší se hladina LDL („špatný“ cholesterol) částic, které zapříčiňují tvorbu aterosklerotických plátů. Prevencí je tedy udržovat normální hladiny cholesterolu, triacylglycerolů, kyseliny močové, krevního tlaků a dodržovat kompenzaci cukrovky (Anděl, 2001; Boudoulas et al., 2016).

Komplikace aterosklerózy způsobují největší nemocnost a úmrtnost u pacientů s diabetes mellitus (Beckman et al., 2002).

13.2.2.2 Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Je akutní nebo chronická porucha srdeční funkce, kdy dochází k nedostatečnému zásobení myokardu kyslíkem a následnému odchodu metabolitů, vzniká ischemie myokardu. Na poruše zásobení myokardu se podílí především koronární ateroskleróza. Při delším trvání ischemie dochází u diabetika k nekróze myokardu. Mortalita na ICHS je u diabetiků dvakrát až čtyřikrát vyšší než u nediabetiků, u diabetiček je toto riziko ještě vyšší (Pelikánová, Bartoš a kolektiv, 2010).

14 PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ U DIABETES MELLITUS 2. TYPU

14.1 Diabetická dyslipoproteinemie

Při diabetu je velmi častý rozvoj sekundární diabetické dyslipoproteinemie (DLP), ale ne každá DLP musí být sekundární. Sekundární DLP je indukována nedostatečnou kompenzací nebo dekompenzací diabetu. Pokud DLP přetrvává i při dobré kompenzaci diabetu, jde s největší pravděpodobností o primární DLP, sdruženou diabetem (Šoška, 2001).

I diabetu mellitu 2. typu je zvýšená nabídka energetických substrátů indukuje v játrech syntézu atypických velkých lipoproteinů VLDL, velmi bohatých triglyceridy. Ty jsou katabolizovány na malé denzní LDL₃ částice, které vedou ke vzniku aterosklerózy. Typické pro tento diabetes je zvýšení triglyceridů, snížení HDL, cholesterolu a přítomnost malých LDL₃. Celkový cholesterol bývá zvýšen jen mírně, LDL cholesterol je často v normě. DLP reaguje pomaleji na změny v kompenzaci diabetu než u diabetes mellitus 1. typu. Dekompensace sice koncentraci krevních lipidů zvýší, ale ani velmi dobrá kompenzace nevede k jejich poklesu k normě (Magliano et al., 2007). Také zhoršení diabetické albuminurie je provázeno zvýšením koncentrace triglyceridů, i při zachování dobré kompenzace diabetu DLP je u NIDDM často součástí metabolického sdruženého syndromu, zvaného také jako syndrom X. (Reverter et al., 1994).

Základním předpokladem úspěšné léčby je dobrá kompenzace diabetu. U nemocných s diabetem mellitem 2. typu s obezitou je většinou nezbytná redukce váhy a fyzické aktivity, která může vést k vymizení diabetu i DLP. Pokud DLP přetrvává, u dobře kompenzovaného diabetika je na místě léčba DLP. Léčba DLP spočívá ve využívání hypolipidemik, protože diabetes vždy znamená vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací, které je 3-5x vyšší než u nediabetické populace. Snížení krevních lipidů je proto jedním ze základních předpokladů prevence vzniku makrovaskulárních komplikací diabetu. Volba hypolipidemika vždy závisí na konkrétní metabolické odchylce u každého pacienta (Weber et al., 1999).

14.2 Syndrom diabetické nohy (SDN)

Podle WHO a mezinárodní pracovní skupiny pro diabetickou nohu je tento stav definován jako ulcerace či destrukce tkáně nohy u diabetika spojená s neuropatií, různým stupněm ischemie (ICHDK-ischemická choroba dolních končetin) a častou přítomností infekce. Syndrom diabetické nohy je závažnou chronickou komplikací diabetu a u diabetika se nejčastěji objevuje ve formě vředu na plosce nohy (převaha neuropatické složky) či gangrénou postihující prsty u nohou (převaha ischemické složky) – obrázek 3 a 4. U 25% postižených pacientů vede k amputaci končetiny, což celosvětově představuje přibližně 70% netraumatických amputací dolních končetin. Také v roce 2010 bylo v České republice 45 100 pacientů postiženo syndromem diabetické nohy, z nichž bylo po amputaci cca 18,8% (Svěcený a kolektiv, 2015).

Obrázek 3 a 4: Diabetická noha (Rybka a kolektiv, 2006)



Na vzniku SDN mají vliv i vnější faktory, mezi které řadíme, působení tlaku na plosku nohy, nesprávná obuv, úrazy nohou, chůze naboso, zranění při pedikúře. Riziko SDN především vzrůstá u obézních pacientů a také u pacientů s poškozeným zrakem či pacientů a s nedostatečným sociálním zázemím (Svěcený a kolektiv, 2015).

Neuropatické, ischemické a tlakové změny, které se vyskytují s přítomnou infekcí, vedou k narušení tkáně nohy a mohou vézt, až k ulceraci a gangréně. Při zvýšené tlakové zátěži na chodidlo a poruchou krevního kapilárního průtoků se snižuje příjem kyslíku do tkání chodidla, což vede ke vzniku ulcerací. Neuropatická ulcerace se objevuje v místě největší tlakové zátěži chodidla, tedy v oblasti metatarzofalangeálního kloubu a paty. Během SDN také dochází k poruchám sensorické polyneuropatie, která způsobuje poruchu vnímání tlaku, teploty, dotyku a bolesti, společně s autonomní neuropatií vede ke vzniku

hyperkeratóz, ve kterých následkem mikrotraumat mohou vznikat vředy. Dochází i k poruchám senzitivní polyneuropatie, při které dochází k snadnějšímu poranění nohy. V malých cévách dochází ke ztrátě tonu sympatiku, avšak žíly na dorzu nohy jsou dilatovány a noha tak vypadá, že je dobře prokrvená. SDN také doprovází porucha motorické neuropatie, která způsobuje omezení pohyblivosti kloubů, kloubní deformity (včetně Charcotovy artropatie) a také vede abnormálnímu postavení a zvýšení tlaku na chodidlo. Ischemii tkáně, kterou způsobuje poškození mikrocirkulace či vznik arteriálního uzávěru v dolních končetinách vede k rozvoji ulcerace a jejímu špatnému hojení. Angiopatické ulcerace se nejčastěji vyskytují na prstech či v meziprstních prostorech. Ischemická noha je chladná, fialově zbarvená a periferní pulzace je špatně hmatatelná. U angiopatie se vždy nemusí objevit typické znaky, jako jsou: klaudikace, nehmatné pulzace či šelesti nad tepnami (Šmahelová, Lašticová, 2011).

Při klinických známkách ischemické choroby dolních končetin je vždy udělat angiografii a to v případě, kdy i při komplexní léčbě nedochází k hojení ulceraci a také před každou amputací končetiny. Většina diabetických ulcerací je způsobena nejčastěji mikrobiologickou florou často kombinací zlatého stafylokoka či gramnegativních bakterií. Takto způsobené ulcerace jsou většinou hlubšího charakteru a vedou tak k obtížnému hojení u daného pacienta. Vstupní bránou pro vznik infekci a následnému poškození tkáně v oblasti chodidla také napomáhají mykózy v oblasti nehtů a meziprstních prostor (Šmahelová, Lašticová, 2011; Lipsky et al., 2004).

14.2.1 Diagnostika

Na základě zhodnocené anamnézy a fyzikálního vyšetření je důležité pro určení stupně syndromu diabetické nohy ještě provést orientační cévní a neurologické vyšetření dolních končetin. Je potřeba dbát na to, že u diabetiků je zvýšené riziko periferního výskytu aterosklerózy, u tepen dolních končetin, která bývá u diabetiků podpořena zevním faktorem, jako je kouření. V případě jejího průkazu může dojít k bolesti v nártu nebo při chůzi, kterou může doprovázet klaudikace, ale může se i stát, že i v případě těžkého poškození tepen dolních končetin aterosklerózou se nebudou potíže při chůzi u diabetika vyskytovat (Pecová, 2014).

Syndrom diabetické nohy klasifikujeme podle tzv. Wagnerovy stupnice (stupeň 0 až 5). Stupněm 0 jsou označeny nohy, které se jeví jako vysoce rizikové pro rozvoj SDN, ale nejsou zde patrné ulcerace (poruchy citlivosti, kostní deformity, barevné změny). Je však důležité v tomto stupni zabránit dalšímu rozvoji, respektive zajistit prevenci, aby nedošlo ke vzniku dalšího stupně. Mezi tuto prevenci řadíme správnou kompenzaci diabetu, lékařské ošetření, správně zvolenou obuv a poučení diabetika. Stupeň 1 je charakterizován povrchovými vředy, které jsou lokalizovány pod hlavičkou prvního metatarsu, tedy v oblasti palce. Stupeň 2 je charakterizován povrchovými ulceracemi a v případě jejich proniknutí do hloubky tkáně vzniká stupeň 3, tento stupeň ohrožuje celou končetinu. V tomto případě je důležité vyloučit osteomyelitidu, pomocí vyšetření jako je magnetická rezonance či poskytnutí rentgenového snímku. Provádí se také opakované kultivační vyšetření, následně se zvolí vhodná antibiotika pro zneškodnění bakteriální infekce a k čištění ulcerací se využívají lokální prostředky (inadin, betain). Ve 4 stupni se objevuje gangréna a to především na prstech a patě a v případě 5. stupně jde už o gangrénu celé nohy, která se odstraní jedinečně amputací končetiny (Šmahelová, Lašticová, 2011).

Dle výsledků prováděných studií, se poukazuje na to, že lze k léčbě diabetické nohy využít kmenové buňky, které se podílejí na novotvorbě cév a dochází, tak k zprůchodnění krevního řečiště a dobrému prokrvení končetiny. Tato studie pokazovala na to, že využití kmenových buněk bylo úspěšné nejen při syndromu diabetické nohy, ale také při kritické ischemické chorobě dolních končetin, která nereagovala na revaskularizaci konzervativní terapií (Dubsky et al., 2013).

15 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS

Již desítky let je diagnóza diabetu založena na stanovení glukosy v plazmě, a to buď stanovením glykémie nalačno nebo orálního glukosového tolerančního testu (OGTT) (American Diabetes Association, 2013).

15.1 Stanovení molární koncentrace glukosy v žilní plazmě

Stanovení molární koncentrace glukosy v žilní plazmě je základním vyšetřením pro diagnostiku diabetu. Před odběrem by měl pacient dodržet osmihodinové lačnění a den před odběrem by se také měl vyhnout jakékoliv fyzické aktivitě a kouření. Pacientovi se odebírá žilní krev do zkumavky, která obsahuje protisrážlivé činidlo EDTA (Kyselina ethylendiaminotetraoctová) a Fluorid sodný (2,5mg na 1 ml krve). Fluorid sodný během preanalytické fáze zpomalí proces glykolýzy, která by mohla ovlivnit laboratorní výsledky pacienta. Abychom mohli laboratorně potvrdit, že daný pacient má diabetes mellitus je potřeba naměřit opakovaně koncentraci glukosy v plazmě na lačno hodnotu 7,0mmol/l. Ne-diabetik má hodnoty glukosy nižší než 5,6mmol/l. Pokud se výsledky pacienta pohybují v rozmezí 5,6-6,9 mmol/l, označujeme tento nálezn za „šedou zónu“ (=hraniční plazmatická glukosa nalačno). V případě „šedé zóny“ se u pacienta provádí orální glukosový toleranční test (oGTT), abychom mohli potvrdit, že se jedná o diabetes mellitus či porušenou glukosovou toleranci (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

15.2 Stanovení glukosy v žilní plazmě

Pro stanovení glukosy v žilní plazmě nalačno může být v laboratoři využívána fotometrická analýza, která probíhá na automatickém analyzátoru, při které dochází k oxidaci glukosy na glukonolakton. Reagenční souprava, která je v této analýze využívána obsahuje glukosooxidasu a peroxidasu. Po smíchání reakčních komponent a homogenizaci směsi ve fosfátovém pufru vznikne v květě glukonolakton a peroxid vodíku. Peroxid vodíku následně umožňuje kondenzační reakci mezi 4-aminofenazonem substituovaným fenolem, která je katalyzována peroxidázou a vzniká nám červeně zbarvený produkt (u některých

souprav modrý), který absorbuje světelné záření v oblasti okolo 505nm. Toto stanovení probíhá na automatickém analyzátoru, který je kalibrován na referenční materiál výrobce. Velice často je používané stanovení glukosy v přítomnosti enzymu hexokinasy. Pro správnost výsledků měření glukosy v žilní plazmě, je důležité odebírat krev od pacienta do zkumavky nejen s EDTA, ale také především fluoridem sodným, který zabraňuje glykolýze. Také je velice důležité nejpozději do 60 minut po odběru vzorku odseparovat krevní plazmu, kterou následně využíváme pro stanovení koncentrace glukosy. Odseparovanou plazmu je potřeba uchovat v chladu, abychom zabránili v spotřebě glukosy bakteriemi (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

15.3 Stanovení glykémie v plné krvi

V případě stanovení glykémie v plné krvi opět odebrané do zkumavky s EDTA a fluoridem sodným, se ke stanovení využívají enzymaticky biochemické metody založené na elektrochemických principech. Při oxidaci glukosy lze měřit spotřebu kyslíku pomocí Clarkovy kyslíkaté elektrody nebo měřit anodický proud při oxidaci vznikajícího peroxidu vodíku na platinové elektrodě. Na těchto principech pracují i osobní glukometry, které diabetici využívají pro monitorování hladiny glukosy během dne. Glukometry nelze použít pro diagnostiku diabetes mellitus (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

15.4 Orální glukosový toleranční test

Pro provedení tohoto testu je důležitá tzv. compliance mezi pacientem a lékařem. Lékař popřípadě zdravotní sestra, pacienta před tímto testem řádně poučí a vysvětlí mu dané podmínky, které musí pacient pro správnost a věrohodnost výsledku dodržet. Tři dny před provedením testu by pacient měl konzumovat stravu bez omezování cukrů-minimální příjem 150 gramů/denně (není vhodné držet jakoukoliv lékařsky neurčenou dietu) v potravě a dodržet normální fyzickou aktivitu. Před provedením testu, je však důležité dodržet 10-ti hodinové lačnění ovšem s dostatečným doplňováním tekutin. Pokud je to možné pacient vynechá ranní dávku léku, vše však musí nejdříve konzultovat se svým ošetřujícím lékařem. Následně se pacient dostaví na daný termín k lékaři popřípadě do laboratoře, kde je mu

následně odebrán vzorek žilní krve pro stanovení glukosy nalačno a tímto krokem začíná oGGTT. Po zpracování-separaci krve a zisku žilní plazmy se změří hodnota glukosy. Po odběru je pacientovi podán roztok glukosy (75g glukosy v 300-350ml vody), který musí vypít do 5 minut. Po vypití tohoto roztoku se pacientovi odebere znovu vzorek krve a další hodině se následně odebere znovu. Pro diagnostiku diabetu musí být koncentrace plazmatické glukosy vyšší než 11,1mmol/l. Diabetes lze vyloučit při koncentraci glukosy pod 7,8 mmol/l. Pokud je výsledek v rozmezí 7,8-11,1 mmol/l, označujeme tento stav za porušenou glukosovou toleranci. Porušená glukosová tolerance, tak i hraniční koncentrace plazmatické glukosy nalačno poukazuje, že u daného pacienta může nastat diabetes mellitus v pozdějším věku, nelze tedy manifestaci diabetu u daného pacienta vyloučit. Tito pacienti jsou ve fázi prediabetu. Přejít z prediabetu do manifestního stádia diabetu postihuje asi třetinu těchto pacientů. Proto jsou tito pacienti pod pravidelnou lékařskou kontrolou a oGTT je u nich prováděn každý rok (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Mezi interference, které by mohly ovlivňovat výsledek oGTT, jsou například nevhodný odběr, transport vzorku do laboratoře, nedostatečná edukace pacienta či nedodržení podmínek před stanovením oGTT testu (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

16 MONITOROVÁNÍ DIABETES MELLITUS

Pro zjištění, zda pacient, u něhož byl diagnostikován diabetes mellitus, dodržuje nejen předepsanou léčbu, tedy správně si píchá insulin či bere perorální antidiabetika, je potřeba sledovat i vliv jeho životního stylu na kompenzaci hodnoty glukosy v krvi. Pacienti s diabetem mají možnost si pomocí glukometrů, měřit glykemický denní profil (před i po jídle až 5x denně) na základě těchto hodnot stanovit glykemický index, tedy průměrnou denní hodnotu glukosy v krvi. Pomocí diagnostických proužků, si může diabetik prokázat přítomnost glukosy, bílkoviny či ketolátek v moči. Pro lékaře, je však důležitou hodnotou stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA1c), která poukazuje nejen na vhodně zvolenou léčbu, ale i na stav diabetu (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

U diabetu 2. typu je jakož to prevence mikrovaskulárních a makrovaskulárních onemocnění doprovázející diabetes důležité monitorovat hladinu glukosy v krvi během celého dne. Studie zabývající se monitoringem glukosy v krvi během dne, poukazuje na to, že u pacientů s DM 2. typu, u kterých bylo jako perorální antidiabetikum podáván glyklazid, docházelo ke zlepšení kompenzace diabetu. U těchto studovaných pacientů se také výrazně zlepšila hladina vykovaného hemoglobinu a nevyskytovaly se u nich hypoglykemické stavy. Hladiny glykémie byly monitorovány před a po deseti týdnech podání glyklazidu (Guillausseau, Greb, 2001).

16.1 Stanovení glykovaného hemoglobinu

Stanovení glykovaného hemoglobinu HbA1c je nezbytné pro zjišťování stavu kompenzace diabetika. Glykace molekuly hemoglobinu vzniká neenzymovou reakcí glukosy nebo glukosa-6-fosfátu s amino skupinou termálního valinu beta řetězce hemoglobinu. Podíl glykovaného hemoglobinu je úměrný koncentraci volné glukosy. Proto se u pacientů s trvale zvýšenou hladinou glukosy vytváří větší množství glykovaného hemoglobinu. Protože hemoglobin je obsažen v erytrocytech, jsou děje vázány na dobu života erytrocytů (120 dní). Stanovení HbA1c je tzv. biochemickou pamětí předcházejících hyperglykemií. Toto stanovení, nám ukáže stav glykémie za dobu 4-8 týdnů před daným vyšetřením. Stanovení se provádí u nově diagnostikovaného diabetika, u problémového diabetika, také pro objasnění stresové

hyperglykémie a potvrzení správné životosprávy. Toto stanovení se provádí chromatografickou metodou (Špírková, 2015).

Ke stanovení glykovaného hemoglobinu lze využít afinitní chromatografii, elektroforetickou separaci, izoelektrickou fokusaci a iontově-výměnnou chromatografii. Já jsem si na základě mé návštěvy v rámci přípravy bakalářské práce, na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové vybrala pro stanovení glykovaného hemoglobinu iontově-výměnnou chromatografii, která se zde využívá pro toto stanovení a provádí se na principu HPLC s gradientovanou elucí.

V Ústavu klinické biochemie a diagnostiky ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové se stanovuje glykovaný hemoglobin na analyzátoru VARIANT tm II TURBO, který pracuje na principu HPLC (Vysokoučinná kapalinová chromatografie s UV detektorem) s gradientovanou elucí. Analyzátor umožňuje automatizované stanovení HbA1c. Odebraná nesrážlivá krev do zkumavky s EDTA se následně vloží do analyzátoru, kde dochází ke k automatické hemolýze, tedy následnému uvolnění hemoglobinu z erytrocytů a nástřiku vzorku na kolonu stacionární fáze HPLC. Poté dojde k rozdělení vzorku na jednotlivé deriváty hemoglobinu, kde pro nás má nejdůležitější a výpovědní hodnotu pro stav kompenzace diabetika frakce A1c. Detekce absorbance frakcí probíhá při 415nm. Zabudovaný integrátor a další přídatná zařízení umožňují výtisk chromatografu, který zobrazuje závislosti absorbance na retenčním čase, kde na základě integraci píku, respektive jejich identifikaci a výpočtu jejich plochy zjistíme hodnotu glykovaného hemoglobinu (HbA1c) v mmol/mol. Stabilita plné krve odebrané od pacienta je 5 dní při 2-8 °C. Referenční rozmezí pro glykovaný hemoglobin je 20-42 mmol/l (Špírková, 2015).

Tabulka 2: Rozmezí výsledků glykovaného hemoglobinu v laboratoři klinické biochemie (Špírková, 2015)

mmol/l HbA1c	Stupeň kontroly hladiny glukosy
≤42	výborná kompenzace
43-53	uspokojivá kompenzace
≥54	Neuspokojivá kompenzace, přehodnocení léčebného postupu

Výsledek glykovaného hemoglobinu je možné vydat ve dvou jednotkách:

- a) Jednotka mmol/l IFFC (nově standardizovaná jednotka, využívá se v Evropě)
- b) Jednotka % DCCT (Diabetes kontrol and complication Trial, používá se v USA, v Evropě se zásadně nedoporučuje využívat) (Hanas, John, 2010).

Interference, která by mohla ovlivnit výsledek, může být například odebraný vzorek od anemického pacienta či pacienta s hemoglobinopatií u nichž je životnost erytrocytů výrazně kratší, získali bychom tedy falešně hodnoty glykovaného hemoglobinu. (Špírková, 2015)

Výhodou stanovení této výpovědní hodnoty je, že není potřeba, aby pacient před tímto vyšetřením byl nalačno. V budoucnu se také očekává, že se stanovení glykovaného hemoglobinu se bude využívat k diagnostice diabetes mellitus. Glykovaný hemoglobin lze stanovit i při vstupním vyšetření diabetika 2. typu, abychom mohli tuto hodnotu porovnat po nastavení léčby a sledovat, tak zda pacient léčbu dodržoval a zda je tedy kompenzován (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

16.2 HbA1c- nepřímý marker hypertriglyceridemie u diabetes mellitus

Diabetes mellitus 2. typu je obvykle doprovázen dyslipidemií, která se projevuje zvýšením hladiny triacylglycerolů a nízkými hladinami HDL cholesterolu, které jsou spojovány s insulinovou rezistencí u diabetu 2. typu. Hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c) je ukazatelem kontroly diabetu a také poukazuje na závažnost hypertriglyceridemie u diabetes mellitus 2. typu. Zvýšené triglyceridové hladiny a insulinová rezistence mají obvykle souvislost. Když má diabetik vysokou hladinu glukosy v krvi, má to za následek zvýšení aktivity jaterních lipázy (Zaidi et al., 2015).

Tato aktivita narušuje metabolismus HDL lipoproteinů a VLDL lipoproteinů, což vede ke snížení hodnoty HDL u těchto pacientů. Ačkoliv zvýšená glukosová hladina je nejvíce zřejmá a nejčastější vlastnost diabetu, mnoho pacientů má také abnormální lipidový profil, a to může zůstat bez povšimnutí, dokud se neudělá test na hodnotu lipidů (lipid profil – tj. lipidový obraz). Metabolický syndrom a jeho rysy jako je obezita, hypertenze, hypertriglyceridemie a nízké HDL hladiny se spolu s diabetem stávají nejvyšším riskem k ischemickým srdečním chorobám. Pokud léčebné metody typu “změna životního stylu” a “nasazení léků” jsou

zahájeny brzy, snižuje to snížení úmrtnosti na diabetes typu 2. Zvýšená hladina triacylglycerolů souvisí s hyperglykemií a insulinovou rezistencí, stimuluje se nadprodukcí VLDL, nedokonale se odbourávání VLDL a je snižená činnost lipoproteinových lipáz a snížená aktivita apo-lipoproteinu B. Zvýšení VLDL zvyšuje množství cholesterolu a to zvyšuje možnost výskytu aterosklerózy (Zaidi et al., 2015).

Studie, která se zabývala spojitostí mezi HbA1c a triglyceridovými hladinami, zkoumala 150 pacientů (44% mužů a 50,3% žen mezi 18-70 rokem života), kteří splňovali určité podmínky, tedy pacienti, kteří měli diabetes 2. typu s hodnotou HbA1c >7 %. Vyloučení z této studie byli však pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, dále také pacienti, kteří berou prášky na snižování lipidů, kuřáci a pacienti zasáhnutí mozkovou mrtvicí, aby se zamezilo zkreslování výsledků. Pacienti dále byli také rozděleni, na základě závažnosti hodnoty HbA1c a triglyceridových hodnot. Hodnoty HbA1c se rozdělovaly v rozmezí 7-9% a více než 9% a triglyceridy se rozdělovaly na 8,3-16,6 mmol/l, 16,6-27,7 mmol/l a více než 27,7 mmol/l. Mezi celkovým počtem 150 pacientů byly ještě hladiny triglyceridů rozděleny podle závažnosti následovně: nejzávažnější hodnota byla více než 27 mmol/l, středně závažná 16,6-27 mmol/l, nízká hodnota méně než 16,6 mmol/l. Hodnoty HbA1c byly také rozděleny do 3 klasifikací- méně než 7%, 7,9 % a víc než 9%. Tato studie byla provedena na Ústavu Endokrinologie a Metabolismu Services Hospital, Lahore, mezi březnem a zářím 2013 (Zaidi et al., 2015).

U mužů 50% mělo méně než 16,6 mmol/l, 35% mezi 16,6-27,7mmol/l a 14% mělo tu nejzávažnější variantu 27,7 mmol/l a více. Na druhé straně ženy měly výsledky 18% 300mg/dl, střední hodnota triglyceridů se vyskytovala u 56,25% žen a u 25%žen se vyskytovala nejzávažnější hladina tedy >27,7 mmol/l (Zaidi et al., 2015).

V této studii bylo zahrnutou více žen než mužů, což je srovnatelné s dalšími studiemi, které udávají, že ženy jako rizikovější pro zvýšené hladiny triglyceridů a následně, že se u žen (diabetiček) vyskytuje i vyšší riziko na vzniku koronárních cévních onemocnění než u mužů diabetiků. Tento větší risk u žen diabetiček je kvůli nízké hladině HDL cholesterolu a vysoké hladině triglyceridů (Zaidi et al., 2015).

Z výsledků této studie tedy vyplývá, že zvýšené hodnoty triglyceridů u pacientů s vysokým HbA1c a abnormalita lipidového profilu jsou nezávislé rizikové faktory koronárního onemocnění (Zaidi et al., 2015; Rashid, Haider, 2009). Pacienti s diabetem a abnormálním lipidovým profilem jsou považováni za velmi rizikové pro vznik

kardiovaskulárního onemocnění (CDV). Tím, že zlepšíme obě tyto podmínky, respektive dojde ke snížení hodnoty HbA1c a hodnoty triglyceridů můžeme tím významně snížit risk pro rozvoj CDV u diabetiků. Je předpokládáno, že snížení HbA1c hodnoty o 0,2% by mohlo snížit úmrtnost pacientů s diabetem až o 10%. Ačkoliv se v této studii snažili minimalizovat zkreslující faktory hladin triglyceridů (tzn vyloučili pacienty s CDV, mozkovou cévní chorobou, kuřáky a pacienty, kteří berou léky na snížení lipidů), narazili na další faktor, který by mohl hodnotu triglyceridů zkreslovat. U pacientů, kteří byli zkoumáni, nezahrnuli jejich běžnou medikamentaci. Existuje tedy očekávaný vztah mezi triglyceridy a HbA1c, který v této souvislosti pomůže lékařům určit vhodný léčebný plán pro pacienta s diabetem 2. typu (Zaidi et al., 2015).

Studie, kterou provedla ADA (American diabetic Association recommendations), pokazovala na to, že u diabetiků 2. typu se vyskytuje smíšená hyperlipidémie a také, že řízení glykémie má vliv na abnormální lipidový profil pacienta a vlastně ho vylepšuje. V této studii bylo popsáno, že poskytnutí dobré kompenzace glykémie a následně řízení lipidových abnormalit snižuje riziko vzniku aterosklerózy a pomáhá v prevenci koronárních onemocnění srdce (Zaidi et al., 2015).

16.3 Může být stanovení HbA1C použité k diagnostice diabetu?

Hodnota glykovaného hemoglobinu je v porovnání s měřením glukosy v plazmě stabilnějším ukazatelem chronické hyperglykémie. Pozorovací studie, které hodnotily glykémie s opatřeními, které zachycují dlouhodobější expozice (tj. HbA1C) s podélných měření hladiny glukosy, důsledně prokázaly silnou korelaci mezi retinopatií a HbA1C. V jedné studii, která měřila jak glukosu v plazmě na lačno a HbA1C, byla silnější korelace mezi HbA1C a retinopatií, než mezi hladinami glukosy nalačno a retinopatií (Kilpatrick et al., 2009).

Stručně řečeno, v porovnání s měřením glukosy v plazmě, je test HbA1C stejně dobrý, při definování úrovně hyperglykémie, při které se prevalence retinopatie zvyšuje. HbA1c má znatelně vynikající technické parametry, včetně méně preanalytické stability a menší biologické variability (Kilpatrick et al., 2009).

17 HODNOCENÍ FUNKCE PANKREATICKÝCH β -BUNĚK

Diabetes mellitus 2. typu je charakterizován, progresivním selháním funkce pankreatické beta-buňky s insulinovou rezistencí. Jakmile zvýšená insulinová sekrece nemůže kompenzovat stupeň insulinové odolnosti, hyperglykémie je klinicky výrazná a zhoršuje se funkce zbytkových beta-buněk a následně dochází ke snížení jejich rezervy. Vývoj vhodné léčebné terapie pro každého pacienta vyžaduje přesné diagnostické metody pro posouzení základního stavu glukosové tolerance. Mezi metody, které se věnují popisu funkce, respektive vyhodnocují funkci beta-buněk pankreatu a glukosovou toleranci, řadíme například HOMA test, intravenózní glukosové toleranční testy (IVGTT) a testy tolerance na jídlo a clamp test. Tyto testy se řadí do výzkumných studií, protože na základě časové náročnosti (např. clamp test, trvá 8 hodin) nejsou v klinické praxi využívány. Například Clamp test je prováděn, tak, že je pacientovi podáván intravenózně pomocí dávkovačů insulin, jehož hladinu vykrýváme glukosou opět intravenózně, lékaři jde o to, aby dosáhl normoglykémie a na základě výsledků glykémie se pomocí výpočtu zhodnotí senzitivita beta-buněk. Tato metoda je velice časově náročná a vyžaduje stálou přítomnost lékaře, který koriguje podávání insulinu i glukosy a neustále kontroluje pacienta, respektive jeho hladinu glykémie (Cersosimo et al., 2014).

18 STANOVENÍ C-PEPTIDU

Vyšetření se provádí RIA (Radio Immuno Assay) metodou, LIA (Luminiscence immunoassay) metodou a popřípadě ELISA metodou, existují tři základní možnosti stanovení:

vyšetření C-peptidu:

- na lačno a po stimulaci glukagonem
- na lačno a po definované snídani
- v rámci oGTT testu (Solař, 2011)

Fyziologické rozmezí hodnot nalačno je 600 až 1200 pmol/l a mezi preanalytické vlivy, které by mohli ovlivnit stanovení C-peptidu, řadíme: fyzickou zátěž, kouření a užívání biotinu (Friedecký a kolektiv, 2012).

Stanovení koncentrace C-peptidu v séru se provádí při podezření na zanikající syntézu insulinu v B-buňkách pankreatu u diabetiků 2. typu, u nichž se rozhoduje o terapii insulinem. Sérová hladina C-peptidu v plazmě je nezávislá na podání exogenního insulinu a neinterferuje ani s protilátkami, které se proti němu vytváří, a proto je pro diagnostické účely jeho stanovení, oproti insulinu mnohem spolehlivější a přesnější. Vyšetření C – peptidu lze vyšetřovat jednak z bazální hodnoty C-peptidu nalačno, jednak po stimulaci glukagonem (1 mg nitrožilně), kdy odebereme vzorek krve nalačno následně po 6 minutách podání glukagonu. Fyziologická hodnota C-peptidu je nalačno vyšší než 600pmol/l a po stimulaci stoupá aspoň na dvojnásobek. U diabetika s vyhasínající syntézou insulinu klesá koncentrace C-peptidu zřetelně pod dolní hranici a nereaguje na stimulaci (Jones, Hattersley, 2013).

C peptid lze stanovit také po standardní snídani, která je přesně definována (100 g chleba, 1 žervé nebo 1 Lučina, popřípadě 125 g nízkotučného tvarohu, 1 vejce, hořký čaj). Odběr krve se provede na lačno a po 60 minutách po podání standardní snídaně. Stanovení C peptidu lze také stanovit v rámci oGTT testu, respektive odběr provedeme před zátěží glukosou (Solař, 2011).

Vyšetření je též vhodné u pacientů s podezřením na LADA diabetes (latentní autoimunitní diabetes dospělých), u něhož nízké hodnoty C-peptidu dokládají zanikající syntézu a sekreci insulinu. Vyšetření se provádí RIA metodou. Dnes se však ke stanovení C-peptidu využívá více LIA metoda (Solař, 2011).

18.1 RIA metoda-stanovení C peptidu

RIA (radioimunoanalytická metoda), je metoda prováděná ve zkumavkách a následně se měří na gamačítači. Využívá se pro stanovení lidského C- peptidu v séru, plazmě či ve vzorku naředěné moči. Pracuje na principu využití myších monoklonálních protilátek nastavených proti dvěma epitopům molekuly lidského C-peptidu, se kterými následně tvoří komplex antigen-protilátka. Vzorky séra, plazmy a zředěné moči, kontrolní vzorky a kalibrátory se inkubují ve zkumavkách potažených první monoklonální protilátkou společně s druhou protilátkou značenou radioaktivním jodem ¹²⁵I. Po inkubaci se obsah zkumavky vymyje, abychom se zbavili nenavázané značené protilátky. Vázaná aktivita ¹²⁵I se měří na gamačítači. Koncentrace C-peptidu ve vzorcích je přímo úměrná změřené radioaktivitě protilátky a získá se z hodnot kalibrační křivky (Malířová, 2015).

18.1.1 Fáze před vyšetřením

V molekule prohormonu insulinu je koncová N-skupina A-řetězce insulinu spojená s C-skupinou B-řetězce pomocí tzv. spojovacího peptidu (C-peptidu). Jedná se o jednoduchý polypeptid, který jak již víme, je tvořený řetězcem 31 aminokyselinových zbytků s molekulární hmotností 3020. Pomocí specifických enzymů se proinsulin štěpí a dochází ke vzniku C-peptidu a insulinu, kteří jsou následně vylučovány z beta-buněk Langerhansových ostrůvků. C-peptid cirkuluje v plazmě s poločasem 11 minut a játra zachycují kolem 12% C-peptidu. Proto stanovení C-peptidu v plazmě poskytne spolehlivější informaci o sekreci beta-buněk než samotný insulin (Malířová, 2015).

18.1.2 Odběry vzorků pro stanovení C-peptidu

Odběry vzorků pro stanovení C-peptidu v séru se provádějí za speciálních standardních podmínek, buď během pacientova hladovění v klidu, nebo při specifických testovacích podmínkách, obvykle během stimulačního testu, do zkumavek bez aditiv. Následně se provede centrifugace, abychom oddělili od buněk frakci séra, které následně uložíme (Malířová, 2015).

Výrobce RIA soupravy, která je pro stanovení C-peptidu využita a zde popsána, uvádí, že lze stanovit C-peptid i z plazmy ve zkumavce s protisrážlivými činidly např. EDTA nebo citrátem sodným. Použití heparinu pacientem, však ovlivňuje výsledek stanovení (Malířová, 2015).

V případě stanovení C-peptidu v moči se sbírá moč u pacientů za 24 hodin, určí se objem a vzorek moči se centrifuguje a ukládá při $<18^{\circ}\text{C}$. Vzorky moči často obsahují vyšší množství C-peptidu, a proto je nutno je ředit dilučním pufrům (Malířová, 2015).

18.1.3 Uchování vzorků

Vzorky se musí uchovávat při $2-8^{\circ}\text{C}$ maximálně po dobu 24 hodin. Pro delší uchování je skladujeme při teplotě -20°C (uchování 2 měsíce) nebo při -70°C nebo nižší uchování maximálně 1 rok). Také bychom se měli vyvarovat opakovanému rozmrazování vzorků. Rozmrazování vzorků by se mělo provádět za laboratorní teploty (Malířová, 2015).

18.1.4 Omezení

V případě nedodržení již zmíněných postupu, dostaneme nesprávné výsledky. Pro stanovení C-peptidu se nesmí používat silně hemolytické, ikterické ani lipemické vzorky. Je také potřeba zohlednit, že v případě využití plazmy pro vyšetření C-peptidu bude v přítomnosti heparinu výsledek C-peptidu ovlivněn. Výsledky stanovení C-peptidu by měly být interpretovány ve vztahu k celkovému stavu pacienta, včetně anamnézy a údajů z dalších testů (Malířová, 2015).

18.1.5 Vyhodnocení testu

Podstatná část C-peptidu se vylučuje močí a v případě, že stanovujeme hladinu C-peptidu u pacientů s onemocněním ledvin, budou jejich hladiny C-peptidu zvýšené, protože se méně C-peptidu vylučuje do moče. Vysoké hladiny C-peptidu se také nacházejí u obezity. Vyšetření C-peptidu se provádí u diabetiků pro informaci o sérové koncentraci insulinu,

respektive nám tento test poukáže na funkci beta buněk, tedy kolik má pacient zachováno insulinu a následně se také pomocí tohoto testu odvíjí léčba diabetika (Malířová, 2015).

18.2 LIA metoda-stanovení C-peptidu

LIA metoda je chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročasticích, která se využívá ke kvantitativnímu stanovení C-peptidu v lidském séru, plazmě a moči. Slouží ke stanovení diagnózy a léčbě pacientů s abnormální sekrecí insulinu, včetně pacientů s diabetes mellitus (Abbott laboratories, 2014).

19 KLINICKÁ UŽITEČNOST MEŘENÍ C-PEPTIDU V PÉČI O PACIENTY S DIABETEM

Studie, ze které jsem čerpala, poukazovala na to, že spolu se zvyšujícím se počtem diabetu 2. typu u mladých pacientů a objevením monogenního diabetu a vývoji nových terapií cílí k zachování insulinové sekrece a přímému měření insulinové sekrece může být měření C-peptidu stále důležitější. C-peptid je produkován v souměrné míře k insulinu a je nejlepším měřítkem endogenní sekrece insulinu u pacientů s diabetem. Měření sekrece insulinu, použitím C-peptidů může být přínosné v klinické praxi, protože rozdíly v insulinové sekreci jsou fundamentální k rozdílným léčebným nárokům u diabetu 1. a 2. typu. Hodnota C-peptidu je především důležitá při vstupním vyšetření diabetika 2. typu, protože na základě získaných výsledků C-peptidu se odvíjí léčba a především tato hodnota poukazuje na funkci beta-buněk pankreatu respektive, poukazuje na to, kolik insulinu je zachováno (Jones, Hattersley, 2013).

Díky pokroku ve zkoumání se C-peptidové měření stalo velmi spolehlivým a finančně nenáročným. Navíc tato studie ukázala, že C-peptid je více stabilní v krvi, než předchozí navržené studie dokazovaly nebo může být spolehlivě měřen i ve vzorku moči (moč C-peptid, kreatinin poměr), ulehčuje měření v rutinní klinické praxi. Hlavní současná role C-peptidu je dopomáhat ke klasifikaci a řízení insulinové léčby (Jones, Hattersley, 2013).

Prospěšnost vyšetření C-peptidu je největší po 3-5 letech od diagnózy diabetu, když přetrvává substantní insulinová sekrece a ukazuje na 2. typ diabetu nebo monogenního diabetu. Nepřítomnost C-peptidu potvrzuje, že pacient má diabetes 1. typu a má absolutní nedostatek insulinu. C-peptidové hodnoty musí být interpretovány i s ohledem na selhání ledvin. Přibližně polovinu vyprodukovaného c-peptidu si berou ledviny, z většiny je degradován přes peritubulární kapiláry a přibližně z 5% z celkové c-peptidové produkce je vyloučen močí v nezměněném stavu. Také, krevní hodnoty C-peptidů mohou být špatně zvýšené v případě, poškození ledvin u diabetika. Ukázalo se také, že C-peptidy mohou být vyloučeny v proměnlivé míře dialýzou. Mechanismy k opravení ledvinové funkce při měření c-peptidů byly doporučeny, ale velmi málo ověřeny. Ačkoliv C-peptid poskytuje rozsáhlé měření sekrece insulinu u člověka bez poškození ledvin, vliv na danou hodnotu insulinové sekrece bude záviset na individuálním stavu insulinové rezistence, která se u pacientů velmi liší. Pacienti s poklesem insulinové sekrece si vyvíjí diabetes dříve, než jsou insulinově

rezistentní a než jsou insulinově senzitivní. Také u obézních insulinově rezistentních pacientů může být normální nebo vysoká míra C-peptidu (Jones, Hattersley, 2013).

19.1 C-peptidové testy

Studie také poukazuje, že existuje zlepšení v C-peptidových testech. Dříve využívané radioimunotesty byly časově náročné a drahé a často nepřesné. S příchodem vysoce citlivého a specifického ne-izotopického testu (chemiluminiscence, fluorescence, atd.), používající monoklonální protilátky došlo ke snížení finančních nákladů na testování (cca 10 liber v naší laboratoři) a zlepšilo se detekování limitů a reprodukovatelnosti. Souběžná reaktivita s proinsulinem je obvykle <10% v moderních tescích a mají malý význam v klinických situacích (protože proinsulin cirkuluje v krvi mnohem menších koncentracích než C-peptid. Hodnoty C-peptidu udáváme v jednotkách (pmol/l nebo nmol/l). I přes tyto výhody, jsou i u těchto testů některá omezení. Velké číslo komerčně dostupných C-peptidových testů, které jsou celosvětově používané, mají značné rozdíly v porovnání výsledků a přesnosti. Optimální standardizace měření C-peptidů mezi laboratořemi nebyla dosažena, to znamená, že C-peptidové výsledky produkované různými metodami a v některých případech rozlišnými laboratořemi, které používají stejné metody, nemusí být porovnatelné, zejména při vyšších C-peptidových koncentracích. To znamená, že bychom měli být opatrní při interpretaci C-peptidových hodnot v souvislosti s těmi, které výzkumné studie dostali z jiných metod, zejména tam, kde výsledky pacienta jsou blízko s prahovými hodnotami pro klinická rozhodnutí. Tato studie, také poukázala na to, že další překážkou může být používání C-peptidu v klinické péči, kde je nedostatek dostupných referenčních rozmezí pro specifickou populaci s diabetem. Rozsahy určené mnoha laboratořemi se vztahují na normální populaci a relevantní reference založené na populaci mohou pokulhávat (Jones, Hattersley, 2013).

19.1.1 Měření C-peptidu-vzorky

Tato studie také popisuje, že tradiční striktní požadavky k manipulaci se vzorky krve C-peptidů nejsou nutné. Mnoho laboratoří doporučuje okamžitý přesun C-peptidů vzorků do laboratoře na ledu, s rychlým odstředěním, rozdělením a uchováním zmražením, pokud vzorky

nemohou být ihned použity. Toto reflektuje obavy o stabilitě a limitech C-peptidových měření vzhledem ke zdravotní vybavenosti laboratoří, alternativně, kde okamžité odstředování a zmrazení je možné. Jsou evidovány případy, kdy manipulace se vzorky nesplňují vhodné požadavky. C-peptid v krvi odebírané do protisrážlivého činidla (EDTA), (spíše než používanější sérum gel) a jeho následné měření za použití imunologických analyzátorů je stabilní při pokojové teplotě 24 hodin, ale naproti tomu C-peptid v krvi odebíraný do sérum gelu nebo obyčejné vzorkové tuby je stabilní 6 hodin, ale ukazuje degradaci do 24 hodin (Jones, Hattersley, 2013).

19.1.2 Měření v krvi

Pro posuzování insulinové produkce, C-peptid může být měřen při dietě (hladovění) nebo to může být náhodně odebraný vzorek nebo po formálním stimulačním testu (např. po intravenózním glukagonové nebo standardizovaného smíšeného testu – mixed – smíšený, meal – jídlo). Zatímco formální stimulační testy jsou nejvíce přesné a reprodukovatelné pro další výzkum, test z krve “hladovějících nebo nehladovějících osob jsou obvykle vhodné ke klinické praxi, jestliže podmínky pro testování (čas jídla a s tím spojená glukosa) jsou známé. Měření C-peptidů při půstu jsou logické, když posuzujeme insulinovou rezistenci u pacientů, kteří nejsou léčeni insulinem (Jones, Hattersley, 2013).

U náhodného C-peptidu (ne za půstu) je pravděpodobnější, že je nejsnáze udělatelný krevní test na insulinovou sekreci v klinických podmínkách. Velká studie C-peptidu v klasifikaci diabetu dospělých jedinců ukazuje na “náhodný – ne půstový” C-peptid se souběžnou glukosou přes 8mmol/l byla lepší k oběma půstovým i nepůstovým stimulovaným C-peptidovým měřením při klinicky správné klasifikaci definované typ 1. a 2. diabetes. Náhodný nepůstový C-peptid nadřazuje půstový C-peptid v klasifikaci diabetu založeného na statusu autoprotilátek. Nicméně, užitečnost náhodného měření C-peptidu byla zkoumána. Nicméně, je pravděpodobné, že v mnoha klinických situacích je odebraný vzorek náhodného C-peptidu (a tudíž pravděpodobně nepřesné) pro měření insulinové sekrece dostačující (Jones, Hattersley, 2013).

Šíření hodnot C-peptidů je široké, vysoké nebo nízké hodnoty vyloučí nebo potvrdí závažný insulinový nedostatek, test na základě půstu nebo stimulovaný test pak může být následně proveden, pokud by výsledky byly neurčité. Nejlépe evidovaný je glukagon test

(měření C-peptidu v séru po 6 minut podání intravenózního glukagonu 1mg) (Jones, Hattersley, 2013).

20 DETEKCE MIKROALBUMINU V MOČI-NÁSTROJ ČASNÉ DETEKCE DIABETICKÉ NEFROPATIE

Detekce albuminu v moči se využívá k časně diagnostice diabetické nefropatie, která způsobuje patologické změny v glomerulech ledvin a řadí se mezi pozdní komplikace diabetes mellitus.

Mikroalbuminurie dnes spíše označována jako albuminurie se je definována jako vylučování 30-300mg albuminu/24h vztahující se ke koncentraci kreatininu v moči. Pro průkaz albuminu v moči je doporučováno vyšetřovat vzorek moče, který pacient nasbírá za 12h či vzorek moči odebraný při návštěvě u lékaře. Abychom mohli potvrdit průkaz albuminurie, je potřeba dané vyšetření třikrát zopakovat v průběhu 3-6 měsíců a pozitivní nález potvrdit minimálně ve dvou získaných vzorcích moči od pacienta (Gross et al., 2005).

Hodnocení mikroalbuminurie:

- normoalbuminurie <30mg/24hod, <20mikrog/min, <2,8 mg/mmol kreatininu
 - mikroalbuminurie 30-300mg/24hod, 20-200mikrog/min, 2,8-22,8mg/mmol kreatininu
 - makroalbuminurie >300mg/24hod, >200mikrog/min, >22,8mg/mmol kreatininu
- (Beránek, Tichý a kolektiv, 2013).

Vylučování albuminu se tradičně měří imunochemickou metodou jako je imunonefelometrie, avšak dnes je také využívána HPLC metoda, která je pro stanovení albuminu přesnější (Magliano et al., 2007).

21 ZÁVĚR

Ve své práci jsem se věnovala klinickému obrazu a komplikacím, které se během diabetes mellitus 2. typu vyskytují, ale také jsme se zaměřila na jeho laboratorní diagnostiku. Na základě vypracování mé bakalářské práce, jsem navštívila Ústav klinické biochemie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kde jsem měla možnost získat informace o aktuálně využívaných metodách, které se v diagnostice diabetu provádějí (např. RIA metoda-stanovení C-peptidu, HPLC-stanovení glykovaného hemoglobinu), a které již ve své práci popisují. Navštívila jsem také III. Interní gerontometabolickou kliniku ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kam pacienti s diabetem 2. typu docházejí, většinou již právě ve stádiu, kdy se u nich projevují chronické diabetické komplikace (např. diabetické nefropatie, diabetická noha), které je donutí vyhledat pomoc lékaře. Jak již víme z mé práce, k této situaci dochází především na základě přehlídnutí příznaků diabetu respektive u pacientů s diabetem 2. typu se typické příznaky cukrovky, tak jako u 1. typu cukrovky téměř nevyskytují. Zaujalo mě, že gerontometabolické klinice v rámci studie prováděli Clamp test, který hodnotí funkci beta buněk pankreatu, jak jsem popsala ve své práci. Jelikož je Clamp test velice časově náročný, protože vyžaduje neustálou přítomnost lékaře, není v klinické praxi využíván.

Osobně se domnívám, že by se k primární diagnostice diabetu mělo využívat především stanovení glykovaného hemoglobinu, protože pro odběr této hodnoty není důležité, aby pacient přišel na lačno a jeho hladina je oproti stanovení glukosy v žilní plazmě v průběhu dne stabilnější. Také si myslím, že se diabetes mellitus 2. typu stává více rozšířeným onemocněním na základě zvyšující se obezity, špatných stravovacích návyků, nedostatku fyzické aktivity a sedavému zaměstnání. Doporučuji se zaměřit na prevenci obezity u dospělých, ale hlavně u dětí, protože v případě výskytu obezity již v dětském věku se zvyšuje pravděpodobnost propuknutí diabetu 2. typu v dospělosti. Při léčbě diabetu 2. typu diabetu je běžné, že se zaměřujeme na léčbu farmakoterapií. Doporučuji se zaměřit na změnu životosprávy a také fyzické aktivity u pacienta s diabetem 2. typu, protože tato stránka bývá pacientem často zanedbávaná. Jsem ráda, že jsem si vybrala toto téma pro mou bakalářskou práci, protože tato nemoc se týká mé rodiny osobně a seznámila jsem se s touto nemocí z profesního hlediska.

22 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

ABBOTT LABORATORIES. „Architect C-peptide“. 2014.

ANDĚL, M. „Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu“. Praha: Galén, 2001, 23-24. ISBN 80-7262-047-9.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. „Diagnosis and classification of diabetes mellitus“. Diabetes Care. 2009, 32(1), 62-S67.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. „Standards of Medical Care in Diabetes“. Diabetes Care. 2013, 36(1), 11-S66.

BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; LIBBY, P. „Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management“. Jama. 2002, 287(19), 2570-2581.

BERÁNEK, M.; TICHÝ, M. A KOLEKTIV. „Vybrané kapitoly z klinické biochemie“. Praha: Karolinum, 2013, 39-47, 103-104, 152, 156. ISBN 978-80-246-2186-9.

BOUDOULAS, K. D.; TRIPOSCIADIS, F.; GELERIS, P.; BOUDOULAS, H. „Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management“. Progress in Cardiovascular Diseases. 2016. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.04.003.

CERSOSIMO, E.; SOLIS-HERRERA, C.; TRAUTMANN, M. E.; MALLOY, J.; TRIPLITT, C. L. „Assessment of pancreatic beta-cell function: review of methods and clinical applications“. Curr Diabetes Rev. 2014, 10(1), 2-42.

COX, R. A.; GARCÍA-PALMIERI, M. R. „Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations“. Boston: Butterworths, 1990, 153-160.

D'ADAMO, E.; CAPRIO, S. „*Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology*“. *Diabetes Care*. 2011, 34(2), 161-165.

DELARUE, J.; MAGNAN, C. „*Free fatty acids and insulin resistance*“. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007, 10(2), 142-148.

DUBSKY, M.; JIRKOVSKA, A.; BEM, R.; FEJFAROVA, V.; PAGACOVA, L.; SIXTA, B.; VARGA, M.; LANGKRAMER, S.; SYKOVA, E.; JUDE, E. B. „*Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment*“. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013, 29(5), 369-376.

DURRINGTON, P.; SNIDERMAN, A. „*Hyperlipidaemia*“. Oxford: Health Press Limited, 2000, 115.

FOJO, S. S.; TAAM, L.; FAIRWELL, T.; RONAN, R.; BISHOP, C.; MENG, M. S.; HOEG, J. M.; SPRECHER, D. L.; BREWER, H. B. Jr. „*Human preproapolipoprotein C-II. Analysis of major plasma isoforms*“. *J Biol Chem*. 1986, 261(21), 9591-9594.

FRIEDECKÝ, B.; ZIMA, T.; KRATOCHVÍLA, J.; SPRINGER D. „*Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů*“. *Klin Biochem Metab*. 2012, 20(41), 44-45.

GANDHI, R. A.; SELVARAJAH, D. „*Understanding and treating painful diabetic neuropathy: time for a paradigm shift*“. *Diabet Med*. 2015, 32(6), 771-777.

GROSS, J. L.; DE AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; CANANI, L. H.; CARAMORI, M. H.; ZELMANOVITZ, T. „*Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment*“. *Diabetes Care*. 2005, 28, 1 164-176.

GUILLAUSSEAU, P. J.; GREB, W. „*24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily*“. *Diabetes Metab*. 2001, 27(2 Pt 1), 133-137.

HANAS, R.; JOHN, G. „2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement“. *Diabetes Care*. 2010, 33(8), 1903-1904.

INZUCCHI, S. E.; BERGENSTAL, R. M.; BUSE, J. B.; DIAMANT, M.; FERRANNINI, E.; NAUCK, M.; PETERS, A. L.; TSAPAS, A. et al. „Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)“. *Diabetes care*. 2012, 35(6), 1364-1379.

JACKSON, R. L.; GOTTO, A. M. Jr. „Phospholipids in biology and medicine (first of two parts)“. *N Engl J Med*. 1974, 290(1), 24-29.

JAVADI, M. A.; ZAREI-GHANA VATI, S. „Cataracts in diabetic patients: a review article“. *Journal Ophthalmic and Vision Research*. 2008, 3(1), 52-65.

JONES, A. G.; HATTERSLEY, A. T. „The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes“. *Diabet Med*. 2013, 30(7), 803-817.

KASSI, E.; PERVANIDOU, P.; KALTSAS, G.; CHROUSOS, G. „Metabolic syndrome: definitions and controversies“. *BMC Med*. 2011, 1-13.

KEENAN, C. R.; MURIN, S.; WHITE, R. H. „High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses“. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007, 5(6), 1185-1190.

KILPATRICK, E. S.; BLOOMGARDEN, Z. T.; ZIMMET, P. Z. „International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee“. *Diabetes Care*. 2009, 32(12), e159.

LEDVINA, M.; STOKLASOVÁ, A.; CERMAN, J. „Biochemie pro studující medicíny I. díl“. Praha: Karolinum, 2009, 145. ISBN 978-80-246-1416-8.

LIPSKY, B. A.; BERENDT, A. R.; EMBIL, J.; DE LALLA, F. „*Diagnosing and treating diabetic foot infections*“. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004, 20 Suppl 1, S56-64.

LÜLLMANN-RAUCH, R. „*Histologie*“. Praha: Grada, 2012, 352-356. ISBN 978-80-247-3729-4.

MAGLIANO, D. J.; POLKINGHORNE, K. R.; BARR, E. L.; SU, Q.; CHADBAN, S. J.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. E.; ATKINS, R. C. „*HPLC-detected albuminuria predicts mortality*“. *J Am Soc Nephrol.* 2007, 18(12), 3171-3176.

MAHLEY, R. W. „*Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology*“. *Science.* 1988, 240(4852), 622-630.

MALÍŘOVÁ, E. „*C-PEPTID (IRMA, IMMUNOTECH)*“. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové, 2015. Standardní operační postup č. 4-32-0008A. Platný od 1. 10. 2015.

NEWMAN, W. P.; FREEDMAN, D. S.; VOORS, A. W. et al. „*Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis*“. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 138-144.

O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. „*Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies*“. *Obesity reviews.* 2015, 16, 1-12.

PAŠTA, J.; MAŠEK, P. „*Fakoemulzifikace*“. Praha: Mladá Fronta, 2015, 1-11. ISBN 978-80-204-3534-7.

PECOVÁ, J. „*Péče o pacienty se syndromem diabetické nohy v podiatrické ambulanci*“. *Interní medicína pro praxi.* 2014, 16(1), 15-19.

PELIKÁNOVÁ, T.; BARTOŠ, V. A KOLEKTIV. „*Praktická diabetologie*“. Praha: Maxdorf, 2010, 13-27, 59-65, 101, 306-319, 348-354, 453-455. ISBN 978-80-7345-216-2.

PINHAS-HAMIEL, O.; ZEITLER, P. „*Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*“. Lancet. 2007, 369(9575), 1823-1831.

PIŤHOVÁ, P. „*Akutní komplikace diabetes mellitus*“. Interní medicína pro praxi. 2006, 12, 523-525.

RAINS, J. L.; JAIN, S. K. „*Oxidative stress, insulin signaling and diabetes*“. Free Radic Biol Med. 2011, 50(5), 567-575.

RAMIC, E.; PRASCO, S.; MUJANOVIC, O. B.; GAVRAN, L. „*Metabolic syndrome – theory and practice*“. Mater Sociomed. 2016, 28(1), 71-73.

RASHID A.; HAIDER, I. „*Correlation of serum lipid profile with glycemic control in type 2 diabetics*“. J Postgraduate Med Inst. 2009, 23(3), 231-235.

REAVEN, G. M. „*The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment*“. Annu Rev Nutr. 2005, 25, 391-406.

REVERTER, J. L.; SENTI, M.; RUBIES-PRAT, J.; LUCAS, A.; SALINAS, I.; PIZARRO, E.; PEDRO-BOTET, J.; ROMERO, R.; SANMARTI, A. „*Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control*“. Diabetes Care. 1994, 17(3), 189-194.

RYBKA, J. „*Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění*“. Praha: Grada Publishing, 2007, 107-108. ISBN 978-80-247-1671-8.

RYBKA, J. A KOLEKTIV. „*Diabetologie pro sestry*“. Praha: Grada Publishing, 2006, 25-26, 40-45, 121-122, 142-145. ISBN 80-247-1612-7.

RYBKA, J.; MISTRÍK J. „*Hyperosmolární hyperglykemický stav*“. Vnitřní lékařství. 2015, 61(5), 451-457.

RYDLOVÁ, P. „*Diabetická retinopatie*“. Florence. 2013, 9(1), 6-9.

RYCHLÍK, I.; FRANCOVÁ, L. „*Onemocnění ledvin u diabetiků*“. Postgraduální medicína. 2014, 16, 23-30.

SAYDAH, S. H.; EBERHARDT, M. S.; LORIA, C. M.; BRANCATI, F. L. „*Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States*“. Am J Epidemiol. 2002, 156(8), 714-719.

SOLAŘ, S. „*C-peptid od diagnózy ke klinice*“. Interní medicína pro praxi. 2011, 13(12), 481-486.

SVĚCENÝ, J.; SYKOVÁ, E.; TICHÝ, M.; LAŠTŮVKA, J. „*Nové možnosti terapeutické revaskularizace u ischemické choroby dolních končetin v rámci syndromu diabetické nohy autologní transplantací kmenových buněk*“. Časopis lékařů českých. 2015, 154(4), 161-167.

ŠMAHELOVÁ, A.; LAŠTICOVÁ, M. „*Diabetologie pro farmaceuty*“. Praha: Mladá fronta, 2011, 13-14, 25-27, 88-89, 100-102. ISBN 978-80-204-2519-5.

ŠOŠKA, V. „*Poruchy metabolismu lipidů diagnostika a léčba*“. Praha: Grada Publishing, 2001, 13-17, 20, 26-27. ISBN 80-247-0234-7.

ŠPIRKOVÁ, J. „*Stanovení glykovaného hemoglobinu*“. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové, 2015. Standardní operační postup č. 2-15-0011 A. Platný od 14. 9. 2015.

TALL, A. R.; BLUM, C. B.; FORESTER, G. P.; NELSON, C. A. „*Changes in the distribution and composition of plasma high density lipoproteins after ingestion of fat*“. J Biol Chem. 1982, 257(1), 198-207.

TORNVALL, P.; KARPE, F.; CARLSON, L. A.; HAMSTEN, A. „*Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction*“. Atherosclerosis. 1991, 90(1), 67-80.

WEBER, P.; KOCOURKOVÁ, B.; DOČEKALOVÁ, A. et al. „*Hyperlipidémie – možnosti léčby u diabetiků typu II*“. Geriatria. 1999, 3-4, 115-122.

ZAIDI, S. M.; GHAFOR, A.; RANDHAWA, F. A. „*HBA1C as an indirect marker of hypertriglyceremia in type – 2 diabetes mellitus*“. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015, 27(3), 601-603.

Zdroje obrázků:

Obr. 1

SOSNA, T.; ŠVANCAROVÁ, R.; NETUKOVÁ, M. „*Diabetická retinopatie a ostatní oční komplikace diabetu*“ [online]. 2011 [cit. 2016-04-29]. Dostupné z: <<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/diabeticka-retinopatie-a-ostatni-ocni-komplikace-diabetu-459227>>

Obr. 2

SOSNA, T.; ŠVANCAROVÁ, R.; NETUKOVÁ, M. „*Diabetická retinopatie a ostatní oční komplikace diabetu*“ [online]. 2011 [cit. 2016-04-29]. Dostupné z: <<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/diabeticka-retinopatie-a-ostatni-ocni-komplikace-diabetu-459227>>

Obr. 3 a 4

RYBKA, J. A KOLEKTIV. „*Diabetologie pro sestry*“. Praha: Grada Publishing, 2006, 153. ISBN 80-247-1612-7.