

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biochemických věd

**Dlouhodobé sledování kompenzace
diabetu mellitu u dětského pacienta.**

Bakalářská práce

Školitel: prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Libuše Balejová

Hradec Králové 2024

Eva Pospíšilová

Čestné prohlášení

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

V Hradci Králové

.....

Eva Pospíšilová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala prof. RNDr. Lence Skálové, Ph.D. za cenné rady, připomínky a trpělivost při vedení mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mojí konzultantce MUDr. Libuši Balejové za vstřícnost a věnovaný čas.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za podporu během celé doby mého studia.

V Hradci Králové

.....

Eva Pospíšilová

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra biochemických věd

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví

Autor: Eva Pospíšilová

Školitelka: prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Konzultantka: MUDr. Libuše Balejová

Název práce: Dlouhodobé sledování diabetu mellitu u dětského pacienta.

Bakalářská práce se zabývá jedním z nejčastějších chronických onemocnění diabetes mellitus. Diabetes mellitus je heterogenní chronické metabolické onemocnění, kdy hlavním projevem je hyperglykémie zapříčiněná nedostatkem, nefunkčností nebo úplným chyběním inzulínu. V teoretické části jsou popsány jednotlivé typy diabetu mellitu, akutní a chronické komplikace, diagnostika a možnosti léčby. V experimentální části je na konkrétním dětském pacientovi s onemocněním diabetes mellitus I. typu demonstrováno dlouhodobé sledování kompenzace diabetu mellitu I. typu od doby diagnostikování onemocnění po současnost.

Klíčová slova: diabetes mellitus, glykémie, glykovaný hemoglobin, diagnostika, laboratorní vyšetření

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of biochemistry

Study program: Laboratory diagnostics in healthcare

Author: Eva Pospíšilová

Supervisor: prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Consultant: MUDr. Libuše Balejová

Title of Thesis: Long-term observation of diabetes mellitus control in pediatric patient

The bachelor's thesis deals with one of the most common chronic diseases, diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a heterogeneous chronic metabolic disease, the main manifestation of which is hyperglycemia caused by the lack, dysfunction or complete absence of insulin. In the theoretical part, the characteristics of individual types of diabetes mellitus, chronic and acute complications, diagnosis and treatment are described. In the experimental part, long-term follow-up of the compensation of type I diabetes mellitus from the time of diagnosis of the disease to the present is demonstrated using a specific child patient with type I diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, glycaemia, glycated haemoglobin, diagnostics, laboratory tests

OBSAH

1. ÚVOD.....	10
2. CÍLE PRÁCE	10
3. TEORETICKÁ ČÁST	10
3.1. Metabolismus sacharidů	10
3.1.1. Glykolýza	12
3.1.2. Glykogeneze a glykogenolýza.....	12
3.1.3. Glukoneogeneze	13
3.1.4. Pentózový cyklus.....	13
3.1.5. Coriho cyklus.....	13
3.2. Slinivka břišní a hormony regulující metabolismus sacharidů.....	14
3.2.1. Langerhansovy ostrůvky	15
3.2.2. Inzulín.....	15
3.2.3. Glukagon	16
3.3 Diabetes mellitus	17
3.3.1 Charakteristika onemocnění	17
3.3.2. Klasifikace typů DM	17
3.3.2.1. Diabetes mellitus 1.typu (DM1)	17
3.3.2.2. Diabetes mellitus 2.typu (DM2).....	18
3.3.2.3. Gestační diabetes mellitus (GDM)	18
3.3.2.4. Ostatní specifické typy DM.....	19
3.3.3. Komplikace DM	19
3.3.3.1 Akutní komplikace DM.....	19
3.3.3.2. Chronické komplikace DM	22
3.3.4. Diagnostika DM	27
3.3.4.1. Kritéria pro diagnostiku diabetes mellitus.....	28
3.3.4.2 Stanovení FPG.....	28

3.3.4.3. Glukozový toleranční test (oGTT)	30
3.3.4.4. Glykovaný hemoglobin	32
3.3.4.5. Screening diabetického onemocnění ledvin	36
3.3.5. Léčba DM1	37
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	41
4.1. Sledovaná pacientka a její léčba	41
4.2. Selfmonitoring CGM	43
4.3. Stanovení glykovaného hemoglobinu HbA1c	47
4.3.1. Odběr biologického materiálu	47
4.3.2. Měření HbA1c metodou IEC	48
4.3.3. Měření HbA1c metodou EC	50
4.3.4. Výsledky měření HbA1c	51
4.4. Výsledky ACR	52
4.5. Ostatní prováděná vyšetření přidružených onemocnění	53
4.5. Výsledky stanovení lipidů	56
5. Diskuze	57
6. Závěr	60
Reference	63

1. ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je jedno z nejčastějších a zároveň nejrozšířenějších metabolických chronických onemocnění. V České republice je evidováno více než 900 tisíc nemocných s DM. Zejména výskyt DM druhého typu (DM2) stále stoupá a šíří se po celém světě jako epidemie. Zvláště DM2 je spojován s moderním způsobem života (nadbytečný příjem energeticky bohaté potravy, snížení fyzické aktivity a stres). Každoroční nárůst postižených touto nemocí má nepříznivý ekonomický dopad nejen na zdravotní systém. Především chronické komplikace mají za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu. Cílem zdravotníků je prevence, časná diagnostika, léčba a předcházení vzniku pozdních komplikací.

2. CÍLE PRÁCE

Cílem předložené bakalářské práce bylo:

- 1) Shromáždit a stručně prezentovat dostupné informace o DM se zaměřením na jeho diagnostiku, léčbu a komplikace.
- 2) Sledovat a zhodnotit kompenzaci DM1 u vybrané pacientky.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1. Metabolismus sacharidů

Sacharidy jsou pro lidský organismus životně důležitým zdrojem a zásobárnou energie a prekurzorů pro syntézu dalších biomolekul. Nezastupitelnou roli sehraávají i jako stavební součást buněčných povrchů, glykoproteinů (GP), glykolipidů a nukleových kyselin (NK).

Metabolismus sacharidů je úzce spjat s metabolismem lipidů a bílkovin. Nelze jedno oddělit od druhého, proto porucha v metabolismu sacharidů ovlivní i metabolismus tuků a bílkovin. Sacharidy přijímáme potravou hlavně ve formě disacharidů a polysacharidů.

Trávení sacharidů začíná již v ústní dutině, zde působí na sacharidy enzym slinná α – amyláza a lysozym. Dále potrava přechází do žaludku, kde působením žaludečních šťáv dochází k inaktivaci slinné α -amylázy. Hlavní trávení sacharidů nastává v tenkém střevě, konkrétně v duodenu. V duodenu na potravu působí trávicí enzymy produkované exokrinní částí slinivky břišní. Zde na sacharidy působí pankreatická α -amyláza, která hydrolyticky štěpí polysacharidy (glykogen a škrob) na disacharidy. V kartáčovém lemu střeva dochází k finálnímu štěpení disacharidů na monosacharidy enzymy disacharidázami.

Ústřední roli v metabolismu sacharidů hraje monosacharid D – glukóza. Další monosacharidy jsou např. fruktóza, mannóza a galaktóza. V tenkém střevě vytvořená glukóza přechází do krve přes enterocyty pomocí glukozových transportérů.

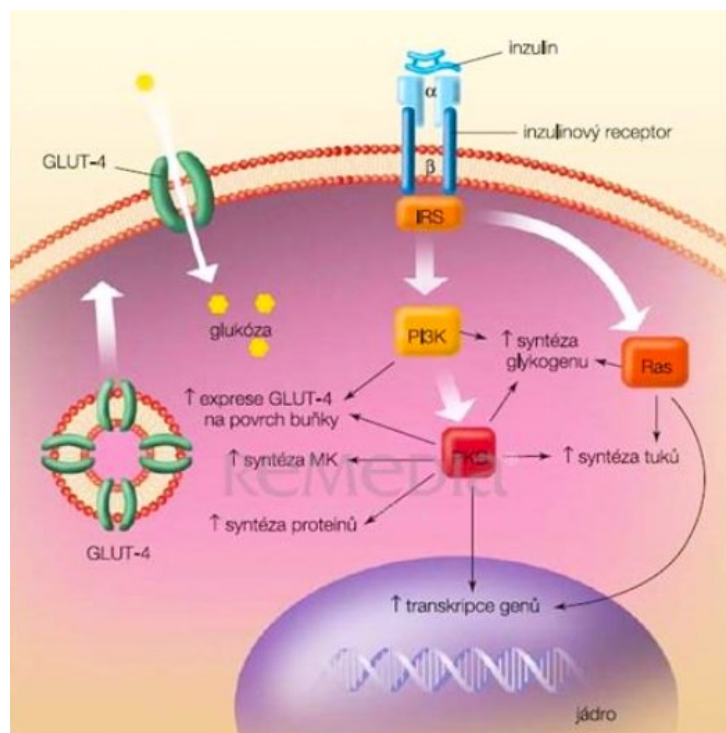
Sodík-dependentní glukozový transportér (SGLT) využívá elektrochemický gradient kationtu Na^+ ke kotransportu glukózy proti jejímu koncentračnímu gradientu. SGLT1 podporují přestup glukózy a galaktózy z lumen tenkého střeva do krve, SGLT2 využívá přestup glukózy a galaktózy v proximálním tubulu ledvin.

Glukóza se po přestupu enterocytem dostává do krve a krví do jater. Pro přestup glukózy, maltózy a fruktózy do buněk je zapotřebí glukozový transportér GLUT (glukozový transportér) umožňuje facilitovaný pasivní membránový transport. Je známo 14 členů této rodiny (GLUT 1-14). Nejvýznamnější a nejprobádanější je GLUT 1-5. GLUT (1-4 a 14) umožňují přechod glukózy a dalších hexóz s výjimkou fruktózy. GLUT (1-3) zprostředkovává pasivní difuzi glukózy do jater, erytrocytů a mozku. GLUT5 umožňuje pasivní difuzi glukózy do střeva a ledvin (ISMAIL & TANASOVA, 2022).

Po přestupu glukózy pomocí GLUT do buňky dochází k fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát. V této podobě nemůže glukóza unikat z buňky. Glukóza - 6- fosfát je ústřední substrát metabolismu sacharidů a vstupuje do metabolických drah sacharidů jako je glykolýza, pentozyový cyklus a Coriho cyklus.

Glukóza je nezbytná pro syntézu neesenciálních aminokyselin a oxalacetátu, který je třeba doplňovat pro zajištění funkčnosti citrátového cyklu. Glukóza je také hlavním zdrojem energie pro některé tkáně, proto je nezbytné udržovat stálou hladinu glykémie. Zejména CNS, erytrocyty a varlata jsou závislé na kontinuální dodávce glukózy. Koncentrace v krvi je udávána v jednotkách mmol/l. Fyziologické rozmezí glykémie je 3,9-5,6 mmol/l (FRIEDECKÝ, a další, 2020).

Pro udržení homeostázy je nezbytné udržovat stabilní glykémii. V organismu je glykémie hormonálně regulována. Obr. 1 znázorňuje mechanismus působení inzulínu.



Obr. 1 Mechanismus působení inzulínu

Zdroj: <https://www.remedia.cz/rubriky/lekove-profilu/inzulin-glulisin-1942/>

3.1.1. Glykolýza

Nejdůležitější katabolickou dráhou je glykolýza, při které dochází k odbourávání glukózy za současného zisku energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP) a pyruvátu. Glykolýza může probíhat za aerobních i anaerobních podmínek. Celá metabolická dráha se odehrává v cytosolu všech buněk, dochází v ní po chemické stránce k oxidaci glukózy na dvě molekuly pyruvátu za současné tvorby 2 ATP (z ADP a P) a 2 molekul redukovaného koenzymu nikotinamidadenindinukleotidu (NADH z NAD^+). Produkty glykolýzy vstupují do dalších metabolických drah. Pyruvátdehydrogenázovým komplexem je pyruvát přeměněn na acetyl-CoA, který vstupuje do citrátového cyklu, který se odehrává v mitochondriích. Za anaerobních podmínek z pyruvátu vzniká laktát.

3.1.2. Glykogeneze a glykogenolýza

Zásobní glukóza je v organismu skladována ve formě glykogenu především v játrech a ve svalech. Při poklesu glykémie je dodávka glukózy zajištěna štěpením glykogenu (glykogenolýza). Svalový glykogen poskytuje energii pro svalovou práci. Zásoba energie v podobě glykogenu není zvláště vysoká a po vyčerpání je zahájena tvorba glukózy

glukoneogenezi. Při zvýšeném příjmu sacharidů do organismu se v játrech a svalech ukládá glukóza ve formě glykogenových granul (glykogenogeneze) (KOOLMAN & ROHM, 2012).

3.1.3. Glukoneogeneze

Glukoneogeneze je anabolická dráha, při které dochází k tvorbě glukózy z nesacharidových látek při vyčerpání zásob glykogenů. Probíhá především v játrech a v malé míře v ledvinách. Metabolická dráha je lokalizována v cytosolu a mitochondriích buněk. Substráty pro glukoneogenezi jsou pyruvát, laktát, glycerol, produkty citrátového cyklu a glukogenní aminokyseliny (AK) získané proteolýzou svalových bílkovin. Syntéza glukózy je energeticky náročná a namísto kináz se zde uplatňují fosfatázy (KOOLMAN & ROHM, 2012).

3.1.4. Pentózový cyklus

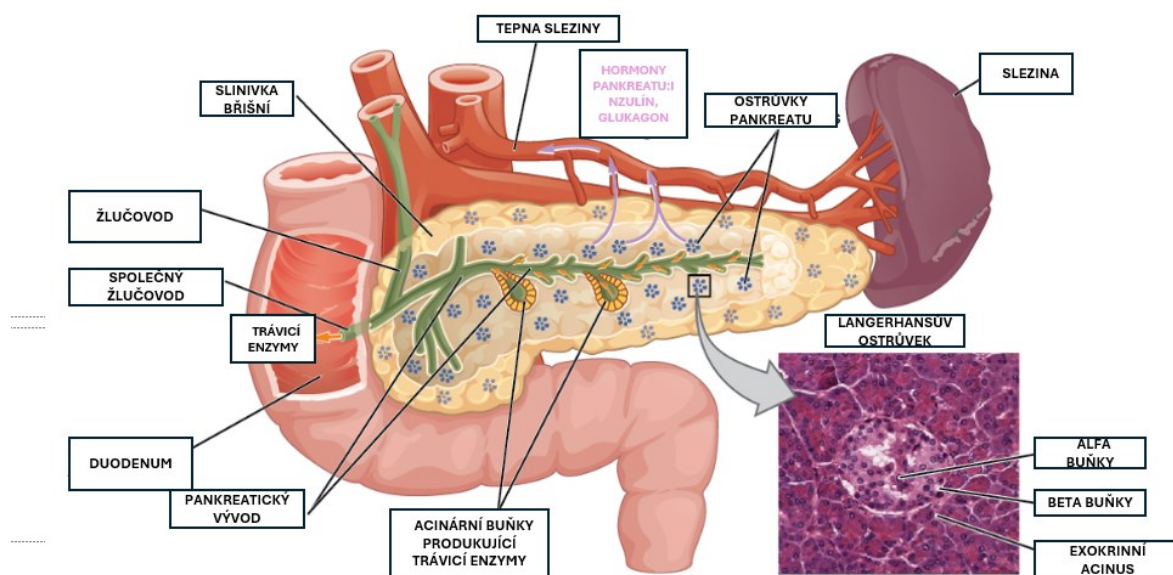
Pentózový cyklus je metabolická dráha, při kterém je glukóza využívána k syntéze ribózy (pentóza) a k syntéze NADPH z NADP^+ . Ribóza je nezbytná pro tvorbu nukleotidů a následně RNA/DNA. NADPH se využívá hlavně v syntéze mastných kyselin (MK) a steroidů. Výchozí látkou pentózového cyklu je glukóza-6-fosfát a celý se odehrává v cytoplazmě (KOOLMAN & ROHM, 2012).

3.1.5. Coriho cyklus

Coriho cyklus vzniká spojením anaerobní glykolýzy ve svalech a glukoneogeneze v játrech. Pyruvát vzniklý glykolýzou se za anaerobních podmínek přemění na laktát. Ten je pak krví transportován do jater, kde je přeměněn na pyruvát a ten je využit ke tvorbě glukózy. Glukóza opět krví vstupuje do svalu a cyklus se tak opakuje. Anaerobní podmínky ve svalu vznikají při krátkodobé intenzivní svalové práci (LEDVINA, STOKLASOVÁ, & CERMAN, 2011).

3.2. Slinivka břišní a hormony regulující metabolismus sacharidů

Slinivka břišní (Obr. 2) je životně důležitá žláza skládající se ze dvou morfologicky a funkčně odlišných částí – exokrinní a endokrinní část. U dospělé osoby je dlouhá 12–16 cm mající tvar oploštěné hrušky o hmotnosti 60–90 g. Je uložena v horní části břišní dutiny za žaludkem v ohbí duodena. Skládá se ze tří základních částí – hlava (*caput pancreatis*) uložena v ohbí dvanáctníku (*duodenum*), tělo (*corpus pancreatis*) a ocas (*cauda pancreatis*), který se dotýká sleziny. Exokrinní část pankreatu produkuje sekret (pankreatickou šťávu) obsahující trávicí enzymy (trypsin, chymotrypsin, pankreatická amyláza a lipáza), které jsou malým a velkým vývodem pankreatu (*ductus panncreaticus major et minor*) secernovány do dvanáctníku (*duodenum*). Vývod pankreatu se před ústím do duodena spojuje s vývodem žlučníku (*ductus choledochus*) do společného vývodu, kde dochází k mísení pankreatické šťávy se žlučí. Endokrinní část pankreatu tvoří Langerhansovy ostrůvky produkující hormony, zejména životně důležitý hormon inzulin. (DYLEVSKÝ, 2019) (ATKINSON, CAMPBELL-THOMPSON, KUSMARTSEVA, & KAESTNER, 2020) (ZHOUN & MELTON, 2018).



Obr. 2 Slinivka břišní

Zdroj: Upraveno dle <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/the-endocrine-pancreas/>

3.2.1. Langerhansovy ostrůvky

Langerhansovy ostrůvky (Obr. 2) tvoří endokrinní část slinivky břišní. Z celkové hmotnosti pankreatu zaujímají ostrůvky 1-2 %. Slinivka dospělého člověka obsahuje cca 1,5 milionů ostrůvků a jsou tvořeny čtyřmi typy buněk.

Každý typ buněk syntetizuje a vylučuje určitý hormon: inzulín (β -buněk), glukagon (α -buněk), somatostatin (δ -buněk) a pankreatický polypeptid (PP buněk).

β -buněk kromě inzulínu produkují amylin v poměru 100:1. Jedná se o neuroendokrinní polypeptidový hormon, navozuje pocit sytosti a snižuje tělesnou hmotnost. Amylin se účastní tzv. *postprandiální* (následující po jídle) regulace glykémie, tím že zpomaluje vyprazdňování žaludku (ERŽEN, TONIN, JURIŠIC, & KLEN, 2024) (DYLEVSKÝ, 2019) (ZHOUN & MELTON, 2018).

3.2.2. Inzulín

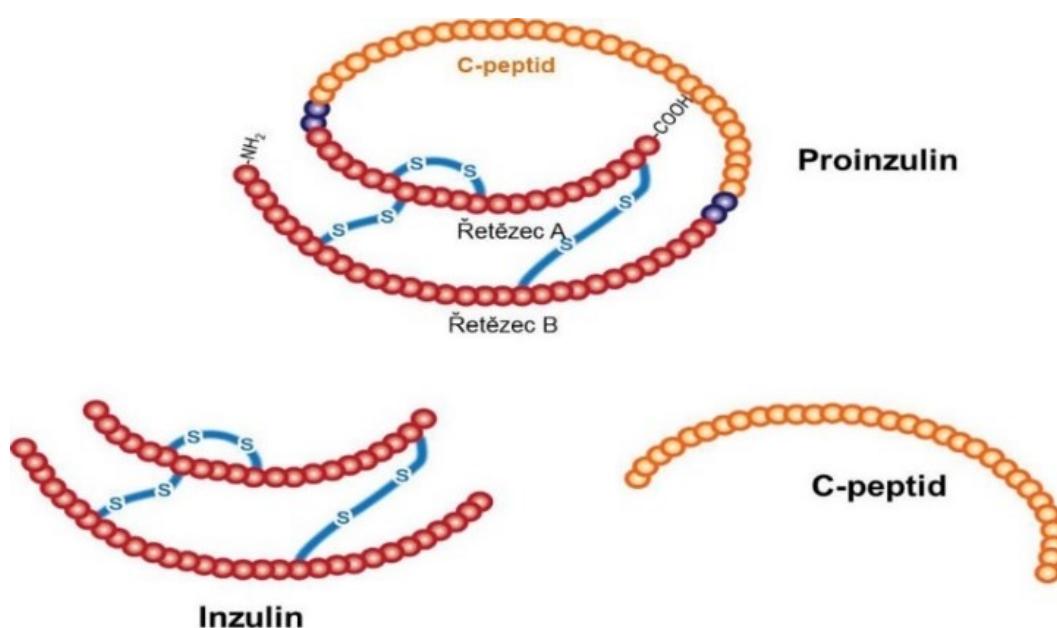
Inzulín je polypeptidový hormon, produkován β -buněkmi pankreatu. Molekula inzulínu (obr.2) je složena z 51 AA. Skládá se ze dvou nesterých polypeptidových řetězců (A, B), které jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky. Řetězec A je tvořen z 21 AA, řetězec B z 30 AA. V ribosomech endoplazmatického retikula (ER) β -buněk Langerhansových ostrůvků nejprve vzniká preproinzulín, ten se dále mění účinkem proteáz v ER na proinzulín. Proinzulín (prekurzor inzulínu) je tvořen dvěma řetězci A a B, které jsou spojeny spojovacím C-peptidem („connecting peptide“). Proinzulín je transportován do Golgiho aparátu (GA), kde dochází k rozštěpení proinzulínu na inzulín a C-peptid. Inzulín a C-peptid se hromadí v sekrečních granulích β -buněk a poté jsou vylučovány. Biosyntéza inzulínu trvá přibližně 30-120 min. Stanovení koncentrace C-peptidu je ukazatelem vlastní tvorby inzulínu.

Hlavní rolí inzulínu je udržování hladiny glykémie ve fyziologickém rozmezí 3,9-5,6 mmol/l (ČLS JEP, 2022). Zvýšení hladiny glukózy má za následek vyplavení inzulínu ze sekrečních granulí β -buněk pankreatu. Inzulín snižuje glykémii tím, že umožní přestup glukózy z krve do buněk. Účinek je zprostředkován specifickými receptory v insulinsenzitivních tkání (svaly, střevo, tuková tkáň). Úbytkem receptorů nastává hyperglykémie a tím ke vzniku DM2.

Další funkcí inzulínu je stimulace tvorby glykogenu (glykogeneze), lipidů (lipogeneze) a proteinů (proteosyntéza). Inzulín také podporuje vstup AA a draselných iontů do buněk.

Na regulaci sekrece inzulínu se podílí i nervové vlivy, jednak přímou parasympatickou inervací β -buněk a nepřímo vlivem koncentrace glykémie vyvolané katecholaminy a glukokortikoidy.

Sekrece inzulínu probíhá podle dvou základních mechanismů – bazální (tonické) sekrece a bolusová (postprandiální) sekrece. Nejsilnějším induktorem syntézy inzulínu je glukóza. Mezi další stimulanty náleží monosacharidy, MK, ketolátky, AK (arginin, leucin) a glukagon-like peptide 1 (GLP-1) (PELIKÁNOVÁ & BARTOŠ, 2010) (RACEK, 2021).



Obr. 3 Inzulín

Zdroj: <https://postudium.cz/mod/book/view.php?id=6925&chapterid=2510>

3.2.3. Glukagon

Glukagon je polypeptid složený z 29 AK, přímý antagonist inzulínu. Je to hormon, jenž syntetizují α -buňky endogenní části Langerhansových ostrůvků pankreatu. Tvoří se při snížení hladiny glukózy v krvi. Glukagon stimuluje glykogenolýzu v játrech a snižuje glykolýzu.

Koncentraci glukózy v krvi regulují nejen hormony slinivky břišní, ale i jiné hormony. Glykémii zvyšují i katecholaminy, glukokortikoidy, somatostatin, thyroïdní hormony a růstový hormon (GH).

3.3 Diabetes mellitus

3.3.1 Charakteristika onemocnění

Diabetes mellitus DM (lidově cukrovka, úplavice cukrová, žíznivka) náleží mezi nejčastější chronické civilizační choroby. DM je heterogenní chronické metabolické onemocnění, kdy hlavním projevem je zvýšená hladina glukózy v krvi (hyperglykémie). Neléčená hyperglykémie může vést k poškození až k selhání různých orgánů, zejména ledvin, očí, nervů, srdce a cév. Hyperglykémii doprovází nadměrné močení (polyurie), nadměrná žízeň (polydipsie), hubnutí, rozmazané vidění, obtížně se hojící zánětlivá a plísňová onemocnění. (American Diabetes Association, 2014).

3.3.2. Klasifikace typů DM

Dle patogeneze se dělí DM do čtyř základních skupin.

3.3.2.1. *Diabetes mellitus 1. typu (DM1)*

Tento typ DM je nejčastější u dětí, dospívajících a mladých dospělých. V tomto věku je asi 95 % nově vzniklých případů cukrovky DM1. Může se však projevit i v pozdějším věku. DM1 zůstává celý život závislý na léčbě exogenním inzulínem. Proto se dříve nazýval *inzulín-dependentní DM* (LEBL, PRŮHOVÁ, & ŠUMNÍK, 2018). Typ DM1 tvoří přibližně 7-10 % všech nemocných s DM.

Jde o autoimunitní onemocnění zprostředkované T-lymfocyty, kdy imunitní systém jedince napadá vlastní β -buňky Langerhansových ostrůvků tvorbou autoprotilátek ICA („Islet cell antibodies“). V době diagnostikování DM1 jsou ICA přítomny až u 95 % osob, v průběhu onemocnění však vymizí (PETRUZELKOVÁ, a další, 2014). Mezi stanovované ICA v séru patří inzulínové autoprotilátky (IAA), protilátky proti glutamátdekarboxyláze (GAD 65), antigeny spojené s inzulínem (IA-2A a IA-2 β a) a transportér zinku ZnT8.

Autoimunitní proces vedoucí k manifestaci onemocnění DM1 začíná měsíce nebo roky před klinickým projevem onemocnění. ICA v séru lze proto detekovat mnohem dříve a lze toho využít v preklinické diagnostice např. u lidí s genetickými predispozicemi k DM1 (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018).

Genetická náchylnost je ovlivněna geny HLA („Human Leukocyte Antigen“). Mezi vnější rizikové faktory řadíme stres, dietní vlivy a podstatnou roli zde hrají virová onemocnění (CMV, EBV, Cocksackie A, B, rotaviry, viry příušnic) (RACEK, 2021).

Od roku 1922 kdy byl objeven inzulin lze diabetikům zajistit dlouhotrvající kvalitní život. Chronická hyperglykémie zapříčiněná chyběním inzulinu, která je signifikantní pro DM1, vedla do roku 1922 ke smrti těchto osob.

Osoby s DM1 i DM2 jsou však stále ohroženy vznikem akutních a chronických komplikací. Pacienti s DM1 mají vyšší sklon ke vzniku diabetické ketoacidózy. Od diagnostikování onemocnění jsou odkázáni na celoživotní podávání exogenního inzulinu, a dodržování dietních zásad. Cílem léčby a kompenzace DM1 je udržet glykémii ve fyziologickém rozmezí a zabránit, nebo alespoň oddálit tak vzniku akutních a chronických komplikací, které mohou vést až ke smrti pacienta.

U osob s DM1 často dochází ke vzniku přidružených autoimunitních onemocnění štítné žlázy (Hashimoto, Basedow), střeva (celiakie, Crohnova nemoc, ulcerózní colitis) a kůže (vitiligo, psoriáza).

Akutními, chronickými komplikacemi, léčbou a kompenzací DM1 se bude tato bakalářská práce zabývat podrobněji v dalších kapitolách.

Pod typ DM1 spadá tzv. Idiopatický DM1, zde ICE nenalézáme a typ LADA („Latent Autoimmune Diabetes in Adults“) - autoimunitní DM vzniklý u dospělých jedinců (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018).

3.3.2.2. *Diabetes mellitus 2.typu (DM2)*

DM2 představuje přibližně 90 % všech případů DM. Označován jako *inzulin-independentní DM*. Onemocnění postihuje starší osoby, často obézní. V tomto případě sekrece inzulinu může být normální, popřípadě zvýšená, ale cílové orgány mají na inzulin nižší citlivost. Jde o tzv. inzulinovou rezistenci (IR). V průběhu života dochází ke snižování produkce vlastního inzulinu a dochází až k absolutnímu inzulinovému deficitu (ID). DM2 není autoimunitní povahy, proto v krvi pacientů nejsou přítomny ICE. DM2 bývá spojován s nadváhou. I zde hraje velkou roli dědičnost a vnější faktory. Léčba zahrnuje perorální podávání antidiabetik, redukci nadváhy a v některých případech bývá aplikován inzulin. Většina pacientů získá onemocnění po 40. roce života, ale mohou se objevit i u mladších jedinců (PELIKÁNOVÁ & BARTOŠ, 2010).

3.3.2.3. *Gestační diabetes mellitus (GDM)*

Gestační (těhotenský) diabetes mellitus (GDM) vzniká v těhotenství vlivem fyziologických hormonálních změn. Po porodu ve většině případů ustupuje. Může být

známkou rizika vzniku DM2 v budoucnosti. Tyto ženy by po porodu měly být celoživotně sledovány diabetologem.

3.3.2.4. *Ostatní specifické typy DM*

Tato početná skupina onemocnění zahrnuje pacienty, u kterých je hyperglykémie způsobena poškozením funkce pankreatu. Do této skupiny onemocnění se řadí:

- genetické defekty funkce β -buněk, genetické vady molekuly inzulínu
- onemocnění exokrinní části pankreatu (např. Cystická fibróza)
- endokrinopatie (např. Cushingův syndrom, akromegalie, glukagonom)
- užívání některých léků nebo chemických látek (např. dlouhodobé podávání kortikosteroidů)
- infekční choroby
- méně časté formy imunitně podmíněného diabetu
- genetické syndromy, které mohou být spojené s diabetem mellitem (např. Downův syndrom, Klinefelterův syndrom) (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018).

Do této skupiny spadá i tzv. MODY diabetes (maturity-onset diabetes of the young) je další poměrně vzácnou formou DM. Při tomto typu DM β -buňky pracují nepřesně nebo nedokonale, kdy je porušen jeden z genů důležitých pro jejich funkci. Svým průběhem připomíná DM2, ale objevuje se již v mládí a není spojován s obezitou (LEBL, PRŮHOVÁ, & ŠUMNÍK, 2018).

3.3.3. Komplikace DM

Lidé postižení nemocí DM1, někdy i DM2 jsou odkázáni na celoživotní podávání exogenního inzulínu a dodržování zásad zdravého životního stylu. Udržování fyziologické hladiny glykémie je hlavním cílem léčby. Značné výkyvy hladiny glykémie mohou vést k rozvoji řady komplikací. Tyto komplikace se dělí na akutní a chronické. Komplikace mohou být až život ohrožující, proto je velmi důležitá kompenzace DM.

3.3.3.1 *Akutní komplikace DM*

K akutním komplikacím náleží hypoglykemické kóma, hyperglykemické kóma s ketoacidózou, hyperglykemické hyperosmolární kóma a laktacidotické hyperglykemické kóma.

Jedná se o stavy, které mohou ohrozit pacienta na životě. Příznaky nastupují velmi rychle, rozvíjí se během minut až hodin. Bez časného zásahu hrozí smrt postiženého.

Hypoglykemické kóma

Hypoglykémie znamená pokles glykémie pod hodnotu 3,0 mmol/l (FRIEDECKÝ, a další, 2020). Je to častá komplikace diabetiků s DM1 užívající inzulín. Vzniká většinou náhle, ale jak rychle vznikne, tak rychle ji lze i kompenzovat. Závažnost hypoglykémie závisí na tom, jak rychlý je nástup a jak dlouho trvá, než dojde ke kompenzaci. Většina případů hypoglykémie je zapříčiněna nadužitím inzulínu. Může se tak stát v případech, kdy je diabetikem nesprávně vypočítána dávka inzulínu vzhledem k množství přijaté stravy (vynechání jídla), většímu fyzickému výdeji nebo požití většího množství alkoholu.

Projevuje se pocením, bušením srdce, bolestí hlavy, podrážděností, třesem rukou, ztrátou orientace, křečmi, šokem, následuje ztráta vědomí. Při neposkytnutí rychlé první pomoci pacient ztrácí vědomí, nastává kóma, které může končit smrtí.

Léčba u hypoglykémie zahrnuje okamžité podání orálního roztoku glukózy. Pacientům v bezvědomí je podáván injekčně glukagon. Většina diabetiků dokáže rozpoznat blížící se hypoglykémii, a pro tyto případy si s sebou nosí tzv. „rychlé cukry“ ve formě sladkého pití například džus, coca-colu, nebo také injekce glukagonu (PELIKÁNOVÁ & BARTOŠ, 2010) (RACEK, 2021).

Hyperglykemické kóma s ketoacidózou

Diabetická ketoacidóza (DKA) postihuje hlavně diabetiky I. typu, u kterých je absolutní nedostatek inzulínu. Ve výjimečných případech může postihnout i diabetiky II. typu. Tento stav je charakterizován těžkou hyperglykemií s inzulínopenií. Následkem vysoké glykémie dochází k vyplavení hormonů mající opačný účinek nežli inzulín. K těmto hormonům náleží glukagon, adrenalin, kortizol, růstový hormon. Tyto hormony vyvolávají v játrech glukoneogenezi a glykogenolýzu. Nedostatek inzulínu způsobuje také aktivaci hormonálně citlivé lipázy (HSL), která způsobuje rozklad triacylglycerolů na volné mastné kyseliny a glycerol. V mitochondriích hepatocytů dochází k β -oxidaci volných mastných kyselin, které vedou ke vzniku ketolátek. Ketolátky způsobují snížení pH krve, ketoacidózu. Hyperglykémie má také vliv na zvýšení osmolality plazmy, která způsobí přestup vody z buněk do extracelulárního prostoru. Projevy diabetické ketoacidózy zahrnují nauzeu, zvracení, dehydrataci, bolest břicha, hyperpnoe a tachypnoe. Léčba zahrnuje podání

inzulínu, rehydrataci, doplnění minerálů (FAYFMANN, PASQUEL, & UMPIERREZ, 2017).

Hyperglykemické hyperosmolární kóma

Jedná se o nejzávažnější akutní hyperglykemický stav u pacientů s DM2, u kterých je zachována částečná tzv. bazální produkce inzulínu. Ta je schopna zajistit potřebu glukózy glykogenolýzou a glukoneogenezí bez štěpení tuků, čímž nedochází ke tvorbě ketolátek a k následné ketoacidóze. Hyperglykemické hyperosmolární kóma se nevyhýbá ani pacientům s DM1.

Hyperglykemie způsobuje zvýšení osmolality plazmy a dehydrataci při absenci ketoacidózy. I v tomto případě dochází vlivem zvýšení osmolality plazmy k přestupu vody z buněk do extracelulárního prostoru. Tento život ohrožující stav bývá často vyvolán infekcí. Projevy hyperglykémie jsou polyurie, polydipsie, slabost, rozmazané vidění. Jsou přítomny jasné známky dehydratace, suché sliznice a slabý kožní turgor. Léčba zahrnuje podání inzulínu a rehydrataci (RACEK, 2021) (PELIKÁNOVÁ & BARTOŠ, 2010) (FAYFMANN, PASQUEL, & UMPIERREZ, 2017) (PASQUEL & UMPIERREZ, 2014).

Laktocidotické hyperglykemické kóma

Laktátová acidóza je závažný akutní stav, kdy se v krvi hromadí laktát. Dochází k poklesu pH a to vede ke vzniku metabolické acidózy. Pacienti končí na jednotkách intenzivní péče.

Mezistupněm při anaerobním odbourávání glukózy je pyruvát. Ten je oxidován na laktát. Vzestup laktátu vede k poklesu pH a vzniku tzv. laktátové acidózy, která je stejně jako ketoacidóza možnou příčinou vzniku kómatu a následně až smrti (KOOLMAN & ROHM, 2012).

Vysoké hladiny laktátu mohou nastat při anémii, srdečním selhání, ledvinné nedostatečnosti, poruše jater, šoku, dušení, při těžkém průjmu nebo nadměrné fyzické zátěži.

Projevy laktátové acidózy jsou nevolnost, zvracení, apatie. Bez zásahu lékařské péče, pacient ztrácí vědomí, nastává kóma a může skončit smrtí.

Pacienti v acidóze mají tzv. Kussmaulovo dýchání, kdy se plíce snaží nízké pH kompenzovat vydýcháním CO₂. Léčba zahrnuje monitoring parametrů vnitřního prostředí ABR (pH), inhalace kyslíku, podávání hydrogenuhličitanu sodného, po úpravě pH při hyperglykémii je podáván inzulín (Cukrovka.cz).

3.3.3.2. Chronické komplikace DM

Chronické komplikace se rozvíjí pozvolna i několik let, jsou jimi ohroženi diabetici I. i II. typu. Doba vzniku chronických komplikací je individuální, především záleží na kvalitě kompenzace DM, stylu života, dodržování diety. Pro prevenci před rozvinutím pozdních komplikací je důležitá časná diagnostika DM, avšak počátek onemocnění DM2 je asymptomatický, proto v době potvrzení diagnózy DM2 pacienti již trpí nějakou komplikací. DM se vyznačuje chronickou hyperglykemií, která při dlouhodobém trvání postihuje hlavně cévní systém. Podle typu cév můžeme angiopatie dělit do dvou typů, a to makroangiopatie a mikroangiopatie (RACEK, 2021).

Diabetici mají zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Mezi nejčastější komplikace patří diabetická nefropatie a diabetická retinopatie. Obvykle se vyskytují společně (YANG & LIU, 2022).

Dlouhodobá hyperglykémie u DM vede k zahájení a progresi neenzymatické glykační reakce s proteiny, lipidy a nukleovými kyselinami. To má za následek vznik heterogenní skupiny chemických látek známých jako produkty AGE („advanced glycation endproduct“). AGE hrají ústřední roli v patofyziologii diabetických komplikací. AGE specifický receptor RAGE interaguje s AGE za vzniku osy AGE/RAGE, dochází k aktivaci nesčetného množství signálních drah, což vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu a zánětu. AGE způsobují nevratné poškození strukturální a funkční integrity proteinů prostřednictvím intermolekulárních a intramolekulárních příčných vazeb. Tyto vazby způsobují deaktivaci proteinů a enzymů. Nekompenzovaná hyperglykémie je považována za hlavní etiologii diabetických komplikací, neboť vede k produkci AGE.

Oxidační stres vzniká nerovnováhou mezi normálními enzymatickými systémy pohlcujícími oxidanty, jako je kataláza, glutathion, superoxiddismutáza a produkcí intracelulárních reaktivních forem kyslíku (ROS). Oxidační stres způsobuje buněčnou smrt destrukcí proteinů, DNA, lipidů a dalších makromolekul, nebo působí jako signální molekula v dráze buněčné smrti (KHALID, PETROIANU, & ADEM, 2022).

Diabetická makroangiopatie

Do této skupiny chronických komplikací patří ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a ischemická choroba dolních končetin. Makrovaskulární komplikace jsou častou příčinou morbidit a mortality u pacientů s DM. Diabetici jsou ohroženi 2 - 4krát více

než nediabetici. Málokdy se onemocnění DM2 vyskytuje izolovaně, bývá doprovázeno dyslipidemií, hypertenzí často je součástí metabolického syndromu.

Jedná se o aterosklerotické projevy velkých tepen diabetiků. DM2 a ateroskleróza jsou z pohledu kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika dvě komplementární onemocnění. Kromě společných aspektů, jako je zánět, oxidační stres, existuje několik molekulárních mechanismů, kterými se navzájem doplňují. Chronická hyperglykémie a AGE podporují vznik aterosklerózy prostřednictvím indukce poškození endotelu a buněčné dysfunkce (MAIDA, DAIDONE, & PACINELLA, 2022).

Jak již bylo uvedeno v předchozím odstavci, diabetici představují pacienty s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je u nich nezbytná důsledná kompenzace DM, snížení hypertenze, regulace dyslipidémie, redukce váhy a snížení BMI.

Diabetické mikroangiopatie

Mikroangiopatie jsou onemocnění malých cév, kdy následkem chronické hyperglykémie dochází k poškození endotelu kapilár. Nejčastěji jsou poškozeny cévy oční sliznice, cévy ledvin a nervového systému.

Diabetické onemocnění ledvin

Ledviny jsou párový orgán s funkcí regulační a vylučovací. Hlavní funkcí ledvin je ultrafiltrace krevní plazmy, čímž se tělo zbavuje odpadních látek (např. kyselina močová, kreatinin, urea) vzniklých metabolismem ve formě moči. Plní metabolické (glukoneogeneze) a endokrinní funkce. Je zde syntetizován hormon erythropoetin mající úlohu v tvorbě erytrocytů, enzym renin jako součást systému renin-angiotenzin I podílejícího se na hospodaření s vodou a minerály.

Základní funkční jednotkou ledvin je nefron skládající se z glomerulu a ledvinných tubulů. Glomerulus (Obr. 4) je tvořen klubíčkem kapilár, kterými je filtrována krev a vzniká tak primární moč. Objem primární moče je 180 l/24 h. (RACEK, 2021).

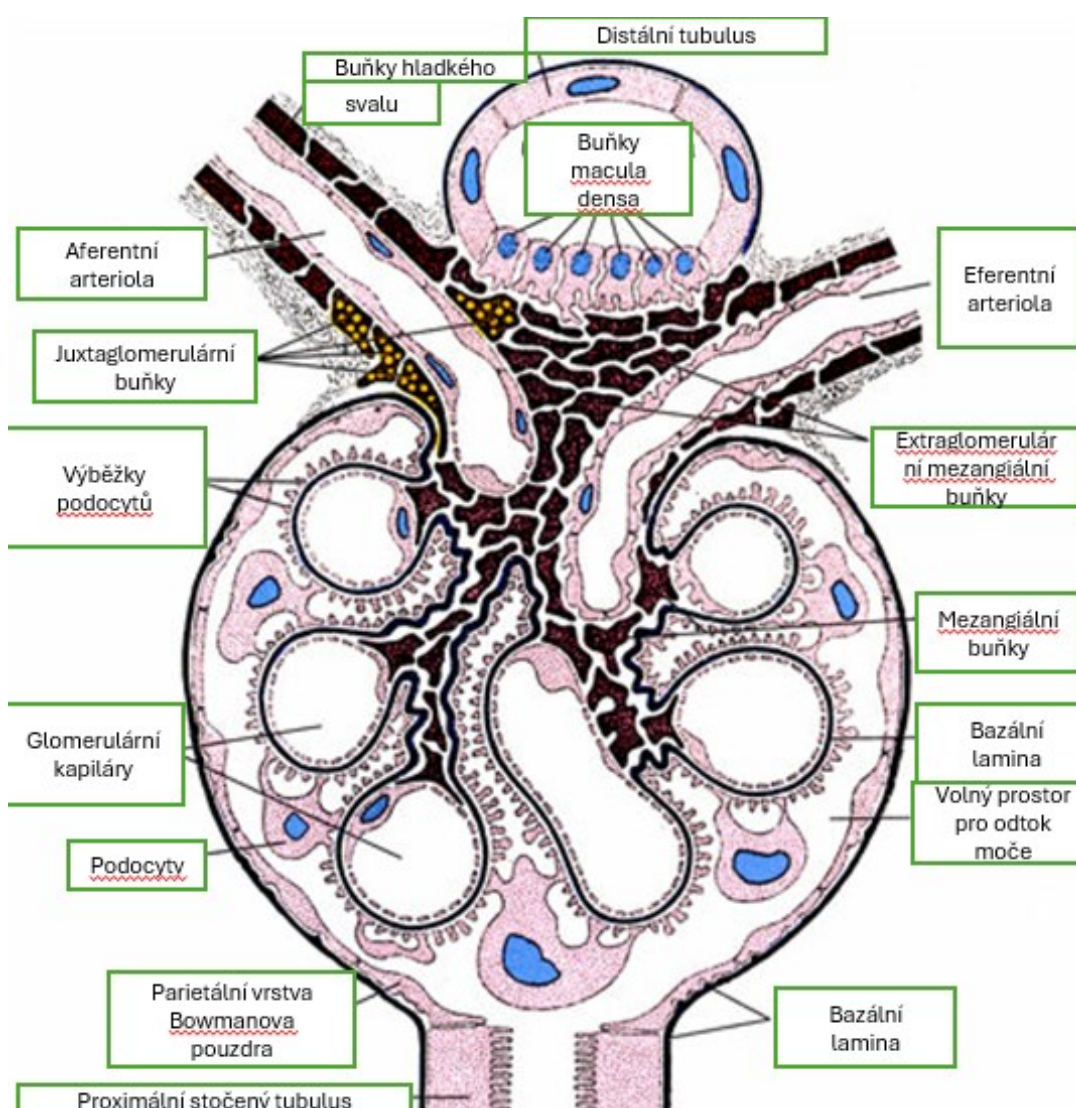
Tubuly nefronu jsou tvořeny čtyřmi kanálky: proximální tubulus, sestupná a vzestupná část Henleovy kličky, distální tubulus a sběrný kanálek (DYLEVSKÝ, 2019).

Systém kanálků plní funkci koncentrační a acidifikační, tím že zde dochází k reabsorpci a sekreci některých látek např. Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ , HCO_3^- , H_2O za vzniku definitivní moče. Objem definitivní moče za 24 hodin je průměrně 1,5 litrů (RACEK, 2021).

Obal glomerulu je tvořen dvouvrstevným Bowmanovým pouzdem. Vnitřní (*viscerální*) vrstva je tvořena buňkami (*podocyty*) a jejich četnými výběžky. Krev je přiváděna do

glomerulu aferentní arterioulou (*vas afferens*) a odváděna eferentní arterioulou (*vas efferens*). Filtrační bariéra je tvořena vrstvou endoteliálních buněk kapilár, bazální membránou a výběžky podocytů. Prostor mezi kapilárami klubička vyplňují mezangiální buňky syntetizující prostaglandiny. Přefiltrovaná krev se dostává do tzv. Bowmanova prostoru odkud vytéká do proximálního tubulu (DYLEVSKÝ, 2019) (LANGMEIER, 2009).

Charakteristickým znakem diabetického poškození ledvin je zvýšená mikroalbuminurie, poškození renálních podocytů, akumulace proteinů podocytů, narušený systém renin-angiotenzin, glomerulární, tubulární hypertrofie a fibróza. Diabetická nefropatie je hlavní příčinou chronického selhání ledvin.



Obr. 4 Schematické znázornění řezu glomerulem ledvin

Zdroj: upraveno podle https://www.researchgate.net/figure/Le-Glomerule-source-Histology-A-Text-and-Atlas-by-MH-Ross-LJ-Romrell-and-GI_fig28_45378382

Při nefropatii dochází ke ztlušťování glomerulární a tubulární bazální membrány, akumulace mezangiální matrix, poškození a úbytek podocytů. Vznik nefropatie je výsledkem interakce metabolických a hemodynamických faktorů.

Klinickým projevem diabetického poškození ledvin je postupně narůstající albuminurie, trvale přítomná bílkovina v moči (proteinurie), vysoký krevní tlak (hypertenze) a současně se prohlubující porucha funkce ledvin. Prevence rozvoje diabetologické nefropatie zahrnuje udržování normoglykémie, léčbu hypertenze.

Podle doporučení ČLS JEP by pacienti s DM1 po pětiletém onemocnění měli jedenkrát ročně podstoupit vyšetření albuminurie/proteinurie (ACR) a odhad glomerulární filtrace (GFR). Stanovení a interpretace vyšetření funkce ledvin bude detailněji probíráno v kapitole Diagnostika DM (PELIKÁNOVÁ, a další, 2021).

Diabetická retinopatie

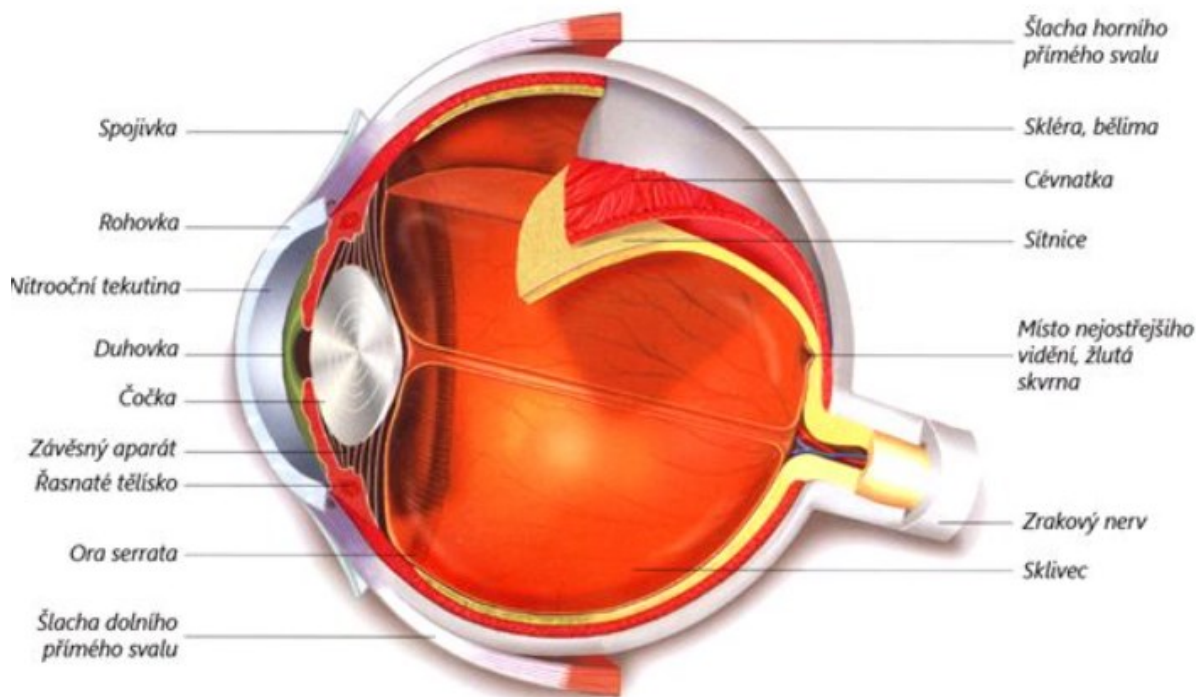
Diabetická retinopatie patří spolu s diabetickou nefropatií k nejčastějším mikrovaskulárním pozdním komplikacím. Jedná se o poškození cévního zásobení sítnice vlivem hyperglykémie (Obr. 5). Svou roli zde hrají i genetické vlivy, hypertenze a hyperlipidémie. Dochází k dilataci kapilár a změně krevního průtoku.

Rozvoj diabetické retinopatie je závislý na délce trvání DM a na kvalitě kompenzace glykémie. U pacientů s DM1 je retinopatie průkazná po 10 letech trvání cukrovky. U DM2 často diagnostika retinopatie předchází diagnostiku DM2. U DM1 vlivem uzávěru drobných cév a kapilár, dochází ke tvorbě cévních růstových faktorů, ty způsobí růst nových cév na sítnici či duhovce. Tyto nové cévy jsou nekvalitní, dochází často ke krvácení. Doprovodná vazivová tkáň způsobí tah na sítnici oka, kterou může deformovat až odchlípnit (*trakční amoce*). U DM2 je nejčastěji postižena žlutá skvrna (místo nejostřejšího vidění), kdy dochází ke tvorbě výdutí na cévách s prosakováním z kapilár a drobných cév. To vede k otoku žluté skvrny (*diabetický makulární edém*) (ČESKÁ-BURDOVÁ, 2017).

Pacienti s DM by měly podstoupit jednou za rok vyšetření očního pozadí. Jako léčba se v minulosti využívala pouze laserová fotokoagulace sítnice, nyní se uplatňuje také farmakologická nitrooční léčba (STUDNIČKA, NĚMČANSKÝ, VYSLOUŽILOVÁ, ERNEST, & NĚMEC, 2023).

Mezi častou retinopatií nejen u diabetiků patří tzv. katarakta (šedý zákal), kdy se na čočce tvoří skvrny mající za následek rozmazané vidění. U lidí s DM se katarakta rozvíjí v mladším věku, u starších lidí s DM je výskyt katarakty až dvojnásobně častější v porovnání

s nedíabetiky. Tuto retinopatii lze léčit chirurgicky, kdy se vymění postižená čočka za umělou (Cukrovka.cz).



Obr. 5 Anatomie oka

Zdroj: <https://www.cukrovka.cz/anatomie-oka>

Diabetická neuropatie, diabetická noha

Diabetická neuropatie náleží mezi chronické mikrovaskulární pozdní komplikace DM. Jedná se o difuzní zánětlivé onemocnění nervů, kdy dochází k poškození struktury a funkce senzitivních, motorických a vegetativních vláken neuronů. Většinou se týká více nervů různých oblastí, proto označení tzv. polyneuropatie. Příčinou vzniku je v mnoha případech chronická hyperglykémie.

Postižení senzitivních nervů je charakterizováno jako porucha vodivosti nervů typicky dolních končetin, později i horních končetin. Mezi příznaky poruchy vodivosti náleží podráždění a výpadek funkce.

Podráždění se projevuje jako zvýšená citlivost, porucha čítí, nepříjemné pocity pálení, chvění, mravenčení, chladu až bolesti končetin. Postižení bývá lokalizováno periferně, někdy označováno jako „ponožky a rukavice“ vyskytující se večer a v noci.

Výpadek funkce má za následek snížení citlivosti na zevní smyslové podněty až absolutní znecitlivění periférie končetin. Pacient nevnímá dotek, tlak, bolest a teplo. Tohle vše vede ke vzniku syndromu diabetické nohy.

Syndrom diabetické nohy

Diabetická noha je těžké poškození senzitivních nervů dolních končetin. Skrze absenci vnímání bolesti dochází k poranění chodidel, aniž by o tom pacient věděl. Onemocnění vede k poruše chůze, vlivem toho ke špatnému postavení chodidel, vzniku kladívkových prstů na nohou. Nešetřené vzniklé otlaky vedou ke vzniku ulcerací, gangrény, nekrózy, infekcí kůže a osteomyelitidi. Neléčení diabetické nohy vede až k amputaci končetiny. Pro prevenci diabetické nohy je nezbytná kompenzace DM, řádná hygiena včetně pravidelného pedikúrního ošetření. Pacienti musí nosit kvalitní ponožky, zdravotnickou obuv a docházet na pravidelné kontroly v podiatrické ambulanci.

Dále mezi neuropatie náleží postižení motorických nervů, kdy dochází k poruše hybnosti, reflexů a atrofie svalů. Autonomní (vegetativní) neuropatie zahrnují skupinu poruch způsobených poškozením sympatického a parasympatického nervového systému (srdeční autonomní neuropatie, gastrointestinální dysmotilita, diabetická cystopatie a impotence) (PITHOVÁ, 2017) (FELDMAN, CALLAGHAN, & POP-BUSUI, 2019).

Prevenčí diabetických neuropatií je kompenzace hyperglykémie u DM1, u DM2 není kontrola hyperglykémie tolik účinná, fyzické cvičení, úprava životního stylu.

3.3.4. Diagnostika DM

Diagnostika DM je založena nejen na hodnocení klinických symptomů pacienta, ale hlavní nedílnou součástí tvoří laboratorní diagnostika. Při laboratorní diagnostice DM se řídíme doporučením České diabetologické společnosti (ČDS) a České společnosti klinické biochemie (ČSKB).

Jediným přípustným biologickým materiálem je plazma žilní krve. Určení diagnózy DM je postaveno na stanovení glykémie z plazmy na lačno FPG („Fasting Plasma Glucose“) a glukózovém tolerančním testu oGTT („Oral Glucose Tolerance Test“).

Od roku 2009 na základě rozhodnutí IDF se pro určení diagnózy DM řadí i stanovení hemoglobinu HbA1c (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018). V ČR se stanovení HbA1c pro stanovení diagnózy DM zatím nepoužívá.

Hodnota FGP slouží k potvrzení diagnózy DM a k screeningu osob se zvýšeným rizikem DM. Při nejednoznačném potvrzení diagnózy DM je zapotřebí stanovení FGP opakovat z nového odběru v jiný den. Pro diagnostiku DM jsou přípustné pouze hodnoty FGP naměřené v laboratorním prostředí. Analyzátoři POCT, (bed side testy), glukometry pro své analytické vlastnosti nelze použít.

3.3.4.1. Kritéria pro diagnostiku diabetes mellitus

DM je diagnostikován, pokud je splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- plazmatická koncentrace glukózy nalačno FPG - $\geq 7,0$ mmol/l
- plazmatická koncentrace glukózy kdykoliv během dne - $\geq 11,1$ mmol/l
- plazmatická koncentrace glukózy při OGTT ve 120. minutě - $\geq 11,1$ mmol/l

Při nejednoznačném potvrzení diagnózy DM je zapotřebí stanovení FGP opakovat z nového odběru v jiný den (FRIEDECKÝ, a další, 2020).

3.3.4.2 Stanovení FPG

Pro získání validních hodnot FPG je zapotřebí dodržovat preanalytické podmínky:

- minimální osmihodinové lačnění před odběrem
- omezení vyšší fyzické aktivity den před odběrem, nekouřit
- zamezením glykolýzy odběru použitím odběrových zkumavek s NaF a EDTA
- separace plazmy po odstředění do 30 minut od odběru. Pokud nelze zajistit včasné oddělení plazmy od krevních elementů, je nutno použití odběrových zkumavek s třísložkovým antiglykolytickým činidlem (citrát sodný, NaF a EDTA) pro udržení pH 5,7. Vlivem poklesu pH dochází k aktivaci glykolýzy. Zamezení glykolýzy pouze NaF/EDTA není dokonalé (FRIEDECKÝ, a další, 2020).

Metody stanovení FPG pro diagnostiku DM

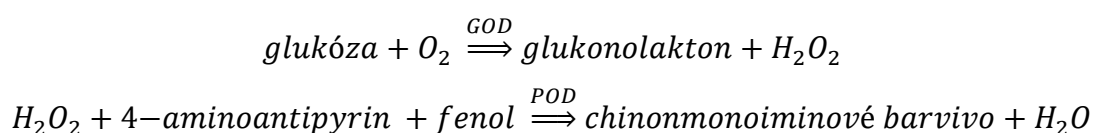
Referenční metodou pro stanovení FPG je LC-GC/MS, standardní metody v laboratorním prostředí jsou následující:

- spektrofotometrické stanovení glukózaoxidázovou nebo hexokinázovou metodou
- elektrochemické stanovení na laboratorním zařízení

Klinické laboratoře by měly používat ke stanovení FPG pro diagnostiku DM pouze certifikované referenční materiály mající návaznost na referenční metodu v referenční laboratoři. Používané kalibrátory pro kalibraci rutinních metod musí mít dokumentovanou metrologickou návaznost na referenční metodu. Laboratoře by se měly úspěšně účastnit kontrolních cyklů EHK.

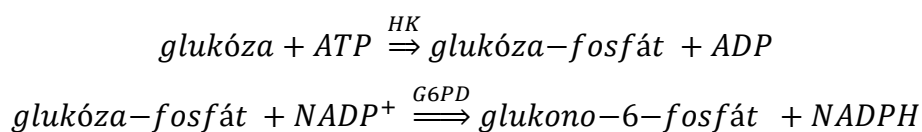
Glukózaoxidázová reakce (GOD/POD)

Principem metody je oxidace glukózy v přítomnosti kyslíku oxiduje za katalýzy enzymem glukózaoxidázou (GOD) za vzniku peroxidu vodíku a glukonolaktonu. Vzniklý peroxid vodíku je stanoven oxidační kopulací, při které reaguje s 4-aminoantipyrinem a substitučním fenolem v přítomnosti enzymu peroxidázy (POD) za vzniku chinonmonoiminového barviva, které je stanoveno spektrofotometricky (DASTYCH, 2015).



Hexokinázová reakce (HK/G6PD)

Enzym hexokináza (HK) katalyzuje fosforylaci glukózy v přítomnosti ATP na glukóza-6-fosfát a ADP. Vzniklá glukóza-6-fosfát v přítomnosti NADP^+ za katalýzy enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázou (G6PD) se oxiduje na glukono-6-fosfát za současné redukce NADP^+ na NADPH. Měří se absorbance NADPH při 340 nm, která je úměrná koncentraci glukózy ve vzorku (DASTYCH, 2015).



Metody elektrochemické

Elektrochemické stanovení glukózy využívají principu ampérometrie. Ampérometrie je elektrochemická metoda, při níž je na pracovní elektrodu vložen konstantní potenciál. Jedná se o detekční metodu, která sleduje závislost proudu na čase. Velikost konstantního potenciálu je zvolena tak, aby pracovní elektrodou procházel limitní proud stanovovaného analytu. V přítomnosti analytu je velikost proudu úměrná jeho koncentraci. K ampérometrickému měření se v klinických laboratořích používá Clarkova kyslíková elektroda.

Mezi analyzátory využívající elektrochemické principy řadíme:

- nemocniční POCT glukometry
- osobní glukometry (self- monitoring)
- glukozové senzory

Interpretace výsledků FPG:

Výsledky měření FPG lze interpretovat následovně:

- hypoglykémie: FPG $\leq 3,0$ mmol/l
- varovná mez hypoglykémie FPG 3,1-3,9 mmol/l
- hyperglykémie: FPG $>7,0$ mmol/l

Tab. 1 poté znázorňuje hodnocení FPG v diagnostice DM.

Tab. 1 Rozhodovací meze při diagnostice DM

Zdroj: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>

FPG [mmol/l]	Interpretace
< 5,6	Vyloučení diabetu mellitu
5,6 až 6,9	Zvýšená FPG (IFG, zvýšená koncentrace glukózy nalačno)
$\geq 7,0$	Diabetes mellitus (nutno potvrdit opakovaným měřením nebo přítomnými příznaky diabetu)

3.3.4.3. Glukozový toleranční test (oGTT)

Orální glukozový test se provádí v těchto případech:

- zjištění IFG (Impaired Fasting Glucose), hodnota FGP – 5,6-6,9 mmol/l
- diagnostika GDM
- diagnostika DM

Orální glukozový toleranční test se provádí v ranních hodinách po min. osmi hodinách lačnění. Pacient musí minimálně 3 dny před vyšetřením oGTT dodržovat denní příjem sacharidů nejméně 150 g. Nejprve se odebere krev na stanovení plazmatické glukózy nalačno. V případě, že stanovená hodnota glykémie na lačno vyjde vyšší než 6,9 mmol/l oGTT se neprovádí, mohlo by dojít k ohrožení pacienta následnou hyperglykemií po podání glukózy. Pokud hodnota glykémie nalačno vyjde rovno nebo níže než 6,9 mmol/l, podáme

pacientovi 75g glukózy rozpuštěné v 300 - 350ml neslazené tekutině. Celý objem roztoku se musí vypít do 5 min. Po 120 minutách od podání roztoku glukózy se provede stanovení plazmatické koncentrace glukózy. Tab. 2 znázorňuje interpretaci výsledků plazmatické glukózy ve 120. minutě po provedení oGTT.

U screeningu GDM se oGTT provádí u všech těhotných. ve 24.-28. týdnu těhotenství. Postup je stejný, ale navíc se stanovuje glykémie i po 60 minutách.

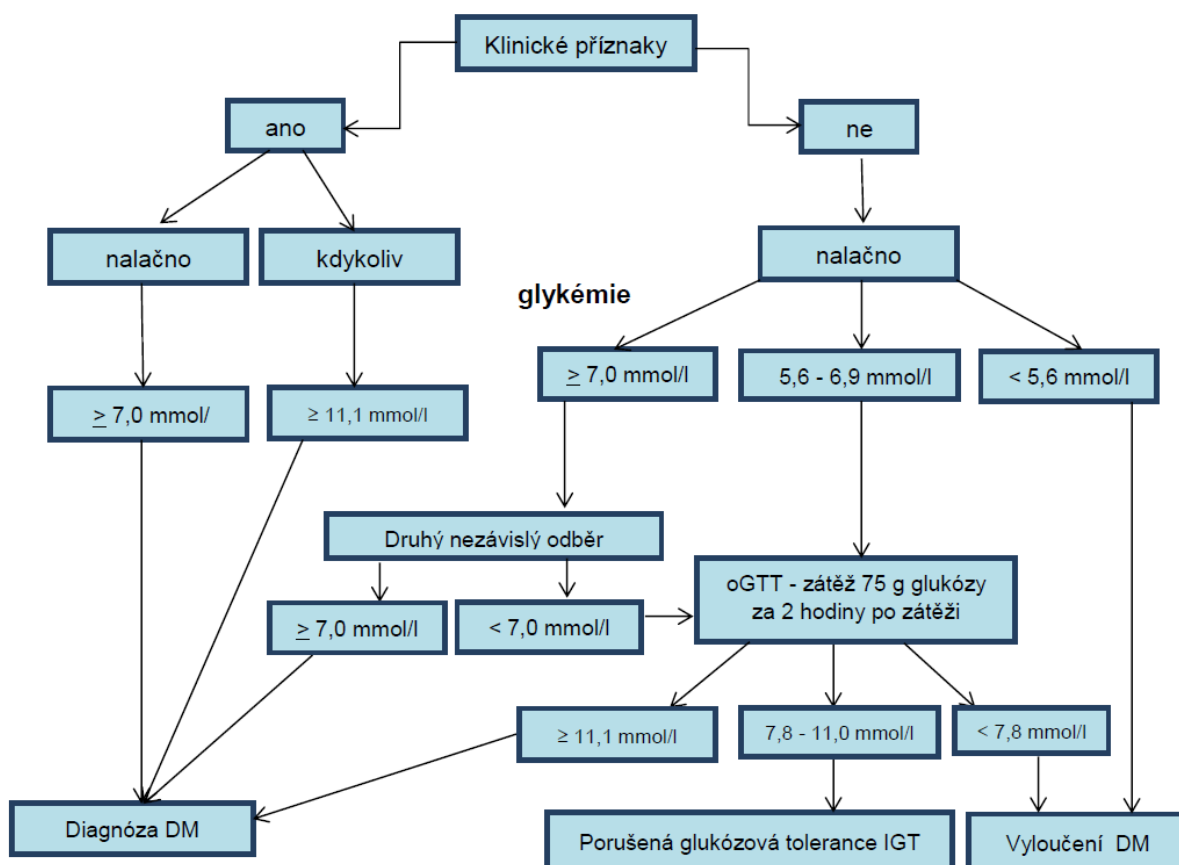
Tab. 2 Rozhodovací meze koncentrace plazmatické glukózy ve 120.minutě po zátěži 75g glukózy

Zdroj: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>

Glukóza [mmol/l]	Interpretace
< 7,8	Vyloučení diabetu mellitu
7,8 až 11	Porušená glukózová tolerance
≥ 11,1	Diabetes mellitus

Interpretace výsledků získaných stanovením FPG a oGTT znázorňuje Obr. 6. Hodnota FPG 5,6-6,9 mmol/l je označována jako IFG („Impaired Fasting Tolerance“). Pro vyloučení diagnózy DM je nutno provést oGTT. Pokud po provedení oGTT vyjde hodnota glykémie ve 120.minutě v rozmezí 7,8-11,0 mmol/l jedná se o IGT („Impaired Glucose Tolerance“).

Hodnoty IFG a IGT značí pro prediabetes. Pacienti s prediabetem by měli být pravidelně kontrolovány stanovením FPG, popřípadě oGTT (FRIEDECKÝ, a další, 2020).



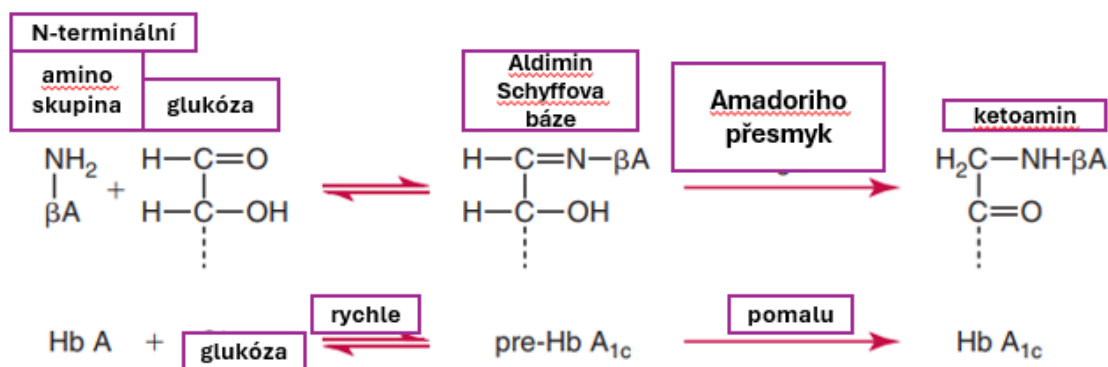
Obr. 6. Algoritmus diagnostiky DM

Zdroj: <https://postudium.cz/mod/book/view.php?id=6925&chapterid=2515>

3.3.4.4. Glykovaný hemoglobin

Lidský hemoglobin je tetramerní protein sestávající z α_2 a β_2 řetězců. Hemoglobin dospělého člověka je složen z frakcí HbA, HbA2 a HbF. Frakce HbA tvoří 97 %. Neenzymatickou glykací HbA vzniká frakce glykovaný hemoglobin HbA1. Neglykovaný hemoglobin je označován jako HbA0.

HbA1 je složen ze tří derivátů: HbA1a, HbA1b a HbA1c. Derivát HbA1c je nejvýznamnější, tvoří 80 % z celkového HbA1, proto je analýza glykovaného hemoglobinu založeno na stanovení derivátu HbA1c. HbA1c vzniká ireverzibilní modifikací glukózy a N-terminální α -aminoskupinou valinového zbytku β -globinového řetězce v molekule tetramerního hemoglobinu prostřednictvím Amadoriho přesmyku (Obr. 7).



Obr. 7 Vznik HbA_{1c}

Zdroj: Upraveno dle (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018)

Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} vyjadřuje dlouhodobý stav glykémie za 8 až 12 týdnů (RACEK, 2021), hodnota FPG zachycuje okamžitý stav glykémie. Okamžitá hodnota glykémie je ovlivněna řadou vnějších faktorů. Hodnota HbA_{1c} může být zkreslena u některých stavů: poruchy erytropoézy, snížená nebo zvýšená životnost erytrocytů (hemolytická anémie, sideropenická anémie, plenektomie), abnormální Hb (fetální Hb, methemoglobin, genetické varianty), chronické selhání ledvin, porucha funkce jater atd.

Stanovení HbA_{1c} slouží ke screeningu poruch metabolismu sacharidů, dlouhodobému sledování kompenzace DM a k monitorování prediabetu. Laboratorní stanovení HbA_{1c} je standardizováno na základě společném konsenzuálním stanovisku významných světových diabetologických organizací:

- ADA (Americká diabetologická asociace)
- IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry)
- EASD (Evropská asociace pro studium diabetu)
- IFD (Mezinárodní federace pro diabetes)
- ISPAP (Mezinárodní společnost pro diabetes v pediatrii a u adolescentů)

V ČR od r.2012 výsledky HbA_{1c} vydávány v jednotkách mmol/mol IFCC. V USA výsledky vydávány v % DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Interpretace výsledků měření koncentrace glykovaného hemoglobinu je uvedena v Tab. 3 a 4.

Tab. 3 Interpretace výsledků HbA_{1c} v diagnostice DM

Zdroj: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>

HbA_{1c} [mmol/mol]	Interpretace
< 38	diabetes nepřítomen
38 až 48	hraniční hodnoty
> 48	diagnóza diabetu

Tab. 4 Interpretace výsledků HbA_{1c} při sledování kompenzace DM

Zdroj: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>

HbA_{1c} [mmol/mol]	Interpretace
20 až 42	referenční interval (dospělí, negruvidní)
43 až 53	kompenzovaný diabetes (dospělí, negruvidní)
> 53	dekompenzovaný diabetes; signál k změně terapie a režimu
< 59	kompenzovaný DM v dětském věku

Metody stanovení HbA_{1c}

Referenční metodou pro stanovení glykovaného hemoglobinu je HPLC/ MS, případně HPLC/CE. Jako rutinní metody jsou využívány:

- iontově výměnná chromatografie
- kapilární elektroforéza
- afinitní chromatografie
- izoelektrická fokusace
- imunochemické metody
- POCT
- elektroforetická separace

Většina metod pracuje na principu oddělení HbA₁ od neglykovaného hemoglobinu. Techniky stanovení lze dělit na základě rozdílnosti do dvou skupin:

a) rozdíl v náboji (HPLC, iontově výměnná chromatografie, elektroforéza, izoelektrická separace)

b) strukturální rozdíly (afinitní chromatografie, imunochemické testy)

K nejčastěji užívaným rutinním metodám ke stanovení HbA1c patří IEC a kapilární elektroforéza, proto budou popsány podrobněji níže.

Odběr a skladování vzorků pro analýzu HbA1c

Odebírá se žilní nebo kapilární krev do zkumavek s EDTA (Obr. 8). Hodnoty HbA1c nejsou ovlivněny aktuální hodnotou glykémie, proto lze vzorky krve odebírat v kteroukoliv denní dobu, pacient nemusí být nalačno. Stabilita vzorů závisí na použité metodě. Celkově jsou vzorky stabilní při ledničkové teplotě (4°-8 °C) až 1 týden. Skladování při teplotě -20° se nedoporučuje (BURTIS, ASHWOOD, & BRUNS, 2018).



Obr. 8 Odběrové zkumavky s EDTA

Zdroj: <https://www.dialab.cz/k186-bezpecnostni-system-pro-odber-krve-a-moci-odbery-venozni-krve-odberove-zkumavky-vacurette>

Iontově výměnná chromatografie

IEC („Ion Exchange chromatography“) patří k separačním metodám, které slouží ke kvalitativní a kvantitativní analýze složek směsi na základě mnohonásobném ustavování rovnováhy mezi stacionární fází (SF) a mobilní fází (MF). Princip IEC je založen na výměně iontů elektrostaticky vázaných na povrchu SF a iontů roztoku MF. Stacionární fází je iontoměnič (ionex) umístěný v koloně. V tomto případě je SF tvořena syntetickou pryskyřicí s navázanými nabitými funkčními skupinami. Jako mobilní fáze jsou využívány pufrы vytvářející pH gradient. Změnou pH a/nebo iontové síly MF dochází k eluci jednotlivých složek. Eluované frakce procházejí fotometrickým detektorem, který změří jejich absorbanci

při dvou vlnových délkách. Výsledek IEC je zobrazen v podobě chromatogramu. Z hodnot elučního času a plochy pod píkem software vypočítá koncentraci HbA1c v jednotkách mmol/mol.

Analýza HbA1c metodou IEC probíhá na základě rozdílu náboje jednotlivých variant hemoglobinu. Vzorek krve je hemolyzován a nanesen na kolonu. Ionty hemoglobinu (kladný náboj) se naváží na anex (záporný náboj). Ionty MF (kladný náboj), které jsou kontinuálně přiváděny na začátek kolony soutěží a vytěsňují ionty vzorku. Ionty s větším nábojem a hmotností jsou zadržovány více. Frakce procházejí fotometrickým detektorem, výsledkem je chromatogram jednotlivých frakcí hemoglobinu.

Kapilární elektroforéza

Kapilární elektroforéza (CE) patří k elektromigračním separačním metodám. Při analýze se využívá pohyblivosti nabitých látek v elektrickém poli. Separace probíhá v křemenných kapilárách naplněných roztokem základního elektrolytu.

K výhodám CE patří vysoká separační účinnost a minimální spotřeba vzorku a roztoku základního elektrolytu. Naopak k nevýhodám CE náleží nižší citlivost při spektrofotometrické detekci a horší opakovatelnost.

Separací kapilára je na obou koncích ponořena do roztoku základního elektrolytu a před separací je naplněna. Nabité částice jsou separovány na základě svých elektroforetických pohyblivostí. Současná separace kationtů i aniontů je umožněna existencí tzv. elektroosmotického toku (EOF)

Detektory při CE: UV/VIS, fluorescenční, elektrochemický, hmotnostně spektrometrický (MS). Výsledky jsou vydávány v jednotkách mmol/l jako součást elektroforeogramu.

3.3.4.5. Screening diabetického onemocnění ledvin

Podle doporučení ČSKB by každý pacient s DM1 měl minimálně jedenkrát ročně podstoupit vyšetření poměru albumin/kreatinin (ACR). U osob s DM1 se vyšetření provádí od 5. roku od stanovení diagnózy (PELIKÁNOVÁ, a další, 2021). Diabetické onemocnění ledvin se projevuje zvyšujícím se vylučováním albuminu močí. Albuminurie časem přechází v proteinurii. V tomto případě stanovujeme poměr bílkovina/ kreatinin.

Albumin se stanovuje imunoturbidimetricky s využitím protilátek proti albuminu, reagují s albuminem ve vzorku za vzniku komplexu antigen-protilátka. Hladina kreatininu je měřena nejčastěji pomocí spřažených enzymatických s následnou spektrofotometrickou

detekcí. Celkovou bílkovinu lze stanovit s využitím činidla pyrogalolová červeň spektrofotometricky. Klasifikace proteinurie a albuminurie je uvedena v Tab.5.

Tab. 5 Klasifikace proteinurie a albuminurie

Zdroj: převzato z <https://www.cskb.cz/doporuceni/>

Kategorie	PCR [g/mol kreatininu]	Proteinurie [mg/24 h]	ACR [g/mol kreatininu]	Albuminurie [mg/24 h]
Fyziologická až mírně zvýšená (A1)	< 15	< 150	< 3	< 30
Zvýšená (A2)	15 – 50	150-500	3 –30	30-300
Závažná (A3)	> 50	> 500	> 30	> 300

3.3.5. Léčba DM1

Osoby s diagnostikovaným onemocněním DM1 jsou celoživotně pod dohledem lékaře se specializací v oboru diabetologie. Do 15 roku dítěte je to lékař se specializací v oboru dětské endokrinologie a diabetologie nebo diabetologie. Péče o diabetika je komplexní, a proto je třeba dalších zdravotnických i nezdravotnických pracovníků, kteří tvoří komplexní tým (diabetologická sestra, edukační sestra, nutriční terapeut, podiatrická sestra, instruktor fyzické aktivity, psycholog a sociální pracovníce).

Léčba DM1 je založena na celoživotním podávání exogenního inzulínu, dodržování diety a pohybovou aktivitou. K aplikaci inzulínu slouží inzulínová pera nebo inzulínové pumpy (Obr. 9) Transplantace Langerhansových ostrůvků je velmi raritní.



Obr. 9 Potřeby diabetika

Zdroj: <https://www.diastyl.cz/10-tipu-do-lekarnicky-na-dovolenou/>

Lékař specialista nejdříve sestaví léčebný plán, který povede k dosažení léčebných cílů (Tab. 6). Ke každému pacientovi s DM1 se musí přistupovat individuálně (ČLS JEP, 2022).

Léčebný plán zahrnuje:

- zahájení terapie inzulínem v intenzifikovaném režimu
- selfmonitoring pomocí kontinuální monitorace glykémie s možností confirmace výsledků osobním glukometrem
- edukace pacienta a členů rodiny
- individuální doporučení podrobného stravovacího režimu s instruktáží
- individuálně doporučení změny životního stylu
- individuálně farmakologická léčba přidružených nemocí
- psychosociální péče

Tab. 6 Cíle léčby dospělého diabetika 1.typu

Zdroj: <https://www.diab.cz/standardy>

Ukazatel	Cílová hodnota
HbA _{1c} (mmol/mol)*	< 45 (< 60)
Glykemie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykemie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
• nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0–6,0 (< 8,0)
• postprandiální (mmol/l)	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80 (< 140/90)
Krevní lipidy	
• celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
• LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (< 1,8) nebo pokles o 50% původní hodnoty
• HDL-cholesterol (mmol/l) : muži / ženy	> 1 / > 1,2
• triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
Body mass index**	19–25
Obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 / < 94
Celková dávka inzulínu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

Cílem léčby je udržení glykémie v určitém pásmu bez velkých výkyvů. Buňky jsou na velké výkyvy glykémie (hypoglykémie a hyperglykémie) citlivé a vedou ke vzniku akutních i chronických komplikací.

Hlavním klíčem léčby diabetu je znalost aktuální glykémie, proto je každý diabetik vybaven osobním glukometrem. Pro nastavení intenzivní inzulínové terapie je nezbytné znát glykemický profil. K tomu je nezbytná spolupráce pacienta, u malých dětí je to matka. Dnešní glukometry umožňují přenos naměřených dat do programu v osobním PC a ty přeposílat lékaři. Dříve si pacienti vedli deníky a naměřená data konzultovali s lékaři při pravidelných kontrolách. Pro kontinuální monitorování glykémie slouží senzory. Tato technologie je označována jako CGM („Continuous Glucose Monitoring“). Systém CGM se skládá ze tří částí: senzor, vysílač a přijímač (inzulínová pumpa, glukometr nebo chytrý telefon).

V dnešní době se používají inzulínová analoga vzniklá změnou AK v řetězci B humánních inzulínů. Tato změna vedla ke změně farmakokinetických vlastností. Podle rychlosti působení rozlišujeme inzulíny na rychlé a pomalé. U diabetiků 1. typu se preferuje aplikace inzulínu inzulínovou pumpou.

U zdravých lidí slinivka neustále produkuje malé množství inzulínu (bazál), po jídle se vyplavuje větší množství inzulínu (bolus). Inzulínová pumpa nahrazuje diabetikům slinivku. Inzulínová pumpa je nastavena tak, že neustále aplikuje malé množství inzulínu (bazál). Před každým jídlem si diabetik musí zkontrolovat aktuální glykémii a vypočítat na bolusovém kalkulátoru, který je součástí inzulínové pumpy bolus, který si cca 15 min. před jídlem aplikuje, aby nedošlo k hyperglykémii (ČLS JEP, 2022).

Pro prevenci vzniku chronických komplikací je podle doporučení ČSKB a ČDS diabetikům 1. typu doporučeno jednou ročně podstoupit měření očního pozadí (prevence vzniku retinopatie), stanovit hodnotu ACR, PCR (prevence vzniku diabetologického onemocnění ledvin) a podstoupit neurologické vyšetření EMG (prevence vzniku neuropatií) (FRIEDECKÝ, a další, 2020).

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Druhým cílem této bakalářské práce bylo sledovat a zhodnotit dlouhodobou kompenzaci onemocnění DM1 u vybrané pacientky. Byla vybrána dívka narozená v červenci roku 2007, které bylo v únoru roku 2010 diagnostikováno onemocnění DM1.

Níže uvedená pacientka byla v péči lékařky oddělení dětské endokrinologie a diabetologie FNOL. Měření biochemických metod bylo provedeno na oddělení klinické biochemie FNOL s výjimkou stanovení protilátek při onemocnění celiakie, toto měření bylo provedeno na ústavu imunologie.

Všechna použitá a uvedená data byla získána se souhlasem zákonného zástupce dívky. Experimentální část byla rozdělena do několika částí. Sledování kompenzace DM1 můžeme dělit do dvou částí, a to na nelaboratorní a laboratorní. Do skupiny nelaboratorní můžeme zařadit měření glykemií pacientem v domácím prostředí (glukometry, senzory). Do druhé skupiny laboratorní patří hlavně HbA1c, který je hlavním ukazatelem dlouhodobé kompenzace DM. K laboratorním metodám se řadí i stanovení lipidů, hormonů štítné žlázy, poměru ACR, PCR v moči aj.

4.1. Sledovaná pacientka a její léčba

Pacientkou je dívka narozená v roce 2007 zdravá, s porodní hmotností 3,99 kg a porodní délkou 52 cm. Ve dvou a půl letech jí bylo diagnostikováno onemocnění DM1. Týden před propuknutím onemocnění dívky matka pozorovala opruzení zevního genitálu. V noci se pomočovala.

Během gravidity bylo u matky (nar. 1976) zjištěno autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Otec byl a je zdravý. Sestra narozená 2012 má nyní nově diagnostikováno autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Dědeček dívky ze strany otce měl DM2, léčil se inzulínem. Zemřel v 62 letech na chronickou obstrukční plicní nemoc.

Tab.7 znázorňuje biochemické výsledky při prvním záchytu onemocnění ze dne 17.2.2010 ve FNOL.

Péči o dívku zajišťovala v prvních letech onemocnění převážně matka. Již v předškolním věku si uměla sama odebrat krev z prstu a změřit glykémii pomocí glukometru, ale neuměla ji vyhodnotit. V osmi letech byla schopná si sama změřit glykémii a aplikovat inzulín. Od osmi do 15 let pravidelně jezdila na DIA tábor, jako soběstačná. Nyní je od 8 let vybavena senzorem a inzulín jí aplikuje inzulínová pumpa. Glykemie sledovala matka v mobilní aplikaci, od 15 let sleduje sama.

V současnosti si dívka aplikuje inzulín Novorapid pomocí inzulínové pumpy Tandem. Ke kontinuálnímu monitoringu glukózy používá senzory Dexcom G6. Diabetologem jí byla stanovena směrodatná odchylka (SD): < 3, průměrná glykémie 7 mmol/l a cílová hodnota HbA1c ≤ 53mmol/mol. Každé 3 měsíce dochází ke kontrole do dětské diabetologické poradny kde jí je stanovena hodnota HbA1c jako ukazatel dlouhodobé kompenzace DM.

Tab. 6 Výsledky při prvním záchytu onemocnění DM

Metoda	Výsledek	Jednotky	Ref. Meze	Metoda	Výsledek	Jednotky	Ref. Meze
Natrium	133	mmol/l	130-144	Glukóza	27,2	mmol/l	3,3-5,5
Kálium	4,36	mmol/l	3,60-5,40	HbA1c	97	mmol/mol	<43
Chloridy	97	mmol/l	95-110	INZ	<2,0	mIU/l	7,0-26,6
Kalcium	2,63	mmol/l	2,10-2,90	Anti-INZ	<0,03	kU/l	<0,4
Magnézium	0,93	mmol/l	0,80-1,05	Anti-IA2	7,3	kU/l	<1,0
Fosfor							
anorg.	1,4	mmol/l	0,8-1,6	Anti-GAD	0,9	kU/l	<1,0
Osmolalita	300	mmol/kg	275-301	Cpeptid	131	pmol/l	298-2350
Urea	4,3	mmol/l	2,8-8,3	Anti-Tg	<1,0	kU/l	<4,1
Kreatinin	52	μmol/l	44-104	Anti-TPO	<1,0	kU/l	<5,6
ALT	0,22	μkat/l	0,13-0,75	Fruktozamin	716	μmol/l	0,0-285,0
AST	0,38	μkat/l	0,22-0,94	TRAK	<0,2	IU/l	<1,5
GGT	0,20	μkat/l	0,00-0,60	Metoda (moč)	Výsledek	Jednotky	-
TP	66,4	g/l	65,0-85,0	U-Glu	170	mmol/l	-
Albumin	51,0	g/l	35,0-50,0	U-Bílkovina	-	arb.j	-
CRP	<0,6	mg/l	0,0-5,0	U-Bilirubín	-	arb.j	-
TSH	2,006	mIU/l	0,350-4,940	U-Urobilinogen	-	arb.j	-
FT3	4,75	pmol/l	2,62-5,70	U-pH	7,0	-	-
FT4	18,3	pmol/l	9,1-19,1	U-specif.hmotnost	1,008	g/cm ³	-

4.2. Selfmonitoring CGM

Diabetičtí pacienti s inzulínovou terapií vyžadují pečlivé kontinuální sledování glykémie. Hodnota naměřené glykémie nám ukazuje aktuální stav, který může poukazovat na akutní komplikace DM. Každý diabetik je vybaven osobním glukometrem. Dívka měla glukometr zn. FreeStyleLibre (Obr. 10). Pro správné nastavení inzulínové terapie bylo zapotřebí znát glykemický profil a jeho dynamiku. Dívce byl aplikován inzulín Novorapid (Obr. 10). inzulínovou pumpou zn. Tandem (Obr. 10). Před každou návštěvou diabetologa bylo zapotřebí naměřit velký glykemický profil, který vyžadoval 8 odběrů během celého dne včetně noční glykémie ve 3 hodiny ráno. To bylo velmi nepraktické a namáhavé. Podle výsledků pak mohl lékař zhodnotit glykemickou dynamiku a nastavit intenzivní inzulínovou léčbu. V dnešní moderní době se pro monitorování koncentrace glukózy používají senzory. Sledovaná pacientka měla senzor Dexkom G6 (Obr. 10).

Senzory umožňovaly kontinuální měření koncentrace glukózy CGM (Continuous Glucose Monitoring) každých 5 min, výsledky byly odesílány do aplikace Diasend, dnes Glooko. Naměřené výsledky byly sdíleny s diabetologem, což velmi ulehčovalo a zkracovalo pravidelné návštěvy v diabetologické poradně. CGM byl složen ze tří částí, a to ze senzoru, vysílače a přijímače. Přijímačem byla v tomto případě inzulínová pumpa.

Pod pojem selfmonitoring nespadá jen měření glukózy, ale také měření ketolátek v moči a krvi v domácím prostředí. Sledovaná pacientka používala ke stanovení ketolátek v krvi glukometr Optium Xsces.

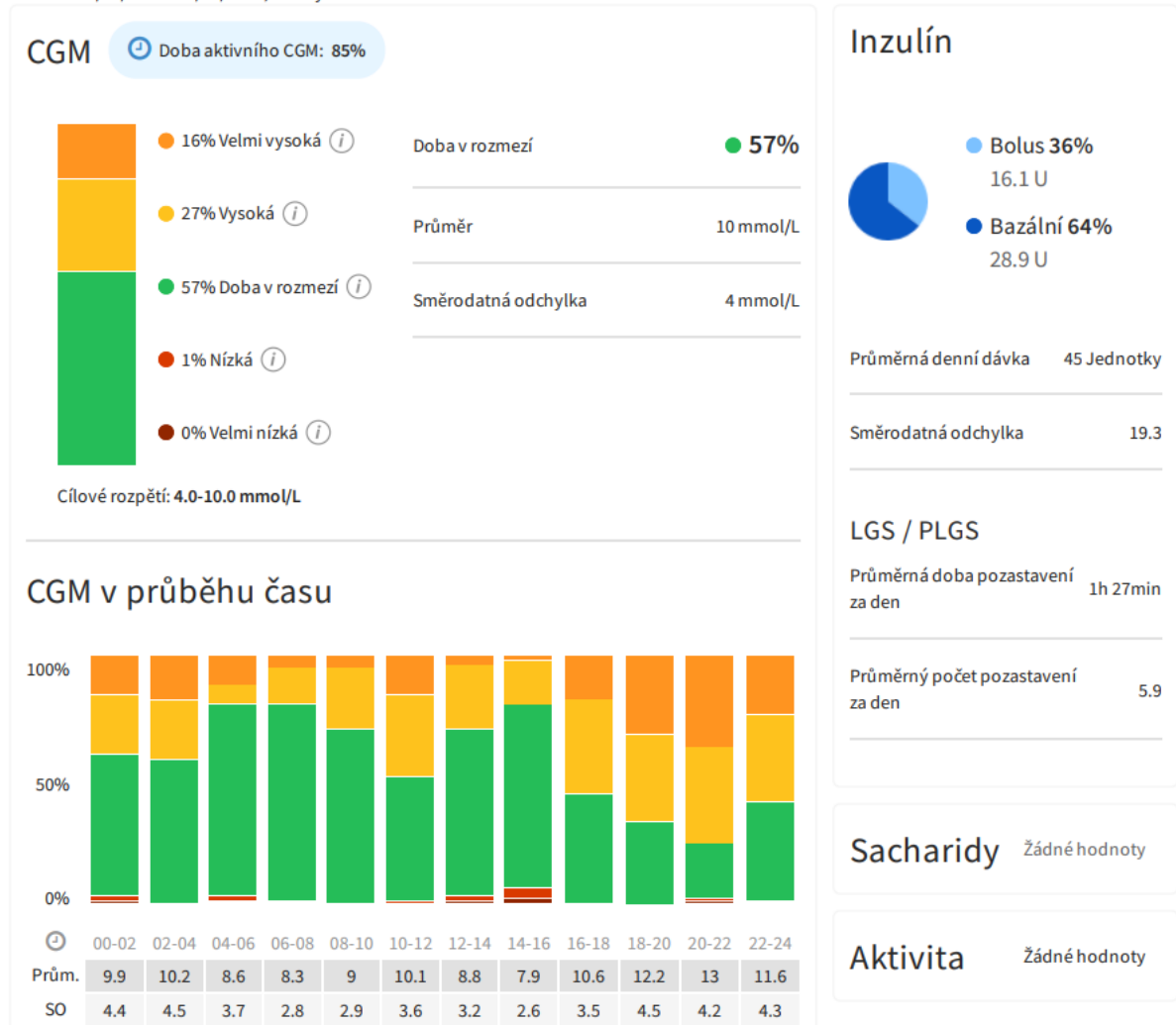


Obr. 10 Pomůcky pro selfmonitoring sledované pacientky

Zdroj: autor

Pro tuto bakalářskou práci byl použit soubor stažených výsledků koncentrací glukózy z osobního účtu aplikace Diasend za období 07/09/2023-06/10/2023. Obr. 11 a 12 znázorňují sumární zhodnocení za uvedené období. Aplikace nám umožňovala zobrazení glykemií, množství bolusových a bazálních dávek inzulínu, nejnižší a nevyšší koncentraci glukózy, SD, VC a mnoho dalších parametrů, které nebyly tématem této práce.

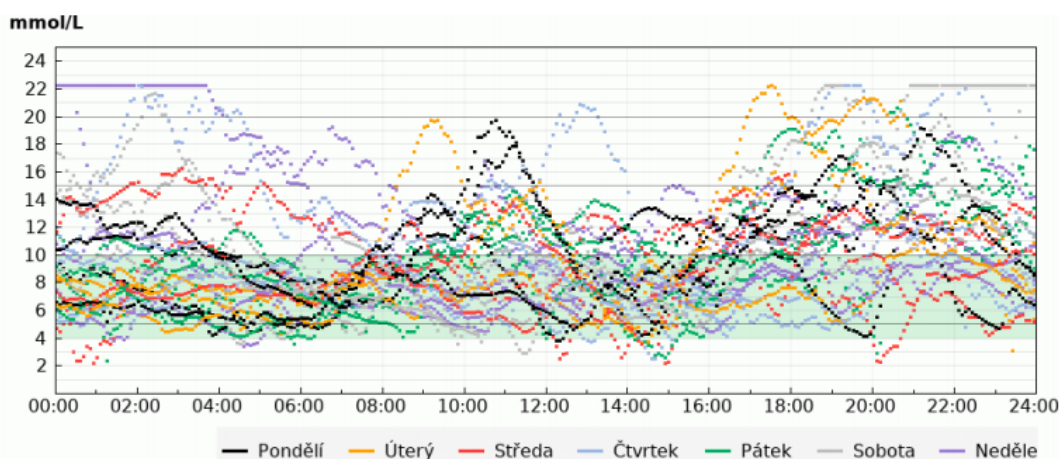
Období: 07/09/2023 - 06/10/2023, 30 dny



Obr. 11 Statistika výsledků CGM za období 07/09/23-06/10/23. CGM = kontinuální sledování glukózy, LGS = Průměrná doba pozastavení aplikace inzulínu za den, PLGS = Průměrný počet zastavení aplikace inzulínu za den.

Zdroj: Aplikace Diasend

CGM: Standardní den (07/09/2023 - 06/10/2023)



Statistika

Velmi nízká < 3.0 mmol/L	Nízká 3.0 - 4.0 mmol/L	Doba v rozmezí 4.0 - 10.0 mmol/L	Vysoká 10.0 - 13.9 mmol/L	Velmi vysoká > 13.9 mmol/L	Doba aktivního CGM
0 %	1 %	57 %	27 %	16 %	85 %

Průměr za období: **10.0 mmol/L**

Nejvyšší hodnota: **Hi** (01/10/2023 00:26)

Nejnižší hodnota: **Lo** (13/09/2023 14:55)

Směrodatná odchylka (SO): **4.0 mmol/L**

Variační koeficient (VK): **40 %**

Glucose management indicator (GMI): **59.6 mmol/mol - 7.6 %**

Obr. 12 Statistika výsledků CGM za období 07/09/23-06/10/23.

Zdroj: Aplikace Diasend

Cílem léčby je dosáhnout normoglykémie, tj. rozmezí glykémie zdravých lidí. Buňky lidského těla jsou citlivé na velké výkyvy glykémie. O výkyvech glykémie nás informuje hodnota směrodatné odchylky (SD). SD vyjadřuje glykemickou variabilitu, tedy to, jak moc se glykémie mění. Jak vyplývá z uvedené statistiky pacientky za období 7/9/2023-06/10/2023 měla pacientka směrodatnou odchylku (SD): 4,0 mmol/l.

SD sledované pacientky stanovené diabetologem byla < 3, lze tedy říci, že její hodnota SD za uvedené období byla neuspokojivá. Další parametr, který je pro diabetologa důležitý, je průměrná hodnota glykémie. Sledovaná pacientka má od diabetologa nastavenou průměrnou hodnotu 7 mmol/l. Z výsledku za uplynulé období lze vyčíst, že průměrná hodnota byla 10,0 mmol/l. I v tomto případě je výsledek neuspokojivý.

Sledovaným parametrem při hodnocení glykémie je také tzv. doba v rozmezí („Time in Range“, TIR). Odpovídá procentu času během dne, které pacient stráví v normálním rozmezí, u dětí 3,9-10 mmol/l (obr. 12, zelený pruh). Cílová hodnota doby v rozmezí je více než 70 %, sledovaná pacientka měla v daném období hodnotu 57%.

4.3. Stanovení glykovaného hemoglobinu HbA1c

Hodnota HbA1c nás informuje o dlouhodobé glykémii za 8-12 týdnů. Do září r.2023 byly vzorky naměřeny na analyzátoru Arkray Adams HA-8180 V, výrobce Arkray Corporation. Tento analyzátor měřil na principu iontové výměnné chromatografie. Poslední dva výsledky ze souboru nashromážděných dat byly naměřeny na nově instalovaném analyzátoru Capillarys 3 OCTO, Sebia, měřící na principu kapilární elektroforézy.

4.3.1 Odběr biologického materiálu

Pro stanovení hladiny HbA1c byly odebrány vzorky kapilární nebo žilní nesrážlivé krve, neboť hodnoty HbA1c v kapilární a žilní krve byly srovnatelné. V dětském věku se odebíraly vzorky kapilární krve, později dívka preferovala odběr žilní krve. K odběru byly použity zkumavky VACUETE s protisrážlivým činidlem K₃EDTA pro žilní odběr a mikrozkušavky MiniCollect 0,25/0,5 ml K₂EDTA pro kapilární odběr. Hodnota HbA1c není ovlivněná aktuální hodnotou glykémie, proto lze vzorky krve odebírat v kteroukoliv denní dobu, pacient nemusí být nalačno.

Pomůcky pro odběr kapilární a žilní krve.

- dezinfekce pokožky (Melliseptol N)
- buničité čtverečky, tampóny
- jednorázové rukavice
- buničitá vata na ochranu pacienta před potřísněním
- odběrové zkumavky VACUETTE K₃EDTA 3ml, MiniCollect mikrozkušavka 0,25/0,5 ml K₂EDTA
- turniket
- náplasti
- odběrové lancety Ergo Lance
- kontejner na použitý infekční materiál

Odběr kapilární krve: Odběry byly provedeny z vnější strany břicha prostředníčku nebo prsteníčku.

Postup: 1) Ověření totožnosti pacienta a kontrola identifikace odběrové zkumavky

2) Vyhledání vhodného místa pro vpich

3) Provedení dezinfekce místa vpichu, působení a zaschnutí dezinfekce.

- 4) Vpich jednorázovou lancetou.
- 5) První kapka krve byla setřena suchým čtverečkem, tampónem.
- 6) Odběrová zkumavka byla naplněna po rysku, uzavřena, okamžitě promíchána opatrným obrácením (2-3×).
- 7) Místo vpichu bylo překryto suchým krytím, přidrženo mírným tlakem, eventuelně přelepeno náplastí.
- 8) Oblepení odběrové zkumavky předem nachystaným ID štítkem.

Odběr žilní krve: Odběry byly provedeny z žíly v loketní jamce.

Postup: 1) Kontrola identifikace pacienta s ID na štítku určeném k oblepení zkumavky

- 2) Mírné zaškrcení turniketem.
- 3) Byla vybrána vhodná žíla v loketní jamce.
- 4) Byla provedena dezinfekce místa vpichu, poté se nechalo zaschnout.
- 5) Byl proveden vpich, cca pod úhlem 15°, zavedena zkumavka z druhé strany kloboučku. Vlivem vakua zkumavky došlo k automatickému nasávání krve ze žíly po risku vyznačenou na zkumavce výrobcem. Po objevení krve ve zkumavce byl turniket uvolněn.
- 6) Po naplnění zkumavky krví po risku byla jehla z žíly vyjmuta a místo vpichu bylo okamžitě překryto sterilním tampónem, ten se nechal přitlačený v místě vpichu cca 1-2 minuty.
- 7) Místo vpichu bylo přelepeno náplastí.

Odebraná zkumavka s krví byla okamžitě několikanásobným obrácením promíchána, aby došlo k promísení odebraného vzorku krve s protisrážlivým činidlem. Zkumavka byla oblepena předem nachystaným identifikačním štítkem. Dále byl odběr vložen do LIS a připraven k analýze. Od roku 2017 kdy byla na odd. OKB FNOL zavedena elektronická žádanka, byly odběry načteny přes čárový kód, který byl součástí ID štítku. ID štítek byl vygenerován na oddělení endokrinologie po zadání veškerých ID dat ordinujícím lékařem.

4.3.2. Měření HbA1c metodou IEC

Analyzátor: Arkray Adams HA-8180 V, výrobce Arkray Corporation.

Pomůcky:

- ELUENT 80A, kat. č. 71262 600ml
- ELUENT 80B, kat. č. 71263 600ml

- ELUENT 80CV, kat. č. 71278 600ml
- HEMOLYZAČNÍ PROMÝVACÍ ROZTOK 80H, kat. č. P213.01 2l.
- COLUMN UNIT 80, kat. č. 71261
- kontroly A1c-Cellular Level 1,2 6×2 ml, kat. č. 211124
- CALIBRATOR 80, kat. č.71266
- kepy Beckman 0,5 ml
- termostabilní papír

Postup:

Glykovaný hemoglobin byl stanoven pomocí analyzátoru Arkray Adams HA-8180 V na principu IEC (Obr. 13). Vzorky krve (80 µl) byly naředěny hemolyzačním roztokem a vnášeny na kolonu, kde byly jednotlivé frakce postupně rozdělovány vlivem vzrůstající iontové síle dané gradientem MF. Separované frakce hemoglobinu byly následně detekovány pomocí fotometrického detektoru. Změna absorbance byla naměřena při vlnových délkách 420 nm a 500 nm. Z naměřeného chromatogramu byly vypočteny koncentrace HbA1c.

Před zahájením měření vzorků byla provedena každodenní analýza kontrolních vzorků, (A1c-Cellular Level 1,2), uchovaných v lednici při 4° -8°C. Po vytemperování na laboratorní teplotu byly vloženy do stojánku určeného pro vzorky k analýze. Tlačítkem START byl analyzátor uveden do chodu. Kontrolní i patientské vzorky byly oblepeny identifikačním štítkem s čárovým kódem pro elektronický přenos do LIS. Výsledky byly současně tištěny na termostabilní papír tiskárnou, která byla součástí analyzátoru. Tištěné výsledky, které krom číselného výsledku obsahovaly i chromatogram byly každý den založeny k archivaci po dobu 5 let podle SLP.

V případě splnění parametrů kontroly kvality bylo zahájeno měření patientských vzorků. Naměřené výsledky přecházely do LIS k laborantské/lékařské kontrole. Poté byly výsledky elektronicky exportovány ordinujícímu lékaři. Při výměně separační kolony, případně při nesplnění parametrů kontroly kvality byla metoda kalibrována pomocí kalibračního kitu CALIBRATOR 80.



Obr. 13 Analyzátor Arkray Adams HA-8180 V, výrobce Arkray Corporation.

Zdroj: foto (autor)

4.3.3. Měření HbA1c metodou EC

Analyzátor: Capillarys 3 OCTO, Sebia (Obr. 14)

Pomůcky:

- souprava CAPI 3 HbA1c (tlumivý roztok, hemolyzační roztok, fitry) kat.č. 2515
- promývací roztok Capillarys 3 kat. č. 2062
- deionizovaná voda
- clean protect
- HbA1c CAPILLARY CALIBRATORS, kat.č 4755
- kontroly HbA1c CTL1 a CTL2

Vzorky plné krve byly před analýzou naředěny hemolyzačním roztokem a poté aspirovány anodickým koncem křemenné kapiláry. Následovala vysokonapěťová separace na 8 kapilárách současně. Detekce hemoglobinů se provádí na katodickém konci kapiláry

fotometricky při 415 nm. Pořadí hemoglobinů od katody k anodě: A2/C, E, S/D, jiné Hb, A1c.

V případě měření kontrolních vzorků byly použity kontrolní materiály CTL1 a CTL2. Výsledky již nebyly tištěny, pouze zálohovány v PC.



Obr. 14 Analyzátor Capillarys 3 OCTO, Sebia

Zdroj: autor

4.3.4. Výsledky měření HbA1c

Naměřené hodnoty jsou znázorněny na Obr. 15. Stanovenou horní hranici hodnoty HbA1c diabetologem měla sledovaná pacientka 53 mmol/mol (červená čára). Průměrný glykovaný hemoglobin po dobu sledování po vyloučení první hodnoty byl 55,8 mmol/mol.

Z výsledků je patrné, že ze strany pacientky docházelo k nedodržování dietních pravidel nebo k nesprávnému přepočítávání bolusových dávek před jídlem.

Tab. 7 Výsledné hodnoty Albuminu v moči a ACR

Datum	ALB-U mg/l	ACR g/mol
VIII-11	2	0,5
XI-12	<3	nelze
VIII-13	<3	0,2
IX-14	3,5	0,4
VIII-15	<3	nelze
X-16	<3	nelze
III-18	<3	nelze
VII-19	22	5,3
IX-20	<3	nelze
II-22	<3	nelze
IV-23	<3	nelze

4.5. Ostatní prováděná vyšetření přidružených onemocnění

U osob s DM1 bývá častý výskyt přidružených onemocnění. K nejčastějším přidruženým onemocněním patří onemocnění štítné žlázy (Hashimoto, Basedow), střeva (celiakie, Crohnova choroba) a kůže (vitiligo, psoriáza). Proto pacienti jedenkrát ročně podstupují imunologické laboratorní vyšetření na protilátky vyskytující se u celiakie (EMA – protilátky proti endomysiu, tTGA- protilátky proti tkáňové transglutamináze třídy IgA, tTGG – protilátky proti tkáňové transglutamináze třídy IgG, IgA protilátky v séru) a hormonů štítné žlázy (TSH a FT4).

U sledované pacientky bylo v únoru 2012 zjištěno onemocnění celiakie jak je patrné z výsledků imunologického vyšetření (tab. 9). Celiakie se vyskytuje u 10 % diabetiků 1.typu. Jedná se o poškození sliznice tenkého střeva u geneticky predisponovaných jedinců. Vyznačuje se nesnášenlivostí lepku, léčbou je celoživotní bezlepková dieta. Pacientka neměla klinické příznaky, nicméně laboratorní vyšetření spolu s biopsií ukázaly na diagnózu celiakie. Výsledky hormonů štítné žlázy byly v referenčním rozmezí (tab. 10).

Tab. 8 Výsledky imunologického vyšetření

Datum Ref.	IgA (g/l) (0,7-4,00)	EMA (IgA)	tTGA (U/ml) (0-10,0)	tTGG (U/ml) (0-10,0)
II-10	0,26	negat	<3	16
I-11	0,51	negat	<3	7
II-12	>300	pozitivní	48	21
VIII-12	0,59	hraniční	<5	<5
V-13	0,63	negativní	6	<5
VIII-13	negativní	negativní	<5	<5
III-14	0,59	negativní	<5	<5
II-15	0,95	negativní	<5	<5
X-15	0,76	negativní	<5	<5
VIII-16	negativní	negativní	<5	<5
IX-17	0,93	negativní	<5	<5
X-18	0,91	negativní	<5	<5
IV-19	0,90	negativní	<5	<5
IV-20	0,82	negativní	<5	<5
IV-21	0,64	negativní	<5	<5
IX-22	0,90	negativní	<5	<5
X-23	0,99	negativní	<5	<5

Tab. 9 Výsledky vyšetření štítné žlázy

Datum odběru	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)
Ref. rozmezí	0,350-4,940	9,1-19,1
II-10	2,006	18,3
VII-10	1,009	17,1
I-11	1,509	17,3
II-10	0,612	19,3
VIII-12	2,432	15,2
V-13	2,459	15,7
III-14	2,358	13,6
II-15	1,027	14,4
X-15	1,712	15,9
VIII-16	1,805	12,1
IX-17	2,429	14,2
X-18	1,878	12,7
IV-19	1,814	13,0
IV-20	1,115	10,3
IV-21	0,956	10,5
IX-21	2,925	-
V-22	1,744	13,8
IX-22	3,119	14,1
X-23	2,811	12,8

4.5. Výsledky stanovení lipidů

U diabetiků se stanovují lipidy jedenkrát ročně kvůli riziku vzniku makrovaskulárních komplikací a ICHS, které je u diabetiků velmi vysoké. Tab 11 znázorňuje výsledky lipidového spektra.

Tab. 10 Výsledky vyšetření lipidů

Datum	CH mmol/l	TAG mmol/l	HDLc mmol/l	LDLc mmol/l
Ref.meze	(2,9-5,0)	(0,45-1,7)	(1,2-2,7)	(1,2-3,00)
VII-7	3,93	0,72	1,92	1,69
I-11	3,63	1,18	1,01	2,09
II-12	3,34	0,72	1,31	1,71
VIII-12	3,25	1,38	1,14	1,49
V-13	3,32	1,36	1,34	1,37
III-14	2,86	0,93	1,32	1,12
II-15	3,14	3,25	1,31	0,37
X-15	3,17	0,83	-	-
VIII-16	3,28	0,44	-	-
IX-17	3,69	1,35	1,44	1,64
IV-19	3,55	0,71	1,55	1,68
IV-20	3,55	1,7	1,33	1,45
IV-12	4	1,11	1,35	2,15
V-22	4,19	0,96	-	-
IX-22	3,6	1,61	1,52	1,35
X-23	3,51	0,82	1,51	1,63

Odběry vzorků u sledované pacientky neprobíhaly na lačno. Zvýšené hodnoty tudíž mohou být způsobeny odběrem po tučném jídle.

5. DISKUZE

V bakalářské práci byly stručně shrnuty poznatky o DM se zaměřením na jeho diagnostiku, léčbu, kompenzaci a možné komplikace. Na vybrané pacientce bylo demonstrováno a hodnoceno dlouhodobé sledování kompenzace DM1. DM1 je autoimunitní onemocnění, kdy jsou autoprotiilátkami destruovány β -buňky pankreatu, nedochází k produkci inzulínu a dochází k hyperglykémii v důsledku neschopnosti buněk využít glukózu. V séru těchto pacientů lze ve většině případů stanovit protiilátky proti Langerhansovým ostrůvkům pankreatu. Po zahájení léčby inzulínem tyto protiilátky vymizí. DM1 se nejčastěji manifestuje v dětském věku.

U sledované pacientky propuklo onemocnění v jejích dvou a půl letech. V tabulce č. 7, která obsahuje laboratorní biochemické výsledky ze dne propuknutí DM1 lze zjistit vysokou koncentraci glukózy v séru i moči, HbA1c, fruktozaminu, protiilátek anti-IA2, nízký C-peptid a inzulín.

Pacienti s DM1 jsou odkázáni na celoživotní podávání exogenního inzulínu, neustálém měření glykémie. Toto onemocnění s sebou přináší riziko vzniku akutních a chronických komplikací, které vznikají důsledkem špatné kompenzace hyperglykémie, proto je nezbytná neustálá kontrola kompenzace DM. Základním ukazatelem dlouhodobé kompenzace DM je hodnota HbA1c, která nám udává průměrnou hodnotu glykémie za uplynulých 8-12 týdnů. Pacientka chodí každé tři měsíce na pravidelnou kontrolu ke svému diabetologovi jejíž součástí je stanovení HbA1c. V době diagnostikování onemocnění byla pacientka malé dítě, kdy veškerou léčbu měla na starost její matka. Nyní je pacientce 16 let a celou kompenzací si řídí sama.

V experimentální části byl popsán laboratorní postup měření tohoto markeru a získaná data byla prezentována v grafu vyjadřujícím hodnoty HbA1c v průběhu sledování pacientky. Sledovaná pacientka měla diabetologem určenou horní hranici HbA1c 53 mmol/mol. Z grafu je patrné, že poslední dvě hodnoty jsou nad touto hranicí a podle toho by měla pacientka upravit dávkování inzulínu.

Hodnoty HbA1c nám ukazují průměrnou glykémii, ale neukazují nám výkyvy glykémie v průběhu dne. Tedy hypoglykémie a hyperglykémie, na které jsou buňky lidského těla citlivé. Pod pojmem kompenzace se rozumí nejen stanovení HbA1c, ale i hodnocení aktuální glykémie v domácím prostředí formou měření osobním glukometrem nebo senzory. Sledovaná pacientka si aplikuje inzulín inzulínovou pumpou, která je propojená se senzorem snímající aktuální glykémii. Tomuto systému se říká CGM. Výsledky ze senzoru a pumpy

jsou odesílány do aplikace Glooko (Diasend), kde k nim má přístup i ošetřující diabetolog. Při pravidelných kontrolních návštěvách jsou hodnoty konzultovány a lékař podle těchto hodnot a hodnot HbA1c může upravit inzulínový program. Obr. 11 a 12 znázorňují vyhodnocení CGM za období jednoho měsíce, které nám byly poskytnuty za účelem sepsání této bakalářské práce. Pro zhodnocení léčby DM1 je pro lékaře důležitá hodnota směrodatné odchylky (SD) a průměrná hodnota glykémie. Hodnota SD lékaře informuje o glykemické variabilitě. Sledovaná pacientka měla stanovenou hodnotu SD lékařem <3 a z uvedeného přehledu lze vyčíst, že ve sledovaném období měla pacientka SD 4, což znamená, že kompenzace byla neuspokojivá. Další důležitou hodnotou z přehledu aktuálních hodnot glykémie je průměrná hodnota. Pacientka měla lékařem doporučenou průměrnou hodnotu 7 mmol/l, avšak ve sledovaném období měla pacientka průměrnou hodnotu glykémie 10 mmol/l. Tím se neuspokojivá kompenzace jen potvrdila. Podobně to bylo s parametrem doba v rozmezí, kterého pacientka dosahovala za sledované období pouze z 57 %. Všechna tato zjištění poukazují na ne zcela uspokojivou kompenzaci DM1 u pacientky a zvýšené riziko rozvoje přidružených komplikací

K přidruženým onemocněním u DM1 patří nejčastěji celiakie a onemocnění štítné žlázy, proto se u těchto pacientů jednou ročně stanovují hormony štítné žlázy a markery svědčící pro diagnózu onemocnění celiakie. V únoru 2012 bylo sledované pacientce stanovena celiakie na základě imunologickému stanovení protilátek a biopsie střevní tkáně (Tab. 9). Pacientka nyní dodržuje bezlepkovou dietu.

Dalším parametrem, který se u diabetiků jednou ročně stanovuje je parametr ACR (albumin/kreatinin), který nás informuje o stavu funkce ledvin. Z tabulky č. 8 lze vyčíst, že v červenci 2019 byla v moči zjištěna zvýšená hodnota albuminu. Další měření ACR poškození ledvin nepotvrdilo.

Posledním laboratorním pravidelným měřením bylo vyšetření lipidů. Výsledky jsou znázorněny v tabulce č. 11. Vzhledem k odběrům, které neprobíhaly na lačno můžeme pozorovat mírně zvýšenou hodnotu TAG v únoru 2015. Odběr z října 2015 (téhož roku) zvýšenou hodnotu TAG nepotvrdil.

Diabetici s DM1 podstupují pravidelně jedenkrát ročně vyšetření očního pozadí u oftalmologa a vyšetření EMG u neurologa. U sledované pacientky byla všechna vyšetření v pořádku.

Závěrem lze konstatovat, že dlouhodobá léčba a kompenzace DM1 u sledované pacientky zatím zabránila rozvoji chronických komplikací, ale pokud nebude pacientka

striktně dodržovat dietní opatření a kompenzaci, tak aby došlo ke snížení výkyvů glykémie a snížení hodnot HbA1c, lze v budoucnu výskyt chronických komplikací očekávat.

6. ZÁVĚR

V teoretické části této bakalářské práce bylo charakterizováno onemocnění DM se zaměřením na jeho diagnostiku, léčbu a komplikace.

V experimentální části byla dlouhodobě sledována kompenzace DM1 u vybrané dětské pacientky pomocí stanovení HbA1c, které je považováno za standardní a efektivní nástroj pro dlouhodobou kompenzaci DM. Kromě námi naměřených hodnot HbA1c byl prezentován záznam CGM z programu Diasend za období jednoho měsíce pro ilustraci výkyvů glykémie. Dále byly prezentovány laboratorní výsledky stanovení ACR, lipidového spektra, hormonů štítné žlázy a protilátek, kterých bylo využíváno k monitorování vzniku přidružených a chronických komplikací.

Výsledky stanovení HbA1c i CGM poukázaly na neuspokojivou kompenzaci DM1 u pacientky za sledované období. Zatím však u pacientky nedošlo k rozvoji chronických komplikací DM1.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACR	Albumin/kreatinin ratio
AGE	Produkty pokročilé glykace
AK	Aminokyseliny
ATP	Adenosintrifosfát
BMI	Body mass index
CGM	Continous Glucose Monitoring
CGM	Continous Glucose Monitoring
DM	Diabetes mellitus
FPG	Fasting Plasma Glucose
G6PD	Glukóza- 6- fosfát dehydrogenáza
GDM	Gestační diabetes mellitus
GH	Grow hormone
GLUT	Glucose Transporter
GP	Glykovaný protein
HbA1c	Glykovaný hemoglobin – stabilní frakce
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICA	Islet Cell Antibodies
IEC	Ion Exchange Chromatography
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IR	Inzulínová rezistence
MK	Mastné kyseliny
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NK	Nukleové kyseliny
oGTT	Orální glukózový toleranční test
PCR	Protein/kreatinin ratio
POCT	Point of Care Testing
ROS	Reaktivní formy kyslíku
SGLT	Sodík- dependentní glukózový transportér
TIR	Time in Range

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Mechanismus působení inzulínu	12
Obr. 2 Slinivka břišní	14
Obr. 3 Inzulín.....	16
Obr. 4 Schematické znázornění řezu glomerulem ledvin.....	24
Obr. 5 Anatomie oka	26
Obr. 6. Algoritmus diagnostiky DM.....	32
Obr. 7 Vznik HbA1c 1.....	33
Obr. 8 Odběrové zkumavky s EDTA	35
Obr. 9 Potřeby diabetika.....	38
Obr. 10 Pomůcky pro selfmonitoring sledované pacientky	44
Obr. 11 Statistika výsledků CGM za období 07/09/23-06/10/23..	45
Obr. 12 Statistika výsledků CGM za období 07/09/23-06/10/23.....	46
Obr. 13 Analyzátor Arkray Adams HA-8180 V.	50
Obr. 14 Analyzátor Capillarys 3 OCTO, Sebia	51
Obr. 15 Hodnoty HbA1C u sledované pacientky.....	52

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Rozhodovací meze při diagnostice DM	30
Tab. 2 Rozhodovací meze koncentrace plazmatické glukózy ve 120.minutě po zátěži 75g glukózy	31
Tab. 3 Interpretace výsledků HbA1c v diagnostice DM	34
Tab. 4 Interpretace výsledků HbA1c při sledování kompenzace DM.....	34
Tab. 5 Klasifikace proteinurie a albuminurie	37
Tab. 7 Výsledky při prvním záchytu onemocnění DM	42
Tab. 8 Výsledné hodnoty Albuminu v moči a ACR	53
Tab. 9 Výsledky imunologického vyšetření	54
Tab. 10 Výsledky vyšetření štítné žlázy	55
Tab. 11 Výsledky vyšetření lipidů.....	56

REFERENCE

- American Diabetes Association. (Leden 2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, stránky 81-90. doi:10.2337/dc14-S081
- American Diabetes Association. (1. Leden 2023). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(1), stránky 19-40. doi:10.2337/dc23-S002
- ATKINSON, M. A., CAMPBELL-THOMPSON, M., KUSMARTSEVA, I., & KAESTNER, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), stránky 1966-1973. doi:10.1007/s00125-020-05203-7
- BADIOU, S., GUILLOT, J., & KUSTER, N. (2014). Comparison of Arkray/ELITech ADAMS HA-8180V with Bio-Rad Variant, II Turbo2.0 and Toso Bioscience HLC-723G8 for HbA1c determination. *Journal of clinical laboratory analysis*, 28(6), stránky 428-434. doi:10.1002/jcla.21705
- BURTIS, C., ASHWOOD, E., & BRUNS, D. (2018). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6.. vyd.). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Cukrovka.cz. (nedatováno). *Katarakta*. Získáno 24. Duben 2024, z <https://www.cukrovka.cz/katarakta>
- Cukrovka.cz. (nedatováno). *Laktátová acidóza*. Získáno 7. Duben 2024, z <https://www.cukrovka.cz/laktatova-acidoza>
- ČESKÁ-BURDOVÁ, M. (9. Zář 2017). Chronické komplikace diabetu mellitu: Retinopatie. (T. Pelikánová, M. Kvapil, F. Saudek, R. Češka, M. Haluzík , & M. Prázdny, Editoři) Praha: Panax Co. Načteno z cukrova.cz: www.cukrovka.cz
- ČLS JEP, Č. d. (22. Únor 2022). Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. Načteno z <https://www.diab.cz/>: <https://www.diab.cz/>
- DASTYCH, M. (2015). *Klinická biochemie: bakalářský obor Zdravotní laborant* (3. vyd.). Brno.
- DYLEVSKÝ, I. (2019). *Funkční anatomie* (3.. vyd.). Praha: GRADA.
- ERŽEN, S., TONIN, G., JURIŠIĆ, D., & KLEN, J. (2024). Amylin, Another Important Neuroendocrine Hormone for the Treatment of Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 25(3), str. 1517. doi:10.3390/ijms25031517

- FAYFMANN, M., PASQUEL, F., & UMPIERREZ, G. (Březen 2017). Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Medical Clinics of North America*, 101(3), stránky 587-606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011
- FELDMAN, E., CALLAGHAN, B., & POP-BUSUI, R. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), str. 42. doi:10.1038/s41572-019-0097-9
- FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., SPRINGER, D., PRÁZNÝ, M., PELIKÁNOVÁ, T., ZIMA, T., & RACEK, J. (29. Leden 2020). *Diabetes mellitus-laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů*. Získáno 18. Únor 2024, z <https://www.cskb.cz/doporuceni/>: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>
- ISMAIL, A., & TANASOVA, M. (2022). Importance of GLUT Transporters in Diseases Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(15), str. 8698. doi:10.3390/ijms23158698
- KAREN, I., & SVAČINA, Š. (2020). Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře: DIABETES MELLITUS- NOVELIZACE 2020. (S. v. JEP, Editor) Získáno 19. Duben 2024, z Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/diabetes-mellitus-100006>
- KHALID, M., PETROIANU, G., & ADEM, A. (2022). Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanismus and Perspectives. *Biomolecules*, 12(4), str. 542. doi:10.3390/biom12040542
- KLOUDA, P. (2003). *Moderní analytické metody*. Ostrava: Pavel Klouda.
- KOOLMAN, J., & ROHM, K.-H. (2012). *Barevný atlas biochemie*. Praha: GRADA.
- LANGMEIER, M. (2009). *Základy lékařské fyziologie* (1.. vyd.). Praha: GRADA.
- LEBL, J., PRŮHOVÁ, Š., & ŠUMNÍK, Z. (2018). *Abeceda diabetu* (5.. vyd.). Praha: Maxdorf.
- LEDVINA, M., STOKLASOVÁ, A., & CERMAN, J. (2011). *Biochemie pro studující medicíny - I. díl*. Praha: Nakladatelství Karolinum.
- MAIDA, C. D., DAIDONE, M., & PACINELLA, G. (21. Únor 2022). Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Internatonal journal of molecular sciences*, 23(4), str. 2397. doi:10.3390/ijlms23042397
- MURALIDHARAN, M., BHAT, V., & MANDAL, A. (2020). Structural analysis of glycated human hemoglobin using native mass spectrometry. *FEBS J.*, 287(6), stránky 1247-1254. doi:10.1111/febs.15085

- PASQUEL, F., & UMPIERREZ, G. (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*, 37, stránky 3124-3131. doi:10.2337/dc14-0984
- PELIKÁNOVÁ, T., & BARTOŠ, V. a. (2010). *Praktiká diabetologie* (4.. vyd.). (Jessenius, Editor) Praha: Maxdorf.
- PELIKÁNOVÁ, T., VIKLICKÝ, O., RYCHLÍK, I., SAUDEK, F., TESAŘ, V., HALUZÍK, M., . . . ZIMA, T. (2021). *Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin*. Získáno 24. Březen 2024, z <https://www.cskb.cz/doporuceni/>
- PERUŠIČOVÁ, J. (2006). Analoga inzulínu. *Interní Medicína*(4), stránky 185-189. Získáno 21. Duben 2024, z <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/04/07.pdf>
- PETRUZELKOVÁ, L., ANANIEVA-JORDANOVÁ, R., VCELÁKOVÁ, J., VESELÝ, Z., STECHOVÁ, K., LEBL, J., . . . KOLOUSKOVÁ, S. (2014). The dynamic changes of zinc transporter 8 autoantibodies in Czech children from the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 31(2), stránky 165-171. doi:10.1111/dme.12308
- PITHOVÁ, P. (2017). *CUKROVKA.CZ*. Získáno 7. Duben 2024, z <https://www.cukrovka.cz/diabeticka-neuropatie-poskozeni-nervu>
- RACEK, J. (2021). *Klinická biochemie* (3.. vyd.). Praha, Česká republika: Galén.
- Sebia. (nedatováno). *Kapilární elektroforéza*. Získáno 19. Duben 2024, z <https://www.sebia.com/technologies/capillary-electrophoresis/>
- STUDNIČKA, J., NĚMČANSKÝ, J., VYSLOUŽILOVÁ, D., ERNEST, J., & NĚMEC, P. (2023). Doporučené postupy diagnostiky a léčby diabetické retinopatie. *Česká a slovenská oftalmologie*. doi:10.31348/2023/28
- ŠUMNÍK, Z., PRÁZNÝ, M., PELIKÁNOVÁ, T., & ŠKRHA, J. (2022). *Doporučený postup péče o diabetes I.typu České diabetologické společnosti ČLS JEP*. Získáno 21. Duben 2024, z <https://www.diab.cz/standardy>
- XIE, L. J., KANG, R., & TANG, D. (2020). Interplay Between Lipid Metabolism and Autophagy. *Front Cell Dev Biol*, 8, str. 431. doi:10.3389/fcell.2020.00431
- YANG, J., & LIU, Z. (25. Květen 2022). Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Frontiers in endocrinology*(13). doi:10.3389/fendo.2022.816400
- ZHOUN, Q., & MELTON, D. A. (2018). Pancreas regeneration. *Nature*, 557(7705), stránky 351-358. doi:10.1038/s41586-018-0088-0