

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

DIABETES MELLITUS - CÉVNÍ KOMPLIKACE

Bakalářská práce



HRADEC KRÁLOVÉ, 2008

DRTINOVÁ BLANKA

Mé upřímné poděkování patří především mému školiteli Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc. za velmi vstřícnou a odbornou pomoc během vypracování bakalářské práce. Vděčné poděkování patří také Prof. MUDr. Karlu Martiníkovi, DrSc. za užitečné rady při zpracování této bakalářské práce.

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

V HRADCI KRÁLOVÉ, dne 10. 5. 2008

podpis

OBSAH

1. ÚVOD	4
2. SUMMARY	8
3. CÍL PRÁCE	9
4. TEORETICKÝ ÚVOD	10
4.1 Klasifikace diabetes mellitus	11
4.1.1 Diabetes mellitus 1. typu	11
4.1.2 Diabetes mellitus 2. typu	13
4.1.3 Gestační diabetes mellitus	15
4.1.4 Diabetes mellitus jako součást definovaných onemocnění.....	17
4.1.5 Porucha glukózové tolerance	18
4.1.6 Metabolický syndrom	21
4.2 Biochemické změny u DM	23
4.2.1 Metabolismus glukózy	25
4.2.1.1 Glukóza	25
4.2.1.2 Inzulín	25
4.2.1.3 Glukagon.....	30
4.2.2 Metabolismus bílkovin	32
4.2.2.1 Glykace	32
4.2.2.2 Mikroalbuminurie	34
4.2.2.3 Aminokyseliny.....	34
4.2.3 Metabolismus lipidů	35
4.2.3.1 Fyziologicky	35
4.2.3.2 Dyslipoproteinémie.....	38
4.3 Komplikace diabetes mellitus	41
4.3.1 Akutní komplikace.....	41
4.3.1.1 Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma .	41
4.3.1.2 Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma.....	42
4.3.1.3 Laktoacidotické kóma.....	42
4.3.1.4 Hypoglykemické kóma	42
4.3.2 Chronické komplikace	44
4.3.2.1 Patofyziologie mikrovaskulárních komplikací	44
4.3.2.2 Diabetická retinopatie	45
4.3.2.3 Diabetická nefropatie	47
4.3.2.4 Diabetická neuropatie	48
4.3.2.5 Makrovaskulární diabetické komplikace	50
5. PŘÍLOHA	52
5.1 Syndrom diabetické nohy	52
6. ZÁVĚR	61
7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	62
8. LITERATURA	63

1. Úvod

Diabetes mellitus je etiopatogeneticky heterogenní skupina onemocnění, jehož společným znakem je hyperglykémie, která vzniká na základě poruchy sekrece nebo účinku inzulínu. Z tohoto důvodu můžeme rozlišit několik typů diabetu.

Diabetes mellitus 1. typu, nazýván též inzulíndependentní diabetes mellitus, je způsobený tvorbou autoprotilátek proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu nebo proti izoformám tyrozinové fosfatázy. Klinický obraz onemocnění je závislý na agresivitě autoimunitního procesu a manifestuje se, když je zničeno více než 90 % Langerhansových ostrůvků. Důsledkem destrukce B-buněk je absolutní ztráta inzulínové sekrece. Tento typ diabetu se vyskytuje u dětí, dospívajících a jedinců do 35 let. Pomalu se rozvíjející diabetes 1. typu v dospělosti je označován jako LADA.

Diabetes mellitus 2. typu bývá označován jako non-inzulíndependentní diabetes mellitus. Příčinou tohoto typu diabetu je inzulínová rezistence spolu s poruchou sekrece inzulínu. Rezistence cílových tkání (svalová a tuková tkáň) na inzulín je způsobena buď snížením počtu receptorů pro inzulín nebo postrecepční bloádou. Inzulínová rezistence následně zvyšuje nároky tkání na dodávku inzulínu. V okamžiku, kdy B-buňky nestačí nárokům na vysokou sekreci inzulínu, vzniká stav relativního nedostatku inzulínu a projeví se porucha metabolismu glukózy. Počátek diabetes mellitus 2. typu je pozvolný, jedinci s tímto diabetem jsou asymptomatictí. Proto je záchyt tohoto onemocnění často náhodný. Jestliže se diabetes manifestuje ve věku do 25 let náleží do tzv. MODY diabetu, který je vyrovnaný a není provázen nebezpečím pozdních diabetických komplikací.

Inzulínová rezistence představuje patofyziologický podklad pro vznik tzv. metabolického syndromu. Pevně sdruženými nálezy jsou porucha glukózové tolerance, resp. diabetes mellitus, hypertenze, abdominální obezita, hypertriacylglycerolémie (zvýšení VLDL-cholesterolu a TAG) a snížení HDL-cholesterolu. Nemocní s metabolickým syndromem mají neobyčejně vysoké riziko rozvoje předčasné aterosklerózy a z mnohých z nich se časem stávají diabetici 2. typu.

Jako gestační diabetes je označována porucha glukózové tolerance různého stupně, která se vyvíjí a je poprvé zjištěna během těhotenství. Vznik gestačního diabetu nebo jen poruchy glukózové tolerance v těhotenství je způsobena tzv. antiinzulinárním působením těhotenských hormonů (humánní placentární laktogen, kortizol). Tento typ

diabetu je charakterizován normální nebo zvýšenou hladinou inzulínu. Defekt je na úrovni inzulínových receptorů. Pacientka je při podezření na gestační diabetes vyšetřena, nejčastěji mezi 24.-28. týdnem těhotenství, orálně glukózotolerančním testem. Diabetes matky představuje i určité nebezpečí pro plod. Může dojít k závažným poruchám, které označujeme jako diabetická embryopatie a diabetická fetopatie.

Diabetes mellitus, který vzniká na základě jiného onemocnění je označován jako sekundární diabetes. Může provázet onemocnění pankreatu, lékové nebo toxické postižení, případně může být i součástí řady genetických syndromů a endokrinních chorob.

Jako prediabetes označujeme stav, kdy je u pacienta zvýšená glykémie nalačno a porucha glukózové tolerance, ale nedochází k manifestaci diabetu a nerozvíjejí se diabetické komplikace. Porucha glukózové tolerance nepatří mezi klinické jednotky, ale zvyšuje riziko vzniku diabetu. U těchto pacientů provádíme orální glukózotoleranční test. Pacienti s prediabetem vyžadují pravidelné kontroly.

Diabetes mellitus je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. V průběhu diabetu se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které snižují nejen kvalitu života pacienta, ale způsobují i časté hospitalizace v nemocnici a vysokou mortalitu.

Během onemocnění diabetem mohou vzniknout akutní komplikace diabetu, které ohrožují zdraví a život pacienta prakticky v kteroukoliv dobu bez ohledu na délku trvání onemocnění. Mezi akutní komplikace řadíme diabetickou ketoacidózu a hyperglykemické ketoacidotické kóma, tedy nejčastější komplikaci DM 1. typu. Typickou akutní komplikací diabetes mellitus 2. typu je hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma. Laktoacidotické kóma se vyskytuje u diabetiků, jestliže došlo ke kombinaci terapie biguanidy a nadměrnému požití alkoholu anebo při podání biguanidů při kontraindikacích spojených s acidózou (např. selháním ledvin). Mezi akutní komplikace diabetu se ještě řadí hypoglykemické kóma. Jedná se o nedostatek glukózy v důsledku nadměrné dávky inzulínu během léčby diabetu nebo vynechání jídla, případně větší tělesnou námahou nebo alkoholem nalačno.

Chronické komplikace, jejichž podkladem je dlouhodobá hyperglykemie, se dělí na specifické a nespecifické komplikace. Ke specifickým se řadí mikrovaskulární komplikace (diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie) a mezi nespecifické, makrovaskulární, komplikace patří urychlená ateroskleróza. Na patogenezi chronických

komplikací diabetu se podílejí glykace, volné radikály a produkty polyové cesty metabolismu glukózy.

Diabetická retinopatie je typickou mikrovaskulární komplikací diabetu. Její vznik a progresse závisí na délce trvání diabetu, jeho kompenzaci, hodnotách krevního tlaku, lipidogramu a může vážně poškodit zrak případně až způsobit slepotu. Diabetickou retinopatii rozdělujeme na neproliferativní a proliferativní. Postihuje 80 – 100 % nemocných s diabetem 1. typu a více než 60 % nemocných s diabetem 2. typu s trváním delším než 20 let.

Diabetická nefropatie je chronické, pomalu progredující postižení ledvin, pro které je charakteristické v počátečních fázích hyperfiltrace glomerulů, mikroalbuminurie, později proteinurie, často hypertenze a pomalá postupná alterace renálních funkcí, která vede k selhání ledvin. Pacienti proto chodí na hemodialýzy a jsou zařazeni do transplantačního programu. Diabetická nefropatie postihuje 35-40% diabetiků 1. typu a až 20% diabetiků 2. typu.

Diabetická polyneuropatie patří také ke specifickým, chronickým komplikacím diabetu, která vede k postižení periferních nervů. V důsledku dlouhotrvající hyperglykemie dochází k tomu, že se myelinová pochva axonu nervového vlákna ztlušťuje, svrašťuje až do obrazu poškození a degenerace axonu. V konečné fázi se štěpí a rozpouští myelin i samotné axonové vlákno. Klinickým důsledkem je zpomalení vedení nervového vzruchu. Nejdříve se obvykle porucha funkce projeví na dolních končetinách, kde jsou nervová vlákna nejdelší.

Nespecifické chronické komplikace diabetu vedou k rozvoji urychlené aterosklerózy velkých cév a jsou příčinou rozvoje ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a tzv. syndromu diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy označuje destruktivní postižení tkání dolních končetin pacientů s diabetem, distálně od kotníku, jehož následky jsou: rozsáhlé ulcerace, gangrény a v krajních případech i nutnost amputace končetiny. Patofyziologickým podkladem nespecifických chronických komplikací je kromě dlouhotrvající hyperglykémie ještě dyslipoproteinémie, stavy se zvýšenou produkcí volných radikálů, stres a kouření. Tato skupina diabetických komplikací vede k vysokým morbiditám i mortalitám pacientů.

Počet osob s onemocněním diabetes mellitus neustále stoupá. Je nejčastějším onemocněním na světě a čtvrtou až pátou příčinou úmrtí. V roce 2003 bylo registrováno a léčeno 189 miliónů osob s diabetem a odhaduje se, že v roce 2025 bude 321 miliónů diabetiků.

V ČR se za posledních 30 let prevalence diabetes mellitus zdvojnásobila a diabetes nyní postihuje přibližně 6,5-7 % populace. Dlouhodobě je vyšší výskyt diabetu u žen než u mužů, přičemž ženy tvoří 55 % z celkového počtu léčených diabetiků.

V současnosti žije v ČR více než 686 000 osob trpících diabetem a z toho asi 88,5 % představují diabetici 2. typu a asi 3,5 % diabetici 1. typu. Každým rokem je v naší zemi nově diagnostikováno přibližně více než 50 000 onemocnění diabetem a ve stejném období zemře na komplikace diabetu kolem 23 000 registrovaných pacientů.

Incidence a prevalence diabetes mellitus 1. typu vzrůstá a objevuje se ve stále nižším věku dítěte, nejvíce ve věkové kategorii 0-4 roky. O diabetu mellitu 2. typu se dokonce hovoří jako o epidemii diabetes mellitus 2. typu ve 21. století, hlavně v rozvojových zemích, kde se předpokládá, že bude diabetes mellitus 2. typu v některých oblastech postihovat 20-40 % dospělé populace.

Rychlý růst tohoto typu onemocnění je důsledkem stárnutí světové populace, rychlých kulturních a sociálních změn, dietních návyků, zvýšené urbanizace a snížení fyzické aktivity.

2. Summary

Diabetes mellitus is accompanied by complex disorders of sugar, fat and protein. In the course of diabetes long-term vascular complications appear. As a result of this not only the quality of the patient's life is getting worse but they are the cause of repeated hospitalizations and high mortality.

During the disease acute complications can arise. They are a real danger for the patient who can even die any time regardless of the length of the illness.

Long-term hyperglycemia means a base for chronic complications and these are divided into specific and nonspecific ones.

Microvascular complications (diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy) belong to specific ones. Accelerated atherosclerosis belongs to nonspecific (macrovascular) complications. It causes ischemic heart disease, stroke or of diabetic leg syndrome. An unsuccessful therapy ends with a leg amputation. Perfect prevention and an early therapy can reduce the high number of amputations (by 50%).

Glycation, free radicals and products of glucosic metabolism. This group of diabetic complications leads to high patient's morbidities and mortalities.

Diabetes mellitus is also a part of metabolic syndrome the pathophysiological base of which is insulin resistance. Other symptoms of metabolic syndrome are hypertension, abdominal obesity, hypertriacylglycerolemia (increased level of VLDL-cholesterol and TAG) and lower HDL – cholesterol level. Patients who suffer from metabolic syndrome are very highly endangered with early atherosclerosis with all its impacts on the organism.

Successful systematic treatment of diabetes does not only depend on using modern remedies but also on good doctor – patient cooperation That can be only reached if the patient is well informed about the process of his/her treatment.

This project is first of all focused on the syndrome of diabetic leg which is a very serious complication of diabetes mellitus. I have read up the basic literature so far but I would like to go through this problem in greater detail during my studies.

3. Cíl práce

Neustále zvyšující se incidence diabetes mellitus nás vedla k podrobnému prostudování tohoto onemocnění a jeho komplikací.

Z komplikací diabetes mellitus se podrobně zaměřit na syndrom diabetické nohy, závažného medicínského a společenského problému, kdy dokonalá a včasná prevence dokáže snížit vysoký počet amputací.

4. Teoretický úvod

Diabetes mellitus (úplavice cukrová nebo také cukrovka), je onemocnění, kterým lidé trpěli už od starověku. Výraz diabetes poprvé použil Aretaeus z Kappadocie už ve 2. století před n. l. a v 5. stol. n. l. popsali indiští lékaři sladkou chuť diabetické moči, která přitahovala mravence a jiný hmyz. Největší objevy, které posunuly poznání onemocnění diabetes mellitus výrazně dopředu však pocházejí až z 20. století. (1,2)

Diabetes mellitus (DM) patří do skupiny chronických metabolických chorob, jejichž základním rysem je hyperglykémie. Diabetes vzniká v souvislosti s poruchou sekrece nebo účinku inzulínu a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. V průběhu diabetu se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které mohou být pro diabetes specifické či nespecifické. Ke specifickým se řadí mikrovaskulární komplikace (diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie) a mezi nespecifické, makrovaskulární, komplikace patří urychlená ateroskleróza. (3)

4.1 Klasifikace diabetes mellitus

4.1.1 Diabetes mellitus 1. typu

Synonymem pro diabetes mellitus 1. typu je tzv. inzulindependentní diabetes mellitus (IDDM), vzácněji také juvenilní diabetes mellitus. (1)

Na vzniku DM 1. typu se podílejí faktory genetické v kombinaci s vnějšími faktory. Jedná se o chronické autoimunitní onemocnění zapříčiněné destrukcí B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu v průběhu několika let. Téměř všichni nemocní s DM 1. typu dospějí k absolutní ztrátě inzulinové sekrece. (4)

Za příčinu tohoto typu DM se považuje autoimunitní proces, který je vyvolaný virovým onemocněním (např. příušnice, zarděnky, cytomegalovirus apod.), výživou, chemikáliemi, stresem a dalšími faktory. Na destrukci B-buněk pankreatu se podílejí i volné radikály. (5)

Vliv dědičnosti není vyjádřen tak jako u DM 2. typu, existuje však vazba na určité HLA genotypy. Onemocnění je závislé na HLA-antigenech DR3, DR4 a DQ. Po styku s exogenním agens se začnou tvořit autoprotilátky například proti inzulinu a proinzulinu, dále proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA, ICSPA, GADA) nebo proti izof ormám tyrozinové fosfatázy (IA 2 a ~~IA~~ 2. Autoprotilátky však nepůsobí destrukci B-buněk. Destrukci B-buněk vyvolají aktivované T-lymfocyty a makrofágy. (6,7,8)

Klinický obraz onemocnění je závislý na agresivitě autoimunitního procesu a manifestuje se, když je zničeno více než 90 % Langerhansových ostrůvků. Velmi rychle postihuje zánik B-buněk Langerhansových ostrůvků děti, dospívající a jedince do 35 let. (7)

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

Pomalu se rozvíjející diabetes 1. typu v dospělosti bývá označován **LADA** neboli latent autoimunní diabetes of adults. Charakteristické pro tento typ diabetu je, že se v začátku onemocnění podle klinického obrazu a běžně dostupných laboratorních vyšetření nedá jednoznačně zařadit diabetik do skupiny DM 1. či 2. typu. (7)

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

4.1.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu se označuje také jako non-inzulíndependentní diabetes mellitus (NIDDM). Onemocnění je charakterizované nepoměrem mezi potřebou inzulínu a jeho pankreatickou sekrecí. (1)

DM 2. typu je heterogenní skupina geneticky podmíněných stavů. Jde nejspíše o dědičnost polygenního typu. Kromě genetických faktorů se na vzniku onemocnění uplatňují také vlivy zevního prostředí, mezi které patří stres, malá fyzická aktivita, nevhodné složení potravy (nadměrný příjem kalorií), obezita a kouření. (1)

Příčinou tohoto onemocnění je inzulínová rezistence spolu s poruchou sekrece inzulínu, k níž dochází jiným mechanismem než autoimunním. Rezistence cílových tkání (svalová a tuková tkáň) na inzulín je způsobena buď snížením počtu receptorů pro inzulín nebo postrecepční bloádou. Inzulínová rezistence (IR) následně zvyšuje nároky tkání na dodávku inzulínu. Právě vysokou hladinou inzulínu (hyperinzulinemií) se organismus snaží bariéru inzulínové rezistence překonat a právě v okamžiku, kdy B-buňky nestačí nárokům na vysokou sekreci inzulínu, vzniká stav relativního nedostatku inzulínu, protože v tomto případě hyperinzulinémie nezajistí normoglykémii a projeví se porucha metabolismu glukózy v podobě poruchy glukózové tolerance nebo DM 2. typu. (5,9)

Podklad poruchy sekrece inzulínu z B-buněk spočívá v ukládání ostrůvkového amyloidu (islet amyloid polypeptide, IAPP, amylin) v Langerhansových ostrůvcích. Tento polypeptid se v menší míře hromadí i v ostrůvcích zdravých lidí. Má přibližně 50% homologii s α a β CGRP (neboli calcitonin gene related polypeptides) které představují regulační bílkoviny v centrálním i periferním nervovém systému. (1)

Proces narušil od DM 1. typu nevede k úplné ztrátě B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Proto jsou schopny ještě částečné tvorby inzulínu. Nemocní tedy nejsou životně závislí na podání inzulínu, i když ho občas potřebují k udržení uspokojivé kompenzace diabetu. (7)

Diabetici 2. typu nemají sklon ke ketoacidóze (výjimečně se může ketoacidóza objevit při současně probíhajících závažných interkurentních neboli přidružených chorobách anebo při stresových situacích) a jen výjimečně mají mírně vyjádřené subjektivní potíže, ale většinou jsou zcela asymptomatictí. Počátek DM 2. typu je pozvolný, proto je záchyt diabetu často náhodný. (3)

DM 2. typu se řadí spolu s hypertenzí, dyslipoproteinémií, hyperurikémií a centrální obezitou k syndromu inzulínové rezistence, tedy k metabolickému syndromu. (1)

DM 2. typu s autosomálně dominantním typem dědičnosti a familiárním nakupením, který se manifestuje ve věku do 25 let náleží do tzv. **MODY** neboli do maturity onset diabetes of the young. Pokud má mladý diabetický pacient příbuzné s podobným problémem, bude jeho onemocnění probíhat pomaleji a mírněji. (1)

MODY má mírnou formu, bývá vyrovnaný a není provázen nebezpečím pozdních diabetických komplikací. Nejintenzivnější výzkum diabetu MODY začal s rozvojem molekulární genetiky. Dosud bylo objeveno a identifikováno pět genů, které jsou zodpovědné za poruchu B-buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, vyvolávajících MODY. Tak bylo odlišeno pět podtypů MODY. Jednotlivé podtypy se liší svými projevy, ale i celkovou prognózou onemocnění. (10)

V současné době se při vyšetřování různých populací stále nalézají nové mutace a hledá se specifický vztah genotyp-fenotyp. Cílem tohoto úsilí je poskytnout v budoucnu rodinám na podkladě molekulárně-genetického vyšetření co nejpřesnější informaci o povaze a prognóze příslušné metabolické poruchy. (10)

4.1.3 Gestační diabetes mellitus

Jako gestační DM je označována porucha glukózové tolerance různého stupně, která se vyvíjí a je poprvé zjištěna během těhotenství. Jestliže se vyvine v diabetes, tak připomíná spíše DM 2. typu s přítomností inzulínorezistence. Tento typ DM je charakterizován normální nebo zvýšenou hladinou inzulínu. Defekt je na úrovni inzulínových receptorů, kterých je podle některých literárních údajů méně, někde se uvádějí normální počty receptorů s pravděpodobnou poruchou až postreceptorovou. (1)

Gestační diabetes většinou po porodu mizí. Pokud zůstává porucha i v období po porodu, jedná se nejspíše o první manifestaci DM 2. typu v těhotenství. (Možná je i manifestace diabetu DM 1. typu v graviditě s typickým klinickým obrazem. Tedy s polyurií, polydipsií a hyperglykemií). (1)

Vznik gestačního diabetu či poruchy glukózové tolerance je způsoben vedle rizikových faktorů ženy a genetickými predispozicemi tzv. antiinzulinárním působením těhotenských hormonů. Hlavním hormonem, který působí diabetogenně je humánní placentární laktogen, který je produkován placentou. Dalším hormonem je kortizol. Podíl estrogenů a progesteronu není zatím zcela jasný. (1)

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

Mezi rizika vzniku gestačního diabetu se počítá výskyt diabetu v rodinné anamnéze, porod plodu těžšího než 4 000 g v předchozích těhotenstvích, obezita, věk nad 30 let, hypertenze, opakované spontánní potraty apod. (1)

Vyšetření na přítomnost poruchy glukózové tolerance nebo gestačního diabetu se provádí nejčastěji mezi 24. až 28. týdnem těhotenství, kdy je působení antiinzulinárních těhotenských hormonů maximální a většina poruch se manifestuje právě v tomto období těhotenství. Provádíme tzv. oGTT neboli orální glukózový toleranční test. Tento test můžeme provádět i kdykoliv v těhotenství při podezření na diabetickou poruchu. Pro hodnocení testu však platí jiná, přísnější kritéria. (1)

U žen s významnými riziky by mělo být ještě před provedením oGTT provedeno vyšetření O'Sullivanovým testem po zátěži 50g glukózy, kdy hodnotíme glykémii po 1h po zátěži. Pokud hladina glykémie v tomto screeningovém testu je více než 7,9 mmol/l, doporučuje se provést klasický oGTT. O'Sullivanův test by měl

být vyšetřen ještě před 24. týdnem těhotenství. Doporučuje se ve 20. týdnu, ale je možno i dříve. (1)

Diabetes matky představuje i určité nebezpečí pro plod. Jestliže se gestační diabetes vyskytuje v prvním trimestru, tedy v období organogeneze a je častěji těžší hypoglykémie nebo hyperglykémie, může dojít k závažným vrozeným poruchám, které označujeme jako **diabetická embryopatie**. V dalším období je plod ohrožen spíše hyperglykemií. Plod má potom velkou porodní hmotnost, bývá však přitom nezralý a hrozí poranění v průběhu porodu s krvácením do mozku či asfyxie. Tyto změny označujeme pojmem **diabetická fetopatie**. Fetus snižuje glykémii matek vyšší vlastní produkcí inzulínu, což po porodu může způsobit jeho hypoglykémii. (1)

Po porodu je pacientka dále sledována v diabetologické ambulanci. Kontrolní oGTT se provádí za 3-6 měsíců po porodu a dále v pravidelných intervalech 1-3 let. Důvodem sledování po porodu je významně vyšší výskyt zejména diabetu 2. typu u žen s předchozím gestačním diabetem. (1)

4.1.4 Diabetes mellitus jako součást definovaných onemocnění

Tento typ diabetu bývá označován také jako sekundární diabetes. Je vyvolán následkem jiného základního onemocnění. Nejedná se tedy o primární postižení sekrece inzulínu. (7)

DM nebo porucha glukózové tolerance mohou provázet onemocnění pankreatu, tedy například chronickou či recidivující pankreatitidu, hemochromatózu, karcinom pankreatu, cystickou fibrózu pankreatu nebo pankreatektomii. (11)

Dále může porucha glukózové tolerance či DM provázet řadu endokrinních chorob. Například Cushingův syndrom, akromegálii, tyreotoxikózu, feochromocytom, hyperaldosteronismus a glukagonom. (11)

Sekundární diabetes může být také následkem lékového (kortikoidy, diuretika, cyklosporin) nebo toxického (diazoxid) poškození. Může být i součástí řady genetických syndromů, např. lipoatrofiického diabetu, glykogenózy, nebo cystické fibrózy. (11)

4.1.5 Porucha glukózové tolerance

Hraniční stavy tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem. Patří sem zvýšená glykémie nalačno a porucha glukózové tolerance. Porucha glukózové tolerance nepatří mezi klinické jednotky, ale zvyšuje riziko vzniku kteréhokoliv diabetu DM uvedeného výše. (3)

Pro správné hodnocení glykémie je třeba, abychom si uvědomili, že referenční hodnoty se liší podle typu zpracovaného biologického materiálu (např. v celé krvi je glykémie nižší než v plazmě či v séru a ve venózní krvi je glykémie nižší než v kapilární krvi). Při diagnostice diabetu je nejobvyklejším biologickým materiálem pro stanovení glykémie plazma venózní krve. Neprovádíme-li stanovení bezprostředně po odběru, je třeba krev konzervovat přidávkem Na_2EDTA a fluoridu sodného, který zablokuje glykolýzu. (6)

Stanovení hladiny glukózy v krvi, neboli glykémie, provádíme při podezření na hyperglykémii (případně na hypoglykémii). Toto vyšetření si často může diabetik provádět sám pomocí glukometrů (jedná se o tzv. self-monitoring) nebo se měření může provádět přímo u lůžka pacienta (pak hovoříme o tzv. bed-side diagnostics). Glukometry objektivně odečítají intenzitu zabarvení diagnostického proužku, která je přímo úměrná koncentraci glukózy v krvi. (6)

Referenční hodnoty glykémie nalačno jsou 3,3 - 5,6 mmol/l. Jestliže se u pacienta nacházejí klinické symptomy a náhodně stanovená glykémie v plazmě nebo séru nalačno přesáhne 11,0 mmol/l, pak je stanovena diagnóza DM. Ale je nezbytné výsledek potvrdit měřením z dalšího odběru v některém z příštích dnů. (6)

Jestliže naměříme v plazmě nebo séru u pacienta bez příznaků glykémii nalačno, která bude $\geq 7,0$ mmol/l, jedná se s největší pravděpodobností o diabetika, ale je třeba tuto diagnózu opět potvrdit zopakováním stanovení glykémie v některém z dalších dní, z dalšího odběru. (6)

Zajímavý je stav, kdy má pacient glykémii nalačno vyšší než horní hranice pro glykémii, tj. $> 5,6$ mmol/l, ale nepřesáhne hodnotu 7,0 mmol/l (viz. Tab.1). V takovém případě se jedná o tzv. hraniční glukózu nalačno (impaired fasting glucose, IFG) neboli prediabetes. Pacient má zvýšenou glykémii, ale je asymptomatický, nevyvíjejí se pozdní specifické komplikace diabetu. Má však zvýšené riziko rozvoje diabetu a vznik kardiovaskulárních chorob. Pacienti s prediabetem vyžadují dispenzarizaci a opakování

oGTT jednou za dva roky. Asi třetina osob s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) postupně přechází do diabetu, u třetiny zůstává PGT i nadále a u zbývajících třetiny může dojít k obnově normální tolerance glukózy. Pro pacienta je prediabetes tedy jakýmsi varováním k tomu, aby změnil životní styl. (6, 12)

Tab. 1 Stanovení glykémie nalačno

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

U pacientů, kteří mají hraniční hodnoty glykémie, je nutné provést orální glukózotoleranční test (oGTT). Hodnotí se jím, jak organismus umí udržet glykémii po standardní dávce glukózy. (4,6)

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

Glykémie ve 120. minutě vyšší než 11,0 mmol/l potvrzuje DM (viz. Tab.2). Glykémie nižší než 7,8 mmol/l naopak diabetes vylučuje. Stanovíme-li glykémii v rozmezí 7,8-11,0 mmol/l, jedná se o porušenou glukózovou toleranci a pacienti s těmito hodnotami glykémie jsou pravidelně kontrolováni. (6)

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

Tab.2 Hodnocení ve 120. minutě oGTT

Diabetes mellitus vyloučen	< 7,8 mmol/l
Porušená glukózová tolerance	7,8- 11,0 mmol/l
Diabetes mellitus potvrzen	≥ 11,0 mmol/l

U diabetiků se pravidelně sleduje glykémie, v některých případech glykosurie, ketonurie, případně ketonémie, dále se stanovuje glykovaný hemoglobin jako ukazatel dlouhodobé kompenzace glykemií a vyšetřuje se i lipidogram a mikroalbuminurie. (13)

4.1.6 Metabolický syndrom

Většina expertů považuje za patofyziologický podklad metabolického syndromu (MS) inzulínovou rezistenci, tedy sníženou citlivost tkání využívat inzulín. Metabolický syndrom můžeme vyjádřit řadou synonym. Jedná se například o tzv. syndrom inzulínové rezistence, metabolický syndrom X, Reavenův syndrom, Syndrom Nového světa apod. (21)

Diabetes mellitus, spolu s hypertenzí, dyslipoproteinémií a abdominální obezitou patří mezi hlavní složky metabolického syndromu, jak již označil Kaplan v 80. letech termínem smrtící kvarteto (deadly quartet). (13)

V roce 1988 Gerald Reaven upravil tuto definici MS tak, že primárním nálezem je inzulínová rezistence. Pevně sdruženými nálezy jsou porucha glukózové tolerance, resp. DM, dále hypertenze, hypertriacylglycerolémie (zvýšení VLDL-cholesterolu a TAG) a snížení HDL-cholesterolu. (13)

Jedna z novějších definic MS byla vydána v roce 2001 v rámci National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (**NCEP- ATP III**). Podle této definice mají pacienti MS, jestliže se u nich nacházejí alespoň 3 z 5 hlavních rizikových faktorů, přičemž zvýšená glykémie nemusí být vždy přítomna. Obvod pasu u žen je rizikový, jestliže je vyšší než 88 cm, u mužů nad 102 cm. Krevní tlak je rizikový, když je nad 130/85 mmHg, glykémie nalačno $\geq 6,0$ mmol/l, triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l a HDL-cholesterol $< 1,25$ mmol/l u žen a $< 1,0$ mmol/l u mužů. (13,23)

V roce 2005 vydala International Diabetes Federation (**IDF**) novou definici MS, která je velmi podobná NCEP III. Za nutnou podmínku považuje přítomnost centrální (abdominální) obezity, kdy je obvod pasu u evropské populace ~~žen~~ 80 cm a mužů ≥ 94 cm. K této podmínce požaduje ještě přítomnost alespoň dalších kritérií, která jsou shodná s definicí ATP III, ale jejich normy jsou zpřísněny (např. glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo diagnostikovaný DM 2. typu). (21)

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

syndrom, včasná léčba. Nejúčinnější v prevenci nebo léčbě MS a prevenci jeho následků je zdravá životospráva (zejména příjem nízkokalorické stravy), pravidelná fyzická aktivita, která vede ke zvýšení HDL-cholesterolu v krvi, a tím chrání organismus před rozvojem aterosklerózy, protože brání oxidaci LDL-cholesterolu. Pacient by měl zároveň přestat kouřit. (21)

4.2 Biochemické změny u DM

Při DM je nedostatek inzulínu nebo jeho nedostatečný účinek (IR) a to má za následek, že glukóza vstoupí do erytrocytů a mozku bez problému, ale do adipocytů a svalových buněk se už dostat nemůže. Uvedené buňky se proto začnou chovat, jako kdyby v plazmě byla hypoglykémie. (14)

V adipocytu je při nedostatku inzulínu aktivována hormon-senzitivní lipáza, která způsobí štěpení triacylglyceroly (TAG) na mastné kyseliny (MK) a glycerol. Volné mastné kyseliny se dostanou krví do svalů, aby jim dodaly energii. Jsou nejvydatnějším zdrojem energie, protože mají procentuálně nejvyšší obsah spalitelného vodíku ve svých uhlovodíkových řetězcích. Nebo se mohou volné mastné kyseliny dostat do jater a po β -oxidaci, v podobě acetyl-CoA, sloužit k tvorbě ketolátek. (14)

Tvorba ketolátek závisí na velikosti enzymové lipolýzy v tukové tkáni, dále na tom, kolik mastných kyselin zůstane neesterifikovaných (volných) a kolik mastných kyselin je esterifikovaných na TAG a posléze také závisí na tom, jak velké procento acetyl-CoA po β -oxidaci unikne do citrátového cyklu. Ketolátky slouží jako metabolické palivo pro periferní tkáň (hlavně pro srdeční a kosterní sval) a také pro mozek. (14)

Sval využívá nejprve jako zdroj energie glykogenolýzu. Protože mu, ale takto vytvořená energie nevydrží dlouho, začne štěpit TAG na mastné kyseliny jako kvalitní zdroj energie. Potom začne přijímat volné mastné kyseliny z tukové tkáň a ketolátky z jater. Svalovou prací vytvořený laktát se dostane do jater a slouží pro glukoneogenezi. Aminokyseliny vzniklé degradací proteinů, jsou využity také játry. Aminokyseliny slouží pro glukoneogenezi (jedná se o tzv. glukogenní aminokyseliny) a v malém množství také pro ketogenezi (tzv. ketogenní aminokyseliny). V krvi je laboratorně nalézána acidóza (díky laktátu a acetoacetátu). (14)

Játra štěpí TAG na MK jaterní lipázou. MK vzniklé tímto štěpením a transportem z adipocytů poskytnou β -oxidací acetyl-CoA, který zde slouží jako výchozí látka pro tvorbu ketolátek. V jiných orgánech tvorba ketolátek neprobíhá. A ketolátky jsou potom krví transportovány k periferním tkáním pro dodání energie (představují vlastně ve vodě rozpustné ekvivalenty mastných kyselin). Ketogeneze dává vznik **kyselině acetoctové (acetoacetát)**, která se redukuje na **β -hydroxybutyrát** anebo se spontánně

(neenzymově) kyselina acetoctová dekarboxyluje na **aceton**. Ten už se v těle nemetabolizuje a vylučuje se z těla jako těkavá látka dýcháním a při nadměrné produkci také močí. U diabetiků proto nacházíme ketonémii a ketonurii. (14)

V játrech probíhá glukoneogeneze, což je tvorba glukózy z nesacharidových látek. Jedná se zejména o glukogenní aminokyseliny, glycerol a laktát. Při přeměně glukogenní aminokyseliny na glukózu se uvolní amonné kationty, které vstupují do močovinového cyklu a tvoří se močovina. Při diabetu, kdy je zvýšená glukoneogeneze, je následně uvolňováno velké množství amonných kationtů a následně zvýšená koncentrace močoviny. (14)

4.2.1 Metabolismus glukózy

4.2.1.1 Glukóza

Glukóza je monosacharid, který je pro existenci organismu nezbytný. Je nejdůležitějším zdrojem energie pro buňku. Představuje živinu pro každou buňku těla, pro některé naprosto převažující živinu (jedná se zejména o mozek a erytrocyty). Relativně nejvyšší bývá potřeba glukózy pro buňky zhoubného nádoru. (14)

Glukóza se zapojuje do celé řady reakcí. Za běžných fyziologických podmínek získává organismus glukózu příjmem z vnějšího prostředí, tedy potravou a to v podobě buď samotné glukózy, případně z disacharidů či polysacharidů (škrob). (4)

Glukózu může organismus přijímat i z vlastních zásob, glykogenu, který je uložen zejména v játrech, ale i příčně pruhovaném svalstvu. Jaterní glykogen je snadno mobilizovatelný. Stačí 12-20 hodin hladovění, aby jeho obsah klesl prakticky na nulu. Vyčerpání glykogenu vyvolá hypoglykémii, která v závažných případech může vést ke svalovým křečím. Ale při příjmu potravy se potom obnoví původní zásoby. Glykogen v kosterním svalu je sice nižší než v játrech, ale vzhledem k tomu, že svalovina má k játrům vyšší hmotnost, je celkové množství glykogenu vyšší ve svalech. Svalový glykogen je užitečný pro svalovou práci, ale narozdíl od jaterního glykogenu, nepoklesne na nulu ani po namáhavé práci. (4,14)

Organismus může glukózu získat i tzv. glukoneogenezí z aminokyselin. Tento zdroj je sice organismu k dispozici, ale fyziologicky je velmi nevýhodný, protože bílkoviny jsou v organismu jako strukturální látky a organismus má za fyziologických okolností velmi malou zásobu proteinů, které nejsou funkční jinak, než jako zásoba. Glukoneogeneze se uplatňuje nejvíce při DM. Proti glukoneogenezi působí inzulín a umožňuje uvolněné aminokyseliny zapojit do proteosyntézy ve svalech. Když je inzulínu málo, transport aminokyselin do svalů a dalších orgánů je nedostatečný, převažuje tedy katabolismus proteinů (proteolýza) a má za následek tělesné chátrání. (1,4)

4.2.1.2 Inzulín

Společným znakem u DM je nedostatek inzulínu nebo jeho nedostatečný účinek (IR). Inzulín je produkován B-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. (4,15)

Pankreas zdravého dospělého jedince obsahuje přibližně 1 milion Langerhansových ostrůvků a každý ostrůvek je tvořený přibližně z tisíce sekrečních buněk, z nichž převahu (90 %) představují B-buňky. V každém ostrůvku se nacházejí kromě již zmíněných B-buněk produkujících životně důležitý hormon inzulín, ještě A-buňky, které vytvářejí glukagon. Dalšími buňkami Langerhansových ostrůvků jsou D-buňky, které tvoří somatostatin a PP-buňky produkující pankreatický polypeptid. Pankreatické ostrůvky jsou bohatě vaskularizovány a díky centrifugálnímu toku krve z centrální části ostrůvků bohaté na B-buňky do okrajových částí s A, D a PP-buňkami je zajištěno vzájemné ovlivňování jejich sekreční činnosti cestou endokrinního, parakrinního i autokrinního působení. Pankreatické ostrůvky jsou bohatě nervově zásobeny a jejich sekreční činnost je pod vlivem autonomního nervstva (sympatického a parasympatického). Důležitou úlohu v ovlivnění regulace sekreční aktivity ostrůvků hraje enteroinzulární osa s uvolňováním cholecystokininu, gastrického inhibičního polypeptidu, gastrického uvolňujícího polypeptidu a glukagon-like peptidu. (4)

Inzulín je člen rodiny příbuzných peptidů, které označujeme jako insulin-like growth factors (IGFs). Tyto IGFs mají strukturu homologní k proinzulínu, ale neodděluje se z nich C-peptid a narozdíl od inzulínu jsou produkovány v řadě tkání a mají mnohem důležitější funkce v regulaci růstu než v metabolismu. (4)

Inzulín je tvořen pouze na jednom místě (a tím jsou B-buňky pankreatu). Je to bílkovinný hormon složený z 51 aminokyselin, které jsou uspořádány do dvou řetězců (řetězec A má 31 aminokyselin a řetězec B 20 aminokyselin) a jsou spojené dvěma disulfidickými můstky. (4)

Syntéza inzulínu začíná v ribozomech endoplazmatického retikula a jeho prvním prekurzorem je **preproinzulín**. Vlivem proteáz je odštěpena sekvence 24 aminokyselin v řetězci B a vzniká molekula **proinzulínu**, která je translokována do Golgiho aparátu a uložena do sekrečních granul. Proinzulín je postupně vlivem proteolytických enzymů rozštěpen na molekulu **inzulínu a C-peptidu** (neboli connecting peptide) za současné ztráty dvou párů bazických aminokyselin. (Malé množství proinzulínu se dostává do krevního oběhu. U zdravých jedinců toto množství nepřekračuje 5 % z celkového uvolněného inzulínu). Inzulín se dostává ze sekrečních granul do krevního oběhu v ekvimolárním množství s C-peptidem. Translokace inzulinových sekrečních granul k povrchu B-buněk je podporována kontraktilními proteiny v mikrotubulech a tento proces je závislý na koncentraci cytosolického kalcia. Nutriční stimuly působí na sekreční granula buď přímo, kdy se otevřou kalciové kanály, nebo nepřímo, kdy

se zvýší obsah ATP (jako součást metabolismu glukózy) v buňce uzávěrem kaliových kanálů v membráně B-buňky, čímž je redukován eflux kalia, a tak je depolarizována buněčná membrána a zvýšen vstup Ca^{2+} cestou kalciového kanálu. A právě zvýšení intracelulární koncentrace kalcia stimuluje uvolnění inzulínu. Poločas inzulínu v krvi je okolo 5 minut, poločas jeho metabolického (tkáňového) efektu je cca 20 minut. (4)

V plasmatické membráně cílových buněk jsou umístěny receptory pro inzulín. Tyto receptory jsou glykoproteinové povahy a skládají se ze dvou extracelulárních podjednotek α , které jsou kovalentně připojené ke β dvěma -podjednotkám (β -podjednotky mají svou extra- a intracelulární část) buněčné membrány. Inzulínový receptor má strukturální podobnost s receptory pro růstové faktory (IGF 1,2), LDL a některé onkogenní produkty. Cvičení zvyšuje počet inzulínových receptorů. Obezita spojená s hyperinzulinémií naopak snižuje počet inzulínových receptorů. (1)

Inzulín se naváže na vazebná místa -podjednotek receptoru a stimuluje proteinkinázovou aktivitu β -podjednotky, která fosforyluje několik zbytků tyrozinu na receptoru. Tyrozinkináza je klíčová pro intracelulární signální pochody. Tyto změny pak spouštějí postreceptorové, tedy intracelulární pochody, které představují vlastní metabolické účinky inzulínu. U diabetes 2. typu je snižená kinázová aktivita inzulínového receptoru, ale jeho struktura zůstává normální. Tyrozinkinázovou aktivitu snižuje i řada faktorů, jako např. zvýšené hladiny TNF- α produkované adipocyty. To je také typické u DM 2. typu. (1)

Inzulínová rezistence (IR) je častý jev u DM 2. typu, při kterém mají cílové buňky periferních tkání porušenou odpověď na běžné hladiny cirkulujícího inzulínu. Na molekulární úrovni se jedná o poruchu inzulínové signální cesty jako následek mutace nebo posttranslační modifikace inzulínových receptorů či některé z jeho efektorových molekul. IR vzniká také v důsledku defektu vazby na inzulínové receptory. Spíše výjimečné jsou situace IR při významné redukci aktivity receptorové kinázy s extrémní rezistencí k inzulínu při normální inzulínové vazbě nebo při těžkém defektu aktivity receptorové kinázy, spojeném s mutacemi. Při obezitě je IR prohloubena snížením počtu inzulínových receptorů jejich down-regulací. Ale v naprosté většině případů IR jde o postreceptorový defekt inzulínového působení. Aktivita receptorové tyrozinkinázy je signifikantně snižena pravděpodobně v důsledku zvýšené tyrozinofosfatázy a zvýšené fosforylace receptoru. IR má za následek sníženou syntézu glykogenu ve svalech a je oslaben také inzulínem stimulovaný transport glukózy. (4)

Chronicky zvýšené hladiny krevního cukru a volných mastných kyselin jsou vnější podmínky, které prohlubují nejen IR v periferních tkáních, ale i inzulínovou deficienci v B-buňkách. (4)

Inzulín je anabolický hormon. Mezi jeho intracelulární účinky tedy patří zvýšení odběru živin buňkami z extracelulární tekutiny a biosyntetické procesy (jako např. syntéza glykogenu, triacylglycerolů a proteinů). Mezi účinky inzulínu tedy patří to, že umožňuje vstup glukózy do buněk příčně pruhovaného svalstva a tukové tkáně. Další důležitý účinek inzulínu je v tukové tkáni, kde inhibuje lipolýzu (tedy rozklad tuků s následným uvolňováním volných mastných kyselin do krve). Po jídle je totiž dostatek energie přijímané z vnějšího prostředí (ze zažívacího traktu) a je tedy účelné šetřit energii uloženou v zásobách v podobě tuků. Chybí-li však tento účinek inzulínu, dochází k přemrštěnému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk. Inzulín také podporuje proteosyntézu, zvyšuje aktivitu sympatiku a je silně proaterogenním činitelem. Inzulín dále zvyšuje senzitivitu cévní stěny ke katecholaminům. V tubulech ledvin zvyšuje inzulín reabsorpci Na^+ a vede tedy ke zvýšení celkového tělesného poolu Na^+ . Inzulín zvyšuje rovněž transport K^+ z extracelulární do intracelulární tekutiny a tím snižuje hladinu kalia v plasmě. (1,4)

Hydrofilní molekula glukózy nemůže difundovat přes buněčnou membránu bez přítomnosti specializovaných transportních proteinů mechanismem facilitované difúze. Tyto glukózové transportéry (GLUT) urychlují transport glukózy do buňky, přičemž tento transport nevyžaduje energii. Zvýšení odběru glukózy buňkou je zabezpečeno zvýšením počtu glukózových transportérů na buněčném povrchu. Je známo několik druhů GLUT, které mají podobnou proteinovou strukturu. (1)

GLUT-1 je velmi rozšířen ve tkáních. Zprostředkuje velkou část bazálního glukózového transportu a non-inzulíndependentního odsunu glukózy. Jako první byl popsán v erytrocytech. GLUT-2 má zvláštní význam na membráně B-buněk, protože propouští glukózu v proporcí k její extracelulární koncentraci. To je základní podmínkou pro citlivost B-buňky ke glukóze a je takto regulovaná sekrece inzulínu. GLUT-2 pracuje v součinnosti s enzymem glukokinázou, která tvoří glukózo-6-fosfát jen tehdy, když je třeba snížit glykémii. GLUT-2 se rovněž nachází na hepatocytech. Glukokináza v těchto tkáních představuje limitující krok při tvorbě ATP z glukózy. GLUT-3 je umístěn na membráně nervových buněk a spolu s GLUT-1

na hematoencefalické bariéře umožňuje vstup glukózy do mozku. GLUT-4 je exprimován na buněčné membráně buněk inzulín-senzitivních tkání, tedy buňkách kosterního, srdečního svalu a v adipocytech. Tento glukózový transportér je regulován inzulínem. Ostatní transportéry glukózy inzulín ovlivňuje jen okrajově. (1)

Chybějící účinek inzulínu vede ke vzestupu glykémie. Zvyšuje se jednak osmolalita vnitřního prostředí, jednak dochází k tomu, že je překročen renální práh pro glukózu a následně se rozvíjí osmotická diuréza. Polyurie a zvyšující se osmolalita vedou k žízni resp. dehydrataci, jestliže selže příjem tekutin (typické u starších osob). I když v okolí buněk je hyperglykémie, buňky svalové a tukové tkáně mají nedostatek glukózy. Při absolutním nedostatku inzulínu je zablokován vstup glukózy do periferních tkání, je odbržděna lipolýza, a proto v krvi dochází k vzestupu lipidů. Dále je zvýšena glukoneogeneze a glykogenolýza. (4)

B-buňky kromě inzulínu produkují i ostrůvkový amyloidový polypeptid (islet amyloid polypeptide, IAPP) známý jako amylin. Je to polypeptidový hormon tvořený 37 aminokyselinami, který potlačuje inzulínem stimulovanou syntézu glykogenu v kosterním svalstvu, snižuje sekreci glukagonu (a tím snižuje glukagonem stimulovaný výdej glukózy v játrech) a reguluje také rychlost vyprazdňování žaludku do tenkého střeva. Z portálního a následně periferního řečiště je amylin uvolňován současně s inzulínem. Amylin, dle experimentálních studií, lze považovat za důležitý glukózoregulační hormon, který spolu s inzulínem a glukagonem tvoří trojlístek glukoregulačních hormonů. Depozita amylinu jsou charakteristická pro ostrůvky nemocných s DM. Objevují se u 90 % pacientů s DM 2. typu. (4)

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

Inzulín je z 50-60 % zachycen játry, proto je daleko lepší stanovit imunochemicky *C-peptid*, který se uvolňuje z proinzulínu ve stejném množství jako inzulín a narozdíl od něho není vychytáván játry. Hladina C-peptidu v periferní krvi

je mírou endogenní sekrece inzulínu, protože v injekčně podaném inzulínu C-peptid obsažen není. (6)

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

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

Laboratorně lze stanovit u diabetiků **titr protilátek** proti Langerhansovým ostrůvkům (ICA), proti glutamátdekarboxyláze (GAD) a proti inzulínu a proinzulínu. Jejich zvýšený titr ukazuje na vznik DM 1. typu. U diabetiků 1. typu je vhodné ještě provést vyšetření zaměřené na thyreopatie a celiakii v rámci tzv. přidružené autoimunity. (6)

Ke zjištění inzulínové rezistence (IR) je nejužívanější metodou tzv. **euglykemický hyperinzulinemický clamp** neboli tzv. clampová technika. Koncentrace inzulínu je udržována (clampována) na určité hladině (50- 5000 mU/l) podáním exogenního inzulínu. Množství exogenní glukózy, které musí být podáno, aby se udržela absolutní euglykémie, vyjadřuje citlivost na inzulín. Čím nižší je potřeba exogenní glukózy (odpovídající jejímu nižšímu perifernímu využití), tím vyšší je inzulínová rezistence pacienta. Provede-li se **clamp v hyperglykemické modifikaci**, informuje o schopnosti sekrece inzulínu. Clampová technika nepatří k rutinním vyšetřovacím metodám, avšak bývá využívána zejména pro vědecko-výzkumné účely. (6)

4.2.1.3 Glukagon

Glukagon je hormon produkovaný a secernovaný A-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Je to kontraregulační hormon inzulínu. Podnětem k sekreci glukagonu je hypoglykémie (např. při hladovění nebo po fyzické zátěži) či stres. Sekrece glukagonu je inhibována při hyperglykémii, hyperinzulinémií, dále vysokými hladinami plasmatických volných mastných kyselin. Mezi další faktory, které inhibují

sekreci glukagonu, patří hormony inzulín, somatostatin, serotonin atd. Inhibice sekrece glukagonu nastává i v těhotenství. (1)

Mezi funkce glukagonu například patří, že zvyšuje glykémii inhibicí syntézy glykogenu v játrech a naopak v nich stimuluje glykogenolýzu. Mezi další funkce glukagonu patří, že v játrech stimuluje ketogenezi a v adipocytech lipolýzu. (1)

4.2.2 Metabolismus bílkovin

4.2.2.1 Glykace

Stanovení glykovaného podílu hlavních krevních bílkovin umožňuje posoudit stav dlouhodobé kompenzace diabetika. Tedy průměrnou glykémii za delší časové období. (6)

Aldehydická skupina glukózy je schopna se vázat na volné aminokyseliny bílkovin a to především na α -aminoskupinu lyzinu. Tento proces se nazývá **glykace**. Je to neenzymový děj, jehož rychlost je dána koncentrací reagujících složek. Protože koncentrace bílkovin v krvi je v podstatě konstantní, závisí rychlost glykace na koncentraci glukózy. (6)

Nejprve vzniká kondenzační reakcí tzv. Schiffova baze (aldimin). Tato reakce je reverzibilní a po odeznění přechodné glykémie se glukóza z vazby uvolní. Trvá-li ovšem hyperglykémie delší dobu, dochází k intramolekulárnímu přesmyku a vzniká tzv. Amadoriho produkt (ketoamin), který je derivátem fruktosaminu. Reakce je již nevratná a molekula cukru zůstává na bílkovině navázána po celou dobu její existence. (6,22)

Glykace se z plazmatických bílkovin zúčastňuje hlavně **albumin**. Takto modifikované bílkoviny zůstávají v plasmě až do svého odbourání. Biologický poločas albuminu je přibližně 19 dní, lze si tedy podle koncentrace fruktosaminu v krevním séru udělat představu o průměrné glykémii za posledních 14-21 dní. Mezi další plazmatickou bílkovinu podléhající snadno glykaci patří **apolipoprotein B**, tedy součást lipoproteinů o nízké hustotě (LDL). Tyto změny mají vztah k počátku aterosklerózy. (6)

Hemoglobin (Hb) v erythrocytech rovněž podléhá neenzymové glykaci. Vznikají přitom tři deriváty označované jako HbA_{1a}, HbA_{1b} a HbA_{1c}. Starší metody stanovují tyto deriváty dohromady a výsledek se potom označuje jako HbA₁. Správnější je stanovení jen frakce HbA_{1c}, která představuje vlastní stabilní ketoamin. K oddělení glykovaného hemoglobinu od celkového Hb se používají nejčastěji metody elektroforetického dělení v agarózovém gelu v kyselém prostředí, chromatografie na sloupci iontoměniče, afinitní chromatografie a metoda s využitím specifické monoklonální protilátky. (6)

Hodnoty glykovaného hemoglobinu se vyjadřují v procentech celkového hemoglobinu a dávají představu o průměrné glykémii za posledních 6-8 týdnů. Referenční hodnoty uvádí Tab. 3 .

Tab. 3 Glykovaný hemoglobin

Dobrá kompenzace	< 4,5 %
Uspokojivá kompenzace	4,5-6,0 %
Neuspokojivá kompenzace	> 6,0 %

Glykaci podléhají i bílkoviny ve tkáních. Ty, které mají krátký biologický poločas, se stačí odbourávat a vyloučit z organismu. Naproti tomu glykované **bílkoviny s dlouhým biologickým poločasem**, mezi které patří bílkoviny cévního endotelu, retiny, bílkoviny myelinových obalů nervových vláken či glomerulárních membrán, podléhají následujícím změnám. Oxidací molekuly navázaného cukru vznikají další reaktivní skupiny, které se mohou vázat na jiné místo téže bílkoviny i na sousední molekuly bílkovin. Tím vzniká tzv. křížová vazba neboli cross-link, která způsobuje zmenšenou pohyblivost bílkovin. Po týdnech až měsících tak dochází k ireverzibilní přeměně na tzv. **AGE-látky** (advanced glycation end-products, v překladu pokročilé produkty glykace). Tyto AGE-látky mají již zcela odlišné vlastnosti než původní bílkoviny a jsou na rozdíl od předcházejících produktů toxické. Mezi dosud známé reaktivní látky řazené mezi AGE patří např. pentoimidin či karboxymetyllyzin. (6)

Tyto pokročilé produkty glykace, AGE-látky, jsou podkladem rozvoje diabetických mikroangiopatických komplikací, jako je např. slepota při diabetické retinopatii, polyneuritida, diabetická glomeruloskleróza vedoucí k renální insuficienci apod., jak bude uvedeno v kapitole o komplikacích. (6)

Zesítnění bílkovin příčnými vazbami může vyvolat i vazba malondialdehydu, tedy konečného produktu lipoperoxidace. Lipoperoxidace je způsobena oxidačním poškozením vícenasycených mastných kyselin volnými radikály. Vícenasycené mastné kyseliny, jejichž apolipoprotein je glykován snáze podléhají lipoperoxidaci a děj se označuje jako glykooxidace. (6)

4.2.2.2 Mikroalbuminurie

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

Močí se vylučuje fyziologicky albumin přibližně do 30 mg/l. Běžné diagnostické proužky na stanovení proteinurie nebo reakce s kyselinou sulfosalicylovou však dokáží prokázat koncentraci albuminu až od 150 mg/l. Rozmezí koncentrací albuminu 30-150 mg/l se tedy běžnými testy neprokáže, ale není však už normální. (6)

O mikroalbuminurii mluvíme, je-li albuminurie mezi 30-300 mg/24h, přičemž někdy jako benigní mikroalbuminurie se označuje nález do 100 mg albuminu za 24 hodin. Za manifestní proteinurie se označuje vylučování albuminu do moči vyšší než 300 mg/24h. K mikroalbuminurii dochází obvykle přibližně po 4 a více letech od počátku onemocnění DM. Nález mikroalbuminurie je u diabetika považován za první signál hrozícího poškození ledvin. (1,6)

4.2.2.3 Aminokyseliny

U těžkého diabetu dochází k rozpadu vlastních tělesných bílkovin na peptidy a následně na aminokyseliny. Glukogenní aminokyseliny slouží jako výchozí látka pro glukoneogenezi pro buňky svalů. Nevyužité aminokyseliny jsou odbourány. Při odbourávání aminokyselin v rámci glukoneogeneze či ketogeneze vzniká hodně amonných iontů a následně hodně močoviny. (15)

4.2.3 Metabolismus lipidů

4.2.3.1 Fyziologicky

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

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

Rozeznáváme pět hlavních tříd lipoproteinů, které se liší hustotou a elektroforetickou pohyblivostí. Při elektroforéze zůstávají na startu **chylomikrony**, následuje **frakce beta** (v této frakci lze identifikovat specifické subfrakce jako např. široké beta nebo pomalé prebetalipoproteiny), **prebeta** a konečně frakci **alfa lipoproteinů**. (6,16)

Podle preparativní ultracentrifugace se rozlišují: **chylomikrony**, lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low-density lipoproteins, **VLDL**), lipoproteiny o střední hustotě (intermediate-density lipoproteins, **IDL**), lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins, **LDL**) a lipoproteiny o vysoké hustotě (high-density lipoproteins, **HDL**). (16)

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

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

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

IDL jsou pak přibližně z 60-70 % vychytávány játry a metabolizovány. Zbylých 30 % je jaterní buňkou za působení jaterní (hepatální) lipázy přeměněna na další typ lipoproteinů a to na LDL. Přitom jsou z IDL odstraněny jaterní lipázou další TAG a uvolňuje se z nich i zbytek apoE a apoC. (6)

Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) představují hlavní typ lipoproteinů přenášejících cholesterol do buněk tkání. Jádro LDL obsahuje téměř výlučně estery cholesterolu, povrch pak tvoří fosfolipidy, volný cholesterol a apoB-100. LDL jsou z plazmy odstraňovány z velké části prostřednictvím specifických receptorů v membráně buněk. Asi 75 % LDL je vychytáváno játry, zbytek jinými tkáněmi. Na membránový receptor se LDL váží prostřednictvím apoB-100. Dojde pak k internalizaci částice, která se spolu s receptorem dostává do lysozomu. Receptor je poté uvolněn a putuje znovu k buněčné membráně, aby byl užít k vazbě další částice LDL. ApoB-100 je degradován a estery cholesterolu hydrolyzovány. Cholesterol, který takto vstoupil do buňky, má několikerý osud. Může se stát součástí buněčných

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

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

Zvláštní postavení mezi lipoproteiny má **lipoprotein (a)**, označovaný též jako Lp(a). Je to lipoproteinová částice, která se řadí podle hustoty k HDL a podle struktury a funkce k LDL. Má navíc typický apolipoprotein (a), který je kovalentně vázaný k molekule apoB-100 jedním disulfidickým můstkem. (6)

Značná část molekuly apo(a) jeví vysoký stupeň homologie se strukturou plazminogenu, tedy se základní molekulou fibrinolytického systému. Lp(a) brání vazbě plazminogenu na fibrinogen a monomery fibrinu a inhibuje účinek tkáňového aktivátoru plazminogenu. Lp(a) navíc podporuje proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny, což je jeden ze základních momentů patogeneze aterosklerózy. (6)

4.2.3.2 Dyslipoproteinémie

Dyslipoproteinémie nebo také hyperlipoproteinémie představují skupinu metabolických onemocnění. Jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, kterými jsou transportovány tuky v plazmě. Dyslipoproteinémie mohou být primární (geneticky podmíněné), kterých je většina, nebo sekundární, které jsou průvodním znakem jiného základního onemocnění. (16)

Dyslipoproteinémie je možno **rozdělovat** podle řady kritérií. Nejužívanějším rozdělením je v současné době klasifikace podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu, která dělí hyperlipoproteinémii do tří skupin. Na **hypercholesterolémii** (jsou zvýšeny frakce LDL), **hypertriglyceridémii**, kde jsou zvýšené frakce VLDL a poslední skupinu zaujímají kombinované, **smíšené, hyperlipidémie**, které mají zvýšené obě již uvedené frakce. Toto rozdělení je jednoduché a praktické, ale zanedbává do značné míry etiopatogenezi onemocnění. Nelze proto opomenout ani tzv. Fredricksonovu klasifikaci hyperlipoproteinémií. Tato klasifikace je založena na elektroforéze lipoproteinů na papíře a rozděluje hyperlipoproteinémii do šesti typů, označovaných jako typ I-V (viz Tab.4).

Tab.4 Fredericksonova klasifikace dyslipidemií

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

Diabetická dyslipoproteinémie (DLP) zdůrazňuje, že u nemocného nejde o pouhé zvýšení jedné nebo více hodnot lipoproteinů, ale spíše o nerovnováhu poměrů v celém spektru. Základní charakteristikou diabetické dyslipidémie

je hypertriacylglycerolémie, snížení HDL-C, normální nebo jen mírně zvýšený LDL-C, small dense LDL a zvýšení apoB. Diabetická DLP může být potencována geneticky determinovanou hyperlipoproteinémií, případně alkoholem, renálním onemocněním, hypotyreózou a estrogeny. Diabetická DLP bývá proto těžší u žen než u mužů. (16)

Diabetická dyslipoproteinémie je typická pro DM 1. i 2. typu. Příčina spočívá ve skutečnosti, že inzulín aktivuje LPL a usnadňuje tak zpracování lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly (TAG), ale inzulín také inhibuje hormon-senzitivní lipázu tukové tkáně a tím zabraňuje dalšímu uvolňování (mobilizaci) mastných kyselin. Při nedostatku inzulínu tedy je tedy aktivována hormon-senzitivní lipáza tukové tkáně. Z TAG se tak uvolňují mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny, v podobě volných (neesterifikovaných) mastných kyselin, vedou k dodávání energie periferním tkáním. (16)

Laboratorně se provádí vyšetření lipidového metabolismu po 10-12h lačnění. U diabetiků se provádí **základní vyšetření**, kam patří stanovení koncentrace TAG, celkového cholesterolu, LDL-C výpočtem při celkovém cholesterolu nad 5 mmol/l a všech osob v riziku ICHS. Dále se může provádět **specializované vyšetření** lipidových markerů slouží ke stanovení apoA-I, apoB-100, Lp(a). Mezi **ostatní (obsoletní) metody** se řadí stanovení celkových lipidů, fosfolipidů, estery mastných kyselin, elektroforéza lipoproteinů. **Metody molekulární biologie** umožní diagnostikovat defekt LDL, receptory apoB-100, apoC, apoE, lipoproteinovou lipázu, CEPT, LCAT. (17)

K vyšetření **koncentrace triacylglycerolů** se používá enzymová metoda. Jde o spřažené systémy enzymových reakcí, z nichž první reakcí je vždy hydrolýza triacylglycerolů lipázou na glycerol a mastné kyseliny. V další reakci s ATP se glycerol přeměňuje glycerolkinázou na ADP a glycerol-3-fosfát. Vzniklý glycerol-3-fosfát se nechá oxidovat glycerol-3-fosfát oxidázou na dihydroxyacetonfosfát a peroxid vodíku. H_2O_2 oxidační kopulací s aminofenazonem a derivátem fenolu za katalýzy enzymem peroxidázou, dává vznik barevnému chinoniminu, který stanovujeme fotometricky a jeho množství je přímo úměrné koncentraci TAG ve vzorku. Fyziologická hodnota TAG je 0,9-1,7 mmol/l. (17)

Při stanovení **celkového cholesterolu** se také využívá spřažených enzymových reakcí. V první fázi se cholesterolesterázou štěpí estery cholesterolu na cholesterol a mastné kyseliny, ve druhé se cholesterol oxiduje cholesteroxidázou na cholestenon a peroxid vodíku a vzniklé množství H_2O_2 detekujeme oxidační kopulací

s aminofenazonem a derivátem fenolu za katalýzy enzymem peroxidázou, kdy vzniká barevný produkt (chinonimin), jehož množství odpovídá intenzitě zbarvení stanovené fotometricky. Fyziologická hodnota celkového cholesterolu se nachází v rozmezí 3,8-5,2 mmol/l. (17)

Pro stanovení **HDL-cholesterolu**, se používá dvoustupňová reakce, kde se pomocí polyetylglykolových (PEG) enzymů uvolní z HDL-cholesterolu mastné kyseliny a cholesterol. Vzniklý cholesterol se stanoví stejnou reakcí jako je uvedena v předchozím odstavci. U mužů je fyziologicky HDL-cholesterolu > 1,4 mmol/l, u žen > 1,6 mmol/l (17)

Zatímco koncentrace HDL-cholesterolu se měří, u stanovení **LDL-cholesterolu** můžeme kromě změření použít výpočet podle Friedewalda, ale za předpokladu, že hodnota triacylglycerolů je $\leq 4,5$ mmol/l. (6)

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

Fyziologická koncentrace LDL-cholesterolu je < 3,4 mmol/l u mužů i žen.

Koncentrace hlavních **apolipoproteinů**, apoA-I (obsažen v HDL) a apoB- 100 (který je v LDL), se stanovuje imunochemickými metodami. Fyziologicky nacházíme koncentraci apoA-I u mužů > 1,4 g/l a u žen > 1,6 g/l. Koncentrace apoB-100 je fyziologicky < 0,9 g/l u obou pohlaví. (6)

4.3 Komplikace diabetes mellitus

4.3.1 Akutní komplikace

4.3.1.1 Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma

Vyvíjí se v situaci, kdy je akutní absolutní nedostatek inzulínu. Diabetická ketoacidóza a hyperglykemické ketoacidotické kóma je tedy komplikace především DM 1. typu. Za těchto okolností pak jednoznačně převládá vliv kontraregulačních hormonů, především glukagonu, aglukokortikoidů, jejichž nadbytek spolu s nedostatkem inzulínu má za následek hyperglykémii, která je často extrémní. (1)

Současně jsou oxidovány mastné kyseliny v procesu β -oxidace, přičemž vzniká nadbytečné množství ketokyselin (acetacetátu, β -hydroxybutyrátu). Hromadění ketokyselin má za následek metabolickou ketoacidózu. Pokles plazmatického pH vede k dráždění dechového centra s následným prohloubením Kussmaulovým dýcháním. (1)

Extrémní hyperglykémie vede k osmotické diuréze, polyurii a následné dehydrataci. V důsledku dehydratace dochází centralizaci krevního oběhu s následnou poruchou perfúze ledvin. Průměrná ztráta tělesné tekutiny činí 5 litrů. Spolu s tekutinami se ztrácejí minerály: sodík, draslík, chloridy a fosfáty. Ke ztrátám sodného iontu přispívá i jeho porušená zpětná reabsorpce v tubulech v důsledku nedostatku inzulínu a nadbytku glukagonu. V důsledku zvýšených hladin močoviny a glykémie stoupá plasmatická osmolalita. Vzestup osmolality a současný pokles pH má za následek poruchu vědomí, která může přes somnolenci a sopor vyústit v kóma. (1)

Laboratorně nacházíme hyperglykémii, známky metabolické acidózy a pokles hladiny sérových hydrogenkarbonátů, s poklesem pH (extrémně až k pH 6,8), vzestup negativního excesu bází (extrémně až k hodnotám $-BE$ 30). Hladina plazmatického Na^+ bývá také snižena, dále jsou ztráty draslíku, deficit fosfátu je spojen s poklesem 2,3-difosfoglycerátu v erytrocytech, což může ovlivnit snížení dávky kyslíku do tkáně (tento jev je modifikován současně s acidózou). Častá je leukocytóza (i v případech bez infekce). (1)

4.3.1.2 Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma

Je to typická komplikace DM 2. typu. Vyskytuje se především ve vyšším věku a stáří. Při tomto kómatu dochází k hyperglykémii a díky osmotické diuréze k extrémní dehydrataci s vysokými hladinami plasmatického natria. Acidóza však není vyjádřena. Důvodem pro to je zřejmě fakt, že malá sekrece či účinnost inzulínu u těchto nemocných dokáže zřejmě acidóze zabránit, avšak je nedostatečná pro transport glukózy z extracelulárního prostoru intracelulárně (díky IR). Vyvolávajícím momentem tohoto typu kómatu je především infekce, zejména bronchopneumonie, často také uroinfekce. (1)

Laboratorně nacházíme hyperglykémii, hypernatrémii (> 165 mmol/l), acidóza není vyjádřena, osmolalita je výrazně zvýšena. (1)

Terapie spočívá v intenzivní rehydrataci (nejlépe cestou centrálního žilního katetru za současného měření centrálního žilního tlaku. Při příliš rychlé rehydrataci by hrozil vznik mozkového edému a při pomalé rehydrataci rozvoj cirkulačního šoku) a v léčbě inzulínem. (1)

4.3.1.3 Laktoacidotické kóma

Laktoacidotické kóma se vyskytuje u diabetiků tehdy, jestliže došlo ke kombinaci terapie biguanidy a většímu požití alkoholu nebo při podání biguanidů při kontraindikacích spojených s acidózou (např. selhání ledvin). V důsledku toho dochází k produkci laktátu, a tím vzniká značná metabolická acidóza. (1)

Laboratorně nacházíme u laktoacidotického kóma známky metabolické acidózy, nízké HCO_3^- , normální pCO_2 , zvýšenou hodnotu laktátu a v moči nejsou ketolátky. Základní terapií je hemodialýza. (1)

4.3.1.4 Hypoglykemické kóma

Glukóza je základním energetickým substrátem pro mozek. Protože v mozkových buňkách neexistují žádné zásoby glykogenu, je mozek trvale odkázaný na přísun glukózy (cestou extracelulární tekutiny). Přestup glukózy do mozku není závislý na inzulínu (rozdíl od buněk svalové a tukové tkáně). (1)

Při poklesu hladiny glukózy v krvi pod 3,0 mmol/l dochází k prvním příznakům nedostatku glukózy v mozku a pacient je neklidný, má pocit hladu a díky aktivaci kontraregulačně působících katecholaminů se studeně potí, má poruchy koncentrace, rychle upadá do bezvědomí. Jedná se tedy o důsledky nedostatku glukózy v mozku, v konečném důsledku o akutní nedostatek ATP v mozkových buňkách. Tento stav se označuje jako neuroglykopenie. Příčina poklesu glykémie je u diabetiků 1. typu v absolutním, nebo relativním předávkování inzulínu. V důsledku předávkování inzulínu dojde k rychlému odsunu glukózy do tkání, v nichž je transport glukózy na inzulínu závislý, tedy do svalstva a tukové tkáně, což má za důsledek hypoglykémii, a tím dochází k neuroglykopenii s příznaky. U diabetiků 2. typu je to způsobeno předávkováním perorálních antidiabetik sulfonylureové řady. Dalšími precipitujícími faktory u DM jsou vynechání jídla, tělesná námaha, alkohol na lačno a některé léky. (1)

Laboratorně se nachází hypoglykémie (glukóza je nižší než 3,0 mmol/l, v případech bezvědomí až pod 1,8 mmol/l). Terapie spočívá v rychlém přívodu glukózy. (1)

4.3.2 Chronické komplikace

Chronické komplikace se dělí na specifické a nespecifické komplikace. Specifické zahrnují především komplikace mikrovaskulární do jisté míry také komplikace makrovaskulární. (1)

4.3.2.1 Patofyziologie mikrovaskulárních komplikací

Pojem mikrovaskulární komplikace diabetu (nebo také mikroangiopatie) zahrnuje *diabetickou retinopatii, diabetickou nefropatii a diabetickou polyneuropatii*. Mikrovaskulární komplikace jsou specifické pro diabetes a nemůže k nim dojít bez **dlouhodobé hyperglykemie** (na jejich rozvoji se podílejí metabolické, genetické faktory a faktory životního stylu). (1)

Mikrovaskulární komplikace se vyvíjejí jak u nemocných s DM 1. i 2. typu, ale typické jsou zejména pro diabetes 1. typu. Základními determinantami vývoje těchto komplikací je kvalita metabolické kompenzace diabetu, hodnota krevního tlaku a doba trvání choroby. (1)

Dlouhodobá expozice zvýšeným hladinám glukózy vede jednak k akutním (reversibilním) metabolickým změnám, může však vést i ke kumulativnímu chronickému, ireverzibilnímu, poškození molekul o dlouhém poločase. Na patogenezi chronických komplikací diabetu se podílejí glykace, volné radikály a produkty polyové cesty metabolismu glukózy. (1)

U non-inzulíndependentních tkání, jako jsou nervy, glomeruly ledvin, čočka a sítnice, působí hyperglykémie přímo zvýšené hladiny jejich intracelulární glukózy. Enzym aldózoreduktáza katalyzuje redukci glukózy na její *polyol*, který se nazývá sorbitol a ten je následně přeměněn na fruktózu. Sorbitol neprochází snadno buněčnou membránou a jeho kumulace intracelulárně působí osmotickým účinkem destrukci buněčných organel. Sorbitol také alteruje redoxní stav pyridinových nukleotidů a zhoršuje tedy využití energie v buňce. Zvýšená produkce sorbitolu vede k intracelulárním deplecím myoinositolu. Hyperglykemie ale inhibuje transport myoinositolu. Tato deplece myoinositolu působí *poruchy funkce periferních nervů*. Myoinositol je prekurzorem fosfatidylinositolu a jeho obrat aktivuje $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPázu}$ přes produkci diacylglycerolu a stimulaci proteinové kinázy C. Snížení aktivity

Na⁺K⁺-ATPázy vede ke zvýšení natria intracelulárně a důsledkem je změna membránového potenciálu, která následně vede ke zpomalení rychlosti vedení nervového vzruchu. (1)

Glykace představuje vazbu glukózy na proteiny, jak bylo vysvětleno v kapitole o metabolismu bílkovin. Pokročilými produkty glykace jsou tzv. **AGE-látky**, které mají zcela odlišné vlastnosti než původní bílkoviny, jsou toxické a jsou podkladem pro rozvoj diabetických mikrovaskulárních komplikací. (1)

Mezi patologické důsledky křížení molekul typu AGE patří kovalentní vazby změněných proteinů (např. LDL, albumin a IgG) na cévní stěnu. Dochází ke změně matrix cévní stěny, která je rezistentní na enzymatickou degradaci. Změněná vazba anionických proteoglykanů cévní stěny pak vede k poruše její funkce a k poruchám její interakce s plazmatickými proteiny. (1)

AGE-látky po vazbě na zvláštní receptor makrofágu spustí uvolnění interleukinu 1 (IL-1) a tumor nekrosis faktoru (TNF- α), které působí dále na trombocyty a endotelie, odkud jsou uvolněny další růstové faktory a cytokiny. Následně dojde ke stimulaci proliferace ve stěně arteriol a kapilár. Proces oxidace a zvýšené glykace (tedy tzv. glykooxidace) má pravděpodobně velký význam pro rozvoj aterosklerózy. Podle experimentální studie u myši, byli objeveny dva postupy, kterými lze významně potlačit rozvoj aterosklerózy. Jedná se zejména o antioxidační léčbu (tedy prevenci vzniku AGE-látek), a prevenci vazby AGE-látek na jejich receptory. (1)

Důsledkem mikrovaskulárního poškození jsou strukturální a funkční změny. Mezi strukturální, které jsou důsledkem uvedených biochemických pochodů, patří zejména ztluštění bazální membrány kapiláry. Mezi funkční změny počítáme zvýšení průtoku kapilárou, zvýšení kapilární permeability a zvýšení viskozity krve. Tyto změny se vyvíjejí v průběhu let a o mnoho let až desetiletí předcházejí selhání orgánů. (1)

4.3.2.2 Diabetická retinopatie

Vznik a progresse diabetické retinopatie (DR) závisí na délce trvání diabetu, jeho kompenzaci, hodnotách krevního tlaku a lipidogramu. V důsledku hyperglykémie vznikají pozdní produkty glykace, vazoaktivní faktory, hemoreologické změny (je vyšší viskozita krve). Hyperglykémie je dále zodpovědná za hyperosmotické přetížení oka v důsledku aktivace polyolové cesty, tedy vzniku sorbitolu. Dále je hyperglykémie

zodpovědná za ztrátu pericytů kapilár sítnice. Dlouhodobá hyperglykémie vede především k poruše mikrocirkulace ve smyslu zvýšeného průtoku a ke kapilární hyperpermeabilitě. Vyšší propustnost kapilár vede k průniku plazmatických proteinů a lipidů do sítnice se vznikem typických exsudátů na očním pozadí. (18)

S postupem procesu dochází k dilataci kapilár se vznikem aneurizmat. Posléze se tvoří cévní uzávěry a ischemická ložiska, která se vysvětlují tvorbou mikrotrombů v důsledku snížené fibrinolytické a antitrombinové aktivity cévní stěny v důsledku poškození endoteliálních buněk. Taktéž urychlený průtok krve kapilárami vede ke snížené oxygenaci tkáně spolupodílející se na progresi DR. Aktivované růstové faktory (např. sítnicový angiogenní růstový faktor atp.) vedou k novotvorbě cév a proliferaci vaziva, tedy nejzávažnější abnormalitě diabetické sítnice. (18)

Tyto změny mohou vážně poškodit zrak. Tahem vaziva mohou zapříčinit odchýlení sítnice. Novotvořené cévy jsou fragilní a snadno krvácejí. Krvácení do sklivce, tzv. hemoftalmus je častou bezprostřední příčinou ztráty zraku. (18)

Diabetickou retinopatii rozdělujeme na **neproliferativní (NPDR) a proliferativní (PDR)**. Klasifikace umožňuje hodnotit dynamiku progresu DR, indikovat léčbu a frekvenci kontrol. Diagnostiku provádí oftalmolog na základě biomikroskopického a oftalmoskopického vyšetření v uměle navozené mydriáze. (18)

U **neproliferativní DR** jsou zrakové funkce ovlivněny dvěma mechanismy. Mechanismus je ovlivněn různým stupněm uzávěru kapilárního řečiště s následnou ischemií makulární krajiny, jedná se o tzv. ischemickou makulopatii. Nebo dochází ke zvýšení vaskulární permeability a vede k edému, vzniká exsudativní makulopatie. Při prosakování extravazátu do sítnice dochází k hromadění žlutých lipoproteinových depozit ve vnější vrstvě sítnice, kde vytváří obraz tvrdých ložisek většinou kolem mikroaneurizmat. Intraretinální hemoragie jsou podle lokalizace a velikosti děleny na tečkovité, čárkovité a plošné. U pokročilé NPDR jsou často přítomny intraretinální mikrovaskulární abnormality. Vény nepravidelného kalibru vytvářejí obraz podobný korálkům. Při okluzi kapiláry ve vrstvě nervových vláken dochází k ischemii s následným porušením axoplazmatického toku vytvářejícím bělavé vatovité ložisko. (18)

Proliferativní DR je charakterizována tvorbou neovaskularizací na sítnici či papile. Obvykle prorůstají do sklivcového prostoru nebo subretinálně a stávají se zdrojem rozsáhlých hemoragií se všemi důsledky. Závažnost novotvořených cév

je dána jejich velikostí, lokalizací, kalibrem a množstvím doprovodné fibrózní tkáně. (18)

Diabetická retinopatie je nejčastější formou diabetické oftalmopatie, avšak oko může být u diabetiků postiženo i jiným způsobem. Dříve a častěji se objevuje glaukom, katarakta, může dojít k rozvoji parézy III., IV., VI. hlavového nervu, závažnou komplikací je neuropatie optického nervu, vedoucí k náhlému zhoršení zraku. Přítomnost hypertenze znamená zvýšení rizika vzniku proliferativní retinopatie o více než 90% a zvýšení rizika vzniku makulárního edému během následujících 14 let průběhu nemoci o 40%. Naopak, důsledná léčba hypertenze významně snižuje riziko vzniku retinopatie, respektive její progresse. (18)

4.3.2.3 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je chronické, pomalu progredující postižení ledvin, pro které jsou charakteristické proteinurie, často hypertenze a pomalá postupná alterace renálních funkcí. Postihuje 35 - 40% diabetiků 1. typu a až 20% diabetiků 2. typu. (1,24)

Morfologické změny v ledvinách jsou spojeny zejména se ztlušťováním bazální membrány kapilár glomerulu (do 2 let od počátku DM) a se zvětšováním objemu mezangia. Popsané změny vedou k úniku plazmatických proteinů z kapilárního řečiště a k jejich ukládání do glomerulu. Postupně dochází k intersticiální fibróze a k hyalinóze arteriol. Zanikají glomeruly a dochází k poklesu glomerulární filtrace. Vakuolizace tubulárních buněk a skleróza intersticia, které se u diabetické nefropatie vyskytují, pro ni nejsou specifickým znakem, vyskytují se i u jiných chronických chorob ledvin. (1)

Počáteční **stadium diabetické nefropatie** se často objevuje již záhy po manifestaci diabetu. Zpočátku se jedná o *hypertroficko-hyperfunkční stadium*, které je spojené s glomerulární hyperfiltrací, která je zvýšená o 20-50%.. Následuje *stadium mikroskopických změn*, při kterém dochází ke ztluštění glomerulárních kapilár, často 2-5 let po vzniku diabetu. Toto ztluštění může být ještě reverzibilní. Ve *stadiu incipientní nefropatie* se vyskytuje zvýšená mikroalbuminurie nad 30mg/24h. O mikroalbuminurii se mluví, je-li albuminurie za 24h mezi 30 až 300 mg (příčemž někdy jako benigní mikroalbuminurie se označuje nález do 100 mg albuminu za 24h). Jako manifestní proteinurie se označuje vylučování albuminu do moči, které je vyšší než 300 mg/24h. Mikroalbuminurie může kolísat mezi jednotlivými dny, zvyšuje se při pravostranné srdeční dekompenzaci, infekčních onemocněních, hematurii a dokonce

i po delším slunění. Délka trvání incipientního stadia nefropatie se pohybuje přibližně kolem 10 let. Proteinurie nad 0,5 mg/24h je základním příkladem *manifestní nefropatie*, která je už ireverzibilní a znamená, že postižení dospělo do stadia postupné progrese. Téměř pravidelně v tomto stádiu nacházíme i arteriální hypertenzi. Velmi často se u větších proteinurií vyskytuje kompletní nefrotický syndrom s proteinurií, hypoproteinémií, následnými edémy, hyperlipoproteinémií a hypertenzí. Ztráty bílkovin mohou v některých extrémních případech představovat až 20 g/den. (1)

Konečné stadium diabetické nefropatie je *stadium renální insuficience a následně selhání ledvin*. Dochází k němu přes postupné zhoršování glomerulární filtrace. (1)

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

Nemocní s DM 2. typu trpí častěji výskytem nekrózy papil ledvin, zejména po podávání kyseliny acetylsalicylové. (1)

4.3.2.4 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie (polyneuropatie) je definována jako pozdní klinické a subklinické postižení periferních nervů. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění jejichž klinický obraz je navzájem odlišný. Může dojít k postižení končetinových, hlavových a autonomních nervů. (19)

Příčina diabetické polyneuropatie dosud není známa a plně objasněna. Obecně se předpokládá, že mechanismus jejího vzniku je komplexní. Příčinou je hyperglykemií aktivovaná polyolová cesta, neenzymatická glykace proteinů, oxidativní stres, zvýšená aktivita proteinkinázy C a porucha metabolismu esenciálních mastných kyselin. (19)

Axony nervových vláken jsou obaleny myelinovou pochvou a důsledkem dlouhotrvající hyperglykemie dochází k tomu, že se myelinová pochva ztlušťuje, svrašťuje až do obrazu poškození a degenerace axonu. V konečné fázi se štěpí a rozpouští myelin i samotné axonové vlákno. (5)

Klinickým důsledkem je zpomalení vedení nervového vzruchu. Nejdříve se obvykle porucha funkce projeví na dolních končetinách, kde jsou nervová vlákna nejdelší, distální části axonu jsou porušeny dříve než proximální. (5)

Klinické příznaky se odvíjejí jednak v závislosti na délce vlákna a také na poškozených nervových vláknech. Neuropatické příznaky rozlišujeme na senzitivní a motorické. Mezi senzitivní pozitivní příznaky patří např. pálení brnění, mravenčení, neuropatická bolest a přecitlivělost na dotyk. Mezi negativní senzitivní příznaky patří např. necitlivost, tupost, chlad až mrazení. Mezi motorické pozitivní příznaky patří např. křeče a spazmy. Mezi negativní motorické příznaky potom únava slabost a tíha. (19)

Mezi periferní neuropatii patří symetrická neuropatie, akutní bolestivá neuropatie, fokální (ložisková) neuropatie a multifokální neuropatie, asymetrická proximální motorická neuropatie, úžinová neuropatie a kraniální (hlavová) neuropatie, která nejčastěji postihuje okohybné nervy (hlavně n. oculomotorius, méně n. IV. a n. VI., jak bylo uvedeno u DR). (19)

Chronická distální symetrická neuropatie je nejčastější formou a představuje asi 70% všech případů diabetické neuropatie. Převažují hlavně klidové nebo noční senzitivní neuropatické symptomy na dolních končetinách, mezi které patří např. brnění, mravenčení a pálení prstů či chodidel. Porucha citlivosti se postupně šíří vzhůru ke kolenům a může se objevit na obou rukou. (19)

Vegetativní (autonomní) neuropatie spočívají v:

- 1) poruše v kardiovaskulárním systému, kdy příčinou je neuropatie n. vagus. Diabetici mají rychlejší tepovou frekvenci a dále dochází ke ztrátě sinusové arytmie.
- 2) poruše v gastrointestinálním traktu, kam patří např. gastroparéza, biliární dyskineze, průjemy nebo obstrukce a oslabení análního sfinkteru.
- 3) poruše v urogenitálním traktu, kam patří poruchy erekce, retrográdní ejakulace a vymizení pocitu plného močového měchýře, případně neúplné vyprazdňování a reziduum moče s rizikem rozvoje močové infekce.
- 4) poruše sudomotorické, kdy dochází k silnému pocení horní poloviny těla po jídle anebo dochází ke ztrátě pocení na dolních končetinách.
- 5) poruše zornicových reakcí a je zpomalená fotoreakce.

Intenzita příznaků autonomní neuropatie kolísá, poruchy orgánových funkcí mohou být zaměněny za jiná přidružená onemocnění. (5)

4.3.2.5 Makrovaskulární diabetické komplikace

Makrovaskulární komplikace, makroangiopatie, je souhrnné označení pro aterosklerotické změny velkých cév a příčinou vysoké morbidity i mortality diabetiků. (6)

Ateroskleróza je definována jako kombinace změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších složek krve a fibrózní tkáň, která vyvolává později i změny v médiu cévní stěny. Všechny tyto změny jsou výsledkem metabolických a histologických změn cévní stěny a jejich interakce s krevními komponentami a hemodynamickými silami. Z patologickoanatomického hlediska cévy nejen tvrdnou, ale jejich stěna se ztlušťuje, vznikají aterosklerotické pláty, které zužují průsvit cévy a zhoršují normální průtok krve jednak zúžením, jednak vytvářením turbulentního proudění. Etiologie aterosklerózy je multifaktoriální. Populační studie ukazují, že pro časný rozvoj aterosklerózy existuje řada tzv. rizikových faktorů, jejichž působení je synergické. (25)

Glykace usnadňuje oxidaci částic LDL volnými radikály a naopak oxidace glykovaných bílkovin vede ke vzniku dalších vysoce reaktivních sloučenin, známých jako AGE-látky. (6)

Mírně modifikované LDL mohou být ještě rozpoznány receptory pro LDL. Větší modifikace však mění strukturu apoB natolik, že částice nejsou rozpoznány LDL-receptory na povrchu buněk. Jsou přijímány makrofágy ve stěně cévní po vazbě na tzv. *scavengerové receptory*. Tento způsob příjmu cholesterolu však nevede k utlumení jeho syntézy v buňce (cholesterol se v ní hromadí ve formě vakuol a vzniká tzv. **pěnová buňka**). Toto je první fáze aterosklerózy, kdy jsou ve stěně tepny nahromaděné pěnové buňky, patrné jako tzv. lipidové proužky. (6)

Dalším hromaděním cholesterolu i působením volných radikálů zanikají pěnové buňky, uvolňují se cytokiny a růstové faktory působící proliferaci hladké svaloviny cévy, ukládání buněk vaziva i ukládání buněk vaziva a i extracelulární vazivové hmoty. Vzniká tak **vazivový plát**, který se považuje za druhé stádium aterosklerózy. (6)

Ve třetím stádiu komplikovaných lézí dochází ke kalcifikaci, krvácení do plátů, jeho ruptuře a nasedání trombu. V tomto stádiu již může dojít k arteriální okluzi. (6)

Z uvedeného vyplývá, že modifikaci (glykaci a oxidaci) LDL vyvolávají všechny stavy se zvýšenou produkcí volných radikálů a dlouhotrvající hyperglykemie, tedy kromě DM, např. i kouření. Kouření jakožto závažný rizikový faktor vazivové

aterosklerózy, působí však i jinými mechanismy, jako je např. poškození cévní stěny, či vzestup koncentrace fibrinogenu. . (6)

Klinickými projevy makroangiopatických diabetických komplikací jsou ***ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody (ictus) a syndrom diabetické nohy.*** (5)

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je pro diabetiky největším kardiovaskulárním rizikem. Mortalita na ICHS je u diabetiku 2-3krát vyšší, u diabetiček je toto riziko ještě vyšší. Léze na koronárních tepnách jsou difúznější a počet nutných by-passů je vyšší. Nebolestivý průběh, riziko srdečního selhání a mortalita jsou při srdečním infarktu 2-3krát vyšší. Klinický obraz ICHS je ovlivněn větším rozsahem a progresí změn, vyšším rizikem srdečního selhání a současnou autonomní neuropatií, která je příčinou sníženého vnímání bolesti a relativní převahy sympatiku. Později dochází i k poruše sympatické inervace, a tím se ztrácí jeden z kompenzačních mechanismů při srdečním selhávání.(11)

Ischemická choroba mozkových cév je u diabetiků 3-5krát častější než u nediabetiků a DM nepříznivě ovlivňuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu. Normalizace tlaku významně snižuje riziko výskytu mozkových příhod. (11)

5. Příloha

5.1 Syndrom diabetické nohy

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) neboli tzv. syndrom diabetické nohy označuje destruktivní postižení tkání dolních končetin pacientů s DM distálně od kotníku, jehož následky jsou rozsáhlé ulcerace, gangrény a v krajních případech i nutnost amputace končetiny. (20)

Hlavní faktory, které vedou ke vzniku diabetické nohy jsou diabetická neuropatie, postižení cév dolních končetin (diabetická angiopatie), snížení kloubní pohyblivosti (cheiroartropatie), působení tlaku na plosku nohy, infekce se vznikem mikrotrombů, vedoucí k ischemii postižené tkáně (dochází k obtížnému hojení ulcerací). (20)

Diabetická neuropatie znamená difuzní nezánettivé poškození funkce a struktury periferních motorických, senzitivních i vegetativních nervů. Důsledkem těchto změn je zpomalení vedení vzruchu nervem. Subjektivně si pacienti stěžují na obtíže pramenící jednak z nepřiměřeného nervového dráždění (např. pálení, mravenčení, pocit chladných nohou, často v klidu v noci) a jednak na obtíže pramenící ze snížené funkce nervu (např. pocit tuposti a snížení citlivosti nohy). Objektivně nacházíme poruchy vnímání teploty, dotyku, tlaku, bolesti a vibrací při senzoričké neuropatii. Při sníženém vnímání tlaku a tření se zvyšuje místní teplota, která se podílí na vzniku hyperkeratóz, tzv. náslapků. Hyperkeratózy pak zpětně zvyšují tlak přibližně o 1/4, působí v místě své lokalizace jako cizí těleso, vlivem mikrotraumat v nich vznikají hematomy a zánětlivá exsudace a při ruptuře kožního krytu pak vznikne vřed. Vlivem sníženého vnímání bolesti pacient často nevěnuje pozornost drobným úrazům a neošetří je včas. (20)

Porucha funkce motorických nervů vede k oslabení drobných svalů nohy, k flekčním deformitám prstů, kdy vznikají tzv. kladívkové prsty a dochází ke zvýšenému přenášení tlaku do oblasti hlaviček metatarzů a prstů při chůzi. (20)

Autonomní neuropatie vede ke snížení pocení, suchá kůže je potom náchylnější k poranění. (20)

Diabetická angiopatie zahrnuje diabetickou makroangiopatii, diabetickou mikroangiopatii a mediokalcinózu. (20)

Pojmem *diabetická makroangiopatie* označujeme aterosklerotické projevy na velkých a středních tepnách. Přestože je ateroskleróza nespecifickou komplikací diabetu, existují určité rozdíly mezi postižením arterií u diabetiků a aterosklerózy bez diabetu. Na dolních končetinách vzniká ateroskleróza častěji u diabetiků, v časnějším věku a v těžší formě než u ostatní populace. Častější postižení je významné zejména u žen, které jsou při diabetu (narozdíl od nediabetiček) postiženy stejně jako muži. Diabetická makroangiopatie se týká i menších cév, je difuznější a změny jsou lokalizovány více periferně než u nediabetiků, nejčastěji na tepnách distálně od arteria poplitea. Na odlišném a rychlejším průběhu aterosklerotických změn u diabetiků se uplatňuje kumulace rizik (dyslipidémie, hypertenze, hyperglykemie, glykace LDL cholesterolu a hyperkoagulační stav). Postižení tepen dolních končetin se manifestuje jako ischemická choroba tepen dolních končetin. Choroba probíhá často klinicky němě, pacienti s diabetem mohou, ale nemusejí mít typické klaudace (vnímání klaudační bolesti bývá alterováno přítomností neuropatie). (20)

Diabetická mikroangiopatie označuje specifické změny arteriol, prekapilár a kapilár v důsledku dlouhodobě zvýšené hladiny glykémie. Toto postižení cév se podílí na poruchách mikrocirkulace. (20)

Mediokalcinóza postihuje 5-10 % diabetiků. Jedná se o difuzní kalcifikace uložené v arteriální stěně. Vzniká u pacientů s neuropatií, zejména autonomní. Nemusí zhoršovat periferní cirkulaci. Cévní stěna postižená mediokalcinózou se však obtížně komprimuje. Proto při vyšetření kotníkových tlaků u pacientů s DM se nacházejí falešně vysoké hodnoty. (20)

Cheiroartropatie označuje snížení pohyblivosti kloubů, kterým trpí 15-40 % diabetiků. Příčinou je glykace kolagenu, která vede ke ztluštění a rigiditě kůže a kloubních pouzder. Na dolních končetinách postihuje především subtalární klouby. Výsledkem je zvýšení plantárního tlaku při chůzi, dále zvýšené riziko vzniku hyperkeratóz a ulcerací. (20)

Za rozvoj zvýšeného plantárního tlaku je zodpovědný kromě omezené kloubní pohyblivosti i motorická neuropatie. Tvorba hyperkeratóz, která je již sama o sobě důsledkem zvýšeného plantárního tlaku a suché kůže při autonomní neuropatii, může působit jako cizí těleso a dále ještě plantární tlak zvyšovat. Uvádí se, že věk ani tělesná váha pacienta nemají na zvýšení plantárního tlaku signifikantní vliv, pravděpodobně proto, že se při zvýšení tělesné hmotnosti zvětšuje i plocha plosky nohy. (20)

V 80 % je **příčinou diabetické ulcerace** zevní trauma (nejčastěji otlak z nesprávně zvolené obuvi). Další příčinou bývají drobné úrazy vznikající při chůzi naboso, při pádech, při nesprávně provedené pedikúře a při dekubitech vznikajících při chůzi s cizím předmětem uvnitř obuvi, který diabetik s neuropatií necítí. (20)

Často také vznikají ulcerace jako následek popáleniny při sníženém vnímání teplých povrchů, např. při chůzi po rozpáleném asfaltovém povrchu nebo písku, při opaření horkou vodou atd. V neposlední řadě jsou příčinou vzniku ulcerace též ragády a plísňové infekce, které usnadňují průnik infekce do hlubších tkání. (20)






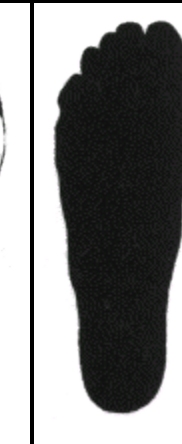
Rizikovou skupinou z hlediska vzniku a špatného hojení diabetické ulcerace jsou nemocní s ledvinovým selháním, pacienti po transplantaci ledviny, staří, slepí a osaměle žijící diabetici. Zvýšené riziko vzniku další ulcerace mají také diabetici s anamnézou amputace či již proběhlé a zhojené ulcerace. (20)

Klinicky syndrom diabetické nohy dělíme podle převládajícího patogenetického faktoru na **nohu neuropatickou, ischemickou a neuroischemickou (smíšenou)**. Toto rozlišení je důležité pro odlišnosti v terapii jednotlivých skupin. (20)

Pro neuropatický defekt svědčí klinické příznaky neuropatie, noha je teplá, růžová, jsou dobře hmatné periferní pulzace. Ulcerace je lokalizována nejčastěji v místě největšího tlaku (tedy na bříšku palce, v oblasti hlaviček metatarzů, na patě), defekty bývají nebolestivé a téměř vždy jsou přítomny hyperkeratózy. (20)

Naproti tomu ischemická noha je chladná, periferní pulzace nebývají hmatné, klaudační obtíže mohou, ale nemusejí být přítomny. Ulcerace bývají většinou velmi bolestivé a bývají lokalizovány akrálně (tedy na špičce prstů, v meziprstích, na patě, na okraji nohy). V anamnéze se často nachází hypertenze, dyslipidemie a kuřáctví. U nohy neuroischemické se příznaky kombinují. (20)

Nejpoužívanější klinickou **klasifikací syndromu diabetické nohy** je klasifikace **podle Wagnera a Meggita**, založená na posouzení hloubky a rozsahu ulcerace a přítomnosti infekce. Tato klasifikace rozděluje syndrom diabetické nohy do stupňů 0-5. Ve studiích bylo opakovaně prokázáno, že stupeň syndromu diabetické nohy podle Wagnera a Meggita dobře koreluje s klinickou závažností ulcerací a předvídá i riziko amputace končetiny. (20,28)

Klasifikace diabetické nohy dle Wagnera - Meggita					
stupeň 0	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 5
					
noha s vysokým rizikem ulcerací	povrchová ulcerace	hluboká ulcerace bez zánětu	hluboká ulcerace + flegmona, absces, osteomyelitida	lokalizovaná gangréna	gangréna celé nohy

Stupeň 0 bývá někdy řazen do této klasifikace, i když nepatří do syndromu diabetické nohy jako takového. Zahrnuje totiž pacienty se zvýšeným rizikem jeho vzniku, na podkladě těžké diabetické neuropatie, angiopatie a ortopedických deformit. Zahrnuje také pacienty s již proběhlým a zhojeným syndromem diabetické nohy. Tito pacienti mají vysoce zvýšené riziko vzniku nové ulcerace a je potřeba u nich uplatňovat důsledná preventivní opatření. (20,26,27)



Stupeň 1 odpovídá povrchovým ulceracím v kůži, které nepřesahují do podkoží a které nejsou infikované. (20,29,31)



Stupeň 2 představuje hlubší ulcerace zasahující do podkoží a penetrující na šlachy, kloubní pouzdro nebo ke kosti, ale jsou bez známek hluboké infekce. (20,31,32)



Stupeň 3 je definován defektem s přítomnou hlubokou infekcí, abscesem, osteomyelitidou, nebo infekční artritidou, tendinitidou, rozsáhlejší flegmónou až nekrotizující fasciitidou. V tomto stádiu je již bezprostředně ohrožena končetina a pacienta je zapotřebí prakticky vždy hospitalizovat a ložisko ošetřit chirurgickou cestou. (20,31)



Stupeň 4 označuje lokalizovanou gangrénu, nejčastěji na přední části nohy (prstech) či na patě. (20,30,31)



Stupeň 5 znamená rozsáhlejší gangrénu postihující prakticky celou nohu, která vyžaduje prakticky vždy amputaci. (20,31,33)



Léčba pokročilých stádií diabetické nohy vyžaduje dlouhodobou hospitalizaci a je finančně náročná. Neúspěšná terapie končí amputací. Dokonalá prevence a včasná terapie by proto mohla snížit vysoký počet amputací (až o 50%). (1)

6. Závěr

Diabetes mellitus je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. V průběhu diabetu se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které snižují nejen kvalitu života pacienta, ale způsobují i časté hospitalizace v nemocnici a vysokou mortalitu.

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

Dlouhodobá hyperglykémie představuje podklad pro chronické komplikace a ty se dělí na specifické a nespecifické komplikace. Ke specifickým se řadí mikrovaskulární komplikace (diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie) a mezi nespecifické, makrovaskulární, komplikace patří urychlená ateroskleróza. Ta má za následek vznik ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo syndromu diabetické nohy. Neúspěšná terapie končí amputací. Dokonalá prevence a včasná terapie by proto mohla snížit vysoký počet amputací (až o 50%).

Na patogenezi chronických komplikací diabetu se podílejí glykace, volné radikály a produkty polyové cesty metabolismu glukózy. Tato skupina diabetických komplikací vede k vysokým morbiditám i mortalitám pacientů.

Diabetes mellitus je také součástí metabolického syndromu, jehož patofyziologickým podkladem je inzulinová rezistence. Mezi další součásti metabolického syndromu jsou hypertenze, abdominální obezita, hypertriacylglycerolémie (zvýšení VLDL-cholesterolu a TAG) a snížení HDL-cholesterolu. Nemocní s metabolickým syndromem mají neobyčejně vysoké riziko rozvoje předčasné aterosklerózy se všemi jejími důsledky pro organismus.

Úspěch systematické léčby diabetu dnes není podmíněn jen dostupností všech moderních prostředků, ale také dosažením vysoké míry důvěry mezi pacientem a lékařem, což je jistě ovlivněno úzkým zapojením edukovaného pacienta do celého procesu léčby.

Zaměřila jsem se při své práci zejména na syndrom diabetické nohy, který je velmi závažnou komplikací diabetes mellitus. Zatím jsem pouze prostudovala základní literaturu, ale ráda bych se touto problematikou podrobněji zabývala při dalším studiu.

7. Seznam použitých zkratk

AGE- látky	advanced glycation end- products
CGRP	calcitonin gene related polypeptides
DLP	dyslipoproteinémie
DM	diabetes mellitus
GADA	protilátky proti glutamátdehydrogenáze (glutamic acid decarboxylase)
GLUT	rodina glukózových transportérů
Hb	hemoglobin
HDL	high-density lipoproteins
IAPP	islet amyloid polypeptide
IAPP	islet amyloid polypeptide, amylin
ICA	protilátky proti Langerhansovým ostrůvkům (islet cell antibodies)
ICSA	protilátky proti povrchu Langerhansovým ostrůvkům (islet cell surface antibodies)
IDDM	inzulíndependentní diabetes mellitus
IFG	impaired fasting glucose
IGFs	inzulín-like růstové faktory (insulin-like growth factors)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-1	interleukin 1
IR	inzulínová rezistence
IRI	imunoreaktivní inzulin
LADA	Latent autoimmunne diabetes of adults
Lp (a)	Lipoprotein a
LPL	lipoproteinová lipáza
MK	mastné kyseliny
MODY	maturity onset diabetes of the young
NIDDM	non-inzulíndependentní diabetes mellitus
NPDR	Neproliferativní diabetická retinopatie
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika
PDR	Proliferativní diabetická retinopatie
PGT	porušená glukózová tolerance
TAG	triacylglyceroly
TNF- α	tumor necrosis factor
VLDL	very low-density lipoproteins

8. Literatura

1. Anděl M. et al., *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Galén, 2001, Praha, s. 3-73
2. Šmahelová A., *Diabetes mellitus- multidisciplinární přístup k léčbě diabetu a komplikací*. Lékařské listy, 2007, 16: s.17
3. Perušičová J. et al., *Diabetes mellitus 2. typu*. Galén, 1996, Praha, s. 78-94
4. Kvapil M., Perušičová J., *Postprandiální glykémie*. TRITON, Praha, 2006, s.65-125
5. Bělobrádková J., Brázdová L. *Diabetes mellitus*. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotních oborů v Brně, 2006, s.81-86
6. Racek J. et al., *Klinická biochemie*. Galén, Praha, 2006, s.163-183
7. Pelikánová T., *Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu*. TRITON, 2003; s. 23-45
8. Novota P, Černá M, Kolostova K, Čejková P, Žďárský E, Nováková, D, Kučera P, Novák J, Anděl M. *Diabetes mellitus in adults: association of HLA DRB1 and DQB1 diabetes risk alleles with GADab presence and C-peptide secretion*. Immunology Letters, 2004, 95(2): s. 229-232
9. Cho H, Mu J, Kim J K, Thorvaldsen J L., Chu Q, Crenshaw E B, Kaestner K L, Bartolomei M S, Shulman G I, Birnbaum M J, *Insulin Resistance and a Diabetes Mellitus-Like Syndrome in Mice Lacking the Protein Kinase Akt2 (PKB β)*. Science, 2001, vol 292, s. 1728-1729
10. Průhová Š., *MODY typy diabetu*. In *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Galén, 2001, Praha, s. 64-67

11. Bureš J., Horáček J., *Základy vnitřního lékařství*; Galén, Praha, 2003, s. 696-727
12. Škrha J., *Laboratorní vyšetření diabetu*. Lékařské listy, 2004, 10: s. 26
13. Svačina Š. et al., *Metabolický syndrom*; TRITON, Praha, 2006; s. 72-85
14. Ledvina M. et al., *Biochemie pro studující medicíny I*. Karolinum, Praha, 2006: s. 109-232
15. Foit R., Syllaba J. et al., *Diabetes mellitus*. Avicenum, Praha, 1973: s. 92-126
16. Češka R. et al., *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. TRITON, Praha, 2005: s.129-145
17. <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text7.htm> (duben, 2008)
18. Žďárská D., Kvapil M., *Diabetická retinopatie-problém stále aktuální*. Lékařské listy 2006, 7: 17-19
19. Mazanec R., *Diabetická neuropatie*. Lékařské listy 2008, 4: s.
20. Piťhová P. Kvapil M., *Syndrom diabetické nohy-komplikace diabetu mellitu*. Lékařské listy 2006, 7: s. 22-24
21. Rosolová H., *Metabolický syndrom-horké téma*. Lékařské listy 2006, 18: s. 3-4
22. Wautier J L, Zoukourian C, Chappey O, Wautier M P, Guillausseau P J, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt A M, *Receptor-mediated Endothelial Cell Dysfunction in Diabetic Vasculopathy*. The American Society for Clinical Investigation, 1996; 1 (95): s. 238-243

23. Noto D, Barbagallo C M, Cefal`u A B, Falletta A, Sapienza M, Cavera G, Amato S, Pagano M, Maggiore M, Carroccio A, Notarbartolo M, Averna M R, *The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: Results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population.* *Atherosclerosis*, 2008, 197: s. 147–153
24. http://www.tigis.cz/dmev/DMEV_3_06/WEB/PDF%20web/02_pospisilova_web.pdf
(květen, 2008)
25. Horáček J, Zadák Z, Živný P., *Metabolismus*. In *Základy vnitřního lékařství*; Galén, Praha, 2003, s. 629-631
26. http://www.myfootshop.com/images/medical/Diabetes/diabetic_self_exam_mirror.jpg (květen, 2008)
27. <http://medicineworld.org/images/blogs/11-2007/diabetic-foot-12320.jpg>
(květen, 2008)
28. http://www.fnplzen.cz/kliniky/1IK/metabol/text.asp?m=1&src=dn_1_klasif.html#0
(květen, 2008)
29. http://www.european-hospital.com/media/article/2523/12_Diabetes_02.jpg
(květen, 2008)
30. <http://www.drbrooks.com/index.asp?PageAction=Custom&ID=47> (květen, 2008)
31. <http://www.diabetic-foot.han.ks.ua/classification.htm> (květen, 2008)
32. <http://www.unhealthcare.org/site/woundmanagement/images/DM990730.JPG/image>
ge (květen, 2008)
33. http://www.erc.montana.edu/biofilmbook/MODULE_07/IMAGES/DiabeticFootUlcer350w.jpg (květen, 2008)