



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



II. Interní klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Július Hodák

**Akutní a život ohrožující komplikace
diabetu mellitu**

Acute life threatening complications of diabetes

Diplomová práce

Praha, duben 2009

Autor práce: Július Hodák

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Pavel Těšínský**

Pracoviště vedoucího práce: **II. Interní klinika, FN Královské**

Vinohrady, Praha

Datum a rok obhajoby: 9.9. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 2.dubna 2009

Július Hodák

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som rád poďakoval mojmu školiteľovi Doc. MUDr. Pavlovi Těšínskému a kolektivu lekárov Kliniky diabetologie Institutu Klinické a Experimentální Medicíny v Prahe.

Obsah

OBSAH	4
ÚVOD	5
1. HYPOGLYKEMICKÝ SYNDRÓM	7
1.1 <i>Definícia</i>	7
1.2 <i>Výskyt</i>	9
1.2.1 <i>Výskyt hypoglykémie po terapii sulfonylureovými antidiabetikami</i>	10
1.2.2 <i>Výskyt hypoglykémie po terapii inzulínom</i>	12
1.3 <i>Diagnóza</i>	15
1.4 <i>Terapia</i>	17
2. SOCIÁLNY DOPAD A PREVENCIA HYPOGLYKÉMIE	22
3. DIABETICKÁ KETOACIDÓZA	28
3.1 <i>Definícia</i>	28
3.2 <i>Diagnóza</i>	29
3.3 <i>Patogenetické poznámky</i>	30
3.4 <i>Diferenciálna diagnóza</i>	31
3.5 <i>Terapia</i>	31
3.5.1 <i>Rehydratácia</i>	31
3.5.2 <i>Podávanie krátkodobého inzulínu</i>	32
3.5.3 <i>Náhrada draslíka</i>	33
3.5.4 <i>Terapia hydrogenkarbonátom sodným</i>	33
3.6 <i>Komplikácie DKA</i>	34
4. HYPERGLYKEMICKÝ HYPEROSMOLÁRNY SYNDRÓM	35
4.1 <i>Definícia, výskyt, mortalita</i>	35
4.2 <i>Klinický obraz</i>	36
4.3 <i>Terapia</i>	36
5. PREVENCIA AKÚTNÝCH HYPERGLYKEMICKÝCH STAVOV	38
6. LAKTÁTOVA ACIDÓZA	44
6.1 <i>Definícia</i>	44
6.2 <i>Výskyt</i>	44
6.3 <i>Klasifikácia a etiológia</i>	47
6.3.1 <i>Laktátová acidóza u diabetu</i>	47
6.3.2 <i>Laktátová acidóza po terapii biguanidy</i>	50
6.4 <i>Terapie</i>	52
7. PREVENCIA LAKTÁTOVEJ ACIDÓZY.. CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.	
SÚHRN	605
SUMMARY	626
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	60
ZOZNAM OBRÁZKOV, TABULIEK, A GRAFOV	663

Úvod

S problematikou akútnej diabetológie som sa mal možnosť hlbšie zaoberať v rámci stáží na Klinike diabetologie v Inštitúte Klinickej a Experimentálnej Medicíny v Prahe, predovšetkým pod vedením Doc. MUDr. Františka Saudeka DrSc.

Diabetes mellitus je chronická, heterogénna skupina ochorení, ktoré sa odlišujú svojou genetickou podmienenosťou, etiopatogenézou, klinickým obrazom, priebehom, a potrebným terapeutickým zásahom.

Býva sprevádzané akútnymi a chronickými komplikáciami. Akútne komplikácie sa majú v súčasnosti omnoho menšiu početnosť výskytu. Možu však postihnúť každého diabetika a v ktoromkoľvek štádiu diabetu. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa predpokladá že v roku 2025 bude na svete 300 miliónom diabetikov. S ohľadom na tieto fakty je značná pravdepodobnosť, že ktorýkoľvek lekár bez ohľadu na špecializáciu bude riešiť akútnu hyperglykémiu alebo hypoglykémiu.

Laktátová acidóza predstavuje vzácnu, ale i pri súčasných etiopatogenetických poznatkoch a terapeutických možnostiach závažnú komplikáciu zaťaženú až 50% mortalitou. V literatúre pre pregraduálne vzdelávanie je uvedená len stručne rámcovo. Detajlnejšie informácie sú súčasťou menej študentovi dostupných monografií. Može sa rozvinúť i pri nerešpektovaní kontraindikácii liečby, nesmierne často užívaného, metforminu. Aj preto som jej vo svojej práci venoval patričnú pozornosť.

V rámci prevencie sú v súčasnosti v popredí záujmu chronické komplikácie diabetu. Pre plnohodnotný život nemocného, tejto väčšinou nevyliciteľnej skupiny ochorení, je ale veľmi dôležitá i prevencia akútnych komplikácií. Ako príklad uvádzam nepriaznivý vplyv opakovaných akútnych hypoglykémií na kardiovaskulárny systém a funkcie centrálného nervového systému, kde vedie k ireverzibilnému kognitívnemu deficitu.

Komplexný terapeutický management teda zahrňuje po zvládnutí akútnej fáze aj prevenciu. Jej hlavným pilierom je dôsledná edukácia pacienta a často aj blízkeho okolia.

Tab. 1 Mortalita na akútne komplikácie diabetu

Diabetická ketoacidóza	menej než 5%
Hyperglykemický hyperosmolárny stav	viac než 15%
Laktacidóza	viac než 50%
Hypoglykemický syndróm	1 - 10%

1. Hypoglykemický syndróm

1.1 Definícia

U diabetikov je hypoglykémia definovaná arbitrárne ako zníženie glykémie v žilnej krvi v postabsorpčnom stave na hodnoty 2,8 až 3,3 mmol/l. Za určitých okolností (napríklad pri dlhodobom hladovaní) môžu byť tieto hodnoty ešte fyziologické, v postabsorpčnom stave však už ide o hypoglykémiu.

Biochemicky je hypoglykémia definovaná, rovnako arbitrárne, ako pokles glykémie pod 3,5-3,9 mmol/l (6). Niektorí autori udávajú hodnotu 3,6 mmol/l (2,4).

Symptomatická hypoglykémia je bežná u diabetikov liečených inzulínom a vyskytuje sa taktiež pri liečbe inzulínovými sekretagogmi. Z klinického hľadiska nie je účelné definovať hypoglykémiu ako absolútne číslo. Klasická klinická definícia hypoglykémie je vyjadrená tzv. Whippleovou trias (hypoglykémia, klinické príznaky, ústup príznakov po použití sladkého pokrmu)(2).

Glykemické prahy pre symptómy hypoglykémie sú dynamické. K ich zmenám dochádza v dôsledku pôsobenia hypoglykémie alebo naopak hyperglykémie. Mnoho diabetikov dobre znáša relatívne nižšiu glykémiu a známky neuroglykopénie sa neprejavia. U iných pacientov, osobitne u diabetikov so zle kompenzovaným diabetom, sa môžu rozvíjať symptómy hypoglykémie už pri znižovaní glykémie k normálnym hodnotám.

Neuroglykopenické prejavy sa u niektorých osôb môžu objaviť naopak pri hodnotách glykémie, ktoré ešte nepovažujeme za hypoglykemické. Pojem neuroglykopénia je v širšom slova zmysle používaný na označenie všetkých foriem klinickej manifestácie hypoglykémie. V užšom zmysle slova je vyhradený pre centrálné symptómy, vyvolávajúce ťažšie stupne hypoglykémie. Centrálnym symptómom väčšinou predchádzajú periférne (autonómne, adrenergné) vegetatívne prejavy hypoglykémie.

Samotná symptomatická odpoveď bez súčasného biochemického vyšetrenia krvi teda k diagnóze hypoglykémie nestačí. Bez laboratórneho

potvrdenia hypoglykémie môže dôjsť k zámene napríklad s prechodnou mozgovou ischémiou(6).

V klinickej praxi je definovaná hypoglykémia ako nízka hladina glykémie, ktorá si vyžaduje príjem sacharidov. V závislosti na tom, či je pacient schopný zabrániť hypoglykémii sám alebo potrebuje pomoc druhej osoby, je klasifikovaná ako mierna, ak ju pacient zvláda sám, a ako závažná, keď potrebuje k jej zvládnutiu pomoc druhej osoby(2). Ťažká neuroglykopenia sa môže vyskytnúť bez straty vedomia a manifestuje sa so zreteľnou kognitívnou dysfunkciou. Závažnosť nie je určená intenzitou alebo spôsobom symptomatickej odpovedi(6).

Podľa závažnosti rozlišujeme štyri stupne hypoglykémie.

Asymptomatická hypoglykémia nevyvoláva príznaky a diagnostikujeme ju len biochemicky. Mierna symptomatická hypoglykémia sa ohlási príznakmi, pacient ju zachytí včas a zvládne ju sám. Závažná hypoglykémia je vždy vyvolaná ťažkým neuroglykopenickým syndrómom a pacient sa nezaobíde bez pomoci druhej osoby. Táto symptomatická závažná hypoglykémia je spojená s rôznym stupňom kvantitatívnej alebo kvalitatívnej poruchy vedomia. Najťažší stupeň hypoglykémie je kóma(2).

V poslednej dobe pribúdajú u diabetikov nové prejavy a formy hypoglykémie, ktoré súvisia s pokrokmi v diagnostike a liečbe diabetu. Stále častejšie sa stretávame s pacientmi, u ktorých sú porušené kontraregulačné obranné mechanizmy na hypoglykémii. Môže ísť o defekt v glukagonovej alebo adrenalínovej odpovedi. Termín „nerozpoznaná hypoglykémia“ (hypoglycaemia unawareness) bol nahradený termínom „porušené vnímanie hypoglykémie“ (impaired awareness of hypoglycaemia). Ide o situácie s rôznym stupňom poruchy vnímanie hypoglykémie. V priebehu liečby diabetu sa môžu zvýšiť glykemické prahy pre hypoglykémii. Tento posun môže byť vyvolaný intenzívnou inzulínovou liečbou, recentnými hypoglykémiami alebo blokádou beta– adrenergických receptorov(1).

Kombinácia defektnej kontraregulácie glukózy, poškodeného vnímania hypoglykémie a zvýšenie glykemických prahov v priebehu intenzívnej terapie je

spojené so zvýšenou frekvenciou závažnej iatrogénnej hypoglykémie. Táto hypoglykémia spojená s autonómnym zlyhaním je označovaná skratkou HAAF (hypoglycaemia-associated autonomic failure). Mechanizmus jej vzniku je, ako bolo uvedené, stále nejasný(6).

1.2 Výskyt

Presný výskyt hypoglykémii, najmä asymptomatických, je obtiažné zistiť. Retrospektívne sledovanie berú do úvahy väčšinou závažné hypoglykémie, kedy pacient na zotavenie potrebuje pomoc druhej osoby, alebo hypoglykémie, sprevádzané bezvedomím. Niekedy je za závažnú hypoglykémiu považovaná len hypoglykémia spojená s bezvedomím, a tak ani závažná hypoglykémia sprevádzaná poruchou vedomia nie je zaznamenávaná. Problémom sú rovnako nočné hypoglykémie. Tie nie sú často ani rozpoznané, hoci môžu byť i závažnejšieho stupňa, a teda ani zaznamenané. Je to spôsobené odlišnými používanými liečebnými schémami diabetu, spôsobom zaznamenávania hypoglykemických príhod i nejednotným poňatím pojmu závažná hypoglykémia. Obyčajne je výskyt hodnotený retrospektívne, čo má samozrejme omnoho menšiu výpovednú hodnotu. Nie sú taktiež vždy jednoznačne odlišní diabetici 1. typu od diabetikov 2. typu, ktorí potrebujú ku korekcii hyperglykémie inzulínovú liečbu či už z dôvodu vyhasínajúcej sekrécie vlastného inzulínu, alebo pre výraznú inzulínovú rezistenciu. Do štúdie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) boli zaradení diabetici s jednoznačnou diagnózou diabetu 1. typu, do štúdie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) diabetici 2. typu. Preto sú i dáta o výskyte hypoglykémie získané v týchto klinických štúdiách najspoľahlivejšie.

Veľké rozdiely medzi rôznymi štúdiami pri hodnotení frekvencie závažných hypoglykémii sú dané odlišnosťami v definícii hypoglykémie, heterogenite sledovaných diabetikov, kvalite kompenzácie diabetu, metódach zisťovania (prospektívnych alebo retrospektívnych) a ťažkosťami zachytenia závažných nočných hypoglykémii.

Ako už bolo uvedené, výskyt asymptomatických hypoglykémii sa dá ako pri liečbe inzulínom, tak pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami len

odhadovať. Taktiež mierne symptomatické hypoglykémie pacienti často rýchle zabudnú a vybaví si ich maximálne týždeň po príhode. Presné odhady výskytu (teda frekvencie) hypoglykémii nie je možné získať inak než prospektívnym zaznamenávaním(9).

1.2.1 Výskyt hypoglykémie po terapii sulfonylureovými antidiabetikami

U diabetikov 2. typu, liečených sulfonylureovými antidiabetikami, sa symptomatická mierna hypoglykémia objaví u viac ako pätiny z nich behom pol roku(6). Zatiaľ čo závažná symptomatická hypoglykémia sa vyskytuje asi u tretiny diabetikov liečených inzulínom (z toho aspoň u 3 % opakovane), je výskyt závažnej hypoglykémie u diabetikov 2. typu pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami približne 100 x nižší. U necelého pol percenta z nich je však nutná hospitalizácia(7).

Vzhľadom k absolútnemu počtu diabetikov 2. typu sa u nich s hypoglykémiami stretávame pomerne často. Nemožno zabudnúť, že údaje sú pravdepodobne veľmi nepresné i preto, že hypoglykémia je u nich veľa ráz vedená pod inou diagnózou. Bezvedomie postihuje približne 10 % diabetikov liečených inzulínom raz ročne. U 4 % diabetikov liečených inzulínom je hypoglykémia príčinou smrti, u diabetikov liečených sulfonylureovými antidiabetikami je príčinou smrti až u 10 %(6).

Skutočná incidencia hypoglykémie pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami je pomerne ťažko odhadnuteľná. Hypoglykémia sa môže skryť pod diagnózu kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne príhody. Okrem toho údaje o výskyte hypoglykémie pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami nerozlišujú typ sulfonylureového antidiabetika. Vo Veľkej Británii sa asi pätina diabetikov, liečených sulfonylureovými antidiabetikami, stretla s jednou epizódou hypoglykémie behom pol roku. Vo Švédsku a Švajčiarsku je zaznamenané 22 epizód hypoglykémie na milión pacientov ročne(2).

Výskyt hypoglykémie bol u diabetikov 2. typu liečených rôznymi režimami prospektívne sledovaný v štúdií UKPDS. Výskyt hypoglykémii

u starších diabetikov je pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami podstatne nižší ako pri liečbe inzulínom. V skupine intenzívne liečených diabetikov v štúdií UKPDS ohlásilo závažnú hypoglykémiu (vyžadujúcu lekárske ošetrovanie alebo hospitalizáciu) v priebehu šesťročného sledovania len 2,4 % z tých, ktorí užívali metformín, 3,3 % z diabetikov, ktorí užívali sulfonylureové antidiabetiká. Naproti tomu výskyt hypoglykémie pri liečbe inzulínom bol vyšší – 11,2 %. Jednu alebo viac epizód hypoglykémie zaznamenali pacienti, liečení inzulínom, štyrikrát častejšie než pri liečbe glibenclamidom. Riziko hospitalizácie pre ťažkú hypoglykémiu je oproti krátko účinkujúcim u dlho účinkujúcich sulfonylureových antidiabetík trikrát vyššie(30).

Väčšina hypoglykémii je zaznamenávaná u osôb starších ako 70 rokov s často prítomnými rizikovými faktormi. Frekvencia hypoglykémii najmä u týchto pacientov je obtiažné stanoviť, klinické štúdie zrejme podhodnocujú celkový počet hypoglykemických príhod. Pamäť starších diabetikov navyše býva poškodená, znalosti symptómov hypoglykémie sú často veľmi obmedzené a symptómy hypoglykémie tak môžu byť nesprávne spájané s inými okolnosťami.

Staršie údaje z druhej polovice sedemdesiatych a počiatku osemdesiatych rokov hovoria o ročnom výskyte hypoglykémii takého stupňa, že vyžadovali hospitalizáciu 4,2 príhody na 1000 pacientov, ale ostatné európske prehľady z tej doby odhadujú incidenciu nižšiu (0,19-0,25/1000 pacientov/rok). V roku 1975 bol uverejnený výsledok dvojročnej prospektivej klinickej štúdie s 321 diabetikmi 2. typu, ktorí boli liečení chlorpropamidom alebo glibenclamidom. U 1000 pacientov za rok bolo zaznamenaných 19 symptomatických hypoglykémii. Koncom osemdesiatych rokov sa objavil údaj o výskyte symptomatickej hypoglykémii u relatívne mladých 203 diabetkov 2. typu, ktorí boli liečení sulfonylureovými antidiabetikami. Päťina z nich zaznamenala symptómy hypoglykémie najmenej jedenkrát v sledovanom pol roku.

Symptómy hypoglykémie boli zaznamenávané najčastejšie v dlho účinkujúcich sulfonylureových antidiabetík (glibenclamid) a taktiež pri súčasne inej liečbe s potenciálne hypoglykemizujúcim účinkom(10).

V roku 1997 bol analyzovaný výskyt závažnej hypoglykémie pod 2,8 mmol/l, ktorá si vyžiadala hospitalizáciu. Boli vyhodnotené epizódy hypoglykémie u 20 000 starších hospitalizovaných diabetikov, liečených sulfonylureovými antidiabetikami alebo inzulínom. Hypoglykémia sa priemerne vyskytla u 100 pacientov dvakrát za rok. U diabetikov liečených sulfonylureovými antidiabetikami bol výskyt nižší (1 hypoglykemická príhoda u 100 diabetikov za rok) než u diabetikov, ktorí boli liečení inzulínom (3 hypoglykemické príhody u 100 pacientov za rok)(11).

1.2.2 Výskyt hypoglykémie po terapii inzulínom

Podľa nedávnych referencií sa odhaduje výskyt kómat pri inzulínovej liečbe na 100 u 1000 pacientov za rok. Hypoglykemické príhody, vyžadujúce pomoc pri zotavení (závažné hypoglykémie) sú pravdepodobne ešte trikrát častejšie(1). To kontrastuje s relatívne malým výskytom hypoglykémii pri liečbe sulfonylureovými antidiabetikami.

Všeobecne je výskyt hypoglykémie u diabetikov 2. typu, liečených inzulínom ešte pred rozvinutím inzulínovej deficiencie, nízky (11). K tomu prispieva i to, že väčšina z týchto diabetikov sú obézni ľudia a je u nich významne vyjadrená inzulínová rezistencia. Ďalším možným dôvodom je, že kontraregulačná odpoveď u týchto diabetikov 2. typu nie je poškodená v takej miere ako u diabetikov 1. typu a profil ich plazmatického inzulínu je stabilnejší. Nezanedbateľný dôvod, ktorý vyplýva z klinickej praxe, je taktiež ten, že požiadavka na dosiahnutie cieľových glykémii je u diabetikov 2. typu často v klinickej praxi menej presná než u diabetikov 1. typu.

Výskyt hypoglykémie u diabetikov 2. typu liečených inzulínom je najpresnejšie zaznamenaný v štúdiu UKPDS. V priebehu tejto desaťročnej štúdie bolo prospektovo zaznamenané najviac hypoglykémii v skupine liečenej inzulínom(11).

Súčasnú klinickú skúsenosť ukazujú, že iatrogénna hypoglykémia sa stáva u diabetikov 2. typu stále častejším problémom. V štúdiu UKPDS bolo

u diabetikov 2. typu pozorované postupné znižovanie inzulínovej sekrécie. Postupný úbytok inzulínovej sekrécie približuje situáciu u diabetika 2. typu situácii diabetika 1. typu. To je jedným z dôvodov, že sa u diabetikov 2. typu stáva iatrogénna hypoglykémia stále častejším klinickým problémom podobne ako u diabetikov 1. typu. Diabetici v štúdií UKPDS často nedosiahli normoglykémiu preto, že možnosti antidiabetickej liečby u nich podobne ako u diabetikov 1. typu limitoval výskyt hypoglykémie (11).

Klinická štúdia z prvej polovice deväťdesiatych rokov minulého storočia retrospektívne porovnávala výskyt hypoglykémie u 104 diabetikov 2. typu s dlhým trvaním diabetu a zníženou sekréciou vlastného inzulínu, ktorí potrebovali inzulínovú liečbu, s výskytom hypoglykémie u diabetikov 1. typu s podobnou dĺžkou inzulínovej liečby (bez ohľadu na vek a trvanie diabetu). Výskyt hypoglykémii nebol u týchto diabetikov 2. typu oveľa nižší než u diabetikov 1. typu.

V jednej pilotnej štúdií, ktorá prebehla začiatkom deväťdesiatych rokov v USA u 14 diabetikov 2. typu, ktorí boli liečení maximálnymi dávkami perorálnych antidiabetík, sa ukázalo, že pri inzulínovej liečbe po dobu 6 mesiacov došlo k zníženiu hodnoty glykovaného hemoglobínu zo 7,7 % na 5,1 % a výskyt hypoglykémie bol pritom nízky (priemerne 4,1 príhody u jedného pacienta za mesiac) a ku koncu štúdie ďalej klesal (1,3 príhody u jedného pacienta za mesiac)(13).

Ročná klinická štúdia s diabetikmi 2. typu, liečenými perorálnymi antidiabetikami v kombinácii s inzulínom podanom pred spaním, preukázala menší výskyt nočných hypoglykémii behom liečby dlhodobým analogom glarginom v porovnaní s NPH inzulínom. Pri liečbe glarginom sa nočné hypoglykémie vyskytli u 9,9 % diabetikov 2. typu, zatiaľ čo u NPH inzulínu v 24 %. I keď bola hodnota glykovaného hemoglobínu v oboch skupinách rovnaká, výskyt nočných hypoglykémii a rovnako postprandiálnej glykémie po večeri bol v skupine diabetikov liečených glarginom nižší (9,9 vs. 10,7 mmol/l)(12).

O presných dátach frekvencie závažnej hypoglykémie u diabetikov 2. typu, ktorí sú liečení inzulínom, je málo údajov. Faktom je, že s dĺžkou trvania

inzulínovej liečby sa zvyšuje frekvencia závažných hypoglykémii i u diabetikov 2. typu.

Frekvencia hypoglykémie u diabetikov 1. typu je podstatne vyššia než u diabetikov 2. typu(1).

Na rozdiel od miernych hypoglykémii sa prospektové a retrospektívne odhady závažných hypoglykémii príliš nelíšia. I keď má pacient na vlastnú príhodu amnéziu, je takpovediac vždy svojim okolím informovaný.

Pri definícii závažných hypoglykémii ako stavu, kedy diabetik potrebuje na zvládnutie hypoglykémie pomoc druhej osoby, je incidencia u neselektovanej predovšetkým beloškejskej populácie dospelých diabetikov v Európe a Severnej Amerike medzi 0,2 až 1,7 epizódy u pacienta ročne, s ročnou prevalenciou u 10-40 % pacientov. V krajinách severnej Európy je odhadovaný výskyt omnoho vyšší než výskyt hypoglykémii v štúdií DCCT v Severnej Amerike.

U 100 diabetikov sa závažná hypoglykémia, vyžadujúca pomoc druhej osoby, vyskytuje 62 – 170krát za rok. U diabetikov 2. typu, ktorí sú liečení intenzívnou inzulínovou liečbou, sa tieto hypoglykemické príhody u 100 diabetikov vyskytnú 3 – 73krát za rok. Výskyt ťažkej hypoglykémie je u nich teda približne desaťkrát nižší, i v prípade, že sú intenzívne liečení inzulínom.

U diabetikov 1. typu v štúdií DCCT závažná hypoglykémia postihla v priebehu približne rovnakej doby sledovanie 65 % intenzívne liečených diabetikov 1. typu(29).

V DCCT štúdií bola v intenzívne liečenej skupine pacientov incidencia závažných hypoglykémii 0,6 epizód u jedného pacienta ročne, čo je približne polovičný výskyt pri porovnaní s ostatnými štúdiami.(29) Tento rozdiel je vysvetľovaný tým, že pacienti boli mladí, motivovaní, s krátko trvajúcim diabetom. Zo štúdia boli vyradení pacienti s vysokým rizikom závažnej hypoglykémie, teda s amnéziou opakovanej závažnej hypoglykémie alebo bezvedomia bez varovných príznakov. Pacientom bola venovaná väčšia pozornosť než bežným diabetikom.

Odhady výskytu závažnej hypoglykémie, ktoré sú prevádzané podľa počtu hypoglykémii liečených zdravotníkmi, nepredstavujú ani celú tretinu epizód závažnej hypoglykémie. Väčšina je zvládaná v domácom prostredí.

Ak je definícia závažnej hypoglykémie obmedzená len na hypoglykémii, spojenú s bezvedomím, ktoré vyžaduje podanie intravenózneho podania glukózy alebo aplikáciu glukagonu intramuskulárne, incidencia je asi 0,4 epizódy u pacienta za rok s prevalenciou asi 10 % za rok. To znamená, že je zaznamenaná asi tretina epizód, ktoré sú definované ako závažné epizódy, vyžadujúce asistenciu druhej osoby. To môže taktiež čiastočne vysvetliť omnoho menší výskyt hypoglykémii v Nemecku, kde je vypracovaný dobrý edukačný program, zameraný na prevenciu a liečbu hypoglykémie(6).

U detí je situácia ešte zložitejšia. Definíciu závažnej hypoglykémie, ktorá počíta s asistenciou druhej osoby, nejde použiť, väčšinu hypoglykémii zvládajú rodičia.

1.3 Diagnóza

Na diagnózu hypoglykémie nás môžu upozorniť klinické príznaky adrenergne a neuroglykopenické. Hypoglykémii môžeme stanoviť laboratórne alebo glukooanalyzátorom – glukometrom priamo pri lôžku. Anamnéza tvorí jadro diagnózy. Starostlivo diferencielne diagnostická rozvaha je obzvlášť dôležitá u pacienta, ktorý nie je diabetikom. Treba dodať že ide o hypoglykémii. Niekedy nachádzame normálne hodnoty glykémie, keď ide o pseudohypoglykémie, ktoré sa väčšinou vyskytujú po jedle, teda v postprandiálnom období. Existuje taktiež delenie hypoglykemických stavov vo vzťahu k príjmu jedla(2).

Podľa tohto delenia radíme postprandiálne hypoglykémie medzi reaktívne. Pre diagnózu organického hyperinzulinizmu na podklade nesidiómu produkujúceho inzulín (tzv. inzulínu) je vypracovaný špeciálny diagnostický algoritmus (2).

Fenomén nevedomenia si hypoglykémie (FNH) býva definovaný ako zlyhanie autonómnych varovných symptómov pred vývojom neuroglykopenie, čo má za následok neschopnosť pacienta rozpoznať blížiacu sa hypoglykémii (v

niektorých publikáciách označovaný stále ako tzv. hypoglycemia unawareness). Títo pacienti sú preto predisponovaní pre vývoj ťažkej hypoglykémie až kómatu. Za príčinu sa považuje zmena v rozpoznaní glykémie na úrovni CNS (vo ventromediálnom hypotalamu). Títo pacienti majú obyčajne i vyšší glykemický prah – k vyvolaniu reakcie je potrebný väčší hypoglykemický stimul. Vyšší glykemický prah je adaptačným fenoménom ovplyvneným extrakciou glukózy mozgom. Akútna neočakávaná hypoglykémia je prechodná a reverzibilná. Najúčinnějšíou prevenciou jej vzniku je udržiavanie glykémie nad 4,0 mmol/l. Chronická neočakávaná hypoglykémia je ireverzibilná. Obnova citlivosti autonómnych centier v CNS nebola dokázaná.

Základné zložky programu pre reverzáciu nevedomej hypoglykémie:

- častý kontakt medzi pacientom a zdravotníckym odborníkom,
- pravidelný self-monitoring glykémie vrátane merania v priebehu noci,
- udržiavať glykémiu nad 3,5 mmol/l stále po dobu 4 týždňov,
- zaistiť, aby pacient získal základné vedomosti v počítaní sacharidov a úprave dávky inzulínu.

U chronickej neočakávanej hypoglykémie je tesná kontrola glykémie kontraindikovaná.

Názov autonómne zlyhanie podmienené hypoglykémiou býva použité v literatúre pre patofyziologický klinický syndróm, ktorý sa vyznačuje spoločným výskytom zvýšeného glykemického prahu, nerozpoznanou hypoglykémiou a zníženou kontrareguláciou, čo má za následok opakované hypoglykémie, ktoré majú spoločný patofyziologický mechanizmus vzniku.

Recidivujúca hypoglykémia u diabetikov liečených inzulínom je vysvetľovaná tzv. konceptom HAAF (Hypoglycaemia – Associated Autonomic Failure). Podľa tejto teórie sú opakované hypoglykémie spôsobené poruchou mnohých okruhov homeostatických regulácií, kaskáda hypoglykémie je spustená predchádzajúcou hypoglykémiou, dochádza k oslabeniu katecholamínovej odpovedi na pokles glykémie, oslabeniu aktivácie sympatiku, nočnej hypoglykémii pri znížení sympatikoadrenálnej odpovedi na pokles glykémie

behom spánku, spomaleniu mobilizácie glykogénu, nízkej alebo chýbajúcej sekrécii glukagónu i výraznému poklesu glykemického prahu. Podľa posledných štúdií je nutné pripomenúť, že hypoglykémia zasahuje do repolarizačných mechanizmov srdcového svalu a obzvlášť mladí diabetici 1. typu môžu byť ohrození malígnou arytmiou. Jedinou terapeutickou možnosťou v týchto prípadoch je len dôsledná prevencia hypoglykémie. Už po 2 – 3 týždňoch bez epizódy hypoglykémie dochádza k zníženiu frekvencie hypoglykémii (14, 15).

1.4 Terapia

Pokiaľ je pacient pri vedomí, podávame 5 – 20 g sacharidov vo forme ovocných nápojov, cukru, tabliet glukózy a i., ktoré obyčajne stačí k odzneniu príznakov hypoglykémie. Podľa výšky glykémie môžeme tento postup opakovať. Pri podozrení z hypoglykémie je nutné postupovať rýchle. Prof. J. Škrha prirovnal hypoglykémiu k „ohňu“. Svoju prednášku o hypoglykémii uvádzal Horáciovým výrokom „Neglecta solent incentia summere vires“ (nestrážený oheň nadobúda na sile), ktorý vystihuje porovnanie s hypoglykémiou, ktorej treba venovať mimoriadnu pozornosť. V prípade, že je pacient v bezvedomí, aplikujeme na rýchle obnovenie normoglykémie bolus 20 g glukózy i.v. (50 ml 40 % glukózy), ktorý sa môže opakovať, a potom pokračujeme podaním 10 % glukózy v infúzii tak, aby sme udržali glykémiu vyššiu než 5,6 mmol/l. Pokiaľ sa nám nedarí napriek infúzie 10 % glukózy hypoglykémiu zvládnuť, pridávame k liečbe glukagón alebo hydrokortizón. Glukagón podávame i.v. alebo i. m. v dávke 1 – 2 mg. Hydrokortizón sa používa u detí. Ďalej môžeme použiť v terapii hypoglykémie diazoxid a octretid. Diazoxid podávame v dávke 3 – 8 mg/kg/12 hod. p. o. (alebo cca 1 mg/kg hmotnosti v malej infúzii a monitorujeme TK). Po úvodnej stabilizácii by sa mal pacient monitorovať.

Osobitnú pozornosť si zasluhujú starší pacienti s ťažkou hypoglykémiou navodenou PAD, osobitne preparátmi SU s dlhodobým účinkom.

K navodeniu normoglykémie u týchto pacientov používame nasledujúce terapeutické postupy:

- vylúčenie liekov z GIT,
- podávanie glukózy parenterálne resp. perorálne,
- podávanie látok, ktoré oslabia produkciu inzulínu zo senzitizedných betabuniiek.

V žiadnom prípade nedoporučujeme vyvolať vracanie (ani v prípade, že boli užité preparáty SU v samovražednom úmysle), vzhľadom na riziko depresie CNS spojenom s hypoglykémiou a pre následné riziko žalúdočného obsahu. Monitorujeme glykémiu po 1 – 2 hod. a berieme pri prijatí pacienta do úvahy dva faktory: začiatok pôsobenia liekov a trvanie účinku PAD – SU.

Farmaká zvyšujúce účinok derivátov sulfonylmočoviny (SU) s možnosťou vyvolania hypoglykémie:

- uvoľnenie SU z väzby na albumín,
- kompetitívne inhibítory metabolizmu SU,
- inhibítory vylučovania SU a ich aktívnych metabolitov močom,
- antagonisti kontraregulačných hormónov.

Hypoglykémia sa po náhodnom predávkovaní prejavuje v priebehu 8 hodín a pacientov s hypoglykémiou po SU sledujeme (monitorujeme) po dobu 8 – 12 hodín po užití liekov. Dlhšiu dobu sledovania potrebujú jedinci s poruchou funkcie pečene a ľadvín. Keď pacient zostáva po ďalšie časové obdobie 8 – 12 hodín euglykemický, môžeme ho prepustiť.

Pri terapii hypoglykémie vyvolanej sulfonylureou postupujeme podobne ako pri hypoglykémii po nadmernej dávke inzulínu, avšak niektoré aspekty liečby sú odlišné.(2)

Použitie glukózy

Musíme byť obozretní, aby sme nenavodili hyperglykémiu. Pri podávaní glukózy majú SU deriváty pri hyperglykémii synergický účinok na betabunky a môžu stimulovať ďalšiu tvorbu inzulínu a viesť k pretrvávajúcej hypoglykémii alebo rebound hypoglykémii(2).

Glukagón

Pokiaľ i.v. glukóza nie je rýchle účinná, môže sa podať 1 mg glukagónu s.c. alebo i.m. Po glukagóne sa objavuje zlepšenie obvykle behom 10 – 20 minút. Benefit z glukagónu je relatívne krátky, trvá len 60 – 120 minút. Je nutné si uvedomiť, že po SU býva hypoglykémia prolongovaná a samotný glukagón môže by vzhľadom k dĺžke hypoglykémie nedostatočný. Glukagón môže byť rovnako neúčinný, keď je vyčerpaná zásoba glykogénu v pečeni, napr. u alkoholikov. Objavujú sa aj názory, že glukagón pri hypoglykémiiach vyvolaných SU je nevhodný, pretože môže byť stimulovaná neskoršia sekrécia inzulínu(1,2,3).

Diazoxid

Toto nediuretický pôsobiace vazodilatans sa používa v terapii hypoglykémie vyvolanej SU (otvára draslíkové kanály, ktoré rušia účinky SU na betabunky). Začiatok účinku je okamžitý a trvá približne 8 hodín. Podáva sa v oddelenej infúzii, pretože môže v prítomnosti glukózy precipitovať. Spôsobuje však časté nežiaduce účinky zahrňujúce hypotenziu, tachykardiu, nauzeu, vracanie, závraty, ktoré sú najmä nežiaduce u starších pacientov so zjavným alebo subklinickým kardiovaskulárnym onemocnením alebo s autonómnou neuropatiou. Preto zostáva ako liek 2. voľby (1,2).

Octretid

Je doplnkovým liekom k intravenózne glukóze pre liečbu hypoglykémie vyvolanej SU. Ide o analog somatostatínu, ktorý inhibuje otváranie kalciových kanálov, čo vedie k zníženiu tvorby inzulínu. Je pomerne bezpečný, vedľajšie účinky sú mierne, podávaná je s.c. alebo i.v. Vhodný je u pacientov s kongestívnou srdcovou slabosťou, pre ktorých je infúzna terapia určitým rizikom. Podáva sa dávka 50 mikrogramov s.c. alebo i.v. každých 6 – 8 hodín.

V diferenciálnej diagnostike hypoglykémii je potrebné zmieniť sa o dvoch príčinách, na ktoré je treba u pacientov s hypoglykémiiou, u ktorých

nebol diabetes dosiaľ diagnostikovaný a ktorí nie sú liečení inzulínom, vždy myslieť(2).

Hypoglycaemia factitia

Vyskytuje sa u pacientov, ktorí nemajú diabetes a u ktorých ide o úmyselné navodenie hypoglykémie vysokou dávkou perorálneho antidiabetika, čo býva často pri suicidálnom pokuse. Ide prevažne o osoby, ktoré majú prístup k antidiabetickej terapii, môže ísť o príbuzných diabetika alebo zdravotníckych pracovníkov. Klinické prejavy závisia na rýchlosti poklesu glykémie, veľkosti aplikovanej dávky inzulínu, u PAD priebeh zodpovedá charakteru antidiabetika. Pri opakovaných hypoglykémiami sa u nemocných často pomýšľa na inzulínom, ťažšia je diferenciálna diagnostika pri opakovanom poškodzovaní sa u PAD než u inzulínu. Pri poškodzovaní sa inzulínom nachádzame vysokú hladinu inzulínu v sére s nízkou koncentráciou C-peptidu(1).

Endogénne podmienená nadprodukcia inzulínu: inzulínom (nezidiom z B-buniek pankreatu)

Nádor vychádzajúci z B-buniek Langerhansových ostrovčekov je charakterizovaný nadprodukciou inzulínu.

Patrí teda k neuroendokrinným tumorom pankreatu a je z nich najčastejší. Je lokalizovaný väčšinou v pankreatu, ektopická lokalizácia je vzácna. Len u asi 10 % pacientov sa vyskytuje viac ako jedno ložisko. Väčšina inzulínomov sa manifestuje u dosiaľ zdravých jedincov, vzácne sú hypoglykémie spôsobené hypertrofiou či hyperplaziou ostrovčekov alebo nezidioblastózou.

V klinickom obraze je typická hypoglykémia nalačno, obvykle po niekoľkohodinovej lačnosti, vzácne posprandiálne v dôsledku prehnanej sekrečnej odpovedi B-buniek.

Test hladovaním robíme pri hospitalizácii u pacientov s inzulínomom, nachádzame hodnoty nižšie než 2,5 mmol/l, temer pravidlom býva hyperinzulinémia vyššia než 20 mU/l.

Index inzulín/glykémia je kvantitatívne vyjadrenie pomeru koncentrácie inzulínu a glykémie = inzulínemia v mU/l a glykémia v mmol/l. Pomer vyšší než 5,5 je príznačný pre inzulinom.

V diagnostike je používaný celý rad ďalších testov: C-peptid a proinzulín, supresné a stimulačné testy.

Neinvazívne vyšetrenie inzulínu – sonografia, počítačová tomografia ani nukleárna magnetická rezonancia výraznejšie neprispievajú k diagnostike. Naopak prínosom je endoskopická ultrasonografia osobitne v kombinácii s octreotidovým scanom. Základným diagnostickým vyšetrením je však arteriografia, resp. transhepatická katertizácia portálneho riečišťa.

Základným liečebným opatrením je chirurgické odstránenie inzulínu – enukleácia inzulínu.

Konzervatívna liečba spočíva jednak v režimových opatreniach, jednak v terapii diazoxidom (Proglicom), derivátom thiazidu, ktorý otvára ATP dependentný kanál. Zablockovaný vzostup koncentrácie intracelulárneho kalcia inhibuje sekréciu inzulínu. Začína sa dávkou 100 mg denne (3 – 8 mg/kg hmotnosti), obvykle je dostačujúcou terapeutickou dávkou 100 – 200 mg denne. Vo farmakoterapii inzulínu sa používa somatostatín a jeho analogá, je však účinný len asi u polovici pacientov. Ďalej sú úspešne používané blokátory kalciového kanálu (verapamil, nifedipin) (1,2,3,5,6).

2. Sociálny dopad a prevencia hypoglykémie

V roku 1984 sa Americká diabetologická asociácia rozhodla pre uplatňovanie nasledujúcej politiky zamestnávania diabetikov: „Každá osoba s diabetom 1. i 2. typu je schopná vykonávať povolanie, pre ktoré je kvalifikovaná.“ Napriek tomu sú diabetici diskriminovaní, čo je dané najmä malou informovanosťou o diabete. Podľa Americkej diabetologickej asociácie dokáže väčšina diabetikov rozpoznať príznaky hypoglykémie. Pretože sa diabetici líšia, nemôže byť uplatňovaný jednotný postup.

U nás nesmú diabetici 1. typu riadiť vozidlá hromadnej dopravy, ťažké vozidlá a obsluhovať niektoré stroje. Nedoporučujeme im športy s vysokým rizikom (parašutizmus, horolezectvo, potápanie, streľba, pilotáž). Diabetes liečený inzulínom je dôvodom na vyradenie z aktívnej armádnej služby.

S týmto postojom kontrastuje prípad Američana, ktorý bol prezentovaný na európskom diabetologickom kongrese v roku 2005. Muž bol vojenským pilotom, keď bol u neho zistený diabetes 1. typu. Napriek tom sa stal jedným z prvých diabetikov 1. typu, ktorým bolo povolené pilotovať veľké dopravné lietadlá. Podieľal sa na vypracovaní postupu schvaľovania pilotných preukazov pre diabetikov 1. typu(6).

Zodpovednosť za kriminálne činy spojené s hypoglykémiou je veľmi individuálna. Väčšinou ju nemožno spätne dokázať a záleží na znaleckom posúdení konkrétneho prípadu, čo je vždy veľmi ťažké.

Niekedy sa však musí lekár vyjadriť k podielu hypoglykémie a teda k strate úsudku pri sociálnom alebo kriminálnom správaní. To je veľmi ťažké, pretože je známe, že v priebehu závažnej hypoglykémie sa môže prejaviť automatizmus. Pri takejto hypoglykémii dochádza k významnému zníženiu intelektových schopností, rôznemu stupňu paralýzy a strate samostatnosti. Tieto stavy sú zrejme prejavom devastujúcej protrahovanej neuroglykopenie, ktorú pacienti prežili.

Hypoglykémia je typickým príkladom iatrogénnej potenciálne život ohrozujúca komplikácia, pri prevencii ktorej hrá zásadnú úlohu edukácia.

Informácie nevyhnutné pre účinnú prevenciu hypoglykémie, by mali mať ľudia z najširšieho okolia pacienta (príbuzní, priatelia, kolegovia, prípadne zamestnávateľ). O tom, kto konkrétne tieto informácie o ňom získa, rozhoduje samotný pacient. Niektorí pacienti svoje onemocnenie z rôznych dôvodov pred svojím okolím zatajujú.

Symptómy hypoglykémie sú variabilné a u každého pacienta niečím špecifické. V priebehu diabetu sa menia, a preto im treba stále venovať pozornosť. Aj z týchto dôvodov je dôležitý individuálny prístup. Všeobecné informácie môžu byť samozrejme odovzdávané i väčšej skupine pacientov alebo ich blízkym naraz.

K zásadným informáciám patria vzťahy medzi aplikáciou inzulínu, dobou jedla a pohybovou aktivitou. Treba zdôrazniť význam selfmonitoringu glykémii a presvedčiť sa, že pacient vie upravovať dávky inzulínu na základe výsledku zmeranej glykémie.

Samostatné sledovanie glykémii na glukometri z hľadiska prevencie hypoglykémie je nevyhnutné u diabetikov 1. typu. Rovnako diabetici 2. typu liečení inzulínom alebo sulfonylureovými antidiabetikami si majú glykémie kontrolovať. Dôvodom selfmonitoringu glykémii je nielen snaha o dlhodobú normoglykémiu, ale i riziko novej hypoglykémie. U väčšiny starších pacientov nie je selfmonitoring glykémii vzhľadom k ďalším okolnostiam (mozgová ateroskleróza, nesebestačnosť) možný. Glykémiu na glukometri môže sledovať rodinný príslušník alebo sociálny pracovník. V súčasnej dobe je u nás už k dispozícii i biosenzorický glukometer s hlasovým výstupom (Senso Card), ktorí môžu používať i diabetici s poškodeným zrakom a nevidomí pacienti.

Pri kontrolách diabetika musíme okrem iného sledovať kvalitu a množstvo prijímanej stravy, podiel fyzickej aktivity a taktiež hmotnosť. Jej zvyšovanie môže byť známku skrytých hypoglykémii.

V prevencii hypoglykémie je vhodné využiť inzulínových analóg. Krátkodobé inzulínové analóga začínajú po subkutánnom podaní účinkovať rýchle, ich účinok trvá krátko a znižuje tak riziko hypoglykémie medzi jedlom.

Dlhodobé analóga inzulínu umožňujú rovnomerné a dobre predikatívne rozloženie účinku inzulínu bazálne v priebehu celého dňa i noci(2,3).

Do prevencie hypoglykémie patrí inštruktáž o zvládaní neštandardných situácií, napríklad cez dovolenku, cestovanie a pod. Pacient by mal vedieť, ako konkrétne zvládnuť pravidelný príjem sacharidov pri výletoch či služobných cestách, pri cestovaní lietadlom, najmä pokiaľ je to spojené s posunom časových pásiem. Pri cestovaní smerom na západ sa predlžuje deň a hrozí nedostatok inzulínu. Pacientom doporučujeme dodržať normálne dávkovanie inzulínu až do doletu. K preklenutiu predĺženého dňa by však mali aplikovať krátko účinkujúci inzulín alebo analóg. Dávku by mali upraviť podľa hodnoty nameranej glykémie a taktiež s ohľadom na množstvo požitých sacharidov. Pri cestovaní smerom na východ dochádza ku skráteniu dňa a mohla by tak nastať situácia, kedy má pacient nadbytok inzulínu v krvi. Preto doporučujeme znížiť dávku bazálneho inzulínu v deň odletu približne na polovicu a podľa glykémie aplikovať krátkodobý inzulín alebo analóg. Pri ceste lietadlom by mal pacient aplikovať akcesorné dávky inzulínu každé dve, prípadne štyri hodiny. Po prilete do cieľovej destinácie by mal začať s dávkovaním inzulínu podľa svojho obvyklého režimu. U niektorých leteckých spoločností je možné si objednať i diabetickú diétu po dobu letu. V každom prípade musí mať diabetik pri sebe zásobu sacharidov. Diabetik by sa mal tiež informovať o stravovacích zvyklostiach v cudzej krajine a pripraviť sa i na kalkuláciu sacharidov miestnych bežných potravín (napríklad tropického ovocia, kukuričných výrobkov a podone).

Pri zmenách pohybovej aktivity počas dovolenky by diabetici 1. typu vždy mali starostlivo monitorovať glykémie. Platí to najmä v súvislosti pre nich s neobvyklou pohybovou aktivitou. Pri hodnotení glykémie večer vyššou než 6,5 mmol/l musí po predchádzajúcej pohybovej aktivite počítať s rizikom nočnej hypoglykémie, ktorá sa prejaví i po mnohých hodinách. Pre viacdenný vytrvalostný tréning (lyžovanie) alebo celodennú fyzickú námahu (pešia turistika, cyklistika) i pri krátkodobom alebo neplánovanom intenzívnom športe (napríklad tenis) by mali navyše zjesť jedlo s komplexnými sacharidmi (chlieb, rožok, sušienky). Veľmi hrubým odhadom možno doporučiť 30 až 40 gramov

sacharidov na hodinu fyzickej záťaže. Individuálna korekcia v konkrétnej situácii je však bezpodmienečne nutná (6).

U diabetikov 2. typu, ktorí užívajú sulfonylureové antidiabetiká, musíme predchádzať riziku hypoglykémie i starostlivým výberom ďalších medikácií. Polypragmázia je u diabetikov 2. typu častá a kombinácia liekov nie je volená vždy optimálne. Je nevyhnutne sa vyhnúť liekom, ktoré zvyšujú účinok sulfonylureových antidiabetík či zakrývajú možné hypoglykemické príznaky.

Stanovenie reálnych cieľových hodnôt významne pomáha pacientovi vyrovnáť sa s rizikom hypoglykémie. Intenzifikovaný inzulínový režim je kontraindikovaný u všetkých pacientov s poruchou vnímania hypoglykémie a u pacientov s anamnézou opakovaných závažných hypoglykémii. Pri prechodnom znížení nárokov na cieľové glykémie – teda pokiaľ sa podarí striktno odstrániť na prechodnú dobu hypoglykémie, sa vnímanie hypoglykémie môže obnoviť. Niekedy stačia dva až tri týždne, v niektorých prípadoch vyžaduje úprava stavu i dlhšiu dobu.

Pre diabetikov 1. typu je hypoglykémia súčasťou bežného života. Pri súčasných možnostiach inzulínovej liečby nemožno ju celkom eliminovať, ale frekvencie jej výskytu a závažnosť môže byť minimalizované. To súvisí so spôsobom inzulínovej liečby, ktorý by sa mal ešte viac blížiť fyziologickému spôsobu sekrecie inzulínu, reálnymi možnosťami prevencie hypoglykémie a taktiež schopnosťami úpravy alebo kompenzácie porušeného vnímania hypoglykémie.

Rozhodujúce je nájsť individuálne primeraný cieľ hodnoty glykémie. Stupeň dosiahnutej kompenzácie glykémii je u diabetikov 1. typu založený na ich motivácii, inteligencii, vrátane poznania porušeného vnímania hypoglykémie. Striktná kompenzácia glykémii je v priebehu diabetu stále ťažšia a cieľové glykémie je nutné stále prispôbovať meniacim sa podmienkam.

U pacientov, ktorí sa snažia o optimálnu glykemickú kontrolu, v súčasnej dobe neostáva iné než akceptovať občasný výskyt asymptomatickej alebo mierne symptomatickej hypoglykémie. Opakujúce sa epizódy závažnej hypoglykémie však nie je možné tolerovať, pretože riziko ich následkov je príliš vysoké.

U týchto pacientov nie sú racionálnym cieľom glykémie, blízke normálnym hodnotám.

Bez ohľadu na vek, vzdelanie a sociálne zaradenie pacienta limituje hypoglykémia kompenzáciu diabetu taktiež preto, že sa jej pacienti i rodinní príslušníci veľmi obávajú. Mnoho pacientov a ich príbuzných nie je dobre informovaných o symptómoch a liečbe hypoglykémie. Problém majú predovšetkým diabetici, ktorí žijú sami. U týchto pacientov niekedy pomáha i prítomnosť psa, ktorý môže pri varovaní pred rozvíjajúcou sa hypoglykémiou hrať dôležitú rolu.

Celý rad starších diabetikov nie je schopných symptómy hypoglykémie rozpoznať. Znalosti symptómov hypoglykémie nie sú závislé na dĺžke trvania diabetu a samotnom veku, nie sú taktiež rozdiely medzi mužmi a ženami. Jednako starší ľudia majú vedomosti v porovnaní s mladými podstatne menšie. Rovnako tí, ktorí užívajú sulfonylureové antidiabetiká, majú podstatne menšie vedomosti o symptómoch hypoglykémie než diabetici liečení inzulínom(6). Edukáciu u starších diabetikov 2. typu komplikuje skutočnosť, že niektorí majú ťažkosti s prijímaním a udrжанím nových informácií a pamäti. Najmä táto skupina pacientov vyžaduje opakované posilovanie inštrukcií o symptómoch hypoglykémie a jej liečbe.

Pacientovi, najmä u starších diabetikov i jeho príbuzným, musíme podrobne a opakovane vysvetľovať súvislosti hypoglykémie s účinkom inzulínu alebo sulfonylurových antidiabetík, s jedlom, fyzickou námahou, niektorými liekmi a alkoholom. Preberieme symptómy hypoglykémie a konkrétne opatrenie proti hypoglykémii s ohľadom na individuálne zvyklosti pacienta. Patrí sem napríklad konkrétne doporučenie zvládnutia hypoglykémie jedlom alebo pitím sladkého nápoja a vysvetlenie významu druhej večere. Diabetik liečený inzulínom alebo sulfonylureovými antidiabetikami má mať pri sebe vždy primerané množstvo rýchle vstrebateľných sacharidov, či už ako kockový cukor alebo v inej forme. Každý pacient má nosiť pri sebe preukážku alebo kartičku diabetika, v ktorej má byť uvedený i spôsob antidiabetickej liečby.

K prevencii patrí taktiež racionálna preskripcia liekov s ohľadom na ich možnú interakciu s hypoglykemizujúcim účinkom sulfonylureových antidiabetík a možný monitoring glykémii i v domácom prostredí.

Každý lekár, ktorý sa stará o diabetika si musí nájsť pri edukácii tak závažného možného rizika liečby diabetu, akým je hypoglykémia, vždy dostatok času.

3. Diabetická ketoacidóza

1.5 Definícia

Jasná, jednoduchá a všeobecne prijateľná definícia v súčasnosti neexistuje. Kitabchi v roku 1995 charakterizoval diabetickú ketoacidózu ako poruchu s prítomnosťou troch, súčasne odlišných, abnormalít, a to hyperketonémií, metabolickou acidózou a hyperglykémii(16).

Diabetická ketoacidóza (DKA) je život ohrozujúca, ale reverzibilná komplikácia charakterizovaná ťažkými poruchami regulácie sacharidového, proteinového a tukového metabolizmu, ktorý je výsledkom deficitu inzulínu. Relatívny alebo absolútny deficit predchádza DKA, vedie k zvýšenej glukoneogenézii v pečeni a zníženiu využitia glukózy vo svalovom a tukovom tkanive. Spolu so zvýšeným uvoľňovaním kontraregulačných hormónov to nakoniec vedie k hyperglykémii. Neliečená spôsobuje dehydratáciu a osmotickú diurézu. Ak hladina glykémie presiahne ľadvinový prah (9,7 mmol/l), dochádza k úbytku elektrolytov: draslíka, sodíka, fosfátu a magnézia. Deficit inzulínu pôsobí na metabolizmus lipidov tým, že sa zvýši lipolýza a hladiny sériových voľných mastných kyselín (VMK). Pečeň reaguje zvýšením oxidácie VMK, čo má za následok nadprodukcii ketolátok (3-hydroxybutyrátu a acetoacetátu). Akumulácia ketolátok spôsobuje acidózu a výrazné zvýšenie respirácie. I keď sa DKA skladá z triády – hyperglykémie, ketonémie a acidózy, každý sám z týchto javov môže byť spôsobený aj inými metabolickými stavmi (2,5).

Letalita na DKA sa pohybuje okolo 5 % (na hyperglykemický hyperosmolárny syndróm – HHS – je uvádzaná asi 15 %), stúpa s vekom a prítomnosťou súčasných životu nebezpečných ochorení. DKA sa vyskytuje v USA medzi 4,6 – 8 epizódami na tisíc pacientov za rok, u HHS 6 – 10x častejšie. Ďalej sa uvádza, že asi až u 20 % mladých diabetikov sa DKA z psychosociálnych dôvodov opakuje (2).

Najčastejšou príčinou je nedostatočná alebo prerušená liečba inzulínom, infekcia (zápal pľúc, infekcia močových ciest) alebo iné závažné pridružené ochorenie. Až 20 % ide o rekurentnú DKA mladých diabetikov. Stále

častejšie sa zisťuje diabetes až pri prijatí, zvlášť u HHS. Nedá sa už taktiež povedať že by DKA bola u diabetu 2. typu vzácna. Rozvoj DKA a HHS taktiež precipituje farmaká meniace metabolizmus sacharidov(3).

1.6 Diagnóza

DKA sa klinicky prejavuje výraznou stratou na váhe s polyuriou, polydipsiou, hyperventiláciou a dehydratáciou. V dychu môže byť prítomný ovocný zápach v dôsledku nadprodukcie ketolátok, často je prítomné vracanie a abdominálna bolesť, lokalizuje sa periumbilikálne a môže napodobňovať bolesť pri akútnych brušných príhodách. Býva znížená motilita gastrointestinálneho traktu až s vývojom paralytického ileu. Osmotická diuréza vedie k deplecii objemu a môže sa vyvinúť šokový stav. Sú prítomné najrôznejšie stupne poruchy vedomia až kóma.

V laboratórnom vyšetrení dominuje metabolická acidóza a prítomnosť ketolátok v sére. Acidóza je charakterizovaná zvýšením anióntovej medzery („anión gap“ – rozdiel medzi koncentráciou sodíka v sére a súčtom koncentrácií chloridov a hydrogenkarbonátov v sére). Za metabolickú acidózu je zodpovedný predovšetkým β -hydroxybutyrát, ktorý je až trikrát zvýšený. Ketoacidóza je obvykle vyvolávaná i významnou hyperglykémiou. Stupeň hyperglykémie pri DKA je značne variabilný a nemusí určovať závažnosť DKA. Výnimočne sa diagnostikujú i euglykemické kómaty. Ďalšie laboratórne nálezy môžu zahrnúť predovšetkým hyponatrémiu, hyperkalémiu, zvýšenie hladín močoviny a kreatininu, hyperosmolalitu a zvýšenie hladín sérových amyláz, ktoré nie sú adekvátne abdominálnej patológii. Pozorujeme zníženie hydrogenkarbonátu v sére(2,3,4).

Diagnóza si vyžaduje kvalitatívne zhodnotenie ketolátok v sére použitím reagenčných prúžkov Ketostix (dôležité u euglykemickkej ketoacidózy). Ketonometrom môžeme detekovať β -hydroxybutyrát. Pri ketonémii v rozmedzí 1,1 – 3,0 mmol/l meranie opakujeme a upravujeme dávku inzulínu, pri hodnotách nad 3,0 mmol/l už zvažujeme hospitalizáciu. Pri DKA je bez ohľadu na aktuálnu koncentráciu draslíka výrazný celkový deficit draslíka. Normálne až zvýšené koncentrácie môžu byť v dôsledku presunu intracelulárneho kalia extracelulárne

pri acidóze alebo oligoanurickom zlyhaní ľadvín. Pri osmotickej diuréze dochádza k značným stratám sodíka. Nachádzame vzostup VMK, VLDL a hypertriglyceridémii. Zvýšenie sériových amyláz alebo kreatinkinázy nachádzame, ani čo by bola prítomná akútna pankreatída alebo infarkt myokardu – dôvodom zvýšenia je samotná DKA. Taktiež leukocytóza, ktorá je sprievodným nálezom DKA, nemusí byť príznakom akútnej pankreatitídy alebo infarktu myokardu(2).

1.7 Patogenetické poznámky

Pri deficite inzulínu vzniká hyperglykémia ak dôsledok troch procesov: zvýšenej glukoneogenézy, zrýchlenej glykogenolýzy a zhoršenej využitia glukózy v periférnom tkanive. Zvýšená produkcia hepatickej glukózy má za následok vysokú biologickú dostupnosť glukoneogenných prekursorov, ako sú aminokyseliny alanín a glutamín (v dôsledku zrýchlenej proteolýzy a zníženej syntézy proteínov), laktátu (v dôsledku zvýšenej svalovej glykogenolýzy) a glycerolu (v dôsledku zvýšenej lipolýzy) a zvýšenej aktivity glukoneogénnych enzýmov.

Iniciálnou príčinou DKA u dobre hydratovaného jedinca môže byť pri zníženej hladine voľného inzulínu zvýšenie katecholaminov a glukagónu. V pečeni sú VMK oxigované na ketolátky, čo je proces stimulovaný predovšetkým glukagónom. Svoju rolu u pacientov s DKA hrá i znížená clearancia ketolátok. Stimulačný účinok na ketogenézu má kortizol, rastový hormón, ale lipolýzu a hepatickú ketogenézu zvyšuje i adrenergná stimulácia. Dehydratácia u DKA je menšia než u HHS. Presuny draslíka sú podporované nielen prítomnosťou acidózy, ale i štiepením intracelulárnych proteínov v dôsledku inzulínového deficitu. Ďalej je vstup draslíka do buniek zhoršený za prítomnosti inzulínopenie. Pacienti s DKA sú pri prijatí často hypotermní, i keď vyvolávajúcou príčinou je infekcia vzhľadom ku kožnej vazodilatácii alebo nízkej biologickej dostupnosti nutričného substrátu(5).

1.8 Diferenciálna diagnóza

Alkoholickú ketoacidózu (AKA) ide ľahko zameniť s DKA pokiaľ existuje výnimočne hyperglykémia, zvlášť po väčšom požití etanolu kulminujúcim nauzeou a vracaním predovšetkým u hladujúceho alkoholika. U pacientov s AKA však temer pravidelne nachádzame normálnu, alebo dokonca zníženú glykémiu. AKA je taktiež typická vyššími hodnotami β -hydroxybutyrátu. U pacientov so zníženým príjmom potravy môžeme zistiť miernu ketoacidózu – ketoacidózu z hladovania. Glykémia je spravidla normálna alebo na dolnej hranici normálu. DKA je tiež nutné rozlíšiť od ostatných príčin metabolickej acidózy s vysokým anióntovým gapom, vrátane laktátovej acidózy, pokročilého chronického zlyhania ľadvín a požitia látok, ako je salicylát, metanol, etylenglykol (Fridex) a paraldehyd.

Nemocného s DKA sledujeme na oddelení intenzívnej starostlivosti s možnosťou kontinuálneho monitorovania, zaisťovania vitálnych funkcií a s dobrým laboratórnym zázemím(2,4).

1.9 Terapia

Terapia DKA zahrňuje:

1. úpravu cirkulujúceho objemu,
2. úpravu a kontrolu glykémie,
3. primeranú liečbu zmien elektrolytovej rovnováhy,
4. úpravu ketoacidózy(2).

1.9.1 Rehydratácia

Iniciálnym krokom terapie je obnovenie vaskulárneho objemu a úprava hypoperfúzie. Mimoriadnu pozornosť venujeme výraznému deficitu vody (5 – 12 l) a sodíka (500 mmol/l) v organizme. Za najvhodnejší náhradný roztok je dnes považovaný izotonický (0,9 % roztok chloridu sodného – „fyziologický roztok“,

Fl/1). Podľa stupňa dehydratácie podávame 500 – 1000 ml Fl/1 a ďalej potom 500 ml za hodinu po dobu 4 – 8 hodín. Za starostlivej kontroly stavu hydratácie a intravaskulárneho objemu pri meraní centrálného žilného tlaku môžeme aplikovať 6 – 10 l v prvých 24 hodinách. Len čo glykémia poklesne pod 15 mmol/l, podávame 5 % glukózu na úhradu deficitu vody a na priaznivé ovplyvnenie ketogenézy. Hodinová diuréza by mala byť približne v hodnotách 150 ml/hod. Pokiaľ je hladina plazmatického sodíka v priebehu DKA vyššia než 155 mmol/l, doporučuje sa podávať hypotonický roztok s aqua pre inj. (0,45 %, Fl/2). Po úprave intravaskulárneho objemu je vhodná udržovacia infúzia 0,45 % fyziologickým roztokom rýchlosťou 150 – 250 ml/hod. (predpokladom je normálna funkcia srdca a ľadvín).

Väčšina protokolov doporučuje u pacientov s DKA „agresívnu hydratáciu“. Hydratácia pred inzulínovou terapiou znižuje prinajmenšom trojnásobne glukagón, kortizol, katecholaminy a aldosteron. Zlepšuje glomerulárnu filtráciu a v dôsledku toho dochádza taktiež k poklesu glykémie. Hydratačná terapia sama s častí koriguje pH a plazmatický hydrogenuhličitan(2,3,4).

1.9.2 Podávanie krátkodobého inzulínu

Volíme kontinuálnu intravenóznou aplikáciu infúznym dávkovačom. Niektorí autori už nedoporučujú bežne používaný iniciálny intravenóznou bolus 8 – 12 IU; vždy ale podávame od počiatku 5 – 10 IU za hodinu až do dosiahnutia glykémie menšej alebo rovnajúcej sa 15 mmol/l, potom sa infúzia zníži typicky na 1 – 4 IU/hod., aby sa udržala kapilárna glykémia medzi 5 – 10 mmol/l. Potreba inzulínu je v tomto bode ovplyvnená inzulínovou rezistenciou (pri ketoacidóze exacerbovanou) a adekvátnou dehydratáciou. S vnútrožilnou aplikáciou je nutné pokračovať až do začatia perorálneho príjmu a vymiznutí acidózy. Až potom možno prejsť na podkožnú aplikáciu inzulínu. Prvú podkožnú injekciu inzulínu aplikujeme asi 15 – 30 minút pred plánovaným ukončením intravenózneho podávania inzulínu. Dávky inzulínu určujeme podľa aktuálnej glykémie. Po prvej hodine liečby by mala hladina glykémie klesnúť najmenej o 2,8 mmol/l za hodinu. Pomalší pokles svedčí o inzulínovej rezistencii (pri

inzulínovej rezistencii zvyšujeme i.v. dávky inzulínu o 50 – 100 % každé dve hodiny) (2,4).

1.9.3 Náhrada draslíka

Od počiatku je nutné suplementovať draslík. Ak je prítomná normokalémia a funkcia ľadvín je normálna, pridá sa do každého litra roztoku cca 20 mmol kaliumchloridu; aplikujeme asi 20 ml kaliumchloridu za hodinu (1 mmol kália je obsiahnutý v 1 ml 7,5 % roztoku KCl). Kálium môžeme podávať i vo forme kaliumfosfátu, ale vzhľadom na nebezpečie hyperkalémie nesmieme prekročiť dávku kaliumfosfátu o viac ako 90 mmol/l za 24 hodín pri monitorovaní koncentrácie K^+ v sére. Kálium nepodávame nikdy, pokiaľ je K^+ väčšie ako 5,5 mmol/l. Koncentráciu draslíka pri DKA striktno kontrolujeme každé dve hodiny.

Cenné údaje o hladine intracelulárneho K^+ nám poskytuje EKG. Plochá alebo invertovaná vlna T svedčí o zníženej hladine koncentrácie intracelulárneho kália, hranatá naopak o jeho vysokej koncentrácii(2,4).

1.9.4 Terapia hydrogenkarbonátom sodným

Rutinná liečba hydrogenkarbonátom sodným nie je indikovaná a nie je väčšinou potrebná. O začiatku terapie hydrogenkarbonátom uvažujeme v prípade extrémnej acidózy (pH menšie než 7,0) s prejavmi obehovej nestability (acidóza pôsobí vazodilatačne a má nepriaznivý vplyv na srdcovú kontraktilitu). Vždy zvažujeme liečbu hydrogenkarbonátom u DKA, ktorú sprevádza šok alebo ťažká hyperkalémia. Bolus dávame len v prípade resuscitácie, inak podávame $NaHCO_3$ v infúzii, a to dávku 1 – (2) mmol/l/kg telesnej hmotnosti (1 molárny = 8,4 % roztok $NaHCO_3$). Množstvo podaného hydrogenkarbonátu by nemalo prekročiť 3 mmol/kg telesnej hmotnosti za 12 hodín. Dávku počítame zo známeho Astrupova-Melegardovho vzorca, ale podávame maximálne tretinu vypočítanej dávky. Dosiaľ nie je dostatok klinických dôkazov, že by sa rutinne v terapii DKA mali v súčasnej dobe suplementovať ďalšie ióny (Mg, Ca, P). Ich korekcia sa obvykle prevádza, keď je nemocný schopný perorálneho príjmu. Fosfát môžeme nahradiť roztokom kaliumfosfátu v rámci korekcie hypokalémiu

a hypofosfatémiu korigujeme len u pacientov, ktorí neprijímajú dlhšiu dobu potravu perorálne.(2,3,4).

Tab. č.2 Potenciálne výhody a nevýhody hydrogenkarbonatovej terapie u diabetickém ketoacidózy (2)

Potenciálne výhody	Potenciálne nevýhody
-prevence oběhového kolapse u těžkéj DKA, než začne účinkovat' iniciálna štandardná terapia	-exacerbuje intracelulárnu acidózu v dôsledku väčšej difúzie oxidu uhličitého
	-vyvoláva náhly pokles sérového draslíku
	-posúva disociačnú krivku oxyhemoglobínu
	-spojitosť s mozgovým edémom
	- urýchľuje tvorbu laktátu

1.10 Komplikácie DKA

Vyskytujú sa častejšie u starších pacientov s komplikáciami diabetu ako takého a so závažnými komorbiditami. Najčastejším problémom je zníženie renálnych funkcií až akútne zlyhanie ľadvín, vaskulárne príhody, arytmia, náhle koronárne príhody, zlyhanie srdca pri príliš agresívnej náhrade tekutín, možnosť ašpirácie a vývoj aspiračnej pneumónie, môže sa objaviť mozgový edém (najmä u detí), často sa vyskytujú rôzne infekcie, najmä pneumónia dôsledkom hydratácie, vyššia osmolarita a vyššia viskozita krvi, cievne trombózy, pri diabetickej gastroparéze protrahovaná žalúdočná atónia. U DKA prevádzaných sepsíí alebo šokom sa môžu vyskytnúť šokové pľúca. Vzácnu komplikáciou je rinocerebrálna mucormykóza (2).

4. Hyperglykemický hyperosmolárny syndróm

1.1 Definícia, výskyt, mortalita

Hyperglykemický hyperosmolárny syndróm (HHS), alebo taktiež hyperglykemický hyperosmolárny neketotický stav, je charakterizovaný výraznou hyperosmolaritou (väčšou než 320 mOsm/l), hyperglykémiou (väčšou než 33 mmol/l) a dehydratáciou. Často vzniká súčasne renálna insuficiencia, nachádzame najrôznejšie poruchy vedomia až po kómu. Hranica medzi DKA a HHS je neostrá, u prvej dominuje acidóza, u druhej výrazná hyperglykémia. Pokiaľ existuje ketóza, je u HHS mierneho stupňa, pretože pacienti s DM2T majú dostatočne vysokú koncentráciu inzulínu v portálnej žile(2,6).

Podľa údajov z USA sa vyskytuje najčastejšie u pacientov nad 50 rokov s DM2T, u 35 % z toho je DM novo diagnostikovaný. HHS sa vyskytuje u 1 na 1000 hospitalizovaných diabetikov. Vyvolávajúcou príčinou býva v 40 % infekcia, v 38 % sú pacienti neadekvátne liečení diuretikami, 28 % z toho sú pacienti z domova dôchodcov. V priebehu HHS sú pacienti ohrození často závažnými kardiovaskulárnymi príhodami, trombotickými príhodami vrátane diseminovanej intravaskulárnej koagulácie a závažnými infekčnými komplikáciami. Mortalita sa pohybuje od 12 do 42 %, u pacientov nad 70 rokov so závažnejšími patologickými laboratórnymi nálezmi vrátane ľahkej acidózy je asi 50 %. HHS je zapríčinený osmotickou diurézou s narastajúcou hyperglykémiou, stavmi znemožňujúcimi nemocnému dostatočný príjem vody, ako následok ťažkého stresu, po cievnej mozgovej alebo kardiovaskulárnej príhode, pri horúčkovom ochorení, infekcii, neprimeranej terapii diuretikami, betablokátormi, antikonkuzívmi, po dialýze a iných príčinách ovplyvňujúcich osmolaritu krvi(9). Hyperglykemický hyperosmolárny neketotický stav znamená vážny akútny metabolický rozvrat. Charakterizuje ho výrazná hyperglykémia (často vyššia než 50 mmol/l), vysoká osmolalita plazmy (nad 320 mOsm/l), minimálna alebo negatívna prítomnosť ketolátok v moči a hodnoty bikarbonátu v plazme normálne alebo len ľahko znížené nad 18 mmol/l. Pacient je výrazne dehydrovaný, väčšinou sú prítomné známky prerénálnej urémie a porušené vedomie až bezvedomie(4).

Presné údaje o výskyte a mortalite je veľmi ťažké získať. Príčiny sú podobné ako u diabetickej ketoacidózy. Ročný výskyt je približne šesťkrát nižší než výskyt diabetickej ketoacidózy. V posledných rokoch je používaný tiež údaj, získaný z analýzy príčin hospitalizácie Afroameričanov s diabetom, podľa ktorého bol vo dvoch univerzitných nemocniciach hyperglykemický hyperosmolálny stav príčinou prijatia v 0,05 % zo všetkých hospitalizovaných diabetikov. Hyperglykemický hyperosmolálny stav predstavuje približne 11 – 30 % hyperglykemických stavov, ktoré vidíme u dospelých osôb. Výraznú hyperglykémiu a hyperosmolalitu plazmy zisťujeme taktiež asi u tretiny mladších diabetikov s ketoacidózou. V týchto prípadoch je skoro vždy porušený stav vedomia. Asi polovica pacientov s hyperglykemickým hyperosmolálnym stavom má zvýšený anión gap dôsledkom miernej acidózy alebo zvýšenej hladiny laktátu. Hyperglykemický hyperosmolálny stav väčšinou však postihuje mužov medzi 57 a 70 rokmi, ktorí súčasne trpia ďalšími závažnými chorobami. Mortalita je u hyperglykemického hyperosmolálneho stavu i z týchto dôvodov stále vysoká, percento kolíše od 5 do 30 %.(2,6).

1.2 Klinický obraz

Nachádzame výrazné známky dehydratácie, ktorú sprevádza hypotenzia a často ďalšie kardiovaskulárne poruchy. Úroveň vedomia koreluje so závažnosťou a trvaním hyperosmolarity. Často nachádzame mentálne poruchy, 10 % pacientov upadá do kómatu. Zisťujeme rôznorodé neurologické abnormality, kŕče a i. Neurologické príznaky môžu byť menlivé a reverzibilné, ale je nutné vždy zvažovať nebezpečie zámeny s cerebrovaskulárnou príhodou(2).

1.3 Terapia

Vzhľadom k závažnosti onemocnenia prijímame nemocného s HHS na jednotku intenzívnej starostlivosti a za najdôležitejšie považujeme úpravu hypovolémie intravenóznym podávaním tekutín. Celkový deficit vody je u HHS až 10 l, avšak pri rýchlosti náhrady tekutín sme obozretní, pretože ide

o pacientov vyššieho veku, často s kardiovaskulárnym postihnutím. Sledovanie centrálného žilného tlaku je nevyhnutné.

Tekutiny nahradzujeme izotonickým (0,9 %) roztokom chloridu sodného (F1/l). Pokiaľ to klinický stav dovoľuje, v prvých dvoch hodinách – 2000 ml, ďalších 2000 ml v nasledujúcich 8 hodinách a potom 1000 ml v intervale 8 hodín. Pri stúpajúcej koncentrácii nátria prechádzame na polovičnú, t.j. 0,45 % koncentráciu NaCl (F1/2). Pri poklese glykémie pod 15 mmol/l kombinujeme F1/l s G5 (5% glukóza). Podávanie inzulínu a úhrada deficitu kália sa riadi zásadami uvedenými pri ketoacidotickom kómate (2,3,4).

5. Prevencia akútnych hyperglykemických stavov

Nové poznatky v patogenéze diabetu a rozšírenie jednotných doporučených diagnostických a liečebných postupov do rutinej klinickej praxe viedlo k významnému zníženiu výskytu a mortality diabetickej ketoacidózy. Diabetickú ketoacidózu dnes považujeme za liečiteľný metabolický akútny stav a v prípade úmrtia je nevyhnutný starostlivý klinický rozbor s následným poučením. Diabetická ketoacidóza môže pri súčasných možnostiach medicíny skončiť smrťou pacienta, u ktorého sa vyvinula ako komplikácia závažného onemocnenia (napríklad srdcového infarktu). K fatálnemu zakončeniu však môže výrazne prispieť i neskoré stanovenie diagnózy a chyby v jej liečbe. Preto je nutné snažiť sa akútnym hyperglykemickým komplikáciám zabrániť.

Jednou z hlavných príčin akútnych hyperglykemických stavov je nedostatočná inzulínová liečba alebo jej prerušenie. Diabetická ketoacidóza môže byť dôsledkom nepoznaného diabetu 1. typu a jej dôvodom je teda oneskorenie včasného začatia inzulínovej liečby. Premeškanie včasného začatia inzulínovej liečby je dôvodom rozvoja hyperglykemického hyperosmolálneho stavu u diabetikov 2. typu so zlyhaním perorálnych antidiabetík alebo pri záťažovej situácii, ktorá vyžaduje inzulínovú liečbu. Upresnenie a prípadné prehodnotenie klasifikácie nejasného typu diabetu podľa klinického stavu a laboratórnych ukazovateľov je zásadné pre včasné začatie inzulínovej liečby u LADA diabetu (latent autoimmune diabetes of adult)(6).

Znížená frekvencia hospitalizácií z dôvodov diabetickej ketoacidózy všeobecne súvisí s rozvojom edukačných programov, zlepšením následnej starostlivosti a dostupnosti lekárskej starostlivosti. U nás sú všetci diabetici 1. typu dispenzarizovaní u špecializovaných diabetológov a to isté platí i o väčšine diabetikov 2. typu. V našich podmienkach sú rezervy nie vo zvýšení počtu kontrol diabetikov 1. typu u špecialistov, ale skôr v edukácii diabetikov 1. a 2. typu a v zlepšení následnej starostlivosti u starších diabetikov. S tým súvisí i rozvoj sociálnych služieb, ktoré sú nevyhnutné pre kvalitnú domácu starostlivosť u značnej časti seniorov s diabetom. Je zrejmé, že ambulatná

starostlivosť je ekonomicky výhodnejšia i pre pacientov a ich príbuzných. Doba pracovnej neschopnosti sa zmenší a u detí a študentov sa znížia absencie v škole.

V prevencii akútnych hyperglykemických stavov hrajú zásadnú rolu edukácie diabetika a jeho blízkych. Jej súčasťou je podrobné poučenie, ako sa vyvarovať príčin, ktoré ich môžu vyvolať, a súčasne je veľmi dôležitá schopnosť úpravy dávkovania podľa aktuálnych glykémií.

Základom je stanovenie optimálneho inzulínového režimu. Musíme pritom počítať s tým, že kolísanie glykémie u diabetika 1. typu ovplyvňuje ešte mnoho ďalších faktorov. Medzi ne patrí napríklad zloženie jedla a intervaly medzi jednotlivými jedlami, pohybová aktivita, psychický stres, nefyziologický (podkožný) spôsob substancie inzulínu, prekrvenie a podkožný stav v mieste aplikácie inzulínu. Ak chceme znížiť riziko akútnych komplikácií čo najviac, musíme zobrať pri hľadaní správneho inzulínového režimu do úvahy i tieto faktory.

Lekár môže navrhnúť nevhodný režim alebo dávkovanie inzulínu. Veľmi dôležitý je pri liečebnej rozvahe starostlivý rozbor pacientovho režimu a zváženie skutočných individuálnych podmienok a možností pacienta. Lekár je plne odkázaný na to, aké informácie mu pacient, prípadne jeho rodina, poskytne. Jedine na základe pravdivých anamnestických údajov môže dosiahnuť vhodný kompromis medzi modernými medicínskymi požiadavkami na kompenzáciu diabetu a možnosťami pacienta ju skutočne realizovať.

V klinickej praxi je z časových dôvodov často venovaná rozboru životného štýlu pacienta malá pozornosť. Z toho môže prameniť dlhodobá neuspokojivá kompenzácia diabetu a zvýšené riziko rozvoja akútnej metabolickej komplikácie. Možnosť prevencie a oddialenie nutnosti hospitalizácie pri riešení akútnej komplikácii diabetu umožnili nielen nové patogenetické poznatky a zavedenie nových liečebných algoritmov, ale aj ich vyskúšanie v klinickej praxi formou veľkých klinických štúdií. Výskyt diabetickej ketoacidózy v priebehu dlhodobej klinickej štúdie s diabetikmi 1. typu (DCCT – Diabetes Control and Complications Trial) v USA bol nízky u všetkých sledovaných pacientov(29). Nebol zistený významný rozdiel medzi výskytom diabetickej ketoacidózy u diabetikov, ktorí aplikovali inzulín konvenčným alebo

intenzívnym spôsobom. Tento fakt je vysvetľovaný tým, že išlo o vybranú a starostlivo inštruovanú skupinu pacientov, ktorá mala zaistenú kvalifikovanú starostlivosť diabetologického tímu. Recentná analýza 677 diabetikov v primárnej starostlivosti amerických autorov (O'Connor) ďalej potvrdzuje, že schopnosť pacienta akceptovať doporučené zmeny v starostlivosti o diabetes je nezávislým predikatívnym faktorom pre zmeny glykovaného hemoglobínu.

U nás sú praktický všetci diabetici 1. typu dispenzarizovaní v špecializovaných diabetických ordináciách a liečbu diabetu vedú kvalifikovaní diabetológovia. Edukáciu prevádzajú diabetológovia a kvalifikované diabetologické sestry. Kompenzovanie diabetu kladie na pacienta vysoké nároky, okrem dodržiavania režimových opatrení by mal taktiež správne reagovať na zmeny podmienok samostatnou úpravou liečby. To je veľká a prakticky trvalá záťaž, a preto je nevyhnutný kvalitný edukačný servis.

Diabetici si majú čo najčastejšie vyšetrovať testovými prúžkami glykémiu a ketonúriu. Najmä diabetici, ktorí sú najviac ohrození ketoacidózou (detskí diabetici, gravidné diabetičky a diabetici s inzulínovými pumpami), by si mali za určitých podmienok vyšetrovať i ketolátky v krvi. To je základný predpoklad pre samostatnú úpravu dávok inzulínu. Pri samostatnej úprave inzulínových dávok musíme však zväžiť nielen schopnosti, ale aj ochotu a spoľahlivosť pacienta. Často sa pacienti obávajú, že samostatnú úpravou nezvládnu. Preto je vhodné zapojiť aj ich blízkych.

Pri dyspeptických ťažkostiach majú pacienti tendencie znížiť inzulínové dávky z obavy pred hypoglykémiou alebo liečbu inzulínom dokonca prerušiť. Musíme ich teda poučiť o tom, že obvyklý príjem sacharidov je nutné zachovať, a zároveň poradiť i vhodnú formu, napríklad tekutú stravu, a zdôrazniť význam dostatočného príjmu tekutín. Častá kontrola glykémie a ketonúrie (ketonemie) je potrebná pre informáciu o vývoji stavu, ale i pre samostatnú úpravu inzulínových dávok. Pokiaľ i naďalej pretrváva hyperglykémia okolo 16 mmol/l dlhšie než 24 hodín, je nutná konzultácia lekára (prípadne kvalifikovanej diabetologickej sestry). Pomôže pacientovi s úpravou dávkovania inzulínu a poradí, ako zabrániť dehydratácii a hladovaniu. Pri horúčke ordinuje antipyretiká, prípadne antibiotiká. Tým sa podstatne zníži riziko vystupňovanej sekrécie

kontraregulačných hormónov pri horúčkových a infekčných ochoreniach. Včasná a správna úprava inzulínových dávok, úprava stravovacieho a pitného režimu a psychologická pomoc môže v mnohých prípadoch vývoju diabetickej ketoacidózy predísť.

Pre využitie inzulínovej pumpy nestačí len detailná inštrukcia o technickej obsluhu a kontrole funkcie pumpy, ale naskrze nevyhnutnou podmienkou je diabetologická edukácia a taktiež spätná kontrola znalostí. Pacienta musíme okrem iného dôrazne upozorniť na riziko upchatia kanálov a prerušenia prívodu inzulínu a význam kontrol kože v mieste zavedenia ihly. V súčasnosti už nie sú technické poruchy samotnej pumpy časté, prerušenie dodávky inzulínu alebo absces v mieste vpichu sú však častými príčinami rýchleho vývoja ketoacidózy.

U dobre edukovaných diabetikov 1. typu je dnes akútna metabolická dekompenzácia do značnej miery výsledkom obavy z hypoglykémie, nesprávne pochopených inštrukcií alebo neschopnosti či nechuti pacienta dodržať doporučený režim.

Pacienti, ktorí riadne vysvetlený a doporučený liečebný režim vedome porušujú, obvykle vynechávajú aplikácie inzulínu alebo znižujú jeho dávky a predlžujú interval medzi jeho aplikáciami. U mladých diabetikov, väčšinou žien, sa môžeme stretnúť i s opakovanými epizódami diabetickej acidózy. Príčinou akútnej metabolickej dekompenzácie býva to, že sa nemôžu psychicky zmieriť s faktom, že sú do konca života závislí na inzulínovej liečbe. Onemocnenie taja alebo sa ho snažia ignorovať, nedodržia liečebný režim a niekedy riešia situáciu tým, že prestanú úplne aplikovať inzulín.

U týchto pacientov je jediným riešením kvalitná psychologická starostlivosť, ktorá musí vychádzať i z konkrétnych sociálnych podmienok. Musíme mať na pamäti, že diabetes je doživotné ochorenie a že pacient vníma diabetológa inak než lekára, s ktorým sa stretne len krátkodobo. Veľmi dôležitá je vzájomná dôvera.

Na nedisciplinovanosť pacienta môže upozorniť rozpor medzi ním zaznamenanými výbornými hodnotami glykémie v self monitoringu a neuspokojivými hodnotami glykovaného hemoglobínu a ďalších laboratórnych

ukazovateľov, ktoré zistíme objektívnymi metódami. Môžeme sa stretnúť i s pacientmi, ktorí navštevujú lekára len v prípade, keď potrebujú inzulín. Niektorí dokonca miesto seba posielajú príbuzných alebo známych. V týchto prípadoch samozrejme pacient sám nesie zodpovednosť za dôsledky svojho postupu. Pokiaľ nie je pacient poučený, starostlivý a disciplinovaný, nepomôže v prevencii akútnej komplikácie ani optimálny inzulínový režim.

Trochu odlišná situácia je u diabetikov 2. typu. Títo pacienti sú dispenzarizovaní u diabetológov a niektorí i u praktických lekárov alebo internistov. Sú ohrození skôr akútnym hypeglykemickým stavom a nepriaznivým faktorom v prevencii tohoto stavu je nepochybne vek. Je známe, že diabetici 2. typu sú väčšinou starší a starí ľudia. Navyše u značnej časti z nich je jediným liečebným prostriedkom v liečbe diabetu navrhnutie režimových opatrení. Problémom býva inzulínová liečba, predovšetkým jej zabezpečenie a kontrola účinnosti.

U starších diabetikov 2. typu sa nemôžeme uspokojiť len s doporučením perorálneho antidiabetika. Musíme poznať sociálne podmienky a zvážiť reálne možnosti pacienta ohľadom navrhnutia vhodnej diéty. To znamená nielen jej dodržovanie, ale taktiež možnosti zabezpečiť ju, trebárs pomocou opatrovateľskej služby. I zdanlivá maličkosť, akou môže byť zabúdanie pri užívaní doporučených liekov, môže niekedy naštartovať u staršieho pacienta vývoj smrteľne metabolickej komplikácie. Tam, kde nie sme si istí, že je pacient schopný dodržovať naše doporučenia, musíme kontaktovať niekoho z jeho blízkych a situáciu s ním konzultovať.

U diabetikov 2. typu, ktorí dosiaľ neboli liečení inzulínom, môže zabrániť vývoju hyperglykemického hyperosmolálneho stavu prechodná liečba inzulínom, súčasne s úpravou stravovacieho a pitného režimu.

Častá kontrola a pružná úprava antidiabetickej liečby je pri prevencii akútnej hypeglykémie u starých ľudí dôležitá predovšetkým preto, že riziko zvyšujú i časté pridružené choroby. Dobré sociálne zázemie je taktiež podmienkou na to, aby sa akútna metabolická komplikácia nielen nevyvinula, ale ani neopakovala.

Veľmi dôležitým aspektom prevencie akútnych hyperglykemických komplikácií u diabetikov 2. typu je včasné zachytenie onemocnenia. Sem patria nielen všeobecné informácie o príznakoch diabetu, ale i výchova celej spoločnosti k rozumnému životnému štýlu, ktorý vzniku a rozvoju diabetu zamedzí.

Mortalita diabetikov i nediabetikov, hospitalizovaných na chirurgických i interných oddeleniach, je vyššia, ak je prítomná hyperglykémia. Aj to je dokladom toho, že frekventatívne vyšetovanie glykémie u ambulantných pacientov je dôležité pre včasnú diagnózu a liečbu diabetu a znižovanie mortality (6,7).

Pre prevenciu akútnej dekompenzácie diabetu je podstatná správna liečba diabetu. Významná odlišnosť v prevencii ostatných akútnych život komplikujúcich stavov v internej medicíne je u diabetika v tom, že jeho choroba je nevyliciteľná, doživotná a že hlavným faktorom úspechu správne nastavenej liečby je on sám. Preto je tak dôležitá dostatočná edukácia – inštruktáž, ktorá je prakticky kontinuálnou súčasťou starostlivosti o diabetika.

6. Laktátová acidóza

1.4 Definícia

Laktátová acidóza je metabolická acidóza s vysokou hodnotou anión gapu, ktorá vzniká pri zvýšenej tvorbe laktátu alebo jeho zníženej utilizácii.

Laktátová acidóza sa vyvíja obyčajne pri nedostatočnom prísune alebo využití kyslíka v tkanivách, ale môže sa vyskytnúť taktiež pri stavoch, kedy je oxygenácia tkanív normálna.

Zvýšená hladina laktátu v krvi je prejavom porušenej rovnováhy medzi tvorbou laktátu a jeho využitím, bez ohľadu na príčinu poruchy tejto rovnováhy. Pri niektorých hypermetabolických stavoch sa môže vyskytnúť mierne zvýšenie laktátu v krvi bez súčasného zníženia pH krvi. Hodnoty laktátu v krvi sú u tohto stavu obvykle nižšie než 5 mmol/l. U pravej laktátovej acidózy je koncentrácia laktátu v krvi vyššia než 5 mmol/l, prevádza významnú hemodynamickú a metabolickú dekompenzáciu a je spojená s nižším pH krvi.

Závažná laktátová acidóza je definovaná arbitrárne ako metabolická acidóza s vysokou hodnotou anión gapu s koncentráciou laktátu vyššou než 5 mmol/l (2,6).

1.5 Výskyt

U hospitalizovaných pacientov je laktátová acidóza najčastejšou formou metabolickej acidózy.

Všeobecne výskyt laktátovej acidózy u diabetikov 2. typu klesá. Napriek tomu, že je u diabetikov 2. typu vysoká prevalencia makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií, ktoré zvyšujú riziko hypoxie, výskyt závažnej laktátovej acidózy je u diabetikov vzácny. Pri liečbe biguanidovými antidiabetikami je laktátová acidóza dobre známou komplikáciou. Jej výskyt súvisí s typom používaných biguanidov a prítomnosťou rizikových faktorov.

Najskôr sa začal používať najsilnejšie účinkujúci fenformín. Staršie dáta z konca osemdesiatych rokov minulého storočia sa preto týkajú predovšetkým fenformínu. Podľa nich mohli diabetici zomrieť na nečakane vzniknutú laktátovú acidózu i bez prítomnosti známych kontraindikácií pre liečbu biguanidmi. Výskyt laktátovej acidózy sa u diabetikov podstatne znížil potom, čo bol koncom osemdesiatych rokov minulého storočia zakázaný fenformín a buformín v USA a vo väčšine vyspelých krajín. Laktátová acidóza sa po fenformíne vyskytovala desať až pätnáskrát (13) a až dvadsaťkrát (17) častejšie ako po metformíne. Pri liečbe metformínom je laktátová acidóza vzácna. Významnú úlohu pri jej vzniku hrajú predisponujúce faktory a nedodržovanie kontraindikácií podania metformínu.

U nás bol okrem metformínu ešte v osemdesiatych rokoch a počiatkom deväťdesiatych rokov minulého storočia široko používaný i buformín, čo bolo zrejme príčinou celého radu laktátových acidóz, ktoré ale neboli evidované.

Riziko výskytu laktátovej acidózy u diabetikov liečených metformínom je nižšie ako riziko výskytu hypoglykomického kómatu u diabetikov liečených glibenclamidom. Mortalita týchto stavov je však zrovnateľná. Riziko výskytu laktátovej acidózy sa významne zvyšuje pri poruche ľadvinových a pečenejových funkcií a s narastajúcim vekom. V prehľade Lufta z roku 1978 bola z 274 prípadov väčšina pacientov (asi 67 %) s laktátovou acidózou, ktorá bola vyvolaná biguanidmi, staršia než šesťdesiat rokov. Pacienti mali narušené vedomie, bolesti brucha, nauzeu alebo vomitus. Medzi príznaky patrili taktiež Kussmaulovo dýchanie, hypotenzia a obehové zlyhanie(18). V USA bolo zaznamenaných desať prípadov laktátovej acidózy u 100 000 diabetikov za rok, ale pri liečbe metformínom len tri prípady u 100 000 diabetikov za rok. Vo Švédsku sa znížil výskyt laktátovej acidózy pri liečbe metformínom z 1,5 prípadov u 10 000 diabetikov za rok v rokoch 1977-1981 na 0,14 prípadov u 10 000 pacientov za rok v období 1987-1991(28). V Kanade už v roku 1984 neboli zaznamenané žiadne prípady laktátovej acidózy, ak boli dodržané kontraindikácie pre podávanie biguanidov.

Pokiaľ nie sú prítomné kontraindikácie pre podávanie metformínu, vyskytuje sa laktátová acidóza len vzácné (0,03 prípadov u 1000 pacientov za rok). Spätne zhodnotenie ukázalo, že väčšina diabetikov liečených metformínom mala interkurentné ochorenie, ktoré mohlo k manifestácii laktátovej acidózy prispieť. Diabetici, u ktorých bol metformín preukázateľne potvrdený ako príčina laktátovej acidózy (plazmatická hladina metformínu nad 5 ug/ml), mali hypoxiu (srdcové zlyhanie, chirurgické výkony) alebo zníženie reálnych funkcií (zvýšené riziko hromadenia metformínu v krvi) (19).

Prospektívne komparatívne štúdie alebo pozorovacie súvisiace štúdie neprinesli podľa recentného hodnotenia záznamov Cochranovej databázy (20) dôkaz, že terapia metformínom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy alebo zvýšenými hladinami laktátu v porovnaní s inou antihyperglykemickou liečbou, pokiaľ sú dodržané kontraindikácie jeho podávania.

U hospitalizovaných pacientov je riziko hypoxémie, hypoperfúzie a reálnej insuficiencie omnoho vyššie, preto najmä u týchto pacientov treba stále prísne dodržiavať kontraindikácie podávania metformínu. Calabrese analyzoval súbor 204 hospitalizovaných pacientov liečených metformínom a zistil, že u 27 % z nich bola prítomná aspoň jedna absolútna kontraindikácia pre podanie metformínu. Napriek tomu u 41 % z nich nebola liečba metformínom prerušená(21).

Zitzmann popísal prípad ťažkej hypoglykémie u 79-ročnej ženy po dvojmesačnej liečbe metformínom bez laktátovej acidózy. Domnieva sa, že táto komplikácia mohla byť spôsobená zvýšením inzulínovej senzitivity, navodenej metformínom a podporeným súčasnou medikáciou inhibitorom angiotensin konvertujúceho enzýmu, nesteroidným antirevmatikom a nedostatočnou výživou (22).

Z analýz starších prehľadov vyplýva, že lepšie prežívanie u diabetikov s laktátovou acidózou súvisí s vyšším pH, vyššou koncentráciou bikarbonátu, vyšším krvným tlakom, nižšou koncentráciou močoviny a laktátu v krvi. Prežívanie pritom inverzne koreluje viac s laktátom v plazme než so stupňom acidózy. Bol popísaný i raritný prípad prežitia diabetika s pH 6,38 a hypotermiou

29°C(28). V recentných veľkých klinických štúdiách s metformínom však nebola zaznamenaná žiadna hospitalizácia ani úmrtie na laktátovú acidózu, ani zvýšená hladina laktátu v krvi.

1.6 Klasifikácia a etiológia

Laktátová acidóza je obvykle rozdeľovaná na typ A (anaeróbna) a typ B (aerobná)

U typu A je laktátová acidóza dôsledkom nedostatočného zásobenia buniek kyslíkom, ktoré nezodpovedá metabolickým požiadavkám tkanív. Vzniká tkanivová hypoxémia a je akcentovaná anaeróbna glykolýza. Organizmus musí regenerovať adenosíntrifosfát bez prítomnosti kyslíka.

Klasickými stavmi, kedy dopyt tkanív po kyslíku prevyšuje jeho ponuku, sú systémový šok, hypoxémia, anémia a intoxikácia kysličníkom uhoľnatým. Vývoju laktátovej acidózy predchádza teda obvykle závažná hemodynamická porucha, ktorá vyvolá nepomer medzi požiadavkami a zásobovaním tkanív kyslíkom. Typ A je omnoho častejší než typ B.

Typ B laktátovej acidózy je vyvolaný zvýšenou tvorbou laktátu alebo jeho zníženým odstraňovaním pri normálnej oxygenácii tkanív. Niekedy býva ďalej členený na typ vzťahujúci sa k prítomnému onemocneniu (typ B1), k intoxikácii liekmi alebo toxínmi (typ B2) alebo k vrodeným metabolickým vadám (typ B3). U typu B nie je väčšinou primárne porušené zásobenie tkanív kyslíkom, ale v niektorých prípadoch môže byť prítomná latentná hypoperfúzia tkanív(4,6).

1.10.1 Laktátová acidóza u diabetu

Anaerobná forma laktátovej acidózy (typ A) predstavuje stavy s ťažkou tkaninovou hypoxiou. U diabetikov, najmä 2. typu, sa vytvára (napr. pri srdcovom zlyhávaní) hypoxické prostredie, ktoré zvyšuje riziko rozvoja anaeróbnej laktátovej acidózy. Riziko sa ďalej zvyšuje pri súčasnej liečbe biguanidy.

Septický alebo šokový stav, pri ktorých sa kombinuje zvýšená tvorba a znížená utilizácia laktátu, môže postihnúť diabetikov podobne ako nediabetikov.

Napríklad u kardiogenného šoku sa v dôsledku prevahy anaerobného metabolizmu tvorí veľké množstvo laktátu. Nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) je pre glykolýzu regenerovaný premenou pyruvátu na laktát(5,6).

Aerobná forma laktátovej acidózy (typ B) sa všeobecne, teda i u diabetikov, vyskytuje omnoho menej často než typ A. Tkanivová hypoxia nie je pri tejto forme obvyklá, ale preterminálne sa môže u ťažkých stavov vyvinúť hypotenzia a hypoxia. Pri liečbe biguanidy diabetici môžu byť za určitých okolností ohrození rozvojom laktacidózy bez prítomnosti tkanivovej hypoxie. Mierne zvýšenie hladiny laktátu v krvi privodzuje i ďalšiu závažnú akútnu komplikáciu priebehu diabetu, diabetickú ketoacidózu. V 10-15 % prípadoch diabetickej ketoacidózy je zistené významné zvýšenie hodnôt laktátu v krvi, ktoré sa znižuje v priebehu liečby ketoacidózy. Skôr ide o dôsledok zvýšeného redukčného potenciálu vodíkových iónov pri diabetickej ketoacidóze než o klasický zmiešaný obraz ketoacidózy a laktacidózy.

U mnohých diabetikov liečených inzulínom alebo biguanidami kolíše asymptomaticky behom dňa koncentrácia laktátu. Toto kolísanie môže dosahovať až 3 mmol/l. Zvýšená ponuka laktátu pečenej bunke tak môže byť dôvodom, prečo biguanidy nemajú v monoterapii hypoglykomizujúci efekt (Coriho cyklus)(6).

Metformin ovplyvňuje ako tvorbu, tak i odstraňovanie laktátu z krvi. Pri liečbe metformínom vzniká pri anaeróbnom metabolizme glukózy v splanchnickej oblasti laktát. Utilizácia laktátu v pečeni je však sekundárne v dôsledku inhibície glukoneogenézie znížená(5,6).

Laktát sa teda môže u diabetikov liečených metformínom hromadiť a pri súčasnej hypoxii môže vzniknúť akútna laktátová acidóza.

Diabetikov môžu postihnúť všetky formy laktátovej acidózy podobne ako nediabetikov.

Príčinou aerobnej laktátovej acidózy môže byť i samotný diabetes, pretože metabolizmus laktátu je u diabetu abnormálny. U diabetikov sa však vyskytuje špeciálne laktátová acidóza, ktorá je nežiadúcim účinkom liečby perorálnymi antidiabetikami biguanidového typu. Táto komplikácia sa u diabetikov vyskytne

obyčajne v súvislosti so zníženým zásobením tkanív kyslíkom alebo s tkanivovou hypoxiou pri výraznom znížení volumu, zníženej funkcii myokardu alebo inom onemocnení (napríklad renálnej insuficiencie).

Zle kompenzovaný diabetes je imunodeficitný stav. Môže sa u neho rozvinúť sepsa, ktorá je často spojená s hyperlaktátemiou. Súčasne môže byť už rozvinutá laktátová acidóza, ktorej príčiny sa u týchto ťažkých stavov kumulujú. Typ A sa vyskytuje u septického šoku, kde dochádza k systémovej vazodilatácii, rôznemu stupňu poškodenia myokardu a k zníženiu intravaskulárneho volumu. Tento akútny šokový stav je ľahko diagnostikovateľný. Klinicky sa prejavuje zníženým periférnej cievnou rezistenciou, ťažkou hypotenziou a systémovými známami zníženého zásobenia tkanív kyslíkom(2,6).

Septický diabetik môže mať normálny alebo i vyšší srdcový výdaj a preto normálne zásobenie tkanív kyslíkom i pri významnej laktátovej acidóze. Záleží totiž na stupni poruchy funkcie myokardu, stavu volumu a úvodnej rýchlosti rehydratácie. Tento typ laktátovej acidózy môže zrejme súvisieť so skrytou tkanivovou hypoperfúziou. Naopak ale môže byť vyjadrený izolovaný alebo súčasný bunecný metabolický defekt, ktorý zmení metabolizmus laktátu a vzniká hyperlaktátémia a acidóza nezávisle na hypoperfúzii tkanív.

Pri ťažkom onemocnení pečene môže súčasná metabolická a respiračná alkalóza zakryť zvýšenie laktátu v krvi. Hladina laktátu je u týchto pacientov zdanlivo normálna. Pri infúzii laktátu by však jeho vylučovanie bolo predĺžené o viac než 20 %. Bazálna tvorba laktátu je v súlade s jeho využitím. Pri podmienkach, ktoré vedú k zvýšenej tvorbe laktátu, sa však môže laktát hromadiť a vyvolať acidózu v dôsledku jeho porušenia metabolizmu v pečeni. Kolaterálny obeh (napríklad u cirhotikov) môže rovnako prispievať k zníženému využitiu laktátu v pečeni(4,6).

Príčinou laktátovej acidózy B môže byť maligné onemocnenie. Najčastejšie sú to neliečené hemoblastózy, menej často tumory s metastázami v pečeni alebo kostnej dreni. Mechanizmus nie je celkom jasný, najčastejšie je vysvetľovaný zvýšenou glykolýzou v tumoróznych bunkách. Pri rozsiahlych pečenejových malignitách je laktátová acidóza vysvetľovaná zníženou utilizáciou

laktátu pečevnými bunkami. U malignít sa zrejme na hyperlaktátemii podieľa ako zvýšená tvorba, tak i znížená utilizácia laktátu. Najčastejšou príčinou laktátovej acidózy u pacientov s karcinómom je však nedostatočné zásobenie tkanív kyslíkom pri septických stavoch, dehydratácii, srdcovom zlyhávaní(2,4).

Laktátová acidóza bez tkanivovej hypoxie môže byť nežiadúcou komplikáciou liečby analogy inhibitoru reverznej transkriptázy (nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors), ktoré sú používané pri liečbe AIDS (akvired immunodeficiency syndróme). Mechanizmus tohto nežiadúceho účinku je neznámy, ale predpokladá sa, že dochádza k toxickému poškodeniu mitochondrií. Acidóza je obvykle mierna, sú však zaznamenané i prípady závažnej acidózy.

Črevné baktérie metabolizujú sacharidy na pravotočivý D-laktát, ktorý je u ľudí len pomaly metabolizovaný a nie je bežné ho stanoviť. U pacientov po resekcii tenkého čreva alebo jejunoileálnom bypassu sa vyskytuje D-laktátová acidóza, spôsobená dysmikrobiou. Klinicky sa prejavuje poruchou vedomia, metabolickou acidózou s anion gapom, normálnou hladinou laktátu a zlepšením stavu po prerušení perorálneho príjmu. Diagnózu potvrdí nález vysokých hladín D-laktátu v moči alebo v sére.

1.10.2 Laktátová acidóza po terapii biguanidy

Už v roku 1928 bolo zverejnené, že biguanidiny znižujú glykémiu, ale ich klinickému použitiu zabránila zistená hepatotoxicita a objav inzulínu. Biguanidy (fenformín, buformín i metformín) ako lieky určené pre klinické použitie boli do liečby diabetu zavedené až na začiatku päťdesiatych rokov minulého storočia. Koncom osemdesiatych rokov minulého storočia však boli fenformín i buformín v celom rade krajín stiahnuté z trhu(6). Dôvodom bol jednak vysoký počet úmrtí na laktátovú acidózu (23), jednak záver kontroverznej klinickej štúdie Group Diabetes Program Trial v Spojených štátoch, ktorá zaznamenala vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu u diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami oproti diabetikom, liečených inzulínom. V Českej republike sa nevyrábala žiadny z biguanidov, po zákaze používania fenformínu v USA a ďalších vyspelých krajinách sa ale u nás ďalej používal vedľa metformínu i buformín. Buformín,

ktorého účinok bol stredne silný, bol vyrábaný v retardovanej forme ako (vtedy) v západnej časti Nemecka (Buformín retard), tak i v jeho východnej časti (Silubín retard). Metformín bol ako Glucophage retard dovážaný z Francúzska. Z ekonomických dôvodov bol teda široko používaný Buformín retard, a to až do deväťdesiatych rokov. Buformín sa dnes už nepoužíva, úplne iná situácia je však u metformínu(7).

V osemdesiatych a deväťdesiatych rokoch minulého storočia bolo prevedených niekoľko klinických štúdií s metformínom, z ktorých najdôležitejšie boli závery United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) vo Veľkej Británii. Podľa UKPDS znižuje metformín významne inzulínovú rezistenciu i glykémiu (24).

U diabetikov, liečených metformínom, bol v tejto štúdii v porovnaní s inou liečbou zistený významne nižší vzostup hmotnosti, výskyt makrovaskulárnych komplikácií i mortality z akejkoľvek príčiny. Metformín je dnes doporučený v Európe, Spojených štátoch a Kanade ako liek prvej voľby u obéznych diabetikov 2. typu i pre kombinovanú antidiabetickú liečbu(24). Fenformín je ešte v malej miere používaný len v Taliansku a v Mexiku.

Riziko rozvoja laktátovej acidózy je u fenformínu a metformínu rozdielne a je dané odlišnými farmakologickými vlastnosťami a metabolizovaním oboch liekov. Laktacidóza ako komplikácia liečby fenformínom má zlú prognózu. Práce z doby, keď bol fenformín bežne používaný, uvádzajú 50 % mortalitu (18). Laktátová acidóza je pri liečbe metformínom vzácna.

Fenformín (fenyletylbiguanid) je molekula, substituovaná lipofilným postranným reťazcom, ktorá je teda výrazne lipofilná. Veľmi silne sa viaže k vnútornej mitochondriálnej membráne. Ľahšie prestupuje lipidovou membránou a môže sa hromadiť v mitochondriách. Metformín má naproti tomu väzbu k mitochondriálnym membránam minimálnu. Metformín zvyšuje oxidáciu laktátu, zatiaľ čo fenformín mení rýchlosť metabolizmu laktátu. Na rozdiel od metformínu je asi tretina fenformínu metabolizovaná v pečeni hydroxyláciou na hydroxyfenyletylbiguanid. Asi 9 % populácie má genetický polymorfizmus, ktorý spôsobuje, že hydroxylácia fenformínu prebieha pomaly (25). Tým sa

znižuje vylučovanie liekov a zvyšuje sa riziko laktátovej acidózy. Metformín je vylučovaný v nezmenenej podobe močom, primárne tubulárnou exkreciou.

Metformín preukazateľne znižuje inzulínovú rezistenciu, glykémiu, hmotnosť a zvyšuje fibrinolytickú odpoveď. Mechanizmus týchto účinkov nie je dosiaľ jasný. Laktacidóza ako komplikácia liečby metformínom sa však vyskytuje omnoho menej často než u fenformínu. Vyskytne sa väčšinou u pacientov s ťažkým renálnym alebo srdcovým zlyhávaním (14), teda v tých prípadoch, kde nie sú rešpektované kontraindikácie pre podanie biguanidov a ide o kazuistické prípady. Z nedávnej doby je popísaný i prípad požitia 55g metformínu u diabetika 2. typu v suicidálnom úmysle (26).

Nežiadúce skúsenosti s fenformínom však viedli k opatrnému prístupu i v použití metformínu. Názory na súvislosť laktátovej acidózy a liečby metformínom sa vyvíjajú, v nedávnej dobe Lalau (1999-2001) upozornil na to, že pre priamy vzťah metformínu a laktátovej acidózy nie sú v súčasnosti prakticky žiadne dôkazy. Podľa jeho názoru by mala byť odlíšená situácia, keď je laktátová acidóza skutočne indukovaná metformínom, a situácia, keď je jasná koincidencia laktátovej acidózy s liečbou metformínom(27).

Za špekulatívny možno v súčasnej dobe považovať výklad klinických dát, že hromadenie metformínu by mohlo v dôsledku jeho vazoprotektívneho účinku dokonca aktuálne zlepšiť klinické prejavy u pacientov s laktátovou acidózou. Klinické dáta, z ktorých vychádza táto hypotéza, však môžu byť interpretované i inak a v súčasnosti ide o špekuláciu.

1.7 Terapie

Liečba laktátovej acidózy má v súčasnosti neuspokojivé výsledky, mortalita je stále vysoká a všetky tieto stavy patria jednoznačne na jednotku intenzívnej starostlivosti. Dôvodom vysokej mortality je väčšinou veľmi závažná primárna porucha. Súčasne sa na neúspechu liečby podieľa fakt, že špecifická liečba laktátovej acidózy neexistuje (6).

Okrem primárnej liečby základného onemocnenia alebo poruchy, ktorá laktátovu acidózu vyvolala, je nevyhnutné v prvom rade zvýšiť tkanivovú perfúziu a zaistiť maximálne okysličenie tkanív. U septických stavov je samozrejme nevyhnutná liečba sepsy. Ak je laktátová acidóza vyvolaná liekmi (napríklad biguanidami), je účinná hemodialyzačná liečba (2,4).

Súčasne s liečbou základného onemocnenia je dôležité zistiť optimálne zásobenie tkanív kyslíkom. Klinicky zrejmy šokový stav vyžaduje rýchle a rozhodné opatrenie. Celý rad kriticky nemocných pacientov môže mať len mierne, prípadne stredne zvýšenú koncentráciu laktátu v krvi (2-5 mmol/l), a acidóza môže alebo nemusí byť prítomná.

Udržanie okysličených tkanív a zníženie laktátu v krvi znižuje výskyt sekundárneho mnohopočetného orgánového zlyhania a zlepšuje prežívanie nemocných. Hemodynamické monitorovanie a potvrdenie prípadne skrytej hypoperfúzie, vyžadujúcej dodávku kyslíka tkanivám, je dôležité pre rozhodovanie o ďalších liečebných krokoch. Neinvazívne meranie zásobenia kyslíkom a parciálny tlak kyslíka v tkanivách je u kriticky nemocných nepresné (4,6).

Acidóza sa klinicky prejavuje nežiadúcimi účinkami na kardiovaskulárny systém. Znižuje sa kontraktilita myokardu, srdcový výdaj, systémový tlak, srdcová frekvencia a prítok krvi ľadvinami a pečeňou. Kontraregulačná katecholaminová (endogenná i exogenná) odpoveď je porušená a zvyšuje sa sklon ku komorovým arytmiám. K týmto klinickým prejavom dochádza pri pH krvi pod 7,2; môžu ďalej zhoršovať zásobenie tkanív kyslíkom a podporovať rozvoj laktátovej acidózy.

Použitie bikarbonátu je stále kontroverzné. Intravenózne aplikovaný bikarbonát zostáva hlavnou súčasťou podpornej liečby u aerobného typu laktátovej acidózy. Teoretický i klinický priaznivý vplyv alkalizujúcej liečby je však stále diskutovaný (2,4,6).

Ku korekcii acidózy je obvykle potrebné veľké množstvo bikarbonátu. Najmä pri zníženom krvnom prietoku a zlej perfúzii ľadvín je znížené vylučovanie sodíka a vody ľadvinami a pacienti sú ohrození hypernatrémiou,

hyperosmolalitou a hyperhydratáciou. Tieto nežiadúce dôsledky podania bikarbonátu sú väčšinou neliečiteľné. Podanie natrium bikarbonátu navyše zvyšuje tvorbu kysličníka uhličitého, ktorý rýchle preniká do buniek myokardu, vyvolá zníženie intracelulárneho pH a zhoršenie funkcie myokardu. Pri dychovej insuficiencii alebo behom resuscitácie, kedy je odstraňovanie kysličníka uhličitého sťažené, dochádza k zníženiu kontraktility srdcového svalu a srdcového výdaju. Bikarbonát môže zvýšiť aktivitu fosfofruktokinázy, zvyšovať tak tvorbu laktátu a znižovať účinok podaného bikarbonátu. Toto riziko sa výrazne zvyšuje pri zvýšení pH z 6,8 na 7,2 (2,5).

Ako alternatíva liečby bikarbonátom, pokiaľ je doprevádzaná nežiadúcimi účinkami, je doporučovaný Carbicarb. Ide o zmes Na_2CO_3 a NaHCO_3 , pri ich podaní sa kysličník uhličitý netvorí. Štúdie s Carbicarbom u zvierat majú dobré výsledky, ale skúsenosti z jeho podávaním u ľudí sú veľmi malé.

Kinetické štúdie s odstraňovaním laktátu nepotvrdili, že odstránenie laktátu hemofiltráciou môže znížiť tvorbu laktátu (6).

Hemodialýza je indikovaná u laktátovej acidózy, ktorá je vyvolaná liekmi alebo toxínmi. U laktátovej acidózy, spôsobenej metformínom je doporučovaná okamžitá bikarbonátová hemodialýza s veľmi dobrým účinkom. Metformín má clearencie od 170 ml/min, podmienkou sú ale dobré hemodynamické pomery. Práve hemodialýza optimálne koriguje hypernatrémiu a hyperhydratáciu. Chang et al. popísal v rokoch 1998-2001 štyri prípady ťažkej laktátovej acidózy u diabetikov 2. typu, úspešne liečených hemodialýzou, vrátane už zmieneného prípadu použitia 55g metformínu v suicidálnom úmysle (26).

V literatúre je ako ďalšia alternatíva liečby laktátovej acidózy uvádzaný dichloracetát, ktorý stimuluje pyruvátdehydrogenázu a zlepšuje laboratórne hodnoty. Randomizované štúdie však nepreukázali klinický rozdiel proti štandardnej liečbe, takže nie sú pre liečbu laktátovej acidózy doporučené(6).

Prognóza laktátovej acidózy je veľmi zlá. Mortalita je stále vysoká a v staršom veku končí šokový stav s laktátovou acidózou prakticky vždy letálne. Výnimkou je laktátová acidóza, ktorá je dôsledkom generalizovaných epileptiformných kŕčov, ktoré spontánne ustúpia a nevyžadujú liečbu.

U ostatných prípadov laktátovej acidózy je mortalita 60-70 %. Dôležité je teda tomuto závažnému stavu účinne predchádzať(7).

7. Prevencia laktátovej acidózy

Špecifickou príčinou laktátovej acidózy sú u diabetikov biguanidy. Predtým boli používané fenformín, buformín a metformín. V súčasnosti je používaný vo vyspelých krajinách a u nás výhradne metformín. Laktátová acidóza sa pri liečbe metformínom vyvíja len za rizikových podmienok. K nim patrí renálna insuficiencia alebo ďalšie komplikácie, pri ktorých je zhoršené prekrvenie ľadvín i ďalších tkanív alebo je prítomná hypoxia. Tak je tomu pri srdcovom zlyhávaní, chronickej obštrukčnej pľúcnej chorobe alebo u ľudí starších ako osemdesiat rokov. Rovnako podstatné poškodenie pečene je rizikom, pretože je znížená clearance laktátu. Mechanizmus laktátovej acidózy, navodenej metformínom, je nejasný. Všetky biguanidy sa viažu k mitochondriálnym membránam a inhibujú aerobný metabolizmus. Táto inhibícia zrejme vyvolá presun z aerobného na anaerobný metabolizmus, čo zvýši tvorbu laktátu(2,3,4,6).

Pre prevenciu laktacidózy u diabetika je všeobecne základnou podmienkou dobrá kompenzacia komplexnej metabolickej poruchy a zabránenie hypoxie. Druhou podmienkou je správna indikácia terapie metformínom (6).

Tab. č.2 Kontraindikácie metformínu (6)

Renálna insuficiencia	(kreatinin nad 120umol/l)
Hepatopatia	(so zmenami pečeňových testov)
Chronický etylizmus	
Kardiovaskulárne ochorenie	<ul style="list-style-type: none"> - Srdečná insuficiencia - Akútny infarkt myokardu - Nestabilná angína pectoris - Kritická ischemie tepien dolných končatín
Závažné pľúcne ochorenie	
Ostatné hypoxické stavy	<ul style="list-style-type: none"> - Ťažká sepsia - Hemoragický šok - protrahovaný dysstres (operácie, trauma) -generalizované malígne ochorenie
Vyšetrenie rentgenkontrastnými látkami	
Iný akútny stav	

Záver

Diabetes mellitus je celosvetovou pandémiou. Nové metódy detekcie poukazujú na to, že sa vyskytuje po celom svete, a to i v oblastiach kde sa to predtým neprepokladalo. Jeho výskyt stále stúpa. Podľa odhadov Svetovej zdravotníckej organizácie bude v roku 2025 na svete približne 300 miliónov diabetikov. Uďaj z roku 1995 udáva počet 150 miliónov.

S tým súvisí cela rada ďalších následkov, nie len zdravotných, ale aj ekonomických a sociálnych. Podľa niektorých recentných údajov je v Českej Republike až 30% lôžkového fondu obsadených diabetikmi. Náklady na liečbu a sociálne zabezpečenie je výrazne vyššie než u iných chorôb. Jedná sa hlavne o pacientov s chronickými komplikáciami. Preto je v súčasnej dobe trendom snaha o ich prevenciu.

Akútna komplikácia sa však môže rozvinúť u ktoréhokoľvek diabetika a v ktoromkoľvek štádiu ochorenia. Pre ďalší klinický vývoj a prognózu akútnych komplikácií diabetu je zásadný včasný diagnostický a liečebný zásah. To platí hlavne o prvom kontakte s pacientom.

Diabetes skracaie predpokladanú dĺžku života v závislosti na typu diabetu o 30% až 50%. Ďaleko prerastá rámec endokrinológie a zasahuje aj do kardiológie, nefrológie, infektológie, gastroenterológie, anestéziológie, všetkých odborov chirurgie a rady ďalších.

Príťažlivosť, ale i náročnosť diabetológie, predstavuje pre mňa osobne, že od lekára vyžaduje na jednej strane vynikajúce znalosti o patofyziológii a klinickej stránke vlastnej choroby, na druhej strane aspoň orientačný prehľad o diagnostických a liečebných možnostiach celej rady ďalších liečebných odborov.

Súhrn

Diabetes mellitus predstavuje komplexný problém, s ktorým sa stretne v praxi každý lekár bez ohľadu na svoju špecializáciu. Akútna komplikácia sa môže rozvinúť i v priebehu hospitalizácie, napríklad na chirurgických, neurologických, psychiatrických a ďalších oddeleniach.

V rámci akútnych komplikácií diabetu mellitu sa rozlišujú dve hlavné skupiny a to akútne metabolické komplikácie a hypoglykemický syndróm spojený s terapiou diabetu. Medzi akútne metabolické komplikácie patria tri klinické jednotky. Zahrňujú diabetickú ketoacidózu, hyperglykemický hyperosmolárny syndróm a laktátovu acidózu.

Z hľadiska mortality je najdôležitejšia laktátova acidóza a hyperglykemický hyperosmolárny syndróm. Laktátova acidóza je v Českej a Slovenskej republike vzácna komplikácia. U diabetikov vzniká hlavne pri terapii biguanidmi. Môže sa však vyskytnúť i pri nerešpektovaní kontraindikácii metformínu.

Hypoglykémie, s ktorými sa stretávame u diabetikov, sú v prevažnej väčšine následkom terapie inzulínom a sulfonylureovými antidiabetikami. Na rozdiel od akútnych metabolických komplikácií ich výskyt v súvislosti s doporučovanou intenzívnou terapiou stúpa. Hypoglykémie, ktoré majú organickú príčinu, sa u diabetikov vyskytujú vzácne. Až v súčasnej dobe je venovaná tiež patričná pozornosť možným kardiovaskulárnym a mozgovým dôsledkom iatrogénnej hypoglykémie.

Pacient, u ktorého sa vyvinula akútna komplikácia potrebuje komplexný prístup. Komplexná starostlivosť v sebe zahrňuje okrem zvládnutia akútnej fáze aj prevenciu ďalšej akútnej dekompenzácie. Za prevenciu zodpovedajú všetci lekári, ktorí akútnu komplikáciu v ktorejkoľvek fáze riešia. Samotnú prevenciu, ktorej hlavnou súčasťou je edukácia pacienta, a v mnohých prípadoch i jeho blízkeho okolia, potom zaisťuje lekár, ktorý má diabetika v trvalej starostlivosti.

V našich podmienkach sú rezervy nie vo zvýšení počtu kontrol diabetikov 1. typu u špecialistov, ale skôr v edukácii diabetikov 1. a 2. typu a v zlepšení následnej starostlivosti u starších diabetikov. S tým súvisí i rozvoj sociálnych

služieb, ktoré sú nevyhnutné pre kvalitnú domácu starostlivosť u značnej časti seniorov s diabetom.

K prevencii patrí taktiež racionálna preskripcia liekov, napríklad s ohľadom na ich možnú interakciu s hypoglykemizujúcim účinkom sulfonylureových antidiabetík a monitoring glykémii v domácom prostredí. Nevyhnutné je rešpektovať kontraindikácie jednotlivých farmak a zabrániť polypragmázii.

Každý lekár, ktorý sa stará o diabetika si musí nájsť pri edukácii tak závažného možného rizika liečby diabetu, akým je napríklad hypoglykémia, vždy dostatok času. Úlohou lekára je citlivo psychologicky vysvetliť chronicky chorému pacientovi, ako môže prežiť život bez značnej ujmy na životných radoostiach.

Každý diabetik si musí uvedomiť, že sa s touto chorobou do konca života nerozlúči a že musí ovládať on ju, nie ona jeho.

Summary

Diabetes mellitus presents complex problem that every doctor meets with during his practice regardless of his specialization. Acute complication can develop also during hospitalization, for example at surgery, neurology, psychiatry and others departments.

We recognize two main groups within acute complications of diabetes mellitus, namely acute metabolic complications and hypoglycaemic syndrome connected with diabetes therapy. Three clinical units belong to acute metabolic complications. They covers diabetic ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar syndrome and laktat acidosis.

Lactat acidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome are the most important from the view of mortality. Lactat acidosis are uncommon complications in Czech and Slovak republic. It especially appears at diabetics during therapy with biguanids. It can appear also when contraindications with metformin are not respected.

Hypoglycaemia, which appears at diabetics, is predominant majority consequence insulin therapy and sulfonylureo antidiabetics. Their appearance in connection with recommended intensive therapy, in contrast with acute metabolic complications, is rising. Hypoglycaemia, with organic reason, is rare at diabetics. Right to these days is accurate attentions paid to possible cardiovascular and brain consequences of hypoglycaemia caused by medicaments.

Patient, who acquired acute complication, needs complex care. Complex care includes prevention of another acute decompensation and at the same time must be brought to control acute phase. All doctors who solve acute complication at any level are responsible for prevention. The doctor, who takes permanent care for patient, is responsible for patient's prevention; he educates the patient and also his relatives in most cases.

In our circumstances are reserves in education of 1st and 2nd type diabetics and in improvement of older diabetics' care, not at rising of 1st type diabetics controls at specialists. It is connected with development of social services, which are unnecessary for quality home care at dominant part of seniors with diabetes.

The prevention also includes rational prescription of medicine, for example with respect to their possible interaction with sulfonylureo antidiabetics hypoglycemic influence and self – monitoring of glycaemia at home environment. It is necessary to respect contraindication of individual medicines and prevent polypragmazia.

Every doctor, who takes care of diabetics, must find enough time to educate so important possible risk of diabetes cure as is hypoglycemia. The role of doctor, who is also psychologist, is to explain chronically ill patient how to survive the life without the important deficit of life pleasures.

Every diabetic must realize that he can not part with this disease till end of his life and he must dominate the disease, the disease must not dominate him.

Zoznam použitej literatúry

1. ŠKRHA, J.. Hypoglykemický syndrom. Praha: Grada, 2001. 114s. ISBN 80-7169.
2. RYBKA, J.. Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění. Praha: Grada, 2007. 317s. ISBN 978 -80-247-1671-8.
3. BARTOŠ, V., PELIKANOVÁ, T. Praktická diabetologie. 3. vydání. Praha: Maxdorf, 2003. 479s. ISBN80-85912-69-4.
4. KLENER, P. et al.. Vnitřní lékařství. 3 vydání. Praha: Galen, Karolinum, 2006. 1158s. ISBN 80-7262-431-8 (Galen). ISBN 80-246-1253-4.
5. NEČAS, E. Patologická fyziologie orgánových systémů. 2.díl. Praha: Karolinum, 2004. 800s. ISBN 80-246-0674-7.
6. ŠMAHELOVÁ, A.. Akutní komplikace diabetu. Praha: Triton, 2006. 221s. ISBN 80-7254-812-3.
7. RYBKA, J.. Hospitalizovaný diabetik - Trendy v diabetologii 10, Praha: Galen, 2005.
8. SERVICE, F.. Hypoglykemic disorders, 1995, *N Engl J Med*, vol. 33, no.4, p.115- 228.
9. AMERICAN DIABETIC ASSOCIATION: *Clinical practice Recommendations*, 2007, Suppl. 1, January 2007.
10. HOESTEIN, A., PLASCHE, A., HAMMER, C. Et al.. Characteristic and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia, *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, vol.59, no.2, p. 91-97.
11. FRIER, B.M.: Hypoglycaemia in diabetic adult, *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, vol.7, no.3, p. 757-777.
12. SCHOBBER, E. et al.. Comparative trial between Insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescent with Type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 2001, vol.24, p. 2005-2006.
13. KRENTZ, A.J., FERNER, R.E., BAILEY, C.J.. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents, *Drug safety*, 1994, vol. 11, p. 1231-1239.
14. MINDLOVÁ, M., SAUDEK, F.. Autonomní selhání způsobené recidivujícími hypoglykemiemi, jeho klinické hodnocení a terapie. *Praktický lékař*, 2007, 87/1, s. 52-57.

15. SEGEL, S.A., PARAMORE, D.S., CRYER P.E.. Hypoglycaemia – Associated Autonomic Failure in Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 2002, vol.51, p.724-733.
16. KITABCHI, A.E., WALL, B.M.. Diabetic ketoacidosis, *Medical Clinics of North America*, 1995, vol.79, p. 9-37.
17. DE FRONZO, R.A., GOODMAN, A.M.. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Multicenter Metformin Study Group, *N Eng J Med*, 1995, vol.333, p. 283-287.
18. LUFT, D., SCHMULLING, R.M., EGGSTEIN, M.. Lactic acidosis in biguanide – treated diabetics, A review of 330 cases, *Diabetologia*, 1978, vol.14, p. 75-87.
19. MISBIN, R.I.. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, vol.27, p. 1791- 1793.
20. SALPETER, S.R., et al.. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2005, vol. 163, p. 2594-2602.
21. CALABRESE, A.T., COLEY, K.C., et al.. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med*, 2002, vol. 2, P. 434-437.
22. ZITZMAN, S.. Severe hypoglycaemia in an elderly patient treated with metformin, *Int J Clin Pharm Ther*, 2002, vol.40, no.3, p. 108-110.
23. SCHAFER, G.. Biguanides. A review of history, pharmacokinetics and therapy, *Diabet Metab*, 1983, vol.9, p. 148-163.
24. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, 1998, vol. 352, p. 854-865.
25. OATES, N.S., SHAH, R.R., IDLE, J.R., SMITH, R.L.. Genetic polymorphism of metformin 4-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther*, 1982, vol.32, p. 81-89.
26. CHANG, C.T., et al.. High anion gap metabolic acidosis on suicide: Don't forget metformin intoxication – two patients' experiences. *Ren Fail*, 2002, vol.24, no. 5, p. 271-275.

27. LALAU, J.D., RACE, J.M.. Metformin an lactic acidosis in diabetic humans, *Diabetes Obes Metab*, vol. 200, no.2, p. 377-384.
28. AHMAD, S, BECKETT, M.. Recovery from ph 6.38: Lactic acidosis complicated by hypotermia, *Emerg Med J*, 2002, vol. 2, p. 169-171.
29. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long - term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Care*, N Engl J Med, 1993, vol. 329, no.14, p. 977-986.
30. UK PROSPEKTIVE DIABETS STUDY GROUP. Intensive blood – control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patiants with Type 2 diabetes, *Lancet*, 1998, vol. 352, p. 837-853.

Zoznam obrázkov, tabuliek, a grafov

Tab. č. 1 Mortalita na akútne komplikácie diabetu	6
Tab č. 2 Potenciálne výhody a nevýhody hydrogenukarbonatovej terapie u diabetickém ketoacidózy	34
Tab č. 3 Kontraindikácie metformínu	58