

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Jáchym Korbel

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví (B5345)

**Jáchym Korbel**

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví (B0914P360004)

**LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA DIABETU MELLITU  
V METABOLICKÉ ORDINACI ÚKBH FN PLZEŇ**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Roman Cibulka, Ph.D., MBA

PLZEŇ 2024

Na této straně se v tištěné verzi nachází zadání bakalářské práce.

Na této straně se v tištěné verzi nachází zadání bakalářské práce.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 30. 3. 2024

.....

vlastnoruční podpis

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Romanu Cibulkovi, Ph.D., MBA. za odborné vedení práce, poskytování cenných rad a materiálních podkladů. Dále bych chtěl poděkovat své rodině a svým nejbližším, kteří mi byli oporou po celou dobu mého studia.

## **Abstrakt**

Příjmení a jméno: Jáchym Korbel

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Laboratorní diagnostika diabetu mellitu v metabolické laboratoři ÚKBH FN Plzeň

Vedoucí práce: MUDr. Romanovi Cibulkovi, Ph.D., MBA

Počet stran – číslované: 49

Počet stran – nečíslované: 21

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 29

Klíčová slova: Diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, prediabetes, glukóza, inzulin, laboratorní diagnostika diabetu mellitu, Roche 8000- Cobas.

### **Souhrn:**

Bakalářská práce se zabývá diagnostikou diabetu mellitu v metabolické ordinaci ÚKBH FN Plzeň. Úvod teoretická část se věnuje anatomii a fyziologii pankreatu, metabolismu inzulinu a glukózy. Dále jsou vysvětlovány pojmy diabetes mellitus, epidemiologie diabetu a definice a klasifikace diabetu včetně akutních a chronických komplikací, které onemocnění doprovází. Praktická část je zaměřena na charakteristiku pacientů s prvozáchytem diabetu z metabolické ordinace ÚKBH FN Plzeň. Hlavním účelem této části je popis diagnostiky DM na výsledcích z reálné klinické praxe.

Surname and name: Jáchym Korbel

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Laboratory diagnostics of diabetes mellitus in the metabolic clinic of the ÚKBH FN Pilsen

Consultant: MUDr. Romanovi Cibulkovi, Ph.D., MBA

Number of pages - numbered: 49

Number of pages – unnumbered: 21

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 29

Keyword: Diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, prediabetes, glucose, insulin, laboratory diagnosis of diabetes mellitus, Roche 8000- Cobas

Summary:

The bachelor's thesis deals with the diagnosis of diabetes mellitus in the metabolic clinic of the ÚKBH FN Plzeň. The introduction to the theoretical part is devoted to the anatomy and physiology of the pancreas, insulin and glucose metabolism. Furthermore, the concepts of diabetes mellitus, epidemiology of diabetes and the definition and classification of diabetes are explained, including the acute and chronic complications that accompany the disease. The practical part is focused on the characteristics of patients with a first diagnosis of diabetes from the metabolic clinic of the ÚKBH FN Plzeň. The main purpose of this section is the description of DM diagnosis based on results from real clinical practice.



# OBSAH

<b>SEZNAM GRAFŮ.....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>12</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>13</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>14</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>19</b>
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>20</b>
<b>1. ANATOMIE A FYZIOLOGIE PANKREATU .....</b>	<b>20</b>
<b>2. INZULIN .....</b>	<b>22</b>
2.1. VZNIK INZULINU .....	22
2.2. ÚČINEK INZULINU .....	22
<b>3. GLUKÓZA.....</b>	<b>26</b>
3.1. PŘÍSUN A ODSUN GLUKÓZY .....	26
3.2. REGULACE GLYKÉMIE .....	27
<b>4. DIABETES MELLITUS.....</b>	<b>28</b>
4.1. EPIDEMIOLOGIE DIABETU .....	28
4.2. DEFINICE DIABETU .....	29
4.3. KLASIFIKACE DIABETU .....	30
4.3.1. <i>Diabetes mellitus I. typu</i> .....	30
4.3.2. <i>Diabetes mellitus II. typu</i> .....	31
4.4. KLINICKÝ A LABORATORNÍ OBRAZ DIABETU .....	31
4.5. KOMPLIKACE DIABETU .....	32
4.5.1. <i>Akutní komplikace diabetu</i> .....	32
4.5.2. <i>Chronické komplikace diabetu</i> .....	33
<b>5. DIAGNOSTIKA DIABETU .....</b>	<b>38</b>
5.1. GLUKÓZOVÝ TOLERANČNÍ TEST .....	38
5.2. PREDIABETES .....	39
<b>6. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A KONTROLA DIABETU .....</b>	<b>40</b>
6.1. STANOVENÍ GLUKÓZY .....	40
6.2. STANOVENÍ GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU.....	41
6.3. STANOVENÍ GLYKOVANÉHO ALBUMINU .....	43
6.4. STANOVENÍ INZULINU A C-PEPTIDU .....	43
6.5. STANOVENÍ AUTOPROTIŁÁTEK .....	46
6.6. STANOVENÍ KETOLÁTEK.....	47
6.7. STANOVENÍ GLUKÓZY V MOČI.....	48
6.8. STANOVENÍ ALBUMINU V MOČI (ALBUMINURIE).....	49
<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>51</b>
<b>7. CÍL A ÚKOLY PRÁCE.....</b>	<b>51</b>
7.1. HLAVNÍ CÍL .....	51
7.2. DÍLČÍ CÍLE.....	51
<b>8. VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY .....</b>	<b>52</b>
<b>9. CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU.....</b>	<b>53</b>
<b>10. METODIKA PRÁCE .....</b>	<b>54</b>
10.1. PRAKTICKÝ ÚVOD DO DIAGNOSTIKY DIABETU MELLITU NA ÚKBH FN PLZEŇ.....	54

<b>11.</b>	<b>ANALÝZA A INTERPRETACE ÚDAJŮ .....</b>	<b>58</b>
11.1.	HODNOCENÍ PODÍLU DIABETU MELLITU 1. TYPU A 2. TYPU .....	58
11.2.	HODNOCENÍ PODÍLU DIABETIKŮ DIAGNOSTIKOVANÝCH DLE LAČNÉ GLYKÉMIE A oGTT .....	59
11.3.	HODNOCENÍ GLYKÉMIE V DOBĚ DIAGNÓZY DIABETU MELLITU .....	60
11.4.	HODNOCENÍ PROTILÁTEK U DM 1. TYPU .....	60
11.5.	HODNOCENÍ GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU PŘED DIAGNÓZOU DIABETU, V DOBĚ DIAGNÓZY DIABETU A Z NEJNOVĚJŠÍCH MOŽNÝCH VÝSLEDKŮ MĚŘENÍ .....	61
11.6.	HODNOCENÍ ALBUMINURIE .....	63
<b>12.</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>65</b>
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>67</b>
	<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>68</b>
	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>71</b>

## **SEZNAM GRAFŮ**

Graf 1: Procentuální podíl DM 1. typu a 2. typu.....	59
Graf 2: Procentuální podíl pacientů s diagnózou DM dle lačné glykémie/oGTT .....	60
Graf 3: Porovnání glykovaného hemoglobinu v době diagnózy a nejnovější možné výsledky .....	62
Graf 4: Procentuální zastoupení pacientů s DM v kategoriích albuminurie A1, A2 a A3 ..	64

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Duodenum a pankreas, pohled zepředu (2).....	20
Obrázek 2: Struktura Langerhansových ostrůvků (3).....	21
Obrázek 3: Molekula inzulínu (5) Upraveno.....	22
Obrázek 4: Účinky inzulínu (3).....	24
Obrázek 5: Plazmatická kinetika inzulínu u IVGTT a oGTT .....	46
Obrázek 6: Diagnostické proužky PHAN .....	48

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Celosvětový počet lidí s diabetem mezi lety 2000-2045.....	29
Tabulka 2: Podíl DM 1.typu a 2.typu .....	58
Tabulka 3: Způsob diagnózy diabetu mellitu .....	59
Tabulka 4: Souhrnná statistika (glykémie).....	60
Tabulka 5: Stanovené protilátky.....	60
Tabulka 6: Souhrnná statistika - glykovaný hemoglobin před diagnózou DM.....	61
Tabulka 7: Kvalita kompenzace DM.....	62
Tabulka 8: Souhrnná statistika (glykovaný hemoglobin).....	63
Tabulka 9: Klasifikace albuminurie .....	63

# SEZNAM ZKRATEK

---

## A

ACR

Albuminkreatininový kvocient v moči · 52, 66

aGAD

Autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové · 61, 62, 65, 67

alA2

Autoprotilátky proti tyrozinofosfatáze · 61, 62

AIM

Akutní infarkt myokardu · 36

AIR(arg).

Bolus argininu · 46

aIRI

Autoprotilátky proti inzulínu · 61, 62

aj.

A jiné · 21, 48, 65

aTG

Autoprotilátky proti tyreoglobulinu · 48

aTPO

Autoprotilátky proti tyreoidální peroxidáze · 48

AUC

Plocha pod křivkou · 46

---

## C

CKD

Chronické onemocnění ledvin · 51, 52

CMP

Cévní mozková příhoda · 35, 37

CNS

Centrální nervová soustava · 34

---

## Č

ČR

Česká republika · 44

---

## **D**

DM

Diabetes mellitus · 9, 11, 29, 30, 32, 33, 34, 39, 44, 48, 51, 59, 60, 61, 63, 64, 65

---

## **E**

EDTA

Kyselina ethylendiamintetraoctová · 56

---

## **F**

FN

Fakultní nemocnice · 2, 17, 53, 55, 56, 65, 67

---

## **G**

GAD

Dekarboxyláza kyseliny glutamové · 48

**GDH**

Stanovení glukózadehydrogenázou · 42

GLUT

Glukózový transportér · 24, 25

**GOD/POD**

Stanovení glukózaoxidázou a peroxidázou · 41

GST

Glykovaný stimulační test · 45

---

## **H**

H

Vodík · 49

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Peroxid vodíku · 42

HbA<sub>1c</sub>

Glykovaný hemoglobin · 43, 44

HCl

Kyselina chlorovodíková · 46

HEC

Hyperinzulinemický euglykemický clamp · 46

**HK/G6PD**

## **I**

### IAA

Protilátky proti proinzulinu a inzulínu · 48

### ICA

Ostrůvkové cytoplazmatické protilátky · 48, 65

### IDF

Mezinárodní diabetologická federace · 27, 28

### IFCC

Mezinárodní federace klinické biochemie a laboratorní medicíny · 43, 44

### ICHENS

Ischemická choroba centrální nervové soustavy · 35, 36

### ICHDK

Ischemická choroba dolních končetin · 35, 36

### ICHS

Ischemická choroba srdeční · 35, 36

### IU

Mezinárodní jednotka · 47

### IVGTT

Intravenózní glukózový toleranční test · 10, 46

---

## **K**

### kg t. hm.

Kilogram tělesné hmotnosti · 39

---

## **L**

### L

Litr · 24, 38, 39, 45, 46, 47, 49, 51, 65

### LADA

Latentní autoimunitní diabetes dospělých · 48

### LIS

Laboratorní informační systém · 58

---

## **M**

### mg

Miligram · 45, 49, 51



mmol

Milimol · 24, 38, 39, 44, 49, 51, 61, 63, 64, 65

MODY

Dědičná, monogenně podmíněná forma diabetu · 29

---

## **N**

NADH

Nikotinamidadeninukleotid · 42, 48, 49

NADPH

Nikotinamidadeninukleotidfosfát · 42, 57

NaF

Fluorid sodný · 56

NBT

Tetrazoliová modř · 49

NGSP

Národní program standardizace měření glykohemoglobinu · 43, 44

nm

Nanometr · 42

nmol

Nanomol · 45

---

## **O**

oGTT

Orální glukózový toleranční test · 9, 10, 38, 39, 44, 46, 47, 54, 60, 61, 65, 67

---

## **P**

pac.

Pacient · 62

PEG

Polyethylenglykol · 46

PGH

Porucha glukózové homeostázy · 39

POCT

Vyšetření v blízkosti nemocného · 41

popř.

Popřípadě · 65

---

**R**

RIA

Radioimunoanalýza · 46, 47

---

**T**

TIA

Tranzistorní ischemická ataka · 37

---

**U**

ÚKBH

Ústav klinické biochemie a hematologie · 2, 17, 53, 55, 56, 65, 67

---

**Z**

ZOK

Zdravotnická oddělení a kliniky · 58

## ÚVOD

Diabetes mellitus je celoživotní onemocnění, které vyžaduje neustálou kontrolu. V 21. století se čím dál tím častěji skloňuje a je spojován se špatným životním stylem, které zvyšuje riziko vzniku diabetu včetně dalších nemocí. Diabetes spadá do kategorie závažných civilizačních onemocnění.

Po celém světě přibývá počet nově diagnostikovaných diabetiků každý rok. Stoupající trend je zaznamenán také u lidí, kterým diabetes mellitus nebyl diagnostikován a tito lidé o svém onemocnění nevědí. Přítomnost diabetu se u nich odhalí v souvislosti s jiným vyšetřením nebo tehdy, kdy se onemocnění začne plně manifestovat a nemocní se na základě klinických projevů rozhodnou navštívit lékaře.

Stoupající prevalence diabetu je hlavním podnětem pro šíření povědomí o jeho existenci v širší společnosti. Klíčová je všeobecná znalost charakteristiky diabetu a preventivních opatření proti jeho vzniku. To však platí o všech civilizačních nemocech. Součástí těchto programů je informovat diabetika o rizicích a možnostech jeho léčby. Pacienti by měli postupovat v souladu s individuální terapií, kterou jim lékař doporučil, protože pravidelná kontrola zdravotního stavu a dobrá kompenzace diabetu představují základní prevenci proti rozvoji nežádoucích komplikací doprovázejících diabetes.

V mnoha případech se šíření povědomí o diabetes neodlučitelně pojí s jeho charakteristikou. Je třeba si klást otázky o podstatě onemocnění. Mohou to být otázky týkající se srovnání základního mechanismu regulace glukózy v organismu za fyziologických a patofyziologických podmínek probíhajících u diabetu. Odpovědi nám pomohou vysvětlit klinické projevy diabetu, či hlouběji pochopit smysl a podstatu léčby.

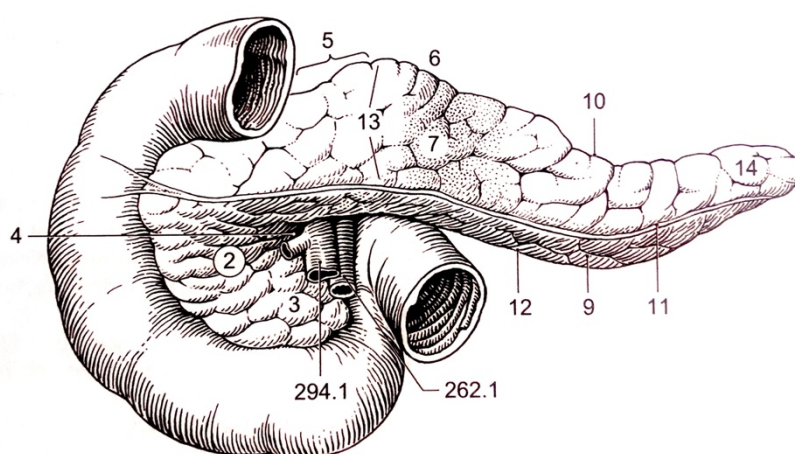
Tato bakalářská práce je složena z teoretické a praktické části. Praktická část se věnuje problematice diabetu mellitu. Snaží se odpovědět na základní otázky, co to diabetes mellitus je a jak jej můžeme rozlišit. Vysvětluje patofyziologii diabetu, uvádí rizika pojící se s diabetem ve smyslu rozvoje akutních a chronických komplikací a popisuje diagnostické a sledovací metody, se kterými je možné diabetes odhalit a kontrolovat. Obsahem navazující praktické části práce je aplikace teoretických znalostí za cílem popsat diagnostiku diabetu mellitu na reálných pacientech z klinické praxe. Pro tyto účely byla zvolena skupina pacientů navštěvující Ordinaci pro poruchy metabolismu a odvykání kouření na ÚKBH FN Plzeň.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1. ANATOMIE A FYZIOLOGIE PANKREATU

Slinivka břišní je žlázou exokrinní i endokrinní. Exokrinní část se podílí na trávení potravy a vstřebávání základních živin. Její hlavní úlohou je produkce a sekrece pankreatických šťáv do doudena. Endokrinní složkou pankreatu jsou Langerhansovy ostrůvky, které se účastní zcela odlišných procesů. Probíhá v nich produkce hormonů jako glukagon, inzulin a somatostatin (1).

Obrázek 1: Duodenum a pankreas, pohled zepředu (2)



Popis 1: (2) Hlava pankreatu, (3) Háčkovitý výběžek hlavy pankreatu, (4) Incisura pancreatis, (5) Krček pankreatu, (6) Tělo pankreatu, (7) Přední plocha pankreatu, (9) Spodní plocha pankreatu, (10) Horní okraj pankreatu, (11) Přední okraj pankreatu, (12) Dolní okraj pankreatu, (14) Ohon pankreatu, (294,1;262,1) Žíla vstupující do vena portae a tepna zásobující hlavu pankreatu.

Langerhansovy ostrůvky jsou rozprostřeny po celé tkáni pankreatu a zaujímají 2-3% její celkové hmoty. Pankreas dospělého člověka čítá kolem 1 milionu endokrinních buněk. V jednom ostrůvku se jich nachází přes 3000 (3). Od exokrinní části pankreatu jsou odděleny tenkým kolagenním pouzdem. Tyto ostrůvky zásobuje arteriální krev. Prochází jimi několik arterií, které se rozvětvují do arteriol prostupujících celý ostrůvek. Na ně navazují venuly a vény zajišťující odtok hormonů do portální žíly a následně do systémové cirkulace.

V Langerhansových ostrůvcích rozeznáváme pět typů buněk. Každá z nich má rozdílnou funkci podle toho, jaký hormon syntetizuje:

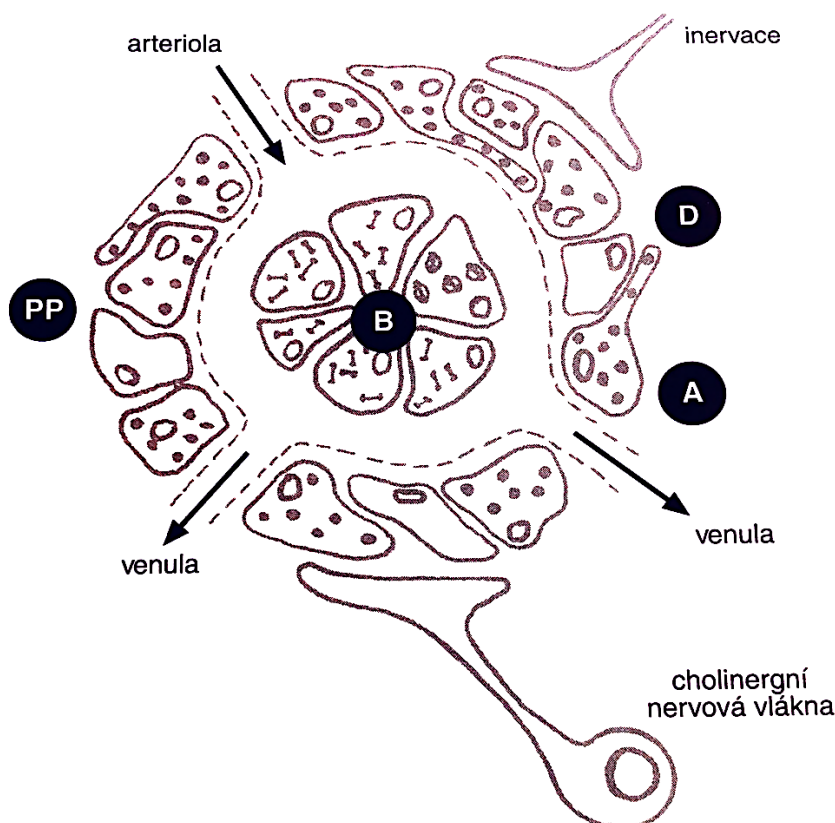
- A buňky – syntetizují glukagon

- **B** buňky – syntetizují inzulín
- **D** buňky – syntetizují somatostatin
- **PP** buňky – syntetizují pankreatický peptid
- **E** buňky – syntetizují ghrelin (4)

Hlavními hormony, které upravují hladinu krevních cukrů jsou glukagon a inzulín. Somatostatin pouze hlídá produkci glukagonu a inzulínu. Funkce pankreatického peptidu není známá (3).

B buňky zastupují 60-70% Langerhansova ostrůvku. Jsou tedy nejpočetnější ze všech endokrinních buněk pankreatu. Zpravidla je nalezneme v samotném středu ostrůvku. B buňky jsou nejčastěji obklopeny A buňkami (20%) méně často D buňkami (5%) a PP buňkami (< 5%). E buňky mají nejmenší podíl (<1%). Langerhansovy ostrůvky jsou inervovány parasymptickými a sympatickými nervovými vlákny, které slepě končí poblíž endokrinních buněk (viz obr. 1). Bohatá inervace je součástí glukagonového a inzulínového kontrolního systému (4).

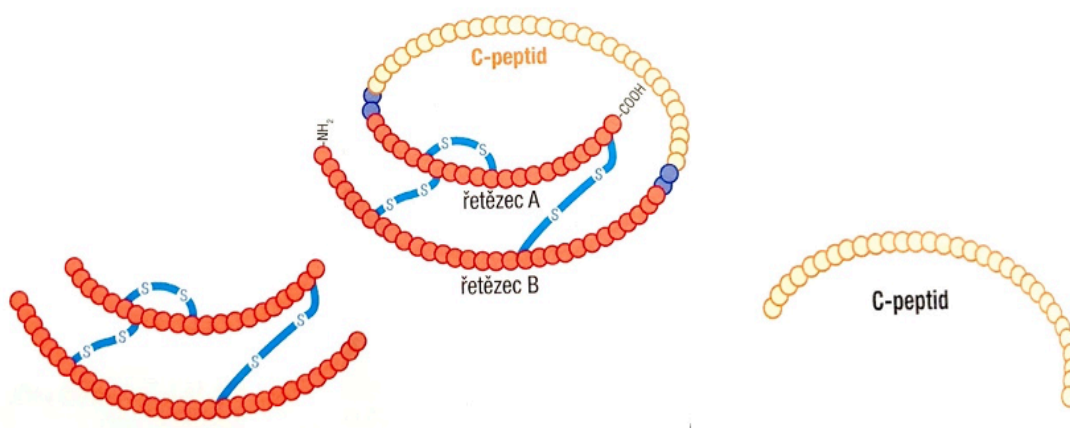
Obrázek 2: Struktura Langerhansových ostrůvků (3)



## 2. INZULIN

Inzulin se skládá ze dvou polypeptidových řetězců A a B, které jsou spojeny disulfidickými můstky. Třetí disulfidický můstek je lokalizován jen na A řetězci. Oba řetězce jsou před sekrecí inzulínu spojeny C-peptidem. Jeho název je odvozen od slova connecting, v překladu spojující (5).

Obrázek 3: Molekula inzulínu (5). Zdrojový obrázek byl upraven



Popis 2: Inzulin (vlevo), proinzulin (uprostřed), C-peptid (vpravo)

### 2.1. Vznik inzulínu

Inzulin je nejprve tvořen z preproinzulinu se signální molekulou, který se dostává z jádra do Golgiho aparátu B buňky. Zde signální molekulu ztrácí a je přeměněn na proinzulin. Poté putuje do sekrečních granul B buněk, kde se z něj odštěpuje C-peptid. Hotovým produktem je monomer inzulínu. Inzulin precipituje s molekulami zinku a společně s proinzulinem a C-peptidem je skladován v sekrečních granulech B buněk. Celý proces přeměny preproinzulinu na inzulin trvá 30-120 minut (3; 6).

### 2.2. Účinek inzulínu

Sekrece inzulínu je iniciována především zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Uplatňují se však také další nutrienty - ketolátky, mastné kyseliny a aminokyseliny, které jsou charakterizovány jako primární stimulatory sekrece inzulínu nezávislé na ostatních faktorech. Mezi ostatní faktory lze zařadit sekundární stimulatory, např. růstový hormon, glukagon aj., a sekundární inhibitory, např. somatostatin, adrenalin, noradrenalin apod. Kromě široké skupiny hormonů se na regulaci podílí nervové vlivy nebo farmaka. Při sekreci je obsah granul B buněk formou exocytózy vyplavován z buňky v pravidelných intervalech

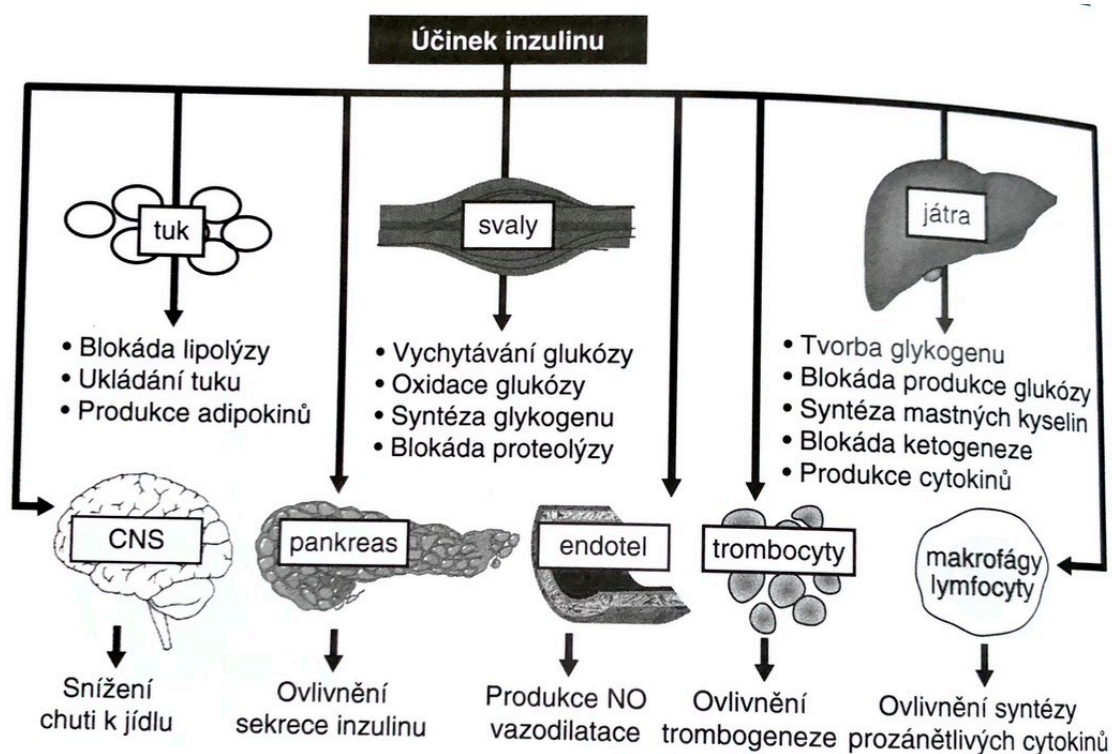
5 až 15 minut. Do extracelulární matrix se dostává inzulin a C-peptid v ekvimolárním množství.

Polovina celkové denní produkce inzulinu připadá na bazální sekreci. U zdravého člověka bazální sekrece zajišťuje trvalý přísun inzulinu do krve a v noci reguluje nadměrnou jaterní produkci glukózy. Druhá polovina připadá na stimulovanou sekreci inzulinu, která nastupuje po jídle. Jejím hlavním účelem je regulace postprandiální glykémie. Koncentrace inzulinu v krvi dosahuje vrcholu 0,5 hodiny po konzumaci jídla a pak pozvolna klesá. K bazální hodnotě se navrácí po 2-3 hodinách.

Receptory pro inzulin jsou integrovány v buněčné membráně. Skládají se ze dvou alfa a dvou beta řetězců spojených třemi disulfidickými můstky. Extracelulární část alfa podjednotky receptoru nese vazebné místo pro inzulin. Po navázání inzulinu na receptor se změjí jeho konformace a předá signál beta podjednotce. Aktivuje se kinázová doména a následně kaskáda fosforylačně-defosforylačních reakcí. Na jejím konci je stimulován glukózový transportér GLUT4, který umožní vstup glukózy do buňky (3; 5).

Účinek inzulinu je široký. Působí na játra, svaly a tukovou tkáň, jejichž buňky mají v membráně zabudovaný receptor pro inzulin a jsou na něj citlivé. Inzulin obecně zahajuje anabolické a blokuje katabolické procesy.

Obrázek 4: Účinky inzulínu (3)



### Játra:

- Glykogensyntáza: v hepatocytech inzulín zvyšuje produkci glykogensyntázy, čímž tvoří více glykogenu a inhibuje se výdej glukózy do krve z jaterní a svalové glykogenolýzy,
- Proteosyntéza: je posílena syntéza bílkovin a potlačena proteolýza,
- Syntéza lipidů: inzulín inhibuje transport mastných kyselin do mitochondrií, kde by došlo k jejich oxidaci a využívá se v syntéze lipidů a triglyceridů.

### Svaly:

- Glykogensyntáza: inzulín podobně jako u jaterní glykogensyntázy stimuluje tvorbu svalového glykogenu,
- Vstup glukózy do myocytu: inzulín podporuje vychytávání glukózy prostřednictvím transportéru GLUT4,



- Vychytávání aminokyselin z plasmy: aminokyseliny jsou myocytem využívány k proteosyntéze. Proteolýza je blokována,
- Vychytávání iontů  $K^+$

**Tuková tkáň:**

- Vstup glukózy do tukové tkáně
- Stimulace syntézy mastných kyselin
- Stimulace lipogeneze a inhibice lipolýzy
- Aktivace lipoproteinové lipázy
- Vychytávání iontů  $K^+$  (1)

### 3. GLUKÓZA

Glukóza je nezbytným zdrojem energie pro energetický metabolismus všech buněk našeho těla. V krevní plazmě musí být neustále přítomna, aby si ji mohly buňky v případě potřeby odebírat. Hladina glukózy je stálá. Homeostatický systém organismu udržuje glukózu v plazmě v úzkém rozmezí hodnot udávaných v milimolech na jeden litr (mmol/L). U zdravého člověka je udržována na 5 mmol/L. Hodnota glukózy však není statická, ale během dne kolísá v závislosti na fyzické aktivitě a konzumaci jídla. Změny jejich hodnot by neměly být výrazné, jinak by se jednalo o poruchu glukoregulace (7).

#### 3.1. Přísun a odsun glukózy

Stálý přísun glukózy do krve probíhá dvěma cestami. První cesta představuje příjem glukózy z potravy, druhá cesta je zajištěna tkáněmi, které jsou schopny glukózu produkovat. (8). Příjem glukózy z potravy není stálý. Při lačnění se o její přísun do krve starají játra prostřednictvím glykogenolýzy z 75 % a glukoneogeneze z 25 %. Na glukoneogenezi se podílí kůra ledvin.

V hepatocytech se při lačnění zpracovávají tříuhlíkaté metabolity ze svalového glykogenu, svalových proteinů a odbourané tukové tkáň. Mezi tyto metabolity patří pyruvát, laktát, alanin, glutamin a glycerol. V ledvinách je zanedbatelná zásoba glykogenu, proto v nich glykogenolýza neprobíhá. Ledviny se účastní pouze glukoneogeneze obdobně jako játra, akorát namísto alaninu zpracovávají především glutamin. Po příjmu potravy je produkce glukózy játry a ledvinami blokována. 40% glukózy přijaté potravou vycytají játra a 60% vycytají svaly.

Glukóza je hydrofilní molekula. Není možné, aby volně difundovala přes buněčnou membránu. O její odsun z krevní plazmy se starají glukózové transportéry GLUT, kterých je známo 7 typů. Tyto transportéry reagují na různé podněty, na glykémii nebo fyzickou aktivitu. Pouze GLUT4 je stimulován inzulinem. Podle transportu glukózy závislé na inzulinu se odlišuje transport inzulindependentní a non-inzulindependentní.

Inzulindependentní transport probíhá především po příjmu potravy v inzulinovém prostředí. Podmínkou pro vstup glukózy do buněk je přítomnost inzulinových receptorů a glukózového transportéru GLUT4 na jejich povrchu. K odsunu glukózy je nutná energie, např v podobě ATP. Příkladem inzulin senzitivních tkání jsou játra, střeva, tuková a svalová tkáň (6).

Non-inzulíndependentní transport je zprostředkován difuzí, která nevyžaduje energii. Není třeba přítomnost inzulínu. Glukóza se do cytosolu buněk dostává pomocí koncentračního spádu přes glukozové transportéry GLUT 1, 2, 3, 4, 5. Tento způsob transportu se významně uplatňuje především v centrální nervové soustavě, krevních elementech, imunokompetentních buňkách a endotelu při lačnění.

Po jídle vzrůstá koncentrační rozdíl mezi extracelulární matrix a vnitrobuněčným prostředím. Zvýšení koncentračního rozdílu podněcuje transport glukózy po koncentračním spádu a glukóza vstupuje do inzulínsenzitivních tkání difuzí nezávisle na inzulínu. Difuzi zprostředkovávají všechny glukozové přenašeče. Zároveň s tím je stimulován inzulíndependentní transport (3; 7).

### **3.2. Regulace glykémie**

Glykémii reguluje celá řada faktorů. Podílí se na ni hormonální, substrátová a nervová regulace, které zajišťují přesmyk mezi katabolickými a anabolickými pochody. Katabolismus je nejvíce vyjádřen glykogenolýzou a glukoneogenezí, anabolismus naopak syntézou glykogenu.

U hormonální složky je velice důležitý inzulín (viz kap. 3). Inzulín reprezentuje jediný hormon, který reguluje odsun glukózy z krve. Proti němu působí glukagon, adrenalin, růstový hormon a kortizol, které se starají o přísun glukózy do systémové cirkulace. Jejich účinky antagonizují účinek inzulínu, proto jsou označovány za kontraregulační hormony (7).

*„Inzulín je jediným hormonem, který velmi rychle snižuje hladinu glukózy v krvi a umožňuje její využití buňkami tkání.“ (1)*

Substrátová regulace představuje regulaci hyperglykémie a hypoglykémie. Je založena na inzulíndependentním a non-inzulíndependentním transportu glukózy a na anabolických a katabolických pochodech.

Nervová regulace se uskutečňuje prostřednictvím aferentních vláken vegetativního nervstva. Senzory pro kontrolu hladiny glukózy jsou uloženy v játrech, kde se nacházejí nervová zakončení nervu vagus, nebo přímo v centrální nervové soustavě, v místech hypothalamu, kde se nachází dva senzory (3).

## **4. DIABETES MELLITUS**

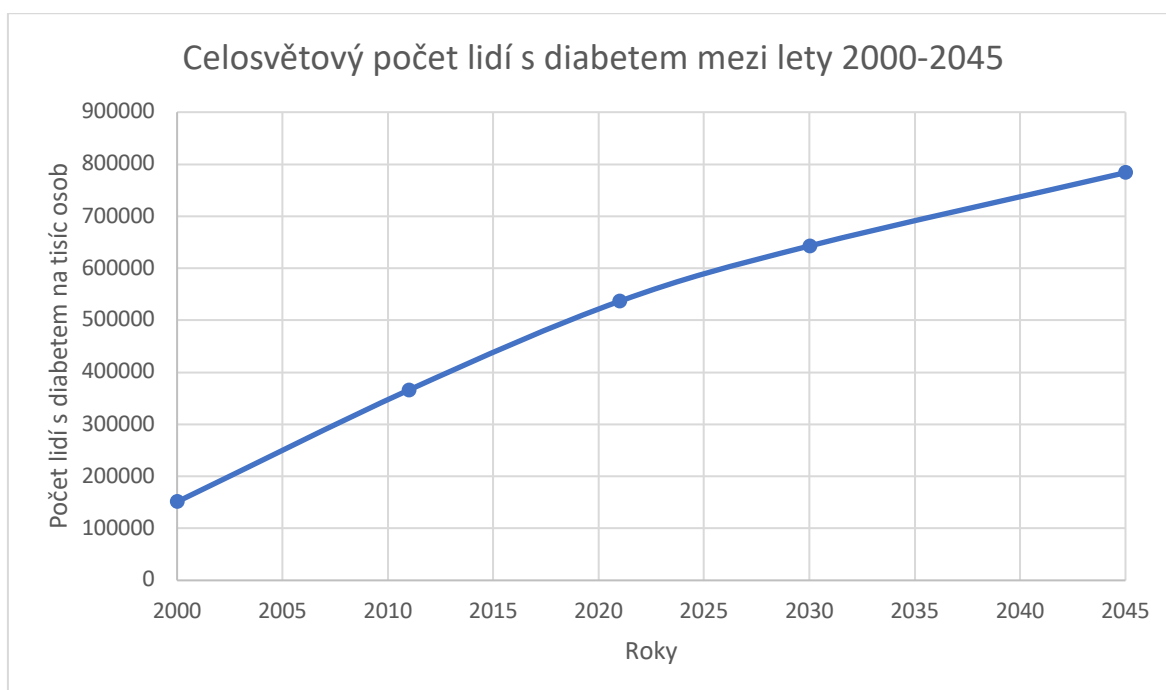
### **4.1. Epidemiologie diabetu**

Diabetes mellitus se v 21. století skloňuje čím dál častěji v souvislosti s nárůstem počtu diabetiků po celém světě. Cukrovka propukla v pandemii. Často se s ní setkávají praktičtí lékaři i lékaři v ambulancích. Její prognóza zasahuje do života tisíců lidí v České republice a milionu lidí po celém světě nejen klinickými projevy, ale také chorobami, které diabetes provázejí (7).

Prevalence diabetu je vyšší v zemích se snadným přístupem k více potravinám a nedostatkem fyzické aktivity. Konzumace nadměrného množství jídla bez vyváženého zdravého pohybu často vedou k obezitě centrálního typu. Hmotnost atakující horní pásma nadváhy je spojena s vyšším rizikem rozvoje metabolických onemocnění včetně diabetu. Prevalence cukrovky je vyšší v rozvinutých společnostech než ve společnostech méně rozvinutých; u migrantů než u stálých obyvatel; vyšší je taktéž ve městech a na venkově klesá. Zásadní roli v rostoucí prevalenci cukrovky má globální nárůst nadváhy. Všeobecně je vysoký výskyt diabetu zaznamenán ve Spojených státech amerických, Evropě, arabských zemích a Středomoří (9).

Mezinárodní diabetologická federace (IDF) uvádí, že v roce 2000 trpělo celosvětově diabetem 151 milionů lidí ve věku 20-79 let. O 11 let později se počet zvýšil na 366 milionů. V roce 2021 už bylo na světě zaznamenáno 536,6 milionů diabetiků. IDF potvrzuje stoupající trend počtu lidí postižených cukrovkou. Predikuje, že v roce 2030 by mohlo být diabetem postiženo celkem 642,8 milionů lidí a v roce 2045 by toto číslo mělo vzrůst na 783,7 milionů lidí ve věku 20-79 let. Prevalence diabetu se pohybuje od 4,6 % (pro rok 2000) do 9,8 % (pro rok 2021). V roce 2045 by měla dosahovat 11,2 %. Počet úmrtí přímo způsobených cukrovkou se v roce 2021 vyšplhal na 6,7 milionů (10).

Tabulka 1: Celosvětový počet lidí s diabetem mezi lety 2000-2045.



Popis 3: Zdroj (10)

IDF ve svém 10. vydání diabetologického atlasu udává, že se očekává větší nárůst počtu diabetiků v oblastech Afriky v souvislosti s tamní úrovní zdravotní péče a vyspělostí jednotlivých států. Do roku 2045 by mohl počet diabetiků vzrůst o 134%. Nejvyšší počty diabetiků jsou v zemích Jihoafrická republika, Nigérie, Tanzanská sjednocená republika, Etiopie a Demokratická republika Kongo. Oproti tomu Amerika a Karibik budou v počtu nově hlášených případů pravděpodobně zpomalovat (s růstem počtu diabetiků o 24%). Velice zajímavou informací je, že 3 ze 4 diabetiků žije v prostředí se středními až nízkými příjmy (11).

## 4.2. Definice diabetu

Diabetes mellitus, známý také pod termínem cukrovka, dříve úplavice cukrová, je celoživotní onemocnění, které je však léčitelné. Diabetes se řadí do skupiny metabolických poruch a definuje se jako porucha metabolismu cukrů. Pro onemocnění je charakteristická především ztráta schopnosti organismu účelně hospodařit s krevními cukry v důsledku nedostatečného vylučování inzulínu nebo jeho nedostatečné účinnosti na buňky.

Narušení mechanismu inzulínu má mnoho důvodů. Nejčastěji se uvádí rozpad beta-buněk rozprostřených v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, snížení výdeje inzulínu, výdej defektního inzulínu, porucha transportu inzulínu k cílovým tkáním nebo porucha

buněčných receptorů pro inzulín, kdy buňky přestávají být citlivé na inzulín. Neméně významným činitelem je relativní nadbytek hormonů působících proti inzulínu (7; 9).

### **4.3. Klasifikace diabetu**

Cukrovka není jednotné onemocnění. Existuje celá řada odlišných forem diabetu podle mechanismu vzniku, průběhu a terapie. Rozlišujeme diabetes mellitus I. typu (juvenilní diabetes), diabetes mellitus II. typu (adultní diabetes), gestační diabetes mellitus (těhotenský diabetes), diabetes mellitus dospělých (MODY diabetes) a sekundární diabetes mellitus (12). Pro účely této práce postačí, když se z výše uvedených typů diabetu budu věnovat pouze prvním dvěma. Ostatní byly uvedeny jako příklad.

#### **4.3.1. Diabetes mellitus I. typu**

Diabetes mellitus I. typu (zkráceně DM 1. typu) se může vyskytnout v jakémkoli věku. Nejčastěji se však vyskytuje u mladých lidí, dětí a dospívajících ve věkovém rozmezí 10-15 let a 25 let. Proto se tento typ dříve označoval za „juvenilní“ diabetes. V populaci diabetiků je 10 % pacientů s DM 1. typu (5; 9; 6).

Onemocnění je založeno na genetické predispozici a autoimunitních procesech. Důležitou roli v etiopatogenezi autoimunitního diabetu zastupuje interakce genů pro HLA a non HLA systém. Genetická náchylnost je prezentována tvorbou potenciálně autoreaktivních T- lymfocytů. Typická je také přítomnost autoprotilátek proti antigenům vlastních tkání kolujících v krvi (13).

Autoimunitu mohou indukovat infekční virová onemocnění, vystavení organismu toxickým látkám, či emoční a fyzický stres. Tyto stresory pak spouští periferní amplifikaci autoreaktivních T-lymfocytů. B buňky Langerhansových ostrůvků začnou být napadány imunitním systémem, což vede k jejich postupné destrukci. Důsledkem je nedostatečná tvorba a sekrece inzulínu až jeho úplná ztráta. Pacienti s diabetem 1. typu jsou závislí na celoživotní inzulínové terapii, kdy je jim pravidelně podáván exogenní inzulín (6).

Klinické projevy charakteristické pro DM 1. typu se začínají rozvíjet až když je zničeno více jak 70% B buněk Langerhansových ostrůvků. Jejich zánik je závislý na míře agresivity autoimunitních procesů (někdy bývá velice pozvolný). V takovém případě se DM 1. typu klinicky manifestuje jako DM 2. typu. Může být přítomna obezita, která však DM 1. typu nevyklučuje. Pro tento typ diabetu je příznačný rozvoj ketoacidózy (více v kap. 8) (7).

#### **4.3.2. Diabetes mellitus II. typu**

Diabetes mellitus II. typu (zkráceně DM 2. typu) postihuje především starší lidi nad 30. rokem života, proto se dříve označoval jako „adultní“ diabetes. V současnosti však stoupá výskyt onemocnění i u mladších jedinců. Diabetes druhého typu je v celkové populaci nemocných více zastoupen a počty lidí s diabetem 2. typu neustále rostou. Udává se, že DM 2. typu představuje 90 % případů diabetu (9; 5; 6).

Příčinou DM 2. typu je nedostatečná periferní účinnost inzulínu na buňky. Inzulínová rezistence znamená, že buňky nejsou dostatečně citlivé na inzulín. Normální hladina plazmatického inzulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Příčinou může být změna morfologie v receptorech pro inzulín, která následně vede ke změně jeho funkce, nebo ke změně postreceptorových pochodů.

DM 2. typu má progredující charakter. Organismus se zpočátku snaží kompenzovat inzulínovou rezistenci vyšší sekrecí inzulínu a hyperinzulinismem. V pozdějších fázích onemocnění sekrece inzulínu klesá. Pravděpodobně dochází k selhávání energetiky B buněk Langerhansových ostrůvků, které začnou sekretovat inzulín déle a pomaleji. Na vině může být glukotoxické a lipotoxické prostředí. S poklesem funkce B buněk pankreatu se začíná plně manifestovat metabolická porucha.

V pozdějších fázích onemocnění se snižuje vylučování C-peptidu a klesá postprandiální sekrece inzulínu. Naopak se zvyšuje postprandiální glykémie, kdy organismus není schopen zajistit dostatečný odsun glukózy z krve. Aby se DM 2. typu rozvinul, musí docházet k inzulínové rezistenci a poruše sekrece inzulínu současně (9; 3).

Onemocnění DM 2. typu je často doprovázeno dalšími metabolickými chorobami, např. dyslipidemií, abdominální obezitou, nebo hypertenzí. Některá zmíněná onemocnění se mohou kombinovat. Za rozvoj inzulínové rezistence je odpovědná především špatná životospráva spojená s nezdravými dietickými návyky, nedostatkem pohybu a genetickými predispozicemi (9).

#### **4.4. Klinický a laboratorní obraz diabetu**

Klinické projevy cukrovky jsou výsledkem hyperglykémie. Chronicky zvýšená hladina glukózy v krvi je společná pro všechny typy cukrovky bez ohledu na jejich patofyziologii. Ostatní subjektivní i objektivní projevy mohou být přítomny a zřetelně nasvědčovat onemocnění diabetem, nebo mohou zcela chybět.

Klinickými projevy jsou polyurie (časté močení), polydipsie (pocit žízně), nykturie (časté noční močení), váhový úbytek, slabost a chronická únava, bolesti až křeče ve svalcích, kožní infekce, či plísňová onemocnění. Mohou se přidružovat akutní či chronické komplikace diabetu (viz kap. 7) (14).

K laboratornímu obrazu diabetu patří hyperglykémie, glykosurie, ketonémie a ketonurie, které jsou příčinou metabolické acidózy (5). Běžně se glukóza prostřednictvím glomerulární filtrace dostává do primární moči. V ledvinných tubulech se kompletně vstřebá zpět do organismu. Pokud je však koncentrace glukózy vyšší, než jsou schopny buňky renálních tubulů vstřebat, tj. pokud koncentrace glukózy přesáhne renální práh, objeví se v definitivní moči. Přítomnost těchto cukrů v definitivní moči se interpretuje jako glykosurie. Moč je sladká, může být žlutá nebo bezbarvá. Glukóza je látka osmoticky aktivní a strhává s sebou vodu. Výsledkem je vyloučení většího objemu moči, což vede k nadměrnému pocitu žízně (5; 7).

## **4.5. Komplikace diabetu**

Nejzávažnějšími riziky diabetu jsou jeho komplikace. Komplikace se mohou objevit náhle, v rádech několika hodin, nebo se vyvíjejí pozvolna. První skupinu představují akutní komplikace, druhou skupinou jsou chronické komplikace. Mezi náhlé komplikace patří akutní hyperglykemické stavy a hypoglykemické stavy. Hyperglykemické stavy představují diabetickou ketoacidózu a hyperglykemické hyperosmolární kóma. Mezi chronické komplikace diabetu řadíme mikroangiopatické a makroangiopatické komplikace, které zasahují velké, střední a malé cévy krevního řečiště.

### **4.5.1. Akutní komplikace diabetu**

Diabetická ketoacidóza vzniká na pozadí hyperglykémie a přidružuje se k DM 1. typu. Příčinou ketoacidózy je nadměrné štěpení mastných kyselin a nedostatečná glykolýza. Mastné kyseliny fungují jako náhrada za chybějící sacharidové zdroje. Vstupují do beta-oxidace, kde z nich vznikají ketolátky. Větší koncentrace ketolátek v organismu způsobuje metabolickou acidózu. Odpovědí organismu je snaha zvýšit pH vnitřního prostředí hyperventilací. Při vydýchávání se zbavuje většího množství oxidu uhličitého. Vydechovaný vzduch je cítit po acetonu. Pacient může mít letargii. Z plného vědomí přechází do stavu poblouznění a zmatenosti, v horších případech do bezvědomí. Typickými projevy diabetické ketoacidózy jsou dehydratace, suchá kůže a dyspepsie.



Hyperglykemické hyperosmolární kóma se často skloňuje s DM 2. typu. Stejně jako u diabetické ketoacidózy i tady dochází k dehydrataci. Dehydratace je výraznější, protože hepatocyty tvoří více glukózy, která vede k hyperosmolaritě. Následkem vysokých koncentrací glukózy v krvi klesá intravaskulární objem. Typickým projevem hyperglykemického hyperosmolárního komatu je tachykardie, hypotenze, křeče až kóma.

Hypoglykemické stavy jsou častým jevem u DM 1. typu. Nastávají v průběhu inzulinové terapie ve snaze dosáhnout optimální hladiny glykemie. Příčinou je podání větší dávky inzulínu, nebo vynechání pravidelného jídla. Častěji se objevuje u lidí postižených pankreatogenním diabetem, kdy je snížena sekrece glukagonu, u pacientů nespolupracujících nebo u lidí s chronickou renální insuficiencí. Hypoglykemie může probíhat zcela bezpříznakově nebo symptomaticky v lehké formě. V obou případech ji pacient zvládne bez cizí pomoci. Symptomatická těžká hypoglykemie vyžaduje pomoc okolí. Pacienti jsou neteční, malátní, hůře reagují, více se potí. Neméně typický je třes, palpitace a riziko bezvědomí.

#### **4.5.2. Chronické komplikace diabetu**

Neméně důležitou roli v komplikacích diabetu zastupují komplikace chronické, které jsou specifické či nespecifické. Specifické komplikace jsou přímo spjaty s cukrovkou. Jejich vznik je podmíněn chronickou hyperglykemií.

Příčinu chronických komplikací diabetu nelze redukovat pouze na chronickou hyperglykémii. Za jejich vznikem stojí celá řada vnějších i vnitřních faktorů. Ty musí působit dlouhodobě a společně. Mezi tyto znaky řadíme chronickou hyperglykémii, hypertenzi, diabetickou dyslipidémii, prokoagulační stavy s poruchou fibrinolýzy, endoteliální dysfunkci či oxidační stres.

##### **4.5.2.1. Mikroangipatické komplikace**

Mikroangipatická komplikace je typem komplikace, který postihuje především drobné cévy. Změny v těchto cévách souvisí s neuspokojivou kompenzací metabolických poruch u lidí s diabetem. Těmito komplikacemi jsou diabetická neuropatie, nefropatie a retinopatie, které se rozvíjejí v pozdních fázích nemoci. Nemusí to však platit u všech lidí s diabetem.

Diabetická nefropatie postihuje ledviny. Projevuje se zvýšenou nebo závažnou albuminurií a hypertenzí. Postupně se zhoršuje funkce ledvin. Nejčastěji se rozvíjí u diabetiků po 15 letech diabetu. Může se však objevit i dříve. Diabetická nefropatie má tři stádia. V prvním stádiu dochází k hypertrofii aferentních arteriol a zvýšení filtračního tlaku. Hyperfunkce ledvin doprovází vzestup glomerulární filtrace. Druhá fáze je charakteristická mikroskopickými změnami bazální membrány v glomerulárních kapilárách, což vede k následné proteinurii. Plasmatické bílkoviny se dostávají přes glomerulární filtraci nefronu z plazmy do definitivní moči. Proteinurie je definovaná jako zvýšená hladina albuminu v definitivní moči (3).

Diabetická retinopatie je hlavní příčinou poškození zraku u diabetické populace. Neléčená progredující forma retinopatie je odpovědná za zhoršení vizu s následnou slepotou. Méně častá je katarakta nebo obrna očního nervu. Příčinou vzniku retinopatie je exsudace a proliferace cév sítnice. Membrána kapilár propouští více exsudátu bohatého na bílkoviny, čímž dojde k tvorbě tvrdých exsudátů, aneuryzmat a okluzi kapilár. Ztráta vizu není způsobena retinopatií, ale infarktem cév a tvorbou vatových exsudátů (7).

Diabetická neuropatie je nejčastěji se vyskytující komplikací diabetu. Postihuje až 2/3 diabetiků. Vysoká hladina krevních cukrů poškozuje funkci i strukturu nervových vláken v periférii. Patologicky působí na myelin Schwannových buněk. V nich se hromadí sorbitol a fruktóza. Přebytké množství cukrů může způsobit reverzibilní degradaci myelinových pochev neuronů, která se může postoupit do stádia ireverzibilní degradace axonů.

Velmi častým typem diabetické neuropatie je diabetická distální polyneuropatie. Její název se odvozen od skutečnosti, že postihuje více nervů v určité oblasti. Onemocnění bývá symetrické, protože se projevuje na obou stranách těla stejně; a distální, protože jsou narušeny především dlouhé nervy končetin. Postižení se rozvíjí na senzitivních nervových vláknech odpovědných za přenos informace z periferie do CNS, a motorických, které se starají o přenos informace z CNS do periferie. Přenos informace se zpomaluje v závislosti na závažnosti diabetické neuropatie. U pacientů dochází k poruše cití, zpravidla na dolních končetinách, výjimečně i horních končetinách. Snižuje se pohyblivost a motorika postižených partií, opět zpravidla dolních končetin. Pacienti zaznamenávají nejistotu při chůzi, závratě při mytí obličeje a ve tmě, či syndrom neklidných nohou. Se sníženou citlivostí končetin si pacient nemusí všimnout poranění plosek nohou, oděrek nebo otlaků z nevhodné

obuvi. Ty se mohou rozvinout v ulcerace s následnou gangrénou. Zde již hovoříme o další komplikaci diabetu, o syndromu diabetické nohy (15).

Další formou mikroangiopatické komplikace je autonomní neuropatie, která postihuje autonomní nervstvo vůlí neovladatelné. Autonomní nervy činí pohyb žaludku a jsou odpovědné za peristaltiku střev či vyprazdňování močového měchýře aj. Hrají tak důležitou roli ve vazodilataci a vazokonstrikci cév, kdy udržují správný tonus a stahy srdce. S postižením autonomního nervstva se pojí kardiovaskulární, gastrointestinální a urogenitální neuropatie. Může dojít k poruchám srdeční frekvence nebo změně krevního tlaku včetně diabetické gastroparézy (snížené vyprazdňování žaludku) vedoucí k zácpě či průjmům (3; 15).

#### **4.5.2.2. Makroangiopatické komplikace**

Makroangiopatické komplikace diabetu postihují středně velké a velké tepny. Jsou spojeny s aterosklerotickými změnami stěny cév. Ovlivňují život diabetika a zhoršují jeho prognózu. Jedná se o skupinu rizikových chorob, které se stejně jako mikrovaskulární komplikace objevují v pozdějších fázích onemocnění cukrovkou. Morfologie i patogeneze aterosklerotických změn jsou stejné jak u diabetiků, tak i nediabetiků (7).

Na vzniku a rozvoji aterogeneze se podílí celá řada odchylek metabolických i genetických. Jejich následkem dochází k zánětlivému onemocnění cév u diabetu. Hyperglykemie vyvolává nadprodukcii superoxidu v mitochondriálním elektronovém transportním řetězci, který je schopen aktivovat tvorbu konečných produktů pokročilé glykace a nepřímo způsobit intracelulární oxidační stres. V hyperglykemickém prostředí se zvyšuje adheze leukocytů i jiných adhezivních molekul. Ty se přichytávají k endotelu cév, což vede ke zvýšení jejich tonu a následnému ztluštění intimy. Změny ve stěně arterií způsobují progresi endoteliální dysfunkce s chronickým průběhem. Výsledkem je chronický zánětlivý proces. (14).

Podle místa postižení krevního řečiště se makroangiopatická komplikace může klinicky projevat jako ischemická choroba srdeční (ICHS), ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) a cévní mozková příhoda (CMP), neboli ischemická choroba centrální nervové soustavy (IHCNS) (16).

Ischemická choroba srdeční je nejrizikovější kardiovaskulární komplikací u diabetiků. Ve srovnání se zdravou populací se u mužů diabetiků zvyšuje kardiovaskulární riziko 2x až 3x, u žen diabetiček dokonce 4x. Zvýšené je riziko infarktu myokardu 3x-5x a riziko amputace končetiny pro gangrénu až 50x (7). Podle Auni Juutilainena, který je autorem studie, zabývající se úmrtností na ICHS u diabetiků a nediabetiků v 18-letém sledování, je riziko úmrtnosti na AIM u diabetiků bez předchozího průkazu ICHS stejné jako u nediabetiků, kteří již AIM prodělali, nebo mají známky ICHS.<sup>1</sup> U diabetické populace je klinický obraz rozvoje ICHS rychlejší, progresivnější a difuznější.

Chronická ICHS se klinicky projevuje jako námahová angina pectoris. Po fyzické zátěži, negativní nemoci, po jídle nebo pobytu v chladu zpravidla nastupuje bolest v oblasti hrudníku, která vystřeluje do paže či čelisti. Bolest může být doprovázena nauzeou, pocením a dušností. Je však nutno podotknout, že u diabetiků se chronická ICHS klinicky nemusí vůbec projevit a její průběh bývá tichý. Bolest je utlumena nebo není vůbec přítomna. Absence bolesti je dána diabetickou neuropatií. Proto jakákoli náhlá bolest na hrudníku u diabetika musí být podrobena diagnostice na akutní ICHS a diferenciální diagnostice na AIM (14). Riziko smrti u diabetika po prodělaném AIM závisí na stupni postižení renální funkce. Pokud je postižení renální funkce vysoké, prognóza bývá horší.

Ischemická choroba dolních končetin je manifestací aterosklerotických komplikací, které postihují tepny na dolních končetinách. U ICHDK je nutno myslet především na parézu sudomotorických nervů a vazodilataci kožních tepen. Na podkladě ICHDK se u diabetika může rozvinout syndrom diabetické nohy s rizikem amputace (17). Diabetici mají 15x vyšší počet amputací. 40–70% všech amputací dolních končetin je prováděno u diabetiků, proto je důležitá preventivní kontrola dolních končetin i obuvi při návštěvě lékaře. Neméně důležitá je edukace diabetika v péči o nohu. Syndrom diabetické nohy je komplikace, jejíž příčinou jsou diabetická neuropatie, angiopatie a infekce. Přítomna je destrukce hlubokých

---

<sup>1</sup> Juutilainen, A., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. **Type 2 Diabetes as a “Coronary Heart Disease Equivalent”: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects.** Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.12.2901>.

tkání a tvorba ulcerací, tj. ran, které postihují všechny vrstvy kůže dolních končetin. Ulcerace mohou být povrchové, nezasahují do podkožních struktur, a nebo hluboké, které zasahují podkožní tkáň (např. svaly a fascie). Kritickým činitelem pro rozvoj syndromu diabetické nohy je přítomnost infikovaných ulcerací, které mohou vyústit v nekrózu. Nekróza zasahuje své okolí. Kromě kůže nekrotizují kosti, šlachy, klouby a chrupavky nohy. Podle ulcerací a přítomnosti infekce se syndrom diabetické nohy klasifikuje do několika stupňů, počínaje rizikem vzniku ulcerace, konče extenzivní gangrénou s následnou vyšší amputací. Vyvolavatelem tohoto syndromu mohou být traumata z nošení nevhodné obuvi, chození na bosu, pády, různé deformity nohy (plochá noha, bolestivá pata, vbočený palec, noha vyklenutá apod.), zvýšená náchylnost k infekcím a další imunitní faktory.

Diabetes mellitus je nezávislý rizikový faktor rozvoje ICHCNS, která se v porovnání s ostatními chorobami řadí na třetí místo. Častěji se objevuje u diabetiků s vysokými hodnotami glykémie. Diabetici mají zvýšené riziko cévní mozkové příhody 3x až 5x oproti nediabetické populaci. Hyperglykémie má nepříznivý vliv na predikci a další vývoj u pacientů s akutní fází iktu. Mozkový iktus se dělí podle příčiny vzniku na ischemický a hemoragický. Častější je ischemický typ iktu. Objevuje se v 80% případů CMP a je zapříčiněn částečnou nebo úplnou obliterací mozkové tepny. Ischemický iktus rozdělujeme podle závažnosti do čtyř klinických kategorií. Tranzistorní ischemická ataka (TIA) je doprovázená náhle vzniklými klinickými příznaky ložiskového mozkového postižení. Zpravidla trvají krátkou dobu a poté vymizí. Při úplné obliteraci velké mozkové tepny se klinické projevy charakterizují jako praktická mozková mrtvice. Její definice je totožná s TIA - rychle se rozvíjející klinické příznaky ložiskového mozkového postižení – na rozdíl od ataky jsou však neurologické poruchy trvalé. Z toho vyplývá, že prvotní rozvoj neurologických poruch je u obou CMP totožný. V případě hospitalizace a do doby řádného vyšetření neurologem se TIA řadí k mozkovému infarktu. Klinický obraz CMP zahrnuje parézu části obličeje, končetin nebo poloviny těla, poruchu citlivosti, řeči a monokulárního vizu. Přidružují se závratě, zmatenost, nezdědka dochází k poruše koordinace a náhlému pádu. Etiopatogeneze obstrukce mozkových tepen je různá. Příčinou bývá endokarditida, onemocnění velkých a malých tepen, nebo vaskulitida či kolagenóza (14).

## 5. DIAGNOSTIKA DIABETU

Absence klinických příznaků diabetes mellitus nevylučuje, neboť v časných fázích se nemusí onemocnění klinicky projevat. Diagnóza diabetu mellitu je určována na základě měření glykémie v plazmě žilní krve, přičemž výsledné hodnoty musí prokazovat hyperglykémii. Pro diagnózu se rozlišuje glykémie nalačno, náhodná glykémie (je měřena kdykoli během dne) a glykémie po glukózové zátěži (viz kap. 6.1. glukózový toleranční test oGTT). Podle doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti podléhá diagnóza diabetu následujícím kritériím:

- Stanovení glykémie bez ohledu na denní dobu a příjem potravy je  $\geq 11,1$  mmol/L.
- Stanovení glykémie nalačno je  $\geq 7,0$  mmol/L.
- Stanovení glykémie po oGTT  $\geq 11,1$  mmol/L.

Pokud nejsou splněna uvedená kritéria a pacient nemá klinické příznaky diabetu, koncentrace glukózy se stanovuje znovu. Provádí se nový odběr žilní krve v jiný den a glykémii se znovu měří, aby byl diabetes vyvrácen nebo potvrzen. Pokud je však splněno jedno z kritérií naměřené koncentrace glukózy a pacient má současně klinické příznaky diabetu, je mu diabetes diagnostikován bez nutnosti měření opakovat.

Pokud je glykémie nalačno lehce zvýšená, tj. mezi hodnotami 5,6 – 6,9 mmol/L a pacient nemá klinické příznaky diabetu, provádí se oGTT, za účelem potvrzení či vyvrácení onemocnění diabetem (5; 18).

### 5.1. Glukózový toleranční test

oGTT je indikován lékařem v případě, pokud je glykémie nalačno lehce zvýšená, jak bylo výše uvedeno, nebo byla naměřena glykémie pod 5,6 mmol/L, ale bylo vysloveno podezření na poruchu glukózové tolerance z jiných vyšetření.

Pacient musí být seznámen s přípravou na vyšetření a postupem vyšetření. Především musí být informován, že 24 hod. před odběrem nesmí pít alkohol, jíst tučná jídla, užívat volně dostupné preparáty, např. vitamín C a vystavovat se větší fyzické námaze. Večer před odběrem se pacientovi doporučuje konzumace lehké večeře, neměl by pít slazené nápoje. Ráno před odběrem by měl vypít  $\frac{3}{4}$  L čisté vody. Pokud užívá léky, měl by je užít až po odběru. 15 minut před odběrem by měl být pacient v klidovém režimu, nejlépe odpočívat v sedě v čekárně.

Vlastní odběr probíhá zpravidla mezi šestou a devátou hodinou ranní, jen ve výjimečných případech je ordinován později. Důvodem je variabilita výsledků v důsledku denního cirkadiánního rytmu, především v sekreci kortizolu. Každá odchylka od doporučeného postupu přípravy na odběr musí být zohledněna, neboť výsledky kromě kortizolu ovlivňují užívané léky, fyzická zátěž, konzumace jídla a pití. (19)

V den vyšetření pacient vypije roztok 75g glukózy. Po 2 hodinách od podání se nabírá žilní krev a měří se glykémie. Rozhodovací meze jsou následující:

- Koncentrace pod 7,8 mmol/L je fyziologická.
- Koncentrace v intervalu hodnot od 7,8 do 11,0 mol/L značí porušenou glukózovou toleranci.
- Koncentrace nad 11,0 mmol/L a vyšší potvrzuje onemocnění diabetem.

U dětí se doporučuje podávat 1,75g glukózy/ 1kg t. hm. U výsledků, které se pohybují v intervalu pro porušenou glukózovou toleranci se doporučuje opakovat oGTT ve dvouletých intervalech (5; 18).

## 5.2. Prediabetes

Za prediabetes se označuje stav, kdy se glykémie pohybuje v šedých glykemických zónách, které nejsou fyziologické a které svědčí o poruše glukózové homeostázy – PGH: 5,6 – 6,9 mmol/L při stanovení glukózy nalačno a 7,8 - 11,0 mmol/L při oGTT. Vyšší hodnoty glukózy v krvi vytváří toxické kardio-metabolické prostředí, které je spojeno s větším rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací a dalších metabolických poruch, se vznikem novotvarů a hlavně s progresí prediabetu do vlastního diabetu.

Metabolické změny prediabetu korelují s metabolickými poruchami příznačnými pro DM 2. typu. Stejně jako u diabetu i u prediabetu se objevuje výrazná inzulinová rezistence. Senzitivita tkání, především u svalů a jater, může být zhoršená oproti běžné zdravé populaci až 3x. Jednou z příčin progredující inzulinové rezistence je dysregulace lipolýzy, která se zvyšuje a vede k vlastnímu DM 2. typu. Současně s tím se vyplavuje méně inzulinu a inkretinových hormonů odpovědných za stimulaci postprandiální sekrece inzulinu (20).

## 6. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A KONTROLA DIABETU

Laboratorní kontrola u diabetiků zahrnuje jednorázové vyšetření glykémie, stanovení glykemického profilu a kontinuální monitorování glykémie. Za účelem vyšetření kompenzace diabetu se stanovuje glykovaný hemoglobin. Dále se vyšetřuje koncentrace inzulinu a C-peptidu, které informují o reziduální sekreci inzulinu u diabetu. Vyšetření autoprotilátek se provádí pro rozlišení DM 1. typu od DM 2. typu. Toto vyšetření je důležité zejména pro nasazení vhodné terapie exogenním inzulinem či pro transplantaci části pankreatu. Rozvoj komplikací diabetu se svými klinickými projevy vyžaduje další vyšetření, např. stanovení lipidogramu, který je velice důležitým ukazatelem dyslipidemie (21). Důležitá je také stanovení albuminu v moči, které představuje prognostický nástroj nefropatie a vyšetření kyseliny B-hydroxymáselné. Toto vyšetření se provádí za účelem diagnózy diabetické ketoacidózy (18)

### 6.1. Stanovení glukózy

Diabetes mellitus je možno diagnostikovat pouze z plazmy žilní krve. Kapilární krev se užívá pro vyšetření glukózy v režimu POCT v intenzivní péči nebo na operačních sálech. Typicky ho využívají pacienti s osobními glukometry, kteří v domácích podmínkách mohou kontrolovat svůj glykemický profil. Kapilární krev se však neužívá k diagnostice diabetu ani se s ní nedá spojovat (5).

Glukóza se může stanovit různými metodami. Rozšířené jsou metody enzymatické a elektrochemické. Principem enzymatických metod je přeměna glukózy na výsledný produkt. Reakce je katalyzována enzymem a měřena spektrofotometricky. Mezi enzymatické metody se řadí:

1. **Stanovení glukózaoxidázou a peroxidázou (GOD/POD)** – Glukózaoxidáza katalyzuje přeměnu glukózy na glukonolakton a peroxid vodíku. Peroxid vodíku dále reaguje oxidační kopulací s 4-aminoantipyrinem a derivátem fenolu. Reakce je katalyzována enzymem peroxidázou. Výsledným produktem je chinonmonoiminové barvivo. Změna absorbance u chinonmonoiminového barviva je přímo úměrná množství glukózy přítomné ve vzorku.



2. **Stanovení hexokinázou a glukóza-6-fosfátdehydrogenázou (HK/G6PD)** – Laboratorní stanovení glukózy pomocí HK/G6PD je metoda založená na přeměně glukózy v přítomnosti ATP na glukóza-6-fosfát a ADP. Reakce je katalyzována enzymem hexokinázou. V následné reakci katalyzované glukóza-6-fosfátdehydrogenázou je glukóza-6-fosfát za přítomnosti NADP<sup>+</sup> přeměněn na glukono-6-fosfát a NADPH. Změna absorbance NADH při 340 nm vlnové délky je přímo úměrná množství glukózy ve vzorku.
3. **Stanovení glukózadehydrogenázou (GDH)** – Glukózadehydrogenáza katalyzuje přeměnu glukózy na beta-D-glukonolakton. V reakci je přítomen koenzym NAD<sup>+</sup>, který se přeměňuje na redukovanou formu NADH. Změna absorbance NADH je měřena při 340 nm vlnové délky a je úměrná množství glukózy ve vzorku (22).

Elektrochemické metody pro stanovení glukózy v plazmě či séru pracují na obdobném principu jako GOD/POD nebo GDH, kdy je přeměna glukózy na produkt katalyzována enzymem dle zvolené metody. Na rozdíl od nich se však liší tím, že sledují změnu koncentrace kyslíku v reakční směsi a tuto změnu měří amperometricky. Dobrým příkladem je redukce kyslíku na Clarkově kyslíkové elektrodě, která představuje amperometrický detektor. Analyzovaný vzorek je oddělen od pracovní (Clarkovi) elektrody membránou propustnou jen pro plyny. K elektrodě se dostává pouze kyslík a na ni se pak redukuje. Redukce je elektrodou detekována jako změna el. proudu, která je přímo úměrná koncentraci glukózy ve vzorku.

Elektrochemické metody využívají biosenzor. Jedná se o analytický přístroj, který obsahuje citlivý prvek biologického původu. Biosenzor je v kontaktu s fyzikálně-chemickým převodníkem generující elektrický proud. Na biosenzorech je imobilizována glukózaoxidáza a v přítomnosti glukózy na nich vzniká peroxid vodíku. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> detekovaný senzory putuje k anodě, která následně generuje elektrický proud. Velikost el. proudu je přímo úměrná koncentraci glukózy ve vzorku (23).

## 6.2. Stanovení glykovaného hemoglobinu

Glykovaný hemoglobin se pro screening glukózové homeostázy používá z několika důvodů. Výhodou je, že není třeba, aby pacient před odběrem krve lačnil. Odběr je tedy možné provést v jakoukoli dobu bez nutnosti přípravy. Glukóza se dostává do erytrocytu bez účasti inzulínu a dokáže snadno glykovat B-řetězec A hemoglobinu. Další výhodou je, že

hemoglobin má dlouhý biologický poločas (5; 18). Velice často zmiňovanou nevýhodou této metody je signifikantní změna biologického poločasu u erytrocytu. Změna životnosti erytrocytů může být způsobena nedostatkem stavebních látek pro erytrocyty, hemolytickou anémií, chronickou renální chorobou nebo jinými patologickými ději či činiteli (24). Výsledkem je poměrně velká variabilita měřených hodnot. V současnosti neexistuje žádná spolehlivá metoda, která by variabilitu překonala. Navíc u měření glykovaného hemoglobinu mohou interferovat hemoglobiny patologické v závislosti na zvolené metodě a vybraném analyzátoru. Tyto problémy jsou v současnosti úspěšně řešeny (18).

Glykovaný hemoglobin se označuje jako HbA<sub>1c</sub> a je ukazatelem dlouhodobé glykémie. U zdravého jedince probíhá při zvýšené hladině glukózy v krvi glykace. Proces, při kterém se glukóza neenzymaticky váže na protein. Po navázání vznikne Schiffova báze, chemicky jinak zvaný aldimin. Tato vazba je reverzibilní. Pokud klesne hladina glukózy v krvi vazba se rozpadne. V případě dlouhodobější hyperglykémie dochází ke změnám na intramolekulární úrovni, které vedou k ireverzibilní vazbě glukózy na protein za vzniku ketoaminu. Schiffova báze se přemění na Amadoriho produkt. Celý proces se nazývá Amadoriho přesmyk, jehož produktem je již zmíněný ketoamin, derivát fruktosaminu.

Hladinu HbA<sub>1c</sub> lze uvést v procentech nebo v jednotkách koncentrace. Procenta vyjadřují podíl glykovaného hemoglobinu vůči celkovému hemoglobinu a uvádí se v jednotkách % NGSP nebo % IFCC. Uvedené jednotky jsou pro ČR zastaralé, ale v některých zemích světa, např. v Americe, jsou stále platné a využívají se ke sledování kompenzace diabetu i k jeho diagnostice. V České republice se od roku 2004 využívala kalibrace podle IFCC - Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny, která se zabývá laboratorními obory. Od roku 2011 až po současnost se k vyjádření HbA<sub>1c</sub> používá koncentrace uváděná v mmol/mol (5).

V diagnostice diabetu u HbA<sub>1c</sub> se vychází z jeho cut-off hodnoty. Po přepočtu na jednotky koncentrace v mmol/mol se hodnoty nad 48 mmol/mol interpretují jako přítomnost diabetu. Hodnoty v rozmezí 38 – 48 mmol/mol jsou pokládány za hraniční a hodnoty pod 38 mmol/mol představují absenci diabetu. U nás v ČR hodnoty HbA<sub>1c</sub> nad 48 mmol/mol bez předchozí diagnózy diabetu indikují provedení oGTT testu, který má diabetes potvrdit, či vyloučit. (18).

Mezi jednotkami %NGSP, %IFCC a IS (mmol/mol) platí vztahy:  $\% \text{NGSP} = (0,093 \times \text{IFCC}) + 2,152$ ;  $\% \text{IFCC} = (1,09148 \times \text{NGSP}) - 2,152$ ;  $\text{IS mmol/mol} = \% \text{IFCC} \times 10$ . Přičemž mezi jednotkami %NGSP a %IFCC je zhruba dvouprocentní rozdíl (5).

Hodnocení kompenzace DM podle HbA<sub>1c</sub> dle % IFCC:

- Hodnoty pod 4,5 % svědčí o výborné kompenzaci diabetu,
- Hodnoty v rozmezí 4,5 – 6,0 % svědčí o uspokojivé kompenzaci diabetu,
- Hodnoty převyšující 6,0 % vypovídají o neuspokojivé kompenzaci diabetu (7).

Hodnocení kompenzace DM podle HbA<sub>1c</sub> v mmol/mol:

- Hodnoty do 45 mmol/mol značí výbornou kompenzaci u dospělého,
- Hodnoty v rozmezí 45-53 mmol/mol uspokojivou kompenzaci,
- Hodnoty nad 53 mmol/mol jsou interpretovány jako dekompenzovaný diabetes, který žádá úpravu režimu i terapie

Glykovaný hemoglobin lze všeobecně stanovit dvěma hlavními kategoriemi testů. První kategorie testů pracuje s odlišným nábojem molekuly. Sem patří ionexová vysoce účinná kapalinová chromatografie. Druhá kategorie testů pracuje se změnou struktury uvnitř molekuly. Do této kategorie řadíme afinitní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii a imunochemické metody. Dále se využívá kapilární elektroforéza (5).

### **6.3. Stanovení glykovaného albuminu**

Pro dlouhodobé sledování glykémie u diabetiků je užívána metoda stanovení glykovaného hemoglobinu, která je doporučována a standardizována. Přesto si stanovení glykovaného albuminu mezi metodami nachází své místo. Využívá se v případech signifikantní změny biologického poločasu erytrocytů a kompenzuje tak zásadní nevýhodu glykovaného hemoglobinu. (24).

### **6.4. Stanovení inzulinu a C-peptidu**

Jednorázové stanovení inzulinu v periferní krvi není z hlediska posouzení jeho sekrece validní. Koncentrace inzulinu je v čase variabilní a odvíjí se na základě součinnosti celé řady mechanismů. Inzulin má krátký biologický poločas a ihned po sekreci je 50%

vychytáváno játry. V takovém případě by se musel stanovovat prehepatální inzulin. S regresivní poruchou B-buněk Langerhansových ostrůvků u diabetika pozitivně koreluje zvýšená hladina proinzulinu v periferní krvi oproti zdravé populaci (jeho hladina v krvi se pohybuje mezi 5-10% proinzulinu a jeho produktů). Je nutno podotknout, že stanovení inzulinu pro diagnostiku diabetu není nikde doporučováno ani standardizováno.

Vyjma stanovení inzulinu se provádí stanovení hladiny C-peptidu, který je společně s inzulinem sekretován do krve v ekvimolárním množství. Na rozdíl od inzulinu není stanovení C-peptidu ovlivněno inzulinoterapií, případně přítomností autoprotilátek, které by mohly ve vzorku interferovat. Výhodou je, že C-peptid není vychytáván játry a jeho koncentrace odpovídá sekreci inzulinu. Hladiny C-peptidu jsou ukazatelem funkčnosti B-buněk. Velmi nízké hodnoty, pod 0,08 nmol/L jsou interpretovány jako deficit sekrece inzulinu. Jedná se o stav, který vyžaduje léčbu exogenním inzulinem. U pacientů s nejasným typem diabetu se provádí také stanovení C-peptidu nalačno. Lékař indikuje provedení glukagonového stimulačního testu, zkráceně GST. Pacientovi je podán 1 mg glukagonu intravenózně. Hladina C-peptidu se měří 6 minut po podání glukagonové zátěže. Hodnoty < 0,02 nmol/L vypovídají o výrazném deficitu B-buněk, které nejsou schopny dostatečně reagovat na podaný glukagon sekrecí inzulinu. Funkce těchto buněk je velice slabá.

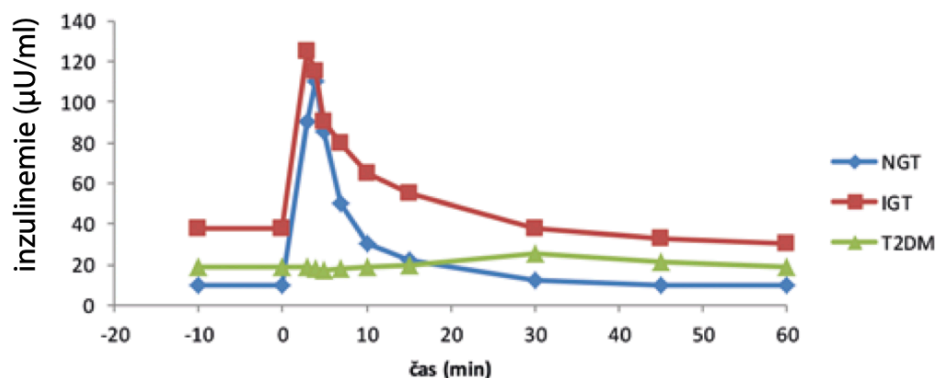
Laboratorní stanovení inzulinu, popřípadě proinzulinu a C-peptidu ze vzorku krve slouží jako ukazatel vyloučení či potvrzení inzulinodependentního stavu. Tato vyšetření tvoří sadu laboratorních metodik vztahujících se k poruše sekrece inzulinu. Druhou sadou vyšetření jsou dynamické testy, které zjišťují inzulinovou rezistenci především v játrech, svalech a tukové tkáni. Nejspolehlivější metodou je hyperinzulinemický euglykemický clamp (HEC). HEC je následován intravenózním glukózovým tolerančním testem s frekventním odběrem vzorků (IVGTT). IVGTT zjišťuje nejčastěji akutní odpověď inzulinu a dispoziční index. Sleduje první fázi sekrece inzulinu, která by se měla objevit po 5-10 minutách od intravenózního podání glukózy. U diabetiků se hyperinzulinemická odpověď později ztrácí. Znovu se objevuje až při razantním poklesu tělesné hmotnosti. Obdobou IVGTT je AIR(arg). Zkratka „arg“ zde značí bolus argininu, který se podává intravenózně. Výsledkem testu je výpočet dispozičního indexu, jež se rovná indexu inzulinové senzitivity násobeného akutní odpovědí inzulinu. Hodnotí se sekrece inzulinu při dané inzulinové rezistenci. Metoda je nákladná a vyžaduje specializovaný personál pro odběr vzorku včetně softwaru pro vyhodnocení výsledků. Výsledky metody podléhají velké interindividuální variabilitě, proto je vhodná spíše pro studijní a vědecké účely.

V praxi se sekrece inzulínu zjišťuje při oGTT testu. Množství sekretovaného inzulínu odpovídá ploše pod křivkou inzulinemie – AUC, která se sleduje 120 min., případně 180 min. po podání glukózové zátěže. Inzulín se udává v jednotkách uIU/mL; mIU/L. Plocha pod křivkou v prvních 30 minutách testu značí první, časnou fázi sekrece inzulínu. Při oGTT u diabetika je velice dobře viditelné opoždění nástupu sekrece inzulínu oproti zdravé populaci, což ovlivňuje i plochu pod křivkou. Výhodou této metody je, že dovoluje odhadnout inzulinovou senzitivitu a orální dispoziční index. (25).

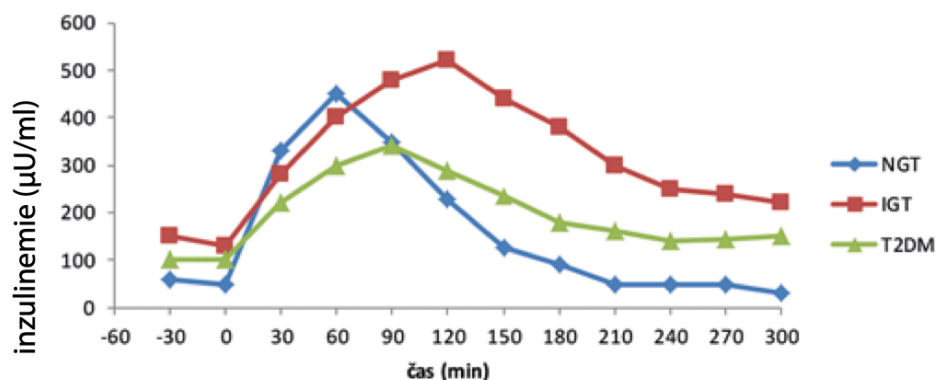
K laboratornímu stanovení inzulínu se využívají imunoanalytické metody a stabilní izotopová diluční hmotnostní spektrometrie. Imunometrická metoda vydává nižší výsledky oproti RIA. Inzulinoterapie může u pacientů vést k tvorbě protilátek proti exogennímu inzulínu. Protilátky pak kompetují s protilátkami při RIA testování. Endogenní protilátky v komplexu s inzulínem lze vysrážet ze séra polyethylenglykolem (PEG) a volný inzulín stanovit pomocí RIA. Celkový inzulín lze stanovit elucí inzulínu v komplexu s protilátkou kyselinou chlorovodíkovou (HCl), vysrážením protilátky polyethylenglykolem a provedením RIA metody. Vázaný inzulín se odečte z rozdílu celkového a volného inzulínu. Koncentrace inzulínu v plazmě nalačno se u neobézní zdravé populace pohybuje mezi hodnotami 2-25 mIU/L. Specifičtější testy s menším rizikem zkřížené reaktivity s proinzulinem podávají hodnoty plasmatického inzulínu nalačno < 10 mIU/L. U oGTT lze dosáhnout vyšších hodnot, až 200 mIU/L (6).

Obrázek 5: Plazmatická kinetika inzulínu u IVGTT a oGTT

a)



b)



Popis 4: (a) - inzulínová kinetika IVGTT, (b) - inzulínová kinetika oGTT, (NGT) - normální glukózová tolerance, (IGT) - porušená glukózová tolerance, (T2DM) - DM 2. typu (25).

## 6.5. Stanovení autoprotilátek

Stanovení autoprotilátek se provádí pro rozlišení DM 1. typu od DM 2. typu a pro transplantaci části slinivky břišní. Jejich stanovení je významné také u diabetu LADA – latentní autoimunitní diabetes dospělých. LADA se vyvíjí velice pomalu a autoprotilátky jsou v plazmě přítomny dříve, než propuknou první klinické příznaky onemocnění. Sledují se následující protilátky:

- Ostrůvkové cytoplazmatické protilátky **ICA** vyskytující se u 60-90% diabetiků 1. typu,
- protilátky zaměřené proti dekarboxyláze kyseliny glutamové **GAD**, jež jsou zastoupeny u 65-80% diabetiků 1. typu,
- protilátky proti proinzulinu a inzulínu **IAA** v procentuálním zastoupení 30-40%,
- protilátky proti autoantigenům B buněk Langerhansových ostrůvků (14)

V důsledku „sružených autoimunit“ se může u pacienta rozvinout tyreopatie. Proto je vhodné provést screening pomocí tyreostimulačního hormonu, autoprotilátek proti tyreoglobulinu (**aTG**) a autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (**aTPO**) (18).

## 6.6. Stanovení ketolátek

Stanovení ketolátek je důležité v případě odhalení diabetické ketoacidózy. Pro diagnózu se určuje koncentrace tří ketolátek: kyseliny beta-hydroxymáslené (beta-hydroxybutyrátu), kyseliny acetoctové (acetoacetátu) a acetonu.

Zdravý člověk má v krvi kyselinu beta-hydroxymáselnou a acetoacetát v ekvimolárním množství. Obě ketolátky tvoří většinu sérových ketonů. U diabetika se jejich poměr mění a tvoří se více kyseliny beta-hydroxymáselné, které může být v séru zastoupena až 6x více oproti acetoacetátu. Změna poměru je způsobena větší koncentrací enzymu NADH, který katalyzuje přeměnu acetoacetátu na beta-hydroxybutyrát.

Acetoacetát a aceton je možno detekovat v moči. K analýze se užívají komerčně dodávané sady testovacích proužků, např. Ketophan, Diaphan, Be Keto aj. Analýza je založena na reakci ketolátek s nitroprusidem sodným v silném alkalickém prostředí (alkalický pufr NaOH). Jedná se o tzv. Legalovu reakci a jejím výsledkem je fialové zbarvení indikátoru proužku. Výsledek se odečítá po 60 vteřinách z barevné stupnice a je zaznamenán v jednotkách mmol/L nebo mg/dL. Proužky PHAN však nejsou vhodné pro diagnózu diabetické acidózy, neboť kyselinu beta-hydroxymáselnou nelze prokázat Legalovou zkouškou.

Stanovení kyseliny beta-hydroxymáslené je založeno na její přeměně na acetoacetát. Reakce je katalyzována beta-hydroxybutyrátdehydrogenázou. V této reakci je enzym NAD<sup>+</sup> redukován na NADH+H<sup>+</sup>, který je v druhé fázi reakce s tetrazoliovou modří (NBT) katalyzované Diaforázou opět oxidován na NAD<sup>+</sup>. Produktem je redukovaná forma NBT. NADH+H<sup>+</sup> se měří fotometricky a změny absorbance odpovídají koncentraci kyseliny beta-hydroxymáslené. Její referenční hodnoty v séru zdravého člověka jsou mezi 0,02-0,27 mmol/L, po dlouhodobé fyzické zátěži mohou hodnoty atakovat hranici 2 mmol/L. Pacient s diabetem má obvykle větší koncentraci (>2 mmol/L) (6).

Obrázek 6: Diagnostické proužky PHAN (28)

Diagnostické proužky PHAN® pro analýzu moče

Reakční zóny	Zkratka	Jednotky	Čas vyhodnocení	Barevná stupnice	Princip reakce	Citlivost	
						SI	Conv.
Hemoglobin Erytrocyty	HEMO	Ery/μl	ca 60 s		oxidace chromogenu organickým peroxidem v přítomnosti hemoglobinu	5 Ery/μl	
Ketony	KETO	mmol/l mg/dl	ca 60 s		alkalický pufr s nitroprusidem sodným (Legalova reakce)	0,1 - 0,2 mmol/l	1,0 - 2,0 mg/dl
Bilirubin	BILI	arb. j.	ca 60 s		reakce s diazoniou soli v kyselém prostředí	4,3 - 5,2 μmol/l	0,25 - 0,30 mg/dl
Urobilinogen	UBG	μmol/l mg/dl	ca 60 s		reakce s diazoniou soli v kyselém prostředí	6,0 μmol/l	0,35 mg/dl
Glukóza	GLU	mmol/l mg/dl	ca 60 s		enzymatická reakce - glukosidasa, peroxidasa, chromogen	0,9 mmol/l	16 mg/dl
Bilkoviny	PRO	g/l mg/dl	ca 60 s		proteinová chyba indikátoru - změna zbarvení směsného acidobazického indikátoru v přítomnosti proteinů	0,15 g/l	15 mg/dl
pH	pH		ca 60 s		směsný acidobazický indikátor		
Dusitany	NITRI		ca 60 s		modifikovaná Griessova reakce	11 mmol/l	0,05 mg/dl
Kyselina askorbová	ASCO	mmol/l mg/dl	ca 60 s		redukce kyseliny fosfomolybdenové na molybdenovou modř	0,2 - 0,3 mmol/l	3,0 - 5,0 mg/dl
Specifická hmotnost	SG		ca 60 s		barevná změna acidobazického indikátoru v závislosti na iontové výměně		
Leukocyty	LEU	Leu/μl	ca 120 s		enzymatická reakce - esteráza štěpí substrát na volný indoxyl, který dále reaguje s diazoniou soli	10 Leu/μl	
Mikroalbumin	Microalb	mg/l g/l	ca 60 s		proteinová chyba indikátoru - změna zbarvení acidobazického indikátoru v přítomnosti albuminu	0,03 g/l	30 mg/l
Kreatinin	Krea	mmol/l g/l	ca 60 s		Benedict-Behreova reakce	0,4 mmol/l	0,04 g/l



Popis 5: Analýza moče pomocí diagnostických proužků (Heptahan diagnostické proužky na moč 1x50 ks)

## 6.7. Stanovení glukózy v moči

Glukóza je organismem vylučována v případě, pokud je její koncentrace vyšší než je její renální práh. U hyperglykémie se glukóza dostává do definitivní moči při normálním renálním prahu, jehož hodnota je individuální (průměrně však dosahuje hodnoty  $9,5 \pm 0,5$  mmol/L). Glykosurie se stanovuje pomocí nescifické chemické reakce či aplikací diagnostického proužku do moče.



Nespecifické chemické reakce vychází z redukčních vlastností většiny cukrů vylučovaných močí a proto se využívá Fehlingova či Benediktova zkouška. Při nich se využívají stejnojmenná redukční činidla. V moči přítomné cukry redukují chelátový komplex na oxid měďný, čímž se změní její barva na červenou.

Principem analýzy glykosurie pomocí diagnostických proužků je přeměna glukózy, přítomné v moči, na glukonolakton a peroxid vodíku. Reakce je katalyzována glukózooxidázou. Peroxid vodíku společně s chromogenem vstupuje do další reakce katalyzované peroxidázou. Produkty této reakce jsou voda a barvivo. Výsledek se odečítá po 60 vteřinách z barevné škály a výsledek se udává v mmol/L či mg/dL. Citlivost diagnostického proužku se u PHAN indikátorů udává na 0,9 mmol/L (viz obr. 6) a to pouze na glukózu.

Vysoká koncentrace kyseliny askorbové, způsobené např. užíváním doplňku vitamínu C, vede ke zpomalení reakce a pomalému zbarvení indikátorů proužku, což může vést k falešné negativitě testu. Naopak přítomnost oxidačních činidel v odběrové nádobce může vést k falešné pozitivitě testu (5).

## **6.8. Stanovení albuminu v moči (albuminurie)**

Vylučování většího množství albuminu a jiných bílkovin močí je způsobeno poruchou glomerulární membrány nebo filtračního tlaku ledvin. Chronické onemocnění ledvin (CKD), jehož ukazatelem je albuminurie se u diabetika spojuje s diabetickou nefropatií a dalšími komplikacemi (viz kap. 4.5). Diabetičtí pacienti s DM 1. typu jsou vyšetřováni 5 let po diagnóze diabetu, a pak pravidelně jednou ročně. Diabetici s DM 2. typu jsou vyšetřeni ihned při diagnóze, a pak pravidelně jednou ročně.

Zvýšenou albuminurii lze diagnostikovat pomocí PHAN diagnostických proužků, obdobně jako u stanovení ketolátek a glukózy. Proužek dokáže zachytit přítomnost bílkovin v moči při koncentraci přibližně 150 mg/L a vyšší. Koncentrace bílkovin se udává v jednotkách g/L nebo mg/dL. Výsledkem je zbarvení indikátoru v barevné škále od žlutozelené až k zelené barvě na základě proteinové chyby směsného indikátoru v přítomnosti proteinů. Test využívá schopnosti acidobazického indikátoru vázat bílkovinu z moče a tím indikátor ionizovat. Nevýhodou tohoto testu je, že vysoce alkalické moči mohou způsobit falešnou pozitivitu. Proto je nezbytné pozitivní výsledek potvrdit další laboratorní metodou s větší výpovědní hodnotou (5).

Nejvyšší výpovědní hodnotu má analýza jednorázové moči, kde se koncentrace albuminu vztahuje ke koncentraci kreatininu v moči, zkráceně ACR (albumin kreatininový kvocient v moči). Zároveň je to metoda, která se nejvíce doporučuje ke screeningu CKD. ACR se udává v gramech na mol kreatininu - g/mol. Výsledky pod 3 g/mol se hodnotí za fyziologické, hodnoty 3-30 g/mol za zvýšené, srovnatelné s mikroalbuminurií a hodnoty nad 30 g/mol představují závažnou albuminurii (26). U všech metod vyšetření albuminurie je nutné vyloučit uroinfekci, která může korelovat se zvýšenými hodnotami proteinurie (26).

## **PRAKTICKÁ ČÁST**

### **7. CÍL A ÚKOLY PRÁCE**

#### **7.1. Hlavní cíl**

Hlavním cílem této práce je popsat diagnostiku diabetu mellitu na výsledcích z reálné klinické praxe a charakterizovat pacienty s prvozáchytém diabetu mellitu z metabolické ordinace ÚKBH FN Plzeň.

#### **7.2. Dílčí cíle**

1. Seznámit se s problematikou diabetu mellitu.
2. Seznámit se s metodou diagnostiky diabetu mellitu na ÚKBH FN Plzeň.
3. Získané údaje statisticky zpracovat.

## **8. VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY**

1. Jaký je podíl pacientů s diabetem 1. typu a 2. typu?
2. Jaký je podíl pacientů s diagnózou diabetu dle lačné glykémie?
3. Jaký je podíl pacientů s diagnózou diabetu dle oGTT?
4. Hodnocení glykémie v době diagnózy diabetu mellitu.
5. Jaké protilátky byly u diabetiků 1. typu stanoveny?
6. Zhodnocení glykovaného hemoglobinu před diagnózou diabetu, v době diagnózy diabetu a z nejnovějších výsledků měření u pacientů.
7. Zhodnocení albuminurie u pacientů.

## **9. CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU**

Sledovaný soubor probandů je tvořen pacienty, kteří navštívili Ordinaci pro poruchy metabolismu a odvykání kouření ÚKBH FN Plzeň v období od září 2022 do konce června 2023<sup>2</sup> a kterým byl v této ordinaci diagnostikován diabetes mellitus.

---

<sup>2</sup> V této době byly od pacientů získány nejnovější hodnoty z laboratorních testů. Dále uvádím jako „nejnovější možné“ výsledky měření.

## 10. METODIKA PRÁCE

U sledovaného souboru pacientů byly vyhledány a vypsány další antropometrické údaje a výsledky vyšetření z Nemocničního informačního systému. Předmětem zájmu byly tyto údaje: typ diabetu a glykémie v době diagnózy diabetu, glykovaný hemoglobin před diagnózou diabetu, v době diagnózy diabetu a z nejnovějších výsledků měření, autoprotilátky a albumin/kreatinin v době diagnózy diabetu. Získané anonymizované údaje byly analyzovány.

### 10.1. Praktický úvod do diagnostiky diabetu mellitu na ÚKBH FN Plzeň

Za účelem získání validních výsledků je nejprve nutné dodržet správné postupy preanalytické fáze. Vzorek krve se odebírá do uzavřeného odběrového systému. Transport vzorku do laboratoře musí být rychlý a oddělení krevních elementů od plazmy se musí provést do 30 minut od odběru v případě, pokud je odběr proveden do nádoby bez antiglykolitického činidla. Pro bezpečnou zábranu glykolýzy by se měl vzorek vložit do ledové tříště. Pokud nelze splnit předchozí podmínky, pak se krev odebírá do nádoby s antiglykolitickou směsí fluoridu sodného (NaF), EDTA a citrátu sodného, které zajišťují stabilitu vzorku minimálně po dobu 24 hodin při +4 až +8 °C. Minimální doporučená koncentrace je 2,5 mg fluoridu na 1 ml krve. Konzervaci krve s těmito přísadami je dosaženo ~pH 5,7, čímž je minimalizována glykolýza.

Příjem vzorku u příjmacího okénka laboratoře je řízen povinnostmi předávajícího a přijímajícího. Biologický materiál by měl být transportován vhodně seřazen a ve vhodném transportním médiu. Při přijetí provádí přijímající kontrolu a identifikaci biologického materiálu. Kontroluje, zdali je vzorek jednoznačně propojen s odpovídající žádankou. Musí nastat shoda identifikačních údajů – jména a rodného čísla. Pokud se vyskytují mezi žádankou a biologickým materiálem nesrovnalosti a nebo je-li vzorek znehodnocen, je možné jej odmítnout. Odmítnutí primárních vzorků má svá kritéria uvedená v laboratorní příručce laboratoře.

Po přijetí se vzorek opatří štítkem s laboratorním číslem. Pod tímto číslem pak putuje celou laboratoří. Nejprve se plazma oddělí centrifugací. U žilní krve odebrané do zkumavky bez antiglykolitického činidla je důležité pamatovat, aby byla provedena do 30 minut. Bez ní dochází k poklesu koncentrace glukózy, obdobně jako u stání vzorku při pokojové teplotě nebo při bakteriální kontaminaci. Odběr krve do nádoby s antiglykolitickým činidlem může glykolýzu inhibovat (18; 27)

Glukóza v plazmě žilní krve se na ÚKBH FN Plzeň stanovuje na přístroji Cobas® 8000 od firmy Roche. Tento přístroj dokáže stanovit glykémii ze séra, plazmy, moče a mozkomíšního moku. Jedná se o enzymatickou referenční metodu, jejíž produkt je stanovován spektrofotometricky. Principem metody je stanovení glukózy hexokinázou a glukóza-6-fosfátdehydrogenázou (popsána v kap. 6.1). Měří se změna absorbance NADPH, která je přímo úměrná koncentraci glukózy ve vzorku.

Součástí metody pro stanovení glykémie je kit s pracovními reagensy R1, R3, (STAT R2) připravenými k okamžitému použití:

**R1:**

- MES Pufr: 5,0 mmol/L
- pH 6,0,
- $Mg^{2+}$ : 24 mmol/L
- ATP:  $\geq 4,5$  mmol/L
- NADP:  $\geq 7,0$  mmol/L
- Konzervans

**R3:**

- HEPES pufr: 200 mmol/L
- pH 8.0
- $Mg^{2+}$ : 4 mmol/L

**(STAT R2):**

- HK (kvasinky):  $\geq 300$   $\mu$ kat/L
- G-6-PDH (E.coli):  $\geq 300$   $\mu$ kat/L
- Konzervans

Celý proces stanovení probíhá na modulu Cobas c 701/702 v režimu 2-end point při 700/340 nm vlnové délky, směr reakce je narůstající. Přístroj automaticky vypočte koncentrace jednotlivých analytů podle převodních faktorů:

- $\text{mmol/L} \times 18.02 = \text{mg/dL}$
- $\text{mmol/L} \times 0.1802 = \text{g/L}$
- $\text{mg/dL} \times 0.0555 = \text{mmol/L}$

Výsledky se udávají v mmol/L (mg/dL, g/L).

Měření je zatíženo omezením v podobě interferencí. Interferovat mohou ikterus, hemolýza a lipémie. Léčiva ve vzorku neinterferují :

**„Ikterus:** *7 Bez významných interferencí do hodnoty I indexu 60 pro konjugovaný a nekonjugovaný bilirubin (přibližná koncentrace konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu: 1026  $\mu\text{mol/L}$  nebo 60 mg/dL).*

**Hemolýza:** *7 Bez významných interferencí do hodnoty H indexu 1000 (přibližná koncentrace hemoglobinu: 621  $\mu\text{mol/L}$  nebo 1000 mg/dL).*

**Lipémie (Intralipid):** *7 Bez významných interferencí do hodnoty L indexu 1000. Mezi L indexem (odpovídá zákalu) a koncentrací triglyceridů je slabá korelace.*

**Léčiva:** *Při terapeutických koncentracích nebyla při použití běžných panelů léků zjištěná žádná interference.*

*Ve vzácných případech může gamapatie, především u typu IgM (Waldenströmova makroglobulinémie), způsobit nespolehlivé výsledky.“ (29)*

Zhodnocení výsledků zahrnuje zvážení klinických a anamnestických údajů každého pacienta individuálně, včetně léků, které užívá v rámci farmakoterapie. Nelze opomenout ani preanalytickou fázi. Všechny faktory mohou mít vliv na výsledné hodnoty a některé, jak je patrné, mohou ve vzorku interferovat. Proto je nutné znát blíže uvedené souvislosti.

Vydat výsledky lze telefonicky, písemně či elektronicky. Telefonické podání výsledků náleží pouze pracovníkům, kteří se podílí na ošetřování daného pacienta. Písemně vydané výsledky se v podobě výsledkového listu zasílají poštou a jsou určeny pro objednatele služeb laboratoře. V rámci prostoru FN Plzeň převládá forma elektronického



podání výsledků. Elektronické výsledky se zasílají žadatelům v podobě eZprávy a jsou vygenerovány z LIS (Laboratorního informačního systému) (27).

## 11. ANALÝZA A INTERPRETACE ÚDAJŮ

V této části práce jsou analyzována a interpretována data ze souboru 42 pacientů. Do zkoumané skupiny byly zahrnuti dospělí muži a ženy ve věku 37-85 let, z nichž je 14 žen a 28 mužů. Vybraní pacienti kouří, nekouří či přestali kouřit. Dále je to soubor pacientů hypertoniků či normotoniků, obézních či neobézních lidí.

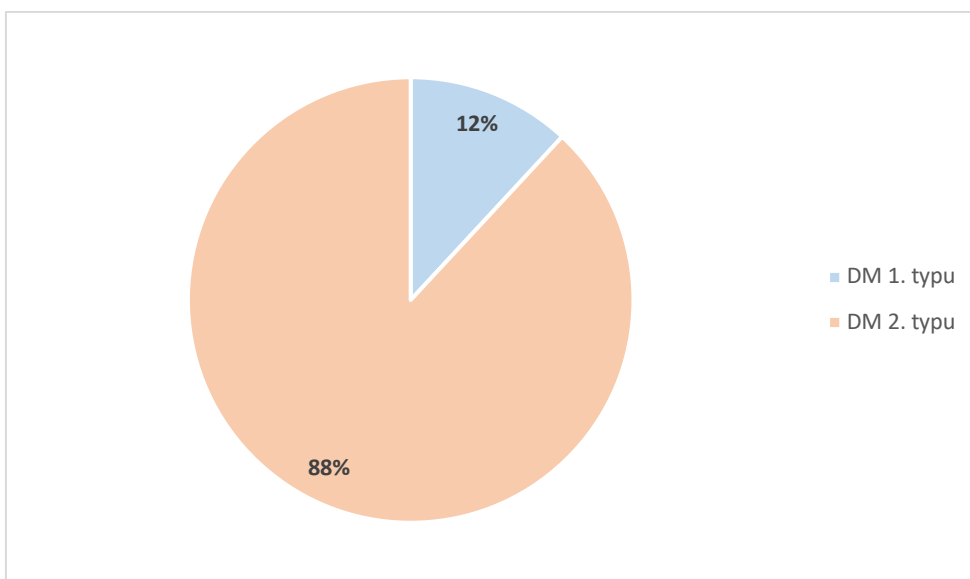
### 11.1. Hodnocení podílu diabetu mellitu 1. typu a 2. typu

Na základě výsledků autoprotiátek byl učiněn závěr, že 5 pacientů má diabetes mellitus 1. typu (procentuální zastoupení 12%) a 37 pacientů diabetes mellitus 2. typu. (procentuální zastoupení 88%).

Tabulka 2: Podíl DM 1. typu a 2. typu

Podíl DM 1. typu a 2. typu	
Typ diabetu	Počet pacientů
DM 1. typu	5
DM 2. typu	37

Graf 1: Procentuální podíl DM 1. typu a 2. typu



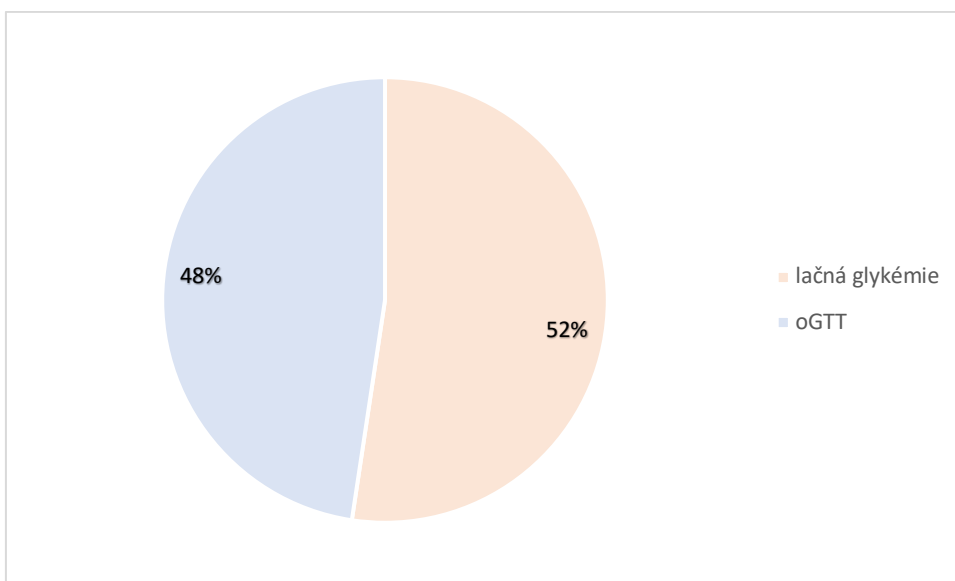
## 11.2. Hodnocení podílu diabetiků diagnostikovaných dle lačné glykémie a oGTT

Celkem 22 pacientů bylo diagnostikováno na základě oGTT a 20 pacientů na základě lačné glykémie. Pro přehlednost je uveden procentuální podíl.

Tabulka 3: Způsob diagnózy diabetu mellitu

Diagnóza DM dle lačné glykémie/oGTT	
Způsob diagnózy	Počet pacientů
Lačná glykémie	22
oGTT	20

Graf 2: Procentuální podíl pacientů s diagnózou DM dle lačné glykémie a oGTT



### 11.3. Hodnocení glykémie v době diagnózy diabetu mellitu

Tabulka 4. uvádí souhrnnou statistiku glykémie v době diagnózy diabetu mellitu.

Tabulka 4: Souhrnná statistika (glykémie)

	Průměr	Medián	Min. hodnota	Max. hodnota	25. percentil	75. percentil
Glykémie (mmol/l)	7,4	7,2	5,6	19	6,8	7,4

### 11.4. Hodnocení protilátek u DM 1. typu

U 5 pacientů s DM 1. typu byly stanoveny následující protilátky: aGAD, aIA2, aIRI:

Tabulka 5: Stanovené protilátky

Protilátky	Poč. pacientů
aGAD	3
aIA2	1
aIRI	1

Nejčastější jsou autoprotilátky aGAD zaměřené proti dekarboxyláze kyseliny glutamové, na druhé místo se řadí aIA2 autoprotilátky proti tyrozinofosfatáze, a aIRI protilátky proti inzulínu. Sledovaní pacienti trpí nadváhou (2 pac.), a různým stupněm obezity (3 pac.), ideální váhu a podváhu nemá ani jeden ze sledovaných pacientů.

### **11.5. Hodnocení glykovaného hemoglobinu před diagnózou diabetu, v době diagnózy diabetu a z nejnovejších možných výsledků měření**

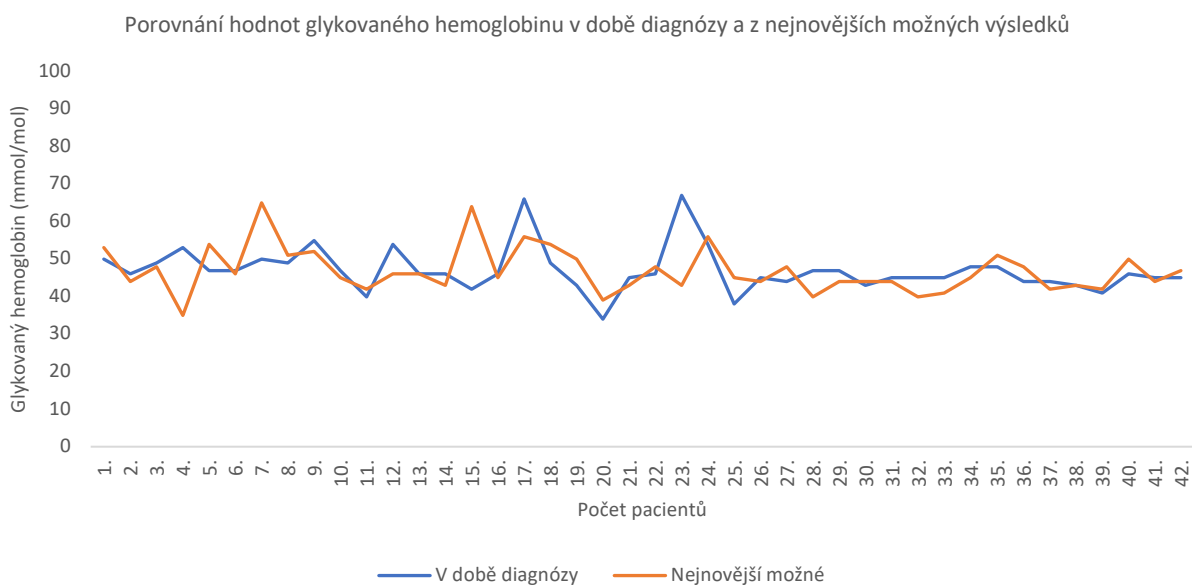
U některých pacientů jsou hodnoty glykovaného hemoglobinu před diagnózou diabetu neznámy, proto jsou brány v úvahu pouze pacienti, jejichž hodnoty HbA<sub>1c</sub> byly dohledány a vypsány. Celkový počet v tomto období je 34 pacientů oproti 42 pacientům.

Tabulka 6: Souhrnná statistika - glykovaný hemoglobin před diagnózou DM

	<b>Průměr</b>	<b>Medián</b>	<b>Min. hodnota</b>	<b>Max. hodnota</b>	<b>25. percentil</b>	<b>75. percentil</b>
Před diagnózou	43	43	32	52	42	46

Výsledky glykovaného hemoglobinu z grafu 3. a tabulky 7 ukazují, že v době diagnózy diabetu mělo 18 pacientů výbornou kompenzaci diabetu, 19 pacientů uspokojivou kompenzaci diabetu a 5 pacientů mělo neuspokojivou kompenzaci diabetu. Z nejnovejších výsledků měření mělo 24 pacientů výbornou kompenzaci diabetu, 12 pacientů uspokojivou kompenzaci diabetu a 6 pacientů neuspokojivou kompenzaci diabetu.

Graf 3: Porovnání hodnot glykovaného hemoglobinu v době diagnózy a z nejnovějších možných výsledků měření



Kvalita kompenzace diabetu zůstala stejná u 27 pacientů, u zbylých 14 pacientů došlo ke zlepšení či zhoršení kompenzace (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Kvalita kompenzace DM

	Kvalita kompenzace	poč. pacientů
Bez změny	výborná	13
	uspokojivá	12
	neuspokojivá	2
Změna	z výborné na uspokojivou	3
	z výborné na neuspokojivou	1
	z uspokojivé na výbornou	5
	z uspokojivé na neuspokojivou	3
	z neuspokojivé na výbornou	1
	z neuspokojivé na uspokojivou	2

Z rozdílu hodnot glykovaného hemoglobinu v době diagnózy a z nejnovějších možných výsledků měření je patrné, že byla 17 pacientům naměřena vyšší hladina glykovaného hemoglobinu a 24 pacientů naopak hladina nižší.

Tabulka 8: Souhrnná statistika (glykovaný hemoglobin)

	<b>Průměr</b>	<b>Medián</b>	<b>Min. hodnota</b>	<b>Max. hodnota</b>	<b>25. percentil</b>	<b>75. percentil</b>
V době diagnózy	47	46	34	67	44	49
Nejnovější možné výsledky	47	45	35	65	43	50

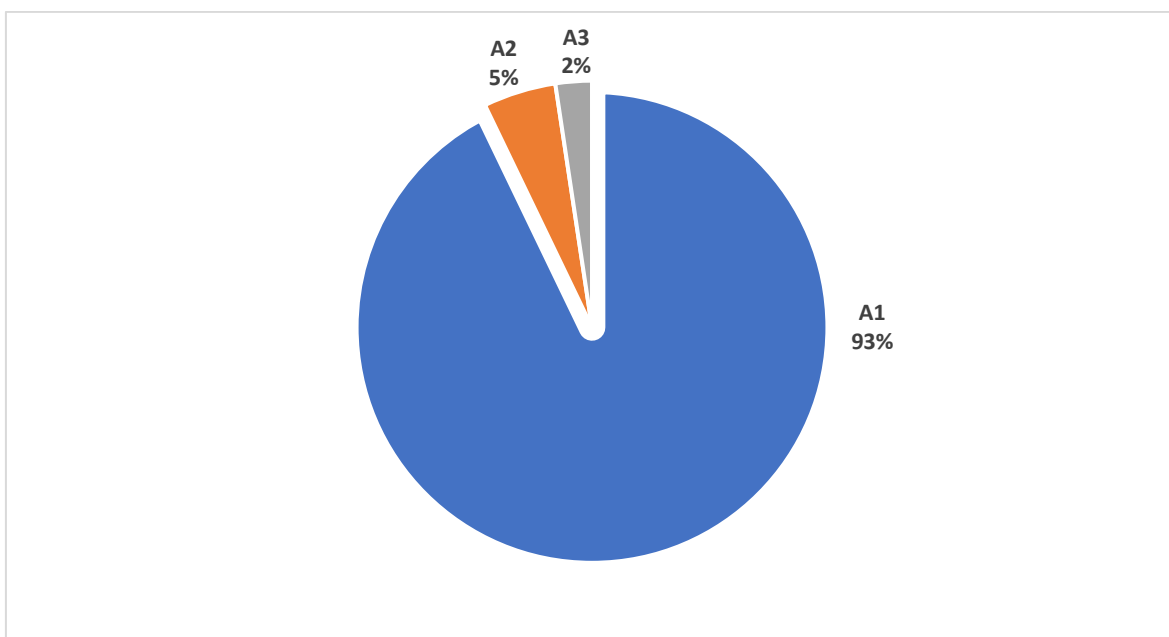
## 11.6. Hodnocení albuminurie

Výsledky albuminurie se pohybovaly v rozmezí hodnot od 0,30 do 135,20 g/mol. Dle aktuální klasifikace albuminurie spadá 93% sledovaných pacientů do kategorie A1, která značí fyziologickou až lehce zvýšenou albuminurii, 5% do kategorie A2, která je interpretována jako zvýšená albuminurie a 2% do kategorie A3 (viz tabulka):

Tabulka 9: Klasifikace albuminurie

<b>Kategorie albuminurie</b>	<b>poč. pacientů</b>
A1	39
A2	2
A3	1

Graf 4: Procentuální zastoupení pacientů s DM v kategoriích albuminurie A1, A2 a A3





## 12. DISKUZE

Z výsledků podílu DM 1. typu a 2. typu u sledovaného souboru pacientů je patrné, že Ordinaci pro poruchy metabolismu a odvykání kouření ÚKBH FN Plzeň navštívilo více pacientů s diabetem 2. typu oproti pacientům s DM 1. typu v poměru 9:1. Výsledky uvedené v kap. 11.1. potvrzují statistické údaje o rozložení obou typů diabetu v celosvětové populaci diabetiků, kterou jsem uvedl v kap. 4.3.1. a 4.3.2. a udávají zastoupení DM 1. typu 10%; DM 2. typu 90%.

Z druhé výzkumné otázky vyplynulo, že na diagnóze diabetu mellitu sledované skupiny se obě metody, diagnóza dle lačné glykémie a oGTT, podílely téměř stejným dílem. V klinické praxi každá z metod odhalila téměř polovinu onemocnění diabetem a byla tak pro sledovanou skupinu stejně hodnotná jako metoda druhá.

Souhrnná statistika hodnocení glykémie v kap. 11.3. ukazuje naměřené hodnoty ve chvíli stanovení diagnózy diabetu mellitu. Zde jsem zhodnotil průměr, medián a kvartily jednotlivých hladin glykémie. Tabulka 4 uvádí nejmenší naměřenou glykémii 5,6 mmol/L u pacienta, kterému byl diagnostikován dle oGTT a nejvyšší hodnotu 19 mmol/L u pacienta, který byl diagnostikován dle lačné glykémie. Jak je patrné, stanovení diagnózy diabetu je závislé na mnoha faktorech. Mezi zásadní faktory lze zařadit vývoj hodnot glykémie získaných z opakovaných testů, celkový zdravotní stav pacienta, přítomnost zdravotních komplikací, aj.

Dle výsledků z kap. 11.4. mají pacienti nejvíce autoprotilátek zaměřených proti glutamátdehydrogenáze aGAD. Jedná se o skupinu protilátek, která tvoří 60 % sledovaného souboru. Výsledky se blíží procentuálnímu zastoupení protilátek aGAD uvedené v kap. 6.5. a potvrzují, že nadpoloviční podíl diabetiků s DM 1. tvoří pacienti s protilátkami aGAD, popř. ICA. ICA protilátky se však u sledovaného souboru pacientů neobjevují.

Hodnocení glykovaného hemoglobinu přináší výsledky o kompenzaci diabetu a informují o jeho léčbě. Graf 3. a tabulky 6., 7. a 8. zachycují naměřené hodnoty glykovaného hemoglobinu před diagnózou, v době diagnózy a z nejnovějších možných výsledků měření. Před diagnózou diabetu nebyly známy hodnoty u všech pacientů, proto je jejich počet menší, snížen o pacienty s neznámými hodnotami (viz tabulka 6).

Z výsledků vyplývá, že od doby diagnózy diabetu počet pacientů s výbornou a nedostatečnou kompenzací diabetu vzrostl, naopak počty pacientů s dostatečnou

kompenzací diabetu klesly. Taktéž jsem zaznamenal, že zlepšení kompenzace proběhlo u 58% pacientů a zhoršení u 42% pacientů, z čehož lze usoudit, že nadpoloviční většina pacientů se zlepšila.

Pacienti, kteří nebyli předáni do péče diabetologa a byli ponechání v péči metabolické ordinace mají lepší výsledky glykovaného hemoglobinu. Hodnoty se u nich pohybovaly v pásmech výborné kompenzace a uspokojivé kompenzace diabetu. Pacienti, kteří byli předáni do péče diabetologa se pohybovali v pásmu neuspokojivé kompenzace a jejich výsledky dosahovaly maxima (viz max. hodnota tabulka 8).

Poslední výzkumná otázka se věnuje albuminurii. Účelem této otázky je posouzení poškození ledvin u sledovaných pacientů diabetiků dle oficiálního hodnocení 3 pásem ACR (g/mol kreatininu). Rozvrstvení pacientů na základě hodnot uvádí tabulka 9. Největší kategorii tvoří pacienti v kategorii A1, kteří mají fyziologickou albuminurii. Ukazuje se, že 93% pacientů nemá žádné poškození ledvin, tudíž nejsou postiženi diabetickou nefropatií, která se projevuje v pozdních fázích onemocnění.

Výsledky pacientů v době diagnózy byly až na výjimky dobré. Sledovaná skupina zahrnovala pouze jednoho pacienta s vysokou lačnou glykemií než průměr (10,2 mmol/L), jednoho pacienta, ale jiného, s podstatně vyšší albuminurií než průměr (135,2 g/mol), a dva, opět jiné, pacienty s vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu. Dobré výsledky jsou dány včasným záchytem diabetu u velké části pacientů, kteří již Ordinaci pro poruchy metabolismu a odvykání kouření ÚKBH FN Plzeň navštěvovali. Kontinuální monitorování glykémie a glykovaného hemoglobinu je u pacientů s metabolickým syndromem důležité, neboť mají vyšší riziko rozvoje DM.

## ZÁVĚR

Úvod teoretické části se věnuje základním principům fungování glukózy a sleduje cestu od jejího zpracování až po působení v konečných strukturách. Do celého mechanismu vstupuje inzulin a ovlivňuje jej. Cílem úvodní teoretické části je pochopení, že součinnost metabolismu glukózy, inzulinu a dalších regulátorů udržují koncentraci glukózy v krvi v úzkém fyziologickém pásmu. Poté je vysvětlen samotný pojem diabetes mellitus, tj. stav, při kterém dochází k poruchám tohoto metabolismu, jehož výsledkem je neúčelné hospodaření organismu s cukry. Dalším obsahem této části je klasifikace diabetu, klinický a laboratorní obraz diabetu a přidružené komplikace diabetu včetně souhrnné globální statistiky.

Závěr teoretické části je věnován laboratorní diagnostice a kontrole diabetu. Tato část vysvětluje, jakými laboratorními metodami lze diagnostikovat diabetes a jakými nástroji je možné stanovovat další biologické komponenty nezbytné pro sledování diabetu. U vybraných metod jsou vypsány principy stanovení a rozhodovací meze výsledných hodnot.

Výsledky praktické části korespondují s procentuálními statistickými výsledky nebo se jim blíží s rozdílem několika procent. Víme, že Ordinaci pro poruchy metabolismu a odvykání kouření ÚKBH FN Plzeň navštívila ve sledovaném období naprostá většina diabetiků 2. typu. Diabetici byli diagnostikováni dle lačné glykémie a oGTT v poměru 11:10. U diabetu 1. typu se objevují nejčastěji protilátky proti aGAD. Zásadní jsou výsledky, které vypovídají o změně kompenzace diabetu a popisují albuminurii u sledovaných diabetiků. Dle naměřených hodnot glykovaného hemoglobinu od diagnózy diabetu je patrné, že procentuální zastoupení pacientů s výbornou kompenzací diabetu vzrostlo ze 43 % na 57% a že poškození ledvin v počáteční či pokročilé formě má 7% pacientů, ostatní nemají žádné poškození ledvin.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Petřek, Josef.** *Základy fyziologie pro nelékařské zdravotnické obory.* Praha : Grada Publishing, a.s., 2019. 978-80-271-2208-0.
2. **Dauber, Wolfgang.** *Feneisív obrazový slovník anatomie.* Praha : Grada Publishing, a.s., 2007. 978-80-247-1456-1.
3. **Pelikánová, Terezie a Bartoš, Vladimír.** *Praktická diabetologie.* Praha : Maxdorf s.r.o., 2011. 978-80-7345-244-5.
4. **Trna, Jan, Kala, Zdeněk a Kunovský, Lumír.** *Klinická pankreatologie.* Praha : Maxdorf s.r.o., 2021. 978-80-7345-697-9.
5. **Racek, Jaroslav a Rajdl, Daniel.** *Klinická biochemie.* Praha : Galén, 2021. 978-80-7492-545-0.
6. **Burtis, Carl A.** *Tietzs Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Filadelfie : Elsevier Saunders, 2012. 978-1-4160-6164-9.
7. **Svačina, Štěpán.** *Diabetologie.* Praha : Triton, 2010. 978-80-7387-348-6.
8. **Lebl, Jan, Průhová, Štěpánka a Šumník, Zdeněk.** *Abeceda diabetu.* Praha : Maxdorf s.r.o., 2015. 978-80-7345-438-8.
9. **Karen, Igor a Svačina, Štěpán.** *Diabetes mellitus v primární péči.* Praha : Axonite CZ, s.r.o., 2014. 978-80-904899-8-1.
10. **IDF.** IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Data Portal.* [Online] [Citace: 4. listopad 2023.] <https://diabetesatlas.org/data/en/>.
11. —. *IDF Diabetes Atlas.* Brusel : International Diabetes Federation, 2021. 978-2-930229-98-0.
12. **Nair, Muralitharan a Peate, Ian.** *Patofyziologie pro zdravotnické obory.* Praha : Grada Publishing, a.s., 2017. 978-80-271-0229-7.

13. **Černá, Marie, Průhová, Štěpánka a Dušátková, Petra.** *Genetika diabetes mellitus a jeho komplikací.* Praha : Tigis, spol s.r.o., 2013. 978-80-87323-06-9.
14. **Rybka, Jaroslav.** *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění .* Praha : Grada Publishing, a.s., 2007. 978-80-247-1671-8.
15. **Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.** Diabetická neuropatie (poškození nervů). *Cukrovka.* [Online] 20. srpen 2020. [Citace: 27. říjen 2023.] <https://www.cukrovka.cz/diabeticka-neuropatie-poskozeni-nervu>.
16. *Diabetes mellitus s vaskulárními komplikacemi.* **Mottl, MUDr. Roman.** 12, Olomouc : Solen s.r.o., 2001, Sv. 3. 1214-8687.
17. *Specifika ischemické choroby dolních končetin u pacientů s diabetem.* **Indráková, MUDr. Jarmila.** 2, Olomouc : Solen s.r.o., 2010, Sv. 7. 1214-8687.
18. *Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Klinická biochemie a metabolismus.* **Friedecký, Bedřich.** 1, Praha : Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP a Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 2019, Sv. 27. 1210-7921.
19. **Lajoš, Mgr. Peter.** *Odběr žilní krve.* [Online] 29. 10 2021. [Citace: 02. 03 2024.] [https://ukbh.fnplzen.cz/sites//users/ukbh/dokumenty/SNL\\_DOS\\_SOP\\_039\\_06.pdf](https://ukbh.fnplzen.cz/sites//users/ukbh/dokumenty/SNL_DOS_SOP_039_06.pdf).
20. *Prediabetes.* **prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.** 4, Olomouc : Solen s.r.o., 2018, Sv. 20. 1212-7299.
21. *Praktický pohled na dyslipidemie.* **MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.** 5, Olomouc : Solen s.r.o., 2021, Sv. 18. 1214-8687.
22. **Mgr. Šárka Štěpánková, Mgr. Pavla Žáková, Ph.D., prof. Mgr. Roman Kand'ár, Ph.D.** *Laboratorní cvičení z obecné a klinické biochemie.* Pardubice : Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, 2022. 978-80-7560-448-4.
23. **Martin Beránek, Miloš Tichý.** *Vybrané kapitoly z klinické biochemie.* Praha : Nakladatelství Karolinum, 2013. 978-80-246-2186-9.

24. *Glykovaný albumin v krevním séru/plasmě. Stručný přehled současného stavu.* **Friedecký, Bedřich a Kratochvíl, Josef.** 2, Praha : Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP a Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 2018, Sv. 26. 1210-7921.
25. *Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí.* **Pavlíková, Brabora, a další.** 1, Olomouc : Solen s.r.o., 2020, Sv. 66. 0042–773X.
26. *Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin. Klinická biochemie a metabolismus.* **Pelikánová, Terezie.** 1, Praha : Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP a Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 2018, Sv. 26. 1210-7921.
27. **Sedláčková, Ing. T. Turková.** Laboratorní příručka ÚKBH FN Plzeň. [Online] 02. 06 2023. [Citace: 02. 03 2024.] [https://www.fnplzen.cz/sites/default/files/dokumenty/lp/sme\\_8\\_003.pdf#pagemode=bookmarks](https://www.fnplzen.cz/sites/default/files/dokumenty/lp/sme_8_003.pdf#pagemode=bookmarks).
28. Heptahan diagnostické proužky na moč 1x50 ks. [Online] [Citace: 02. 03 2024.] <https://www.prvynakup.sk/heptaphan-diagnosticke-pruzky-na-moc-1x50-ks/>.
29. GLUC3. **Roche diagnostics, 2022.**

# PŘÍLOHY

## Příloha A – Žádost o poskytnutí informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce - FN Plzeň



Vážený pan  
Jáchym Korbek  
Student oboru *Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví*  
Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví  
Západočeská univerzita v Plzni

### Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s LF Fakultní nemocnice Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních metod, používaných v *Ústavu klinické biochemie a hematologie (ÚKBH) FN Plzeň*. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Diagnostika diabetu mellitu v metabolické ordinaci ÚKBH FN Plzeň*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vrchní zdravotní laborant ÚKBH souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, **ochrany dat pacientů, kybernetické bezpečnosti** a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.**
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- Potřebné informace, v anonymizované podobě budete získávat prostřednictvím oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je pan **Cibulka Roman, MUDr., Ph.D., MBA, lékař ÚKBH FN Plzeň**.

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

**Mgr. Bc. Světluše Chabrová**  
Manažerka pro vzdělávání nelékařů  
Útvar náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s LF

Fakultní nemocnice Plzeň  
Edvarda Beneše 1128/13, 301 00 Plzeň  
Tel: 377 401 663  
E-mail: [chabrovas@fnplzeň.cz](mailto:chabrovas@fnplzeň.cz)

1. 11. 2023