

DIABETES MELLITUS: SOUČASNÝ POHLED NA PATOGENEZI, KLASIFIKACI A LÉČBU

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., MUDr. Ludmila Brunerová Ph.D., MUDr. Jan Novák, MUDr. Marcela Hašpíková, MUDr. Ludmila Trešlová

Diabetologické centrum a 2. interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Epidemie diabetu, která probíhá v rozvinutých zemích, představuje jedno z nejzávažnějších zdravotních, sociálních i ekonomických rizik pro obyvatelstvo těchto zemí. Diabetes mellitus 1. a 2. typu jsou onemocnění se zásadně rozdílnou etiologií a patogenezí. Důsledky zvýšené glykémie vedou často k podobným komplikacím. Zatímco v patogenezi diabetu 1. typu je zásadní autoimunní inzulinida, která vede k destrukci beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, v patogenezi diabetu 2. typu hraje dominantní roli inzulinová rezistence, spojená v převážné části případů s obezitou či nadváhou. V prevenci makro- i mikrovaskulárních komplikací hraje zásadní úlohu udržování glykémie co nejbližší normálními hodnotami u zdravých osob a normální arteriální krevní tlak.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, komplikace, prevence, léčba.

Neurol. pro praxi, 2007; 1: 49–54

Seznam zkratk

AGE – advanced glycation end-products – konečné produkty glykace
DN – diabetická nefropatie
DR – diabetická retinopatie
GADA – glutamát dekarboxyláza
GDM – gestační diabetes mellitus
GLUT – glukozové transportéry
IDF – mezinárodní diabetologická federace
IGT – impaired fasting glucose
MODY – maturity-onset diabetes in the young
OGTT – orální glukózový toleranční test

1. Úvod

Ještě před nedávnem bylo běžné tvrzení, že diabetes není nemoc, ale syndrom, mluví se o diabetickém syndromu, charakterizovaném hyperglykemií různého původu a společnými důsledky této hyperglykémie. V současném pojetí však vnímáme hyperglykémii především jako symptom stavu, za kterého není glukóza odsunuta do buněk a přetrvává v extracelulární tekutině. K tomu může dojít z celé řady důvodů spojených s absolutním či relativním nedostatkem inzulínu.

Glukóza v extracelulární tekutině pochází buď z rozloženého škrobu, sacharózy či dalších sacharidů potravy, nebo se uvolňuje z jater či ledvin. V játrech vzniká glukóza glykogenolýzou v hepatocytech depovaného glykogenu či glukoneogenezí, novotvorbou glukózy z nesacharidových zdrojů. K těm dochází kromě jater ještě v ledvinách. Po jídle je hlavním zdrojem glukózy potrava, po pěti hodinách lačnění pak již především produkce glukózy (z poloviny glykogenolýzou a z poloviny glukoneogenezí, na které se anaerobně podílejí játra a ledviny). Běžně je cestou glukoneogeneze vyprodukováno 100 g glukózy, v těžkých či kritických stavech (například v sepsi) je nově produkováno více než 400 g glukózy denně. Mozek je velkým odběratelem glukózy, denně spotřebuje 100–150 g.

Do buněk se z extracelulární tekutiny přenáší glukóza pomocí glukózových transportérů (GLUT). Většinou jsou tyto proteiny nezávislé na účinku inzulínu, pouze GLUT4, transportér glukózy do svalových a tukových buněk, je na účinku inzulínu plně závislý. Z hlediska celkového množství tělesných buněk představuje počet svalových buněk a tukových buněk téměř polovinu. Jinými slovy to znamená, že do poloviny všech buněk se glukóza dostává jen pomocí inzulínu. V případě, že inzulín chybí a nebo je jeho účinek snížen, glukóza zůstává v extracelulární tekutině a tedy i v krvi. Její zvýšená hladina vede ke zvýšení osmolarity krve (v extrémním případě spojené až se snížením obsahu tekutiny intracelulárně), zvýšení nabídky osmoticky aktivních látek ledvinám, navození osmotické diurézy, polyurii, dehydrataci a polydipsii.

Dlouhodobá expozice tělesných proteinů hyperglykemií vede k jejich zvýšené glykaci, která mění jejich fyzikálně chemické vlastnosti. Při glykaci vznikají konečné produkty glykace (AGE = advanced glycation end-products), které nejsou enzymaticky snadno štěpitelné, ukládají se v různých lokalizacích, například v prostorech bazální membrány kapilár či glomerulů, a významně přispívají k patogenezi chronických komplikací spojených s hyperglykemií.

2. Úplný nedostatek inzulínu

Dochází k němu v případě zničení místa produkce inzulínu, tedy beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Ve většině případů jsou beta-buňky zničeny autoimunitním procesem, tzv. inzulinidou. Genetická vnímavost pro inzulinidu je spojena s přítomností HLA genů DR3 a DR 4. Za spouštěcí mechanismy inzulinidy jsou považovány viry, zejména Coxsackie B viry a dále například viry příušnic, spalniček a snad i chřipky a parainfluenzy. V důsledku virové infekce dojde ke spuštění autoimunitního zánětu beta-buněk

ostrůvků, během kterého jsou postupně beta-buňky destruovány. Sníží-li se jejich počet na 20 % původního množství, může se diabetes manifestovat. K tomu často dochází při zátěži, například při infekci, vzácně při psychické zátěži. Přitom zjišťujeme vysokou glykémii a díky přítomnosti ketokyselin, produkovaných ve zvýšeném množství, také metabolickou acidózu. Hyperglykémie vede, jak již bylo zmíněno výše, k osmotické diuréze, polyurii, snížení volumu extracelulární tekutiny, dehydrataci, pocitu žízně a polydipsii. Ketoacidóza je spojena s přítomností ketolátů v moči, při prohloubené acidóze dochází ke stimulaci dechového centra v prodloužené míše, dechová frekvence se zvyšuje, dechy se prohlubují. Tento typ dýchání se označuje jako tzv. Kussmaulovo dýchání. Při acidóze může být v dechu cítit aceton – jedná se o tzv. foetor acetonaemicus. K manifestaci kómatem dochází v moderní době již jen výjimečně, diabetes je v naprosté většině případů diagnostikován časněji. Podobně jsou velmi vzácné stavy, kdy u známých diabetiků dojde ke vzniku ketoacidotického kómatu. Oproti tomu těžké ketoacidózy a hyperglykémie se vyskytují stále ještě často.

Diabetes, který je spojen s nedostatkem inzulínu v důsledku autoimunitní destrukce beta-buněk, se nazývá **diabetes mellitus 1. typu**. Při vyšetření nacházíme snížené hladiny inzulínu či C peptidu (které nás informují o vlastní sekreci inzulínu) a často detekujeme pozitivitu protilátek proti glutamátdekarboxyláze (GADA) či tyrozinofosfatáze (IA2 protilátky) jako markerů autoimunitní inzulinidy.

Diagnózu stanovíme na základě klinického obrazu a laboratorního průkazu hyperglykémie, glykosurie a časté ketonurie. V případě pochyb, zda se jedná o diabetes 1. typu, pomůže vyšetření protilátek GADA či IA2. Tato vyšetření se provádějí v diabetologických centrech.

Léčba diabetu 1. typu spočívá v substituci chybějícího inzulínu. Ta se provádí humánními inzulíny či inzulínovými analogy podávanými se záměrem napodobit přirozenou sekreci inzulínu. Potřeba bazální sekrece inzulínu je zajištěna jednou nebo dvěma denními dávkami středně dlouhodobě působícího inzulínu (Insulatard, Humulin N, Insuman basal). Celková denní dávka bazálního inzulínu bývá 18–28 jednotek. K bazálnímu inzulínu je přidáván preprandální, rychle působící inzulín (Actrapid HM, Humulin R, Insuman R), aplikovaný zpravidla 3x denně před snídáním, obědem a večeří. Obvyklá dávka je 12–14 jednotek ráno, 8–12 jednotek v poledne a 8–12 jednotek večer. Humánní inzulín se aplikuje 15–30 minut před jídlem, inzulínová analoga těsně před začátkem jídla. V poslední době se objevila na trhu vedle rychle působících analog (Humalog, Novorapid) také dlouho působící analoga inzulínu umožňující spolehlivé udržení 24hodinové hladiny inzulínu. Jedná se o inzulínová analoga glargin a levmir, jejichž použití může zlepšit terapeutické napodobení bazální sekrece inzulínu.

Kromě substituce chybějícího inzulínu je součástí léčby diabetická dieta.

Nemocným s diabetes mellitus 1. typu předepíšeme dietu s obsahem 275 a 325 g sacharidů. Důležitý je přiměřený pohybový režim. Zásadní význam má **podrobná výchova** nemocných v inzulínové léčbě, dietoterapii a prevenci komplikací.

Prevence

Specifická prevence diabetes mellitus 1. typu zatím neexistuje. Objevují se zajímavé úvahy o imunoprevenci tohoto onemocnění. Významná je prevence komplikací, mezi jejíž absolutní základy patří dobrá metabolická kontrola s udržením hladiny glykémie v blízkosti normálního rozmezí (tzv. **normoglykémie**), normalizace lipidogramu a udržení arteriálního krevního tlaku do hodnoty 130/80 (tzv. **normotenze**).

3. Inzulínová rezistence

Definice inzulínové rezistence

Berson a Yallowová, objevitelé radioimunoeseje pro inzulín (což byl také jeden z důvodů, proč R. Yallowová byla později odměněna Nobelovou cenou), definovali na počátku šedesátých let inzulínovou rezistenci jako stav, u kterého jsou k dosažení normální odpovědi vyžadována větší než normální množství inzulínu. Donald Kahn zpřesnil v roce 1978 tuto definici následovně: „**normální koncentrace inzulínu vedou k menší než normální biologické odpovědi**“. Tato definice odpovídá současnému pohledu na inzulínovou rezistenci, protože implikuje důležitost studií prováděných s fyziologicky relevantními koncentracemi inzulínu a protože neredukuje

Tabulka 1. Definice metabolického syndromu podle IDF

Centrální obezita
obvod pasu ≥ 94 cm u evropských mužů
obvod pasu ≥ 80 cm u evropských žen
+
nejméně 2 z následujících faktorů
*triacylglyceroly $> 1,7$ mmol/l či specifická léčba
*HDL cholesterol $< 1,03$ mmol/l u mužů, $1,29$ mmol/l u žen či specifická léčba
*TK $\geq 135/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
*lačná glykémie $\geq 5,6$ mmol/l či dříve diagnostikovaný DM 2. typu

účinky inzulínu a důsledky inzulínové rezistence na pouhý výsek metabolismu.

Kriteria syndromu inzulínové rezistence

Podle poslední definice Mezinárodní diabetologické federace (IDF) platí pro metabolický syndrom (= syndrom inzulínové rezistence) následující kriteria: přítomnost centrální obezity (definována jako obvod pasu ≥ 94 cm u evropských mužů resp. ≥ 80 cm u evropských žen) + nejméně dva z následujících faktorů: hladina triacylglycerolů $> 1,7$ mmol/l (nebo specifická léčba), hladina HDL cholesterolu $< 1,03$ mmol/l u mužů resp. $< 1,29$ u žen (nebo specifická léčba), krevní tlak $\geq 135/85$ mmHg (nebo antihypertenzní léčba) a lačná glykémie $\geq 5,6$ mmol/l či dříve diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu (viz tabulka 1)

Vzájemné vztahy mezi tukovou tkání, kosterním skelem, játry a inzulínové rezistence

Je nepochybné, že syndrom inzulínové rezistence narůstá s tělesnou hmotností, respektive se stoupajícím indexem tělesné hmotnosti. Citlivějšími indikátory inzulínové rezistence jsou však obvod pasu či poměr pas/boky, které totiž bezprostředně souvisí s abdominální či přesněji řečeno **viscerální akumulací tuku**, tedy uložením tuku v omentu, mesenteriu a v dalších strukturách peritoneální dutiny. Tento typ akumulace tuku, zjednodušeně řečeno mužský či androidní typ akumulace, se vyznačuje rychlou schopností doplňovat tukovou zásobu a rychle také z triacylglycerolů adipocytů tuk ve formě volných mastných kyselin uvolňovat. Po celou dobu historie lidského rodu, tedy až do doby relativně nedávné, představoval tento typ střídavé akumulace a uvolňování tuku výhodu: v době periodického příjmu potravy bylo výhodou tuk akumulovat a v případě potřeby ho uvolnit zejména jako zdroj energie pro pracující svaly při fyzické aktivitě. Teprve moderní doba s přísunem energetických substrátů převyšujících jejich potřebu vede k dlouhodobé akumulaci viscerálního tuku, který je v daleko menší míře využíván pro pracující svaly. Z fylogenetické výhody se tak stává nevýhoda.

Jen na okraj: typická ženská akumulace tuku na hýždích a prsou nemá s kardiovaskulárním rizikem žádnou souvislost. Tento typ uloženého tuku se mnohem pomaleji štěpí na mastné kyseliny a glycerol. Představuje tak zásobní formu energetických substrátů na dlouhé období gravidity. Při jeho vymizení dochází k amenorhee. Paleolitické Venuše – zřejmě dávno sexuální symboly – tak také signalizují schopnost donosit dítě v období nedostatku potravy.

Moderní pohled na tukovou tkáň již není pohled na pasivní těleso, na jakési corpus adiposum abdominis, ale na metabolicky i hormonálně velmi aktivní tkáň, která se sama podílí svými metabolickými i hormonálními produkty na regulaci metabolismu. Na počátku devadesátých let byl popsán **leptin**, uvolňovaný tukovou tkání v závislosti na její mohutnosti. Podobně se chová recentně popsáný **rezistin**. Naopak **adiponektin** je vylučován méně, pokud stoupá množství abdominálního tuku. Významný podnět přinesly studie týkající se inzulínové rezistence u velmi neobvyklého syndromu inzulínové rezistence u leprechaunismu, stavu, kdy zcela chybí abdominální tuková tkáň. Podobné studie byly provedeny v experimentu na potkanecích s tzv. knock – outovanými geny pro tvorbu abdominálního tuku. I u nich dochází k inzulínové rezistenci a diabetu, kterému lze předejít tehdy, je-li vrácen příslušný gen. Tyto výsledky zcela zásadně mění pohled na **abdominální tukovou tkáň**. V současné době na ni **počínáme nahlížet jako na významný aktivní prvek**, který zásadním způsobem ovlivňuje inzulínovou rezistenci.

Paralelně s akumulací viscerálního tuku dochází k **akumulaci tuku v játrech**, přesněji řečeno v hepatocytech. Dochází k jaterní steatóze, která vzácně může vyústit i v jaterní cirhózu. Světla steatotická játra jsou typická pro pacienty obézní a pro nemocné s diabetes mellitus 2. typu.

V případě, že je kosterní sval dostatečně zatěžovaný, využívá mastné kyseliny jako základní energetický substrát. Pokud však nedochází k významnému zatěžování kosterních svalů, jsou **mastné kyseliny respektive triacylglyceroly v kosterním svalu akumulovány**. Za těchto okolností vážně transport glukózy do myocytů kosterního svalu a objevuje se

porucha glukózové tolerance. V této souvislosti je třeba zmínit, že u sedmdesátikilogramového muže představují myocyty kosterního svalu zcela převládající buněčný typ: sedmdesátikilogramový muž má asi 25 kg svalové tkáně. Kosterní sval je významně závislý na oxidativní fosforylaci pro produkci energie. Při tom je u diabetu 2. typu v kosterním svalu popsána mitochondriální dysfunkce, základní místo tohoto procesu.

U diabetu 2. typu a u obezity ztrácí kosterní sval flexibilitu v přecházení mezi utilizací tukových a sacharidových energetických substrátů. Tato neflexibilita je zřejmě ve vztahu k akumulaci triacylglycerolů ve svalu a představuje významný aspekt inzulínové rezistence jak v kosterním svalu, tak na úrovni celého metabolismu.

Diabetes mellitus 2. typu: výústění inzulínové rezistence

Epidemiologie a výskyt

Diabetes mellitus 2. typu je epidemicky se vyskytující onemocnění – ze 760 000 českých a moravských diabetiků trpí touto formou diabetu více než 500 000 z nich. Maximum výskytu je od 6. dekády, případy do 30. roku věku jsou vzácné. Přesto, s nárůstem výskytu obezity v dětském věku již byly i u nás popsány případy diabetu 2. typu u dětí.

Patofyziologické poznámky

Diabetes mellitus 2. typu vzniká v důsledku působení dvou patogenetických faktorů: **rezistence periferních buněk na inzulín a nedostatečně sekrece postprandiálně vyplaveného inzulínu**. K inzulínové rezistenci dochází nejčastěji v souvislosti s obezitou v důsledku nadměrného přívodu energetických substrátů v potravě. Nadměrná sekrece bazálního i stimulovaného inzulínu je typická pro obezitu. Pokles zejména stimulované sekrece neumožňuje dostatečně rychle transportovat vstřebanou glukózu z ECT do ICT. Je třeba zdůraznit, že se často jedná, zejména při začátku onemocnění, o relativně sníženou sekreci inzulínu vzhledem k danému stupni inzulínové rezistence. Přitom je postižena zejména tzv. 1 fáze stimulované sekrece inzulínu. Podle řady nálezu se v beta-buňkách Langerhansových ostrůvků u části diabetiků 2. typu vyskytuje amyloidu podobný polypeptid (amylin), který interferuje se sekrecí inzulínu.

Klinický obraz a prezentace

Akutní manifestace formou kómatu je velmi vzácná, většinou se onemocnění rozvíjí pozvolna. Mezi hlavní symptomy patří únava, menší tělesná a eventuelně i duševní výkonnost, někdy polyurie a polydipsie. Poměrně často se diabetes mellitus 2. typu diagnostikuje až při objevení se komplikací,

zejména diabetické neuropatie a retinopatie, často při kožních nebo slizničních zánětech jako jsou pyodermie, kožní mykózy, balanitis či vulvovaginitis. Asi v 1,5 % případů se diabetes 2. typu manifestuje syndromem diabetické nohy. Nezřídka je nalezena hyperglykémie či glykosurie při vyšetření provedeném z jiných důvodů u zcela asymptomatických jedinců.

Diagnóza

Při opakované náhodné glykémii nad 11,1 mmol/l, anebo při opakované lačné glykémii nad 7,0 mmol/l je diagnóza nepochybná. V případech s hraničními hodnotami glykemií je vhodné provést orální glukózový toleranční test (oGTT) se 75 g glukózy. Je-li za 120 minut glykémie ve venózní plazmě nad 11,1 mmol/l, je diagnóza diabetu nepochybná, při hodnotě pod 7,8 mmol/l se o diabetes nejedná a hodnoty mezi 7,8 a 11,1 mmol/l označujeme jako porušenou glukózovou toleranci (viz tabulka 2).

Léčba

Základem léčby je dietoterapie. Z diabetických diet předepisujeme diety energeticky a obsahem sacharidů chudší – dietu se 175 a 225 g sacharidy. Pacienta ponecháme na dietě alespoň 8 týdnů. Předpokladem úspěchu diety je dobrá edukace nemocného. Nevede-li dieta po 8 týdnech k dobré kompenzaci, přidávají se perorální antidiabetika. Při BMI do 25 kg/m² zahajujeme léčbu sekretagogy inzulínu, nejčastěji deriváty sulfonylurey eventuelně rychlými sekretagogy inzulínu (glinidy). Při BMI nad 25 kg/m² zahajujeme léčbu **biguanidy**, v současné době je k dispozici pouze metformin. Nově se začaly užívat v léčbě diabetiků s nadbáhou či obezitou **thiazolidinediony**, látky ovlivňující inzulínovou rezistenci. Alternativou pro obézní diabetiky, u kterých selhává kombinovaná léčba perorálními antidiabetiky a kteří splňují preskripční kritéria zdravotní pojišťovny, jsou antiobezitika (ve střevě působící inhibitor střevních lipas orlistat či centrálně působící sibutramin). Nevede-li léčba perorálními antidiabetiky k úspěchu, nebo dojde-li po letech k selhání této léčby, nasazuje se léčba inzulínem. Vedle medikamentózní léčby a dietoterapie je důležitá **pohybová léčba**. Současně je nutné intervenovat arteriální hypertenzi, obezitu a hyperlipidémii.

Prevence

Prevence diabetu 2. typu spočívá zejména v prevenci obezity racionální stravou a pravidelnou fyzickou aktivitou. Největší riziko diabetu 2. typu představují orgánové manifestace předčasné aterosklerózy, proto má zásadní význam intervence dalších rizikových faktorů aterosklerózy (kromě udržení normoglykémie snaha o normalizaci hladin triacylglycerolů a dosažení normálního krevního tlaku).

Porušená glukózová tolerance (PGT)

Hodnoty glykémie ve venózní plazmě ve 120. minutě oGTT mezi 7,8–11,0 mmol/l definují porušenou glukózovou toleranci. Ta se vyskytuje zejména u osob obézních a dále u nemocných s hypertriacylglycerolémií a hypertenzí. Asi třetina pacientů s PGT se v průběhu několika let stane diabetiky 2. typu, třetina pacientů svoji toleranci sacharidů normalizuje a u třetiny porucha přetrvává.

Porušená tolerance glukózy je většinou spojena s **hyperinzulinizmem a inzulínovou rezistencí**, což ilustruje její závažnost: i u nemocných s PGT dochází k **akceleraci aterosklerózy a jejích orgánových komplikací**. Znamená to, že se u nich častěji a předčasněji vyskytují infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin a mozkové cévní příhody.

Základní terapií PGT je redukce tělesné hmotnosti tam, kde pacient má vyšší BMI či trpí obezitou. Pro riziko skryté manifestace DM je nutno vyšetřit glykémii alespoň 1x ročně.

Porušená lačná glykémie (Impaired fasting glucose – IGT)

Izolovaná ranní glykémie mezi 6,1 a 6,9 mmol/l je nově klasifikována jako porušená lačná glykémie. Je dobře známo, že pacienti s vyšší lačnou glykemií mají vyšší riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění. V této souvislosti je však nutné zdůraznit, že i u ještě normálních hodnot glykémie riziko koronární aterosklerózy lineárně stoupá s hladinou glykémie. Proto se již objevují názory, že již lačná glykémie vyšší než 5,6 mmol/l by mohla být hranicí porušené lačné glykémie.

4. Další typy diabetu

Takto označujeme několik skupin diabetu, dříve zařazovaných především jako sekundární diabetes, zejména **endokrinní** (při tyreopatiích, Cushingově syndromu, akromegalii, feochromocytomu, vzácněji při hyperaldosteronismu, somatostatinomem a glukagonomem) a při **onemocněních pankreatu** (chronická pankreatitis, hemochromatóza, stavy po těžké akutní pankreatitidě, stavy po pankreatektomii, traumatu pankreatu, karcinom pankreatu, cystická fibróza, ...), po léčbě (glukokortikoidy, thiazidová diuretika, diazoxid, beta-adrenolytika, interferon ad.).

Mezi genetické defekty funkce beta-buňky patří diabetes mellitus typu **MODY** (maturity-onset diabetes in the young), zejména MODY 1–3 (MODY 1 – defekt genu pro hepatální nukleární faktor 4α lokalizovaného na 20. chromozomu, MODY 2 – defekt genu pro glukokinázu lokalizovaného na 7. chromozomu a 3- defekt genu pro hepatální nukleární faktor 1α lokalizovaného na 12. chromozomu). Zatímco MODY 2 nepředstavuje významné ohrožení zdraví,

Tabulka 2. Hodnocení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT)

	Glykémie (mmol/l) – venózní plazma	
	lačná glykémie	glykémie ve 120. minutě oGTT
Diabetes mellitus	> 7,0	> 11,1
Porušená glukózová tolerance	< 7,0	7,8–11,0

je pro MODY 3 typ diabetu typický rychlý rozvoj komplikací, zejména nefropatie. Další typy MODY jsou vzácnější.

Mezi genetické příčiny vedoucí k diabetu patří i defekty mitochondriální DNA, dále typ A inzulinové rezistence, inzulinová rezistence při leprechaunismu, který je spojený s malformacemi těla a zvláště obličejové a lipotrofický diabetes.

K diabetu může vést i infekce, zejména kongenitální rubeola a cytomegalová infekce. Neobvyklé typy diabetu se vyskytují u stiff-man syndromu, vzácného neurologického onemocnění spojeného se svalovou ztuhlostí a s pozitivitou protilátek proti glutamátdekarboxyláze, které jsou jinak téměř výhradně specifické pro diabetes mellitus 1. typu. Protilátky proti inzulinovému receptoru se vyskytují u některých autoimunitních onemocnění.

Mezi další genetické choroby spojené s diabetem patří syndromy Downův, Klinefelterův, Turnerův, Wolframův, Lawrence–Moon–Biedlův, syndrom Prader–Willyho, Friedreichova ataxie, Huntingtonova chorea, myotonická dystrofie a porfyrie. Tyto choroby se manifestují již v dětství.

Terapie sekundárního diabetu je symptomatická a musí odrážet úroveň postižení metabolismu u konkrétního pacienta. U většiny nemocných s endokrinopatií s diabetem vystačíme s dietou či perorálními antidiabetiky, podobně u polékového diabetu. Pankreatický diabetes často vyžaduje léčbu inzulinem. Inzulín se užívá u některých typů MODY diabetu, nově se některé typy MODY diabetu léčí sekretagogy inzulinu (největší zkušenosti jsou s glibenklamidem). U MODY 2 není specifická léčba nutná. Diabetes spojený s těžkou inzulinovou rezistencí u některých vrozených syndromů vyžaduje někdy vysoké dávky inzulinu.

5. Gestační diabetes mellitus (GDM)

Pod tento název je zahrnuta skupina různě závažných poruch glukózové tolerance, které vzniknou v graviditě a po porodu velmi často zcela mizí.

GDM se vyskytuje v naší populaci přibližně u 3 % všech těhotných, počet pacientek s GDM mírně stoupá, trend vzestupu je podobný přibývání pacientů s diabetem 2. typu.

GDM je onemocnění, které je patogeneticky podobné diabetu 2. typu. Je charakterizováno normální nebo zvýšenou sekrecí inzulinu a rostoucí inzulinorezistencí. Ta souvisí s produkcí řady placentárních hormonů, z nichž nejvýraznější antiinzulinární efekt

má kortizol a tzv. humánní placentární laktogen. Sekrece obou těchto hormonů stoupá přibližně od druhého trimestru.

Vyšetření těhotných na přítomnost GDM je prováděno mezi 24.–28. týdnem těhotenství standardním orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT) po zátěži 75 g glukózy s vyšetřením glykémie nalačno a dále jednu a dvě hodiny po zátěži. Za normální hodnoty jsou považovány hodnoty glykémie nalačno do 5,5 mmol/l, jednu hodinu po zátěži do 8,8 mmol/l a dvě hodiny po zátěži do 7,7 mmol/l.

Provedení oGTT doporučujeme těm těhotným, které mají pozitivní rodinnou anamnézu přítomnosti diabetu (zejména diabetu 2. typu), které jsou obézní, v předchozích těhotenstvích porodily plod o hmotnosti vyšší než 4 000 g, jsou starší 30 let a v porodnické anamnéze mají porod mrtvého plodu, hypertenzi v graviditě, preeklamsii či opakované spontánní potraty. Dále sem patří pacientky s glykosurií na počátku těhotenství, s GDM v předchozích graviditách nebo ženy s častějším výskytem hypertenze či kardiovaskulárních chorob v rodině. Pro rozhodnutí o vyšetření těhotné na přítomnost GDM stačí přítomnost jednoho z rizikových faktorů. Tam, kde je riziko vzniku GDM vysoké, je doporučeno orientační vyšetření pacientky před 24. týdnem těhotenství. V tomto případě je možné vyšetřit jednoduchým O'Sullivanovým testem po zátěži 50 g glukózy, kdy je hodnocena pouze glykémie za jednu hodinu po podání glukózy. Pokud je diagnóza gestačního diabetu potvrzena, je pacientce vždy doporučena dieta, nejčastěji 275 g sacharidů denně. Současně po poradě s porodníkem doporučujeme i mírnou fyzickou aktivitu, pokud stav těhotenství toto dovolí.

Pacientce jsou vyšetřovány pravidelně glykemické profily s hodnotami glykémie nalačno i postprandiálně. Lačné glykémie by neměly přesáhnout 5,5 mmol/l a glykémie za jednu hodinu po jídle by neměly být vyšší než 7,7 mmol/l, za dvě hodiny po jídle 6,7 mmol/l. Pro léčbu se používají zásadně lidské inzulinu, je uvažováno i o léčbě inzulinovými analogy (zatím nejsou povolena u těhotných diabetiček v prvním trimestru gravidity pro možnost teratogenního působení). Většina inzulinových režimů, které jsou doporučovány pro gravidní ženy, se skládá ze 3–4 denních dávek inzulinu. Kombinuje se krátkodobě působícím inzulinem k hlavním jídlům se středně dlouhodobě působícím inzulinem ve večerních hodinách. Inzulín je podáván pouze v těhotenství, po porodu je léčba inzulinem přerušena.

Po porodu by měla být pacientka dále sledována v diabetologické ordinaci nebo ordinaci praktického lékaře. Kontrolní oGTT po porodu je prováděno do 3 měsíců po porodu a dále v jednorozhodných intervalech. Ženy s GDM jsou více ohroženy zejména vznikem diabetu 2. typu v pozdějším věku. Význam pečlivého sledování žen s gestačním diabetem má pozitivní důsledek pro matku i pro plod. Optimální intrauterinní prostředí vede ke snížení počtu dětí narozených se známkami diabetické fetopatie (orgánová makrosomie, hypoglykémie, hypokalcemie, hyperbilirubinemie, polycytemie a syndrom dechové tísně novorozenců). Pro další život nově narozeného dítěte je dobrá kompenzace diabetu matky významná i z hlediska budoucího rizika závažných onemocnění jakými jsou hypertenze, obezita, dna, poruchy metabolismu tuků, diabetes, kardiovaskulární a cerebrovaskulární choroby a ateroskleróza.

6. Chronické komplikace diabetes mellitus

Chronické komplikace diabetes mellitus dělíme na specifické a nespecifické. Mezi specifické patří diabetická mikroangiopatie projevující se jako diabetická nefropatie, diabetická retinopatie a dále diabetická neuropatie, mezi nespecifické zejména akcelerace aterosklerózy (někdy též nazývaná diabetická makroangiopatie) a větší sklon k různým infekcím (zejména infekce močových cest, pyodermie, mykózy). Zvláštní typická komplikace s komplexní patogenezí je diabetická noha.

Patogeneze

Mezi základní rizikové faktory, které vedou k progresi specifických i nespecifických komplikací, se počítá zejména hyperglykémie a arteriální hypertenze. V důsledku hyperglykémie dochází ke glykaci proteinů a k tvorbě irreverzibilních produktů glykace, tzv. AGE. Glykace spolu se zvýšenou tendencí k oxidaci lipoproteinů vede ke vzniku velmi reaktivních glykooxidovaných lipoproteinů, které zvyšují tvorbu pěnových buněk v aterosklerotickém plátu a dále zvyšují instabilitu tohoto plátu. K progresi diabetické nefropatie přispívá hypertenze, která vede ke zvýšení filtračního tlaku v glomerulu a k většímu odpadu proteinů do moči.

Klinický obraz

Klinický obraz **diabetické nefropatie (DN)** lze rozložit do několika stadií: v 1. stadiu se jedná o glomerulární hyperfiltraci s glomerulární filtrací větší než 2,5 ml/s. Glomerulární bazální membrána se stává propustnější pro bílkoviny, nejprve propouští jen malá množství proteinů (tzv. mikroalbuminurie s odpadem albuminu 30–300 mg/den). Toto stádium označujeme jako incipientní diabetická nefropatie.

Progreduje-li proteinurie a renální insuficience, hovoříme o manifestní diabetické nefropatii, která může vyústit až v selhání ledvin. Často přítomná hypertenze dále zhoršuje mikroalbuminurii a akceleruje progresi nefropatie. Proteinurie převyšující 3,5 g/den vede k typickému obrazu nefrotického syndromu.

Diabetická retinopatie (DR) se zásadně dělí na neproliferativní a proliferativní formu. V období neproliferativní nemusí mít pacient žádné potíže. Zhoršování vizu je typické pro přechod z neproliferativní do proliferativní formy. Pokročilá stadia proliferativní retinopatie již vedou k významnému zrakovému deficitu až ke slepotě. Někdy může být náhodné zjištění diabetické retinopatie prvním příznakem jinak asymptomaticky dlouhodobě probíhajícího diabetu 2. typu.

Diabetická neuropatie může být někdy rovněž prvním symptomem diabetu 2. typu, který však již léta probíhal asymptomaticky. Jedná se o senzitivní, motorickou a autonomní neuropatii. Senzitivní diabetická neuropatie se projevuje především parestéziemi, dysestéziemi a poruchami čití. Typické jsou noční neuropatické bolesti zejména na dolních končetinách s neschopností přesné lokalizace bolesti, vznikající bez vyvolávajícího podnětu, nereagující na běžná analgetika. Motorická neuropatie může vést k různým typům svalových obrn. Autonomní diabetická neuropatie postihuje řadu orgánů: v kardiovaskulárním systému vede k srdečním arytmiím, bezbolestnému průběhu infarktu myokardu, představuje riziko náhlé srdeční smrti, způsobuje posturální hypotenzi. V gastrointestinálním systému zhoršuje evakuaci žaludku, podílí se na změně frekvence defekace, zhoršuje vyprazdňování žlučníku a vede ke stáze žluči. V urogenitálním systému zpomaluje vyprazdňování močového měchýře a takto se podílí na vyšším riziku infekce močových cest, podílí se také na erektilní dysfunkci.

Diabetická noha vzniká především v důsledku vlivu diabetické neuropatie na tonus svalstva udržujícího nožní klenbu včetně mm. interossei a mm. lumbricales. V důsledku toho dojde k poklesu klenby a ke zvýšení tlaku zejména hlavic metatarsů proti tuhé podložce. Prsty nohou se dostávají do drápotivého postavení. Významně se uplatňuje i hypestézie s vyšším rizikem nepoznaného traumatu, změna funkce potních žláz a porucha mikrocirkulace způsobená mj. také diabetickou mikroangiopatií, postihující vasa nervorum. Na místech, kde kosti tlačí na ztenčelou kůži se vytvářejí otlačky a posléze vředy, často hluboké, zasahující až ke kostem, ve kterých dochází k osteomyelitidě. Důsledkem jsou až flegmóna a gangréna prstů či celých akrálních částí končetin.

K akceleraci aterosklerózy vede jak vlastní diabetes s glykací a glykooxidací lipoproteinů, tak častá hypertenze a dyslipidémie. Celý proces je akcelerován i přítomností inzulínové rezistence u diabetu 2. typu.

Léčba – léčba diabetické nefropatie spočívá především v úzkostlivé kontrole krevního tlaku. V léčbě hypertenze se jako léky první volby stále více uplatňují inhibitory ACE, recentně i sartany. Objeví-li se mikroalbuminurie, nasazujeme ACE inhibitory vždy. Ve stadiu renální nedostatečnosti volíme časnou hemodialýzu, již při hladinách kreatininu okolo 400 umol/l. Základní léčbou proliferativní diabetické retinopatie je laserová fotokoagulace, prováděná oftalmologem.

Léčba diabetické neuropatie je obtížná. Irritační příznaky lze částečně ovlivnit některými antiepileptiky či antidepresivy. Pro léčbu i prevenci diabetické nohy byly zkonstruovány zvláštní boty pro diabetiky (tzv. poloboty), pro pokročilá stadia ve stadiu kožních defektů je vhodná sádrová fixace. V případě zánětu se podávají antibiotika a defekt se ošetřuje lokálně. Důležitá je důsledná léčba diabetu, ve které k dosažení lepší kompenzace přistupujeme k inzulinoterapii.

Prognóza diabetických komplikací je vážná. Diabetická nefropatie je v současné době nejčastější příčinou chronického selhání ledvin, diabetická retinopatie nejčastější příčinou v dospělosti získané slepoty. Amputace dolních končetin je vůbec nejčastěji prováděna diabetikům.

Prevence je zásadním opatřením bránícím vzniku a rozvoji komplikací diabetu. Základním přístupem je dosažení co nejlepší kompenzace diabetu s hladinami glykovaného hemoglobinu optimálně do 4,5 % (uspokojivě nejvýše do 6 %) dle IFCC. Krevní tlak nemá přesáhnout hodnoty 130/80 mmHg. Hladiny cholesterolu nemají překročit 5,0 mmol/l. Významný preventivní aspekt má léčba mikroalbuminurie i bez současné hypertenze inhibitory ACE. Podobně preventivní aspekt má i léčba proliferativní diabetické retinopatie laserovou fotokoagulací. Prevence diabetické nohy spočívá v pravidelné hygieně nohou, nošení správných ponožek a obuvi. Zásadní je podrobná edukace nemocného o důvodech a metodách prevence.

Chronické nespecifické komplikace diabetu

Zásadní jsou především **kardiovaskulární komplikace** diabetu. Diabetes mellitus akceleruje aterosklerotické změny a patří mezi základní rizikové faktory ischemické choroby srdeční, mozkových cévních příhod i ischemické choroby dolních končetin.

Pracovní schopnost a zařazení u diabetiků

Nemocní s diabetem 1. typu pro riziko kómatu, zejména v důsledku hypoglykémie, by neměli pracovat jako profesionální řidiči, piloti, neměli by pracovat ve výškách či v hloubkách. Ze sportů zakazujeme především horolezectví, letecké sporty a potápění. Naprostou většinu sportů ovšem mohou diabetici

provádět. Pro pacienty s diabetem 2. typu se řídíme především pokročilostí komplikací event. rizikem hypoglykémie (cave: může nastat i po derivátech sulfonylurey).

Schopnost pracovat je velmi omezená u nemocných s pokročilejší nefropatií, retinopatií i neuropatií a u pokročilejších stádií diabetické nohy. Pro většinu nemocných s pokročilejšími komplikacemi diabetu je nutný přechod do invalidního důchodu.

8. Akutní specifické komplikace diabetu

Před 80 lety umírali všichni diabetici 1. typu na hyperglykemické ketoacidotické kóma v průběhu několika měsíců od manifestace nemoci. Zavedení inzulinu do léčby tuto fatální prognózu diabetu zvrátilo. V současné době režimy intenzifikované léčby vedly ke snížení výskytu tohoto typu kómatu na minimum. I ostatních akutních specifických komplikací diabetu významně ubylo.

Kóma hyperglykemické ketoacidotické

Je způsobeno absolutním nedostatkem inzulinu. Nedostatek inzulinu vede k hyperglykémii, dehydrataci a hyperosmolaritě na straně jedné a ke ketoacidóze s poklesem pH někdy až k hodnotám pH 6,8 na straně druhé.

Léčba spočívá v i.v. podání inzulinu (0,1 j/kg/hod). Současně je prováděna rehydratace dle hladin S – Na a centrálního žilního tlaku. Podání bikarbonátu není standardizováno ani při extrémních acidózách. Nutné je včas zahájit substituci kalia. Správně léčené hyperglykemické ketoacidotické kóma má dobrou prognózu.

Kóma diabetické hyperosmolární neketacidotické

Je typickou akutní komplikací diabetu 2. typu, při kterém zbylá bazální sekrece inzulinu zablokuje sice ketogenezi, nezabrání však hyperglykémii. Stav se rozvíjí pomalu, často dlouhé dny i týdny. Typická je značná dehydratace a ztráta tekutin činí nezdědku 10–15 l. Pacienti jsou často přivezeni soporózní či v kómatu. V pokročilém stavu hrozí hypovolemický šok s hypoperfúzí ledvin, splachniku a mozku. Vzácnou komplikací převážně u mladších nemocných či u diabetických dětí je edém mozku, jehož patogenese není zcela jasná. Pravděpodobně vzniká důsledkem disekvilibrace mezi rychle klesající osmolaritou plasmy při korekci hyperglykémie a rehydrataci a přetrvávající vyšší osmolaritou v centrálním nervovém systému.

Základní léčbou hyperglykemického hyperosmolárního kómatu je rehydratace, která musí být prováděna současně razantně a opatrně. Provádí se dle hodnot ČŽT a hladin S – Na polovičním fyziolo-

logickým roztokem, eventuálně 5% roztokem glukózy. Současně je podáván inzulin podle podobných zásad jako u ketoacidotického hyperglykemického kómatu. Sledování centrálního žilního tlaku je mandatorní. Správně léčené kóma má již lepší prognózu než před 15 lety, kdy mortalita činila až 40%. Přesto i nyní se mortalita pohybuje okolo 10%.

Laktacidotické kóma

Laktacidotické kóma bylo relativně častou komplikací léčby biguanidy (v současné době již nepoužívanými fenforminem a buforminem). Při léčbě metforminem se vyskytuje velmi vzácně a to zvláště při kombinaci metforminu s alkoholem či nedodržení kontraindikací podávání metforminu (kardiální, renální a hepatální insuficience). Terapie laktacidotického kómatu patří na jednotky intenzivní péče a zásadní léčebnou metodou je hemodialýza. Přes intenzivní terapii je prognóza velmi vážná.

Kóma hypoglykemické

Dochází k němu při předávkování inzulinu a v moderní době také po předávkování derivátů sulfonylurey, zejména glibenklamidu. Pacient jeví paralelně s poklesem glykémie příznaky aktivace kontraregulačních katecholaminů (zvýšené pocení, tachykardie, třes) a neuroglykopenie (poruchy koncentrace, pocit hladu, zmatenost až kóma). Hypoglykémie může být zaměněna za epileptický záchvat a dokonce ho může sama vyvolat. **Léčba spočívá v přívodu glukózy. Je-li nemocný ještě při vědomí, tak p. o. cestou (cukr, sladké nápoje apod.), při bezvědomí 40 ml 40% roztoku glukózy i. v., s opakováním po 5 minutách, pokud nedojde k obnově stavu vědomí. Při nemožnosti zajistit žilní přístup lze podat 1 mg glukagonu i. m.**

Při hypoglykémii může dojít s ohledem na vyplavení katecholaminů ke spasmům koronárních či cerebrálních tepen s příslušnými důsledky.

Závěr

Přes mnoho nových poznatků z oblasti etiologie i patogeneze a přes nepochybné úspěchy v léčbě vlastního onemocnění zůstává diabetes závažným onemocněním zejména pro závažné chronické specifické komplikace pro jeho epidemický nárůst v posledních 30 letech.

Článek vznikl díky podpoře výzkumného záměru 3. lékařské fakulty UK MSM 00216208 14.

Některé jeho části jsou přepracované a aktualizované z článků, které se již dříve objevily v časopisech Vnitřní lékařství, Kapitoly z kardiologie a Lékařské listy.

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy
a 2. interní klinika FNKV a 3. lékařské fakulty UK
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Literatura

- Anděl M et al. Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. Praha: Galén 2001. 208 s.
- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin – dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994; 331: 1428–1436.
- Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2001.
- Bell JL, Hockaday TD. Diabetes mellitus. In: Wheatherall DJ, Leham JGG, Warell DA. Oxford Textbook of Medicine. Oxford: Oxford University Press 1996: 1448–1504.
- Campbell RK, White JR Jr, Saulie BA. Metformin: A new oral biguanide. Clin Ther 1996; 18: 360–371.
- Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. J Postgrad Med 2004; 50: 140–144.
- De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non – insulin – dependent diabetes mellitus :the Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 541–549.
- Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Iselbacher KJ, Pedorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw Hill Book Co 1987: 1778–1797.
- Harris MI, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Keen H, DeFronzo R, Alberti KGMM, Zimmet P (Eds.). The International Textbook of Diabetes Mellitus. London: Wiley 1992: 3–18.
- Jarret RJ. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes Mellitus. Oxford: Blackwell 1991: 47–53.
- Kučera P, Anděl M, Trešlová L. Autoimunita a protilátky proti glutamátdekarboxyláze v patogenezi diabetes mellitus I. typu v experimentu a klinické praxi. Vnitř lék 1996; 42: 359–367.
- Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, D'Onofrio F. Metformin for obese, insulin treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 107–112.
- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum : Implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med 1998; 105: 4–14.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA 2002; 287: 360–372.
- Kučera P. Stanovení protilátek proti glutamát dekarboxylase v periferní krvi metodou ELISA. Klin Biochem Metab 1996; 4: 195–197.
- Mannuci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Messeri G, Rostella C. Effect of Metformin on Glucagon – Lik Peptid 1 (GLP – 1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects. Diabetes Care 2001; 24: 489–494.
- Quillen DM, Kuritzky L. Type 2 diabetes management: A comprehensive clinical review of oral medications. Compr Ther 2002; 28: 50–61.
- Sasali A, Leahy JL. Is metformin cardioprotective? Editorial. Diabetes Care 2003; 26: 243–244.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antihyperglycemic agents. Drug interactions of clinical importance. Drug Saf 1995; 12: 32–45.
- Wallace TM, Matthews DR. The drug treatment of type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of diabetes. Part II. Oxford: Blackwell 2003; 45: 1–18.
- Zimmet P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults : genes, autoimmunity and demography. Diabetes Care 1995; 18: 1050–1064.
- Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial Points at Diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 2): 59–64.