

Jaroslav Rybka

Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění

Diagnostické a léčebné postupy



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



O AUTOROVI

Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc. se narodil v roce 1931. Lékařskou fakultu absolvoval na UP v Olomouci v roce 1957. Postupně složil atestace 1. a 2. stupně z vnitřního lékařství (1961, 1966); externí aspiranturu obhájil na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy Praha v r. 1967. Od r. 1970 se stal přednostou interního oddělení nemocnice ve Zlíně, které bylo v roce 1983 ustaveno školicím pracovištěm Interní katedry ILF, později IPVZ. V roce 1979 byl jmenován docentem vnitřního lékařství po obhajobě habilitační práce ve Vědecké radě Masarykovy univerzity Brno. V roce 1986 získal titul doktor lékařských věd po obhajobě doktorské dizertační práce ve Vědecké radě Univerzity Karlovy Praha. V r. 1992 byl prezidentem republiky jmenován profesorem interního lékařství.



V roce 1988 bylo pracoviště jmenováno WHO Collaborating Center pro studium diabetu a prof. Rybka zvolen ředitelem centra. Od r. 1992 je pověřeným pracovníkem WHO a IDF pro realizaci Saintvincentské deklarace v České republice a od r. 1995 je předsedou Koordinačního centra pro realizaci Saintvincentské deklarace v ČR se sídlem ve Zlíně. Je vedoucím spolupracujícího centra Světové zdravotnické organizace pro studium diabetu. Od r. 1985 se jako hlavní investigátor účastnil 23 mezinárodních klinických studií, které byly na zlínském pracovišti prováděny. Od r. 2002 je vedoucím Diabetologického centra IK IPVZ Krajské nemocnice T. Bati a. s. ve Zlíně a od r. 2006 prezidentem Diabetické asociace ČR.

Je členem Americké diabetologické asociace (ADA), Evropské asociace pro studium diabetu (EASD), Mezinárodní diabetologické federace (IDF), členem redakční rady řady mezinárodních a českých odborných časopisů, přednesl více než 500 odborných sdělení, publikoval více než 400 odborných statí v našich i zahraničních časopisech a je autorem nebo spoluautorem 17 monografií. Je čestným členem České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České diabetologické společnosti J. E. Purkyně, České internistické společnosti J. E. Purkyně, Slovenské internistické společnosti, České kardiologické společnosti, držitelem Medaile J. E. Purkyně, Medaile Karlovy Univerzity, Medaile Slovenské geriatrické společnosti, je čestným členem New York Academy of Sciences, čestným předsedou Spolku lékařů Zlín-Kroměříž-Uherské Hradiště a držitelem Řádu maltézských rytířů „Pro Merito Melitensi“ (2001). V roce 1990 obdržel Cenu Ministerstva zdravotnictví ČSR, v r. 2006 Cenu Statutárního města Zlína a ve stejném roce rovněž Gressnerovu medaili SGGS.

Pro nejširší lékařskou veřejnost je znám jako organizátor mnoha národních a celé řady mezinárodních kongresů, mezi kterými měly prestižní postavení kongresy odborných lékařských společností „Pokroky ve farmakoterapii“ pořádané prof. Rybkou ve Zlíně, jež vždy podporovaly moderní koncept vnitřního lékařství.

Profesor Jaroslav Rybka pracuje v Krajské nemocnici T. Bati a. s. již 50 let. Od r. 1970 působí ve funkci přednosty interního oddělení a později Interní kliniky - moderně koncipovaného klinického pracoviště se zaměřením především na problémy metabolicko - diabetologické. Prof. Rybka vždy zachytil poslední trendy interní medicíny, a tak se mu podařilo v posledních letech ve Zlíně vybudovat i moderní kardiocentrum s možností provádění intervenčních výkonů. Intenzivně se věnoval také především postgraduální výchově lékařů a jeho zásluhou se stala zlínská klinika doškolovacím centrem pro řadu moravských a českých internistů, diabetologů i praktických lékařů.

Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

DIABETES MELLITUS - KOMPLIKACE A PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ

Diagnostické a léčebné postupy

Recenze:

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Knihu významně podpořily firmy Novo Nordisk s. r. o., Roche s. r. o.



© Grada Publishing, a.s., 2007

Obrázky dodal autor.

Cover Photo © profimedia.cz, 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3032. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Ivana Podmolíková

Sazba a zlom Karel Mikula

Počet stran 320

1. vydání, Praha 2007

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod



Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-1671-8 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6734-5 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

OBSAH

Úvod	7
Poděkování	10
1. Klasifikace, diagnostika a screening diabetes mellitus.	11
1.1 Klasifikace	11
1.2 Diagnostika	14
1.3 Vyhledávání (screening) diabetu	16
2. Etiopatogeneze, průběh a klinický obraz diabetes mellitus	19
2.1 Etiopatogeneze a průběh diabetu 1. typu	19
2.2 Etiopatogeneze a průběh diabetu 2. typu	23
2.3 Klinický obraz diabetes mellitus	26
3. Terapie diabetes mellitus.	31
3.1 Dietní léčba pacientů s diabetem	31
3.2 Terapie diabetu 1. typu	43
3.3 Terapie diabetu 2. typu	53
3.4 Léčba kontinuální subkutánní infuzní inzulinovou pumpou	67
4. Komplikace diabetes mellitus	71
4.1 Akutní komplikace diabetu	71
4.1.1 Hypoglykemie	71
4.1.2 Diabetická ketoacidóza	80
4.1.3 Hyperglykemický hyperosmolární syndrom	87
4.1.4 Laktátová acidóza	89
4.2 Chronické (mikrovaskulární) komplikace diabetu	91
4.2.1 Oční komplikace diabetu – diabetická retinopatie (DR)	91
4.2.2 Diabetická nefropatie	97
4.2.3 Diabetická neuropatie	107
5. Kardiovaskulární komplikace diabetes mellitus	117
5.1 Kardiovaskulární komplikace DM	117
5.2 Akutní koronární syndromy u diabetiků	124
5.3 Srdeční selhání	135
5.4 Diabetická kardiomyopatie (KMP)	143
5.5 Vaskulární onemocnění mozku a DM	145
5.6 Prevence kardiovaskulárních onemocnění u DM	148

6. Hypertenze a diabetes mellitus	155
7. Syndrom diabetické nohy	163
8. Metabolický syndrom	177
9. Obezita a diabetes mellitus	183
10. Diabetická dyslipoproteinemie	193
11. Jiné orgánové komplikace diabetes mellitus	203
11.1 Gastroenterologická onemocnění a DM	203
11.2 Změny pohybového ústrojí a DM	223
11.3 Kožní onemocnění a DM	227
11.4 Diabetes mellitus a endokrinní systém	233
11.5 Infekce a DM	238
11.6 Diabetes a stomatologické komplikace	253
12. Diabetes a těhotenství	257
13. Chirurgická problematika u diabetika	267
14. Hospitalizace pacienta s diabetes mellitus (MS)	289
Seznam zkratk	301
Základní použitá literatura	308
Rejstřík	311

ÚVOD

Celý svět prožívá v současné době pandemii diabetu, který se stává závažným problémem všech vyspělých společností. Je onemocněním chronickým, vede k vysoké morbiditě, invaliditě i mortalitě. Diabetes se stává značným problémem zdravotně-sociálním, postihujícím všechny vrstvy obyvatel. Je nepochybně jednou z nejzávažnějších chorob látkové přeměny a jednou z nejzávažnějších nemocí vůbec, protože svými projevy a komplikacemi zasahuje téměř do všech odvětví medicíny. Svými kořeny tkví v endokrinologii, zabývá se však chorobnými jevy, které postihují nejzákladnější biologické funkce organismu. Není proto divu, že přerůstá rámec endokrinologie a zasahuje do sféry kardiologie, nefrologie, infekce, gastroenterologie a do všech oborů chirurgie a anesteziologie.

Každý lékař, ať pracuje v jakémkoli oboru, musí mít alespoň základní diabetologické znalosti, nechce-li svého pacienta vystavovat rizikům, nebo jej dokonce poškodit.

Musí se jím zabývat nejen diabetolog, ale také anesteziolog, internista, oftalmolog, neurolog, gynekolog a porodník, dermatolog i urolog, a jistě to není výčet zcela úplný.

Náročnost diabetologie vyžaduje proto od lékaře na jedné straně kvalitní znalosti o patofyziologii i klinice samotné cukrovky, ale na straně druhé, vzhledem k závažnosti druhotných komplikací, alespoň základní přehled o diagnostických a léčebných možnostech celé řady dalších medicínských odvětví.

Závažné diabetické komplikace, především kardiovaskulární postižení, ale také komplikace neurologické nebo ledvinné jsou příčinou nejen vysoké nemocnosti, ale také důvodem pro častější hospitalizaci diabetiků. Není proto zvláštností, že až 30 % i více lůžkového fondu některých nemocnic je obsazeno diabetiky. Náklady na léčbu a sociální zabezpečení diabetiků jsou výraznější než u jiných chorob. Diabetes zkracuje předpokládanou délku života v závislosti na typu diabetu až o 30-50 %.

Současně je však možno konstatovat, že všechny medicínské obory se v posledních letech minulého století a počátkem 21. století rozvíjely velmi dramaticky, diabetologii nevyjimaje. Je proto samozřejmé, že přístup k tomuto onemocnění vyžaduje od každého lékaře důkladné pochopení všech příčin a následků. Tento nebyvalý rozvoj diabetologie je dán několika skutečnostmi.

Jinak je diabetes rozšířen po celém světě, a to i v oblastech, o kterých jsme se donedávna domnívali, že se tam diabetes nevyskytuje. Nové metody detekce toto tvrzení vyvracejí a dnes můžeme hovořit bez větší nadsázky o pandemii postihující všechny oblasti zeměkoule.

Další skutečnosti, která výrazně ovlivňuje dramatický rozvoj a výzkum v diabetologii, jsou výsledky ve výzkumu chemie, fyziologie, genetiky a molekulární biologie a dalších, které přispívají k tomu, že se nejen zpřesňují a zdokonalují klinická bádání o cukrovce, ale dávají i podněty k dalšímu výzkumu v teoretických oborech.

Je možné konstatovat, že přechod celé medicíny k chápání fyziologických a patofyziologických procesů až na molekulární úroveň přináší neuvěřitelný posun ve sféře diagnostické a léčebných možnostech celé řady chorob včetně cukrovky.

Výzkum v oblasti diabetologie postupuje dvěma směry, které spolu navzájem souvisejí, a oba tyto směry jsou nanejvýš důležité. Cílem jednoho je především vývoj co nejdokonalejších praktických metod prevence a samotné léčby diabetu a zabránění vzniku závažných komplikací. Tato cesta vede k získávání nových informací, které jsou potřebné

a cenné pro diabetiky právě teď. Druhý směr se snaží získávat ty nezákladnější informace o etiologických mechanismech diabetu a jeho komplikacích.

Musíme si připustit, že někdy ani při dodržení podmínek správné léčby se nepodaří zaručit normalizaci všech odlišně probíhajících dějů látkové výměny, aby nebyl diabetik postižen pozdními diabetickými komplikacemi. Je proto tak důležité, abychom si uvědomili, že v dlouhodobé perspektivě to budou právě výsledky těchto výzkumů, jež budou základem pro prevenci a léčbu samotné choroby a jejích komplikací. I když je medikamentózní léčba doposud nejprogresivnější, nesnižuje se tím povinnost medicíny prosazovat preventivní opatření, protože není pochyb o tom, že prevence je budoucností medicíny.

V oblasti prevence diabetu byly v posledních letech zaznamenány významné úspěchy medicíny. Z prevence mají prospěch nejen jednotlivci, ale snižují se i náklady na zdravotní péči, zvláště u diabetu 2. typu. Byly už dokumentovány různé vlivy na vznik diabetu: vliv genetický, dietní, fyzická aktivita, obezita a další. Sledování těchto jevů může vznik diabetu predikovat. Vznik diabetu ovlivňují také jiná farmaka podávaná v řadě dalších chorobných stavů. Je proto zřejmé, jak je nutný komplexní pohled na celou problematiku diabetu.

Moderní pokroky ve výzkumu umožnily odhalit tajemství autoimunitních mechanismů a podrobnosti o genetickém kódu. Demonstrace specifických inzulinových receptorů na povrchu cílových buněk zlepšila chápání toho, jak inzulin působí na tkáň organismu. Pokroky v inzulinových preparátech a technických pomůckách i pokroky v transplantaci a imunoterapii jsou nadějí do budoucna pro všechny diabetiky.

Z tohoto hlediska jsem se snažil zpracovat předkládanou publikaci, zejména postihnout dynamiku nových poznatků v oblasti metabolismu a především diabetu. Nebylo však možné vyhnout se ani choulostivým aspektům našich současných znalostí. Jistě se mně nepodařilo v mnohém zpracovat klinickou problematiku přehledně v celé šíři s akcentem na situace, ve kterých se praktický lékař, internista, diabetolog a další specialisté mohou nejčastěji nacházet a kdy musí volit optimální další postup diagnostický nebo léčebný. Ve snaze co nejsrozumitelněji probrat pokroky v diagnostických a léčebných postupech s těmi, kteří nejvýznamněji ovlivňují další osud jednotlivých nemocných, t.j. s lékaři prvního kontaktu, zvláště v počínajících stádiích onemocnění, se nepodaří vždy, aby vyniklo to nejpodstatnější pro denní praktickou medicínu. Praktický lékař i specialista v těchto obtížných situacích nevychází jenom z toho, co ví a zná, co mu napovídají standardní postupy, ale do diagnostického rozhodování vkládá svou zkušenost a odpovědnost. To vše s cílem odvrátit mnohdy šach mat, který dostáváme ve hře o uzdravení našich nemocných.

Diagnostická a léčebná doporučení jsou odvozována od standardů diagnostiky a léčby, které jsou doporučovány v ČR a které byly vytvořeny renomovanými odborníky a měly by představovat ve specifických klinických situacích nejvyšší možnou kvalitu. Standardy („guidelines“) musí být ve svém specifickém kontextu a prezentují určitý stavovský statut. Nejsou však rigorózním závazným postupem, jsou jen doporučením správného postupu pro lékaře, avšak u každého jednotlivého pacienta při jejich aplikaci musí být zvažovány veškeré klinické a psychosociální okolnosti.

Mnohé z těchto metod podstatně zvýší kvalitu nebo délku života nemocného, i když přirozeně zvyšují náklady na zdravotnickou péči. Rozdíl mezi medicínskými a ekonomickými možnostmi roste, a není to následkem redukce finančních zdrojů, nýbrž nárůstem efektivní diagnostiky a terapie.

Úkolem současné medicíny je poskytovat služby nejen „up to date“, ale také hospodárně.

Co je medicína? „**Medicína není věda, nýbrž učené povolání hluboce zakořeněné v celé řadě vědních oborů, pověřených úkolem aplikovat je pro dobro člověka.**“ Takto definoval medicínu W. Mc. Dermott v jednom z prvních vydání proslulé učebnice Cecil's Textbook of Medicine. Jistě lze medicínu definovat mnoha dalšími způsoby. Přesto by měla být hlavním krédem druhá část této definice – úkol aplikovat pro blaho člověka. Tomu plně odpovídá současná strategie „**medicíny orientované na pacienta – patient oriented medicine**“. Medicína je ale také umění, které je mnohem více než pouhou aplikací vědeckých principů na určitou specifickou odchylku. V ohnisku našeho zájmu však musí být pacient, jehož zdraví je naším trvalým smyslem.

Naším cílem bylo zpracovat problematiku nemocného diabetika takovou formou, aby byla co nejvíce aktuální, abychom postihli vše, co je podstatné, poskytli návod k diagnostickým a léčebným postupům u nemocného diabetika, abychom se přiblížili k našemu krédu, že dnešního „podmíněně zdravého“ nemocného s diabetem čeká plnohodnotný život.

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych co nejsrdečněji poděkoval svým spolupracovníkům, přednostovi Interní kliniky IPVZ doc. MUDr. Čestmíru Číhalíkovi, CSc., diabetologům MUDr. A. Adamíkové, MUDr. L. Švestkovi, MUDr. D. Langové, MUDr. J. Macháčkovi, ale i dalším spolupracovníkům MUDr. J. Roubalíkovi, MUDr. J. Mistríkovi, MUDr. Z. Šišlákovi, MUDr. V. Kojeckému, Ph.D.

Zvláště děkuji paní Elišce Rakvicové za pečlivou přípravu textů, za jazykovou úpravu PhDr. P. Jaroňovi a Mgr. J. Šindlerové ze Střediska vědeckých informací Krajské nemocnice T. Bati, a.s.

Jsem nesmírně zavázán oběma recenzentům za cenné rady a za laskavé přečtení rukopisu.

Upřímný dík patří i firmám, které projevily pochopení pro splnění cílů, jež jsme si kladli v přípravném období k této publikaci.

Zvláštní poděkování patří i pracovníkům nakladatelství Grada Publishing, a.s., kteří věnovali vydání publikace mimořádnou péči.

1. KLASIFIKACE, DIAGNOSTIKA A SCREENING DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění charakteristické různě rychle probíhajícím zánětem B-buněk, který vede k absolutnímu nedostatku inzulínu, což podmiňuje nutnost jeho substituce.

Diabetes mellitus 2. typu je na rozdíl od toho charakterizován kombinací tkáňové inzulínové rezistence a porušené sekrece inzulínu, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný.

Na etiopatogenezi obou typů diabetu se podílejí jak faktory genetické, tak faktory zevního prostředí.

Odlišná dědičnost, rozdílný klinický průběh a různé riziko chronických komplikací nás nutí přesněji klasifikovat diabetický syndrom – hyperglykemie jako důsledek různých příčin, které vedou k symptomům diabetu. Nové poznatky o vzniku diabetu zahrnující jak jeho příčiny (etiologii), tak další procesy, které jeho vznik a rozvoj provázejí (patogenezi), jakož i stále větší heterogenita vyústily v roce 1997 v návrh nové klasifikace diabetu, která je založena na etiologii a snaží se podchytit vývojová stadia jednotlivých druhů diabetu.

1.1 KLASIFIKACE

Některé rozdíly proti starší klasifikaci WHO (World Health Organisation) z roku 1985:

- je zaveden termín diabetes mellitus typu 1 a 2 (DM1T, DM2T) místo dříve používaných pojmů inzulindependentní diabetes mellitus (IDDM) a noninzulindependentní diabetes mellitus (NIDDM)
- nerozlišuje se již diabetes mellitus typu 2 s obezitou a bez obezity
- latentní autoimunitní diabetes dospělých LADA (Latent Autoimmunity Diabetes in Adults) je logicky řazen k DM1T
- typy diabetu MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – noninzulindependentní DM mladých lidí (časný začátek před 25. rokem) a autozomální typ dědičnosti je v této klasifikaci řazen ke specifickým typům diabetu s prokázaným genetickým defektem B-buňky
- zavádí se nový pojem hraniční poruchy glukózové homeostázy (HPGH) pro stavy představující zvýšené riziko pro vznik DM a kardiovaskulárních (KV) onemocnění:
 - a) zvýšená glykemie nalačno (IFG) (Impaired Fasting Glucose)
 - b) porucha glukózové tolerance tak, jak ji můžeme rozpoznat při hodnocení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) (tab. 1.1).

Nová klasifikace je nesporně přínosem pro potřeby praktické diabetologie, včetně rozdělení diabetu mellitu 1. typu (DM1T) do dvou podtypů. Příčinou DM1T je vždy destrukce B-buněk vedoucí k absolutnímu deficitu inzulínu (dříve se pro tento typ diabetu používala synonyma juvenilní diabetes, diabetes dětí a mladistvých, diabetes náchylný ke ketoacidóze, labilní diabetes, astenický diabetes).

Tab. 1.1 Klasifikace diabetes mellitus a poruch glukózové homeostázy (ADA 1997, IDF 1999)

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
I. diabetes mellitus typ I: A. imunitně podmíněný B. idiopatický	DM typ 1 (dříve IDDM)
II. diabetes mellitus typ 2	DM typ 2 (dříve NIDDM)
III. ostatní specifické typy diabetu	
IV. gestační diabetes mellitus	GDM
Hraniční poruchy glukózové homeostázy	HPGH
I. zvýšená glykemie nalačno	IFG (Impaired Fasting Glucose)
II. porušená glukózová tolerance	PGT
Mezi ostatní specifické typy diabetu patří	
a) genetický defekt funkce B-buněk	e) chemicky a léky indukovaný diabetes
b) genetické defekty účinku inzulínu	f) infekce
c) onemocnění exokrinního pankreatu	g) neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu
d) endokrinopatie	h) genetické syndromy asociované s diabetem

U diabetes mellitus 1. typu A dochází ke zničení buněk autoimunitním procesem, který probíhá u geneticky predisponovaných osob.

Diabetes mellitus 1. typu B byl popsán v africké a asijské populaci, jeho etiologie není známá.

K diabetu 1. typu řadíme i DM1T s manifestací ve vyšším věku LADA, který se vyskytuje častěji, než jsme se dříve domnívali (v Praze tvoří asi 20 % všech neobězních diabetiků ve věku nad 40 let) (tab. 1.2).

Rovněž u diabetu 2. typu (DM2T), který je charakterizován inzulínovou rezistencí a relativním deficitem inzulínu (synonymum diabetes dospělých), je vyčleněn zvláštní typ dědičného diabetes mellitus MODY, pro který jsou typické následující znaky:

- časná manifestace DM
- vysoká rodinná zátěž
- malé riziko diabetických komplikací (tab. 1.3, 1.4, obr. 1.1).

Tab. 1.2 Znaky latentního autoimunitního diabetu v dospělosti (LADA)

Ukazatel	Charakteristika
věk	obvykle nad 35 roků
klinická manifestace	jako u neobězních s DM 2. typu
počáteční kompenzace	dietou a perorálními antidiabetiky
vývoj inzulínové dependence	během 1–3 let po manifestaci
laboratorní známky typu 1	nízký sérový C-peptid (pod 0,2 nmol/l) pozitivní ICA a anti-GAD a jiné autoimunitní markery

Tab. 1.3 Celé spektrum diabetu u dospělých

hyperinzulinemie – obězní	typ 2 DM metabolický syndrom
hypoinzulinemie – neobězní	typ 2 DM MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 pomalý začátek – LADA typ 1 DM – akutní začátek

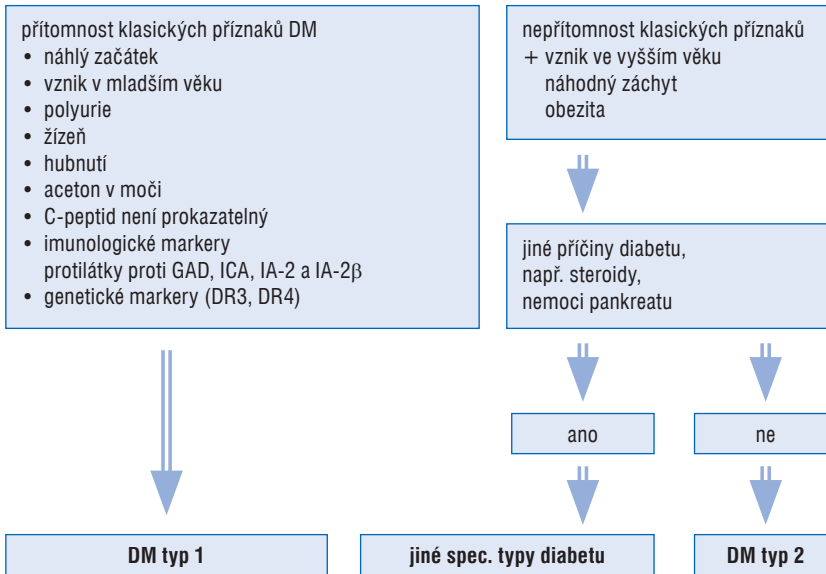
Tab. 1.4 MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

- je specifickou monogenní formou DM, u níž na základě genetického pozadí dochází k defektům funkce B-buněk pankreatu
- choroba s monogenní dědičností, i když geneticky heterogenní, s variabilní expresivitou a vysokou penetrancí klinických projevů
- postižené rodiny jsou genetickým modelem pro studium patogeneze DM
- 6 podtypů MODY DM
- u 15–20 % pacientů splňujících uvedená kritéria MODY DM se nedaří nalézt vazbu k žádnému dosud popsanému kandidátnímu lokusu
- genetická analýza postižených rodin má význam pro pacienty samotné, pro sourozence a potomky, u kterých se nemoc zatím neprojevila
- možnost volby optimálního léčebného postupu, lze předvídat progresi onemocnění, vyhledávat rizikové jedince a preventivně zasahovat
- význam má i screening mutací MODY genů (hlavně GCK a HNF1 α) u pacientů diagnostikovaných jako DM 2. typu a u pacientek s gestačním DM

Podtypy MODY a jejich charakteristiky

	MODY 1 HNF-4 α	MODY 2 GCK	MODY 3 HNF-1 α	MODY 4 IPF-1	MODY 5 HNF-1 β	MODY 6 NeuroD1 (BETA2)	MODY 7 Isl-1
chromozom, lokus	20q12-q13.1	7p15-13	12q24.1	13q12.1	17cen-q21.3	2q32	5q
frekvence	nízká (< 5 %)	vysoká (15–60 %)	vysoká (30–75 %)	velmi nízká	velmi nízká	velmi nízká	velmi nízká
počátek choroby	adolescence časná dospělost (< 30 let)	dětství adolescence (< 20 let)	adolescence (< 25 let)	časná dospělost (< 35 let)	adolescence (< 25 let)	dospělost (< 40 let < 31 let)	časná dospělost (< 35 let)
primární defekt	pankreas /játra /ledviny	pankreas /játra	pankreas /játra /ledviny	pankreas /jiné?	pankreas /ledviny /jiné?	pankreas /střeva /mozek	pankreas
funkce genového produktu	transkripční faktor	enzym	transkripční faktor	transkripční faktor	transkripční faktor	transkripční faktor	transkripční faktor
působení na inzulínový gen	nepřímé (přes HNF-1 α)	–	přímé	přímé	přímé	přímé	přímé
stupeň postižení	závažné velká progrese	mírné neprogreduje	závažné velká progrese	střední	těžší	střední /těžší	střední
komplikace diabetes	časté	zřídka	časté	zřídka ?	diabetická nefropatie	zřídka ?	zřídka ?
mutace	bodové delece (10)	bodové delece rozsáhlé delece (> 130)	bodové delece inverze (> 120)	delece (1)	bodová delece (2)	bodová inserce (2)	bodová (1)
léčba	PAD inzulín	dieta PAD	PAD inzulín	PAD inzulín	inzulín	PAD inzulín	PAD

Obr. 1.1 Postup při klasifikaci diabetu



Gestační diabetes mellitus (GDM) je termín vyhrazený pro gravidní ženu, u které je diagnostikována porucha glukózové tolerance – diabetes v období gravidity.

1.2 DIAGNOSTIKA

Diagnóza diabetu spočívá na důkazu chronické hyperglykemie.

Pro DM1T je typický rychle se rozvíjející klinický obraz, který je způsoben absolutní inzulinopenií (nedostatkem inzulinu). Kromě polyurie, polydipsie a poklesu hmotnosti se během několika dnů (resp. týdnů) rozvíjí dehydratace, ketoza (název pro hromadění ketolátů) až ketoacidóza. Klinické příznaky znamenají však jen podezření na diabetes a nelze z nich stanovit diagnózu diabetu. K diagnóze je nutno vyšetřit glykemii, a to standardní laboratorní metodou, nelze stanovit diagnózu pomocí detekčních proužků ani

Tab. 1.5 Diagnostická kritéria diabetes mellitus (WHO, 1999*)

1. Příznaky diabetu plus náhodná koncentrace plazmatické glukózy $\geq 11,1$ mmol/l (náhodná = stanovená kdykoli v průběhu dne a bez ohledu na časový interval od posledního jídla). Klasickými příznaky diabetu jsou polyurie, polydipsie a hubnutí.
nebo
2. Plazmatická glukóza nalačno $\geq 7,0$ mmol/l (nalačno = bez energetického příjmu minimálně po dobu 8 hod.).
nebo
3. Dvouhodinová plazmatická glukóza $\geq 11,1$ mmol/l v oGTT (oGTT se vyšetřuje podle výše uvedených pravidel, zátěžovou dávkou je ekvivalent 75 g glukózy rozpuštěné ve vodě).
* Diagnóza diabetes mellitus podle kteréhokoli ze tří v tabulce uvedených kritérií musí být potvrzena výsledkem opakovaného vyšetření provedeného v jiný den, s výjimkou ketoacidotické kompenzace.

pomocí glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Provádět test glykemie nalačno nebo glykemičkou křivku (oGTT) v průběhu interkurentního onemocnění nebo stresové situace není rovněž pro diagnózu diabetu průkazné. Nutno vyšetření opakovat jeden až dva týdny po odeznění onemocnění.

Podle doporučení WHO, která byla prakticky přijata všemi státy EU, se diabetes diagnostikuje splněním podmínek některé ze tří možných diagnostických konstelací (tab. 1.5).

Podle současných standardů péče o diabetes mellitus České diabetologické společnosti (ČDS) je při podezření na diabetes mellitus třeba potvrdit/ověřit diagnózu na onemocnění (i při nálezů zvýšené náhodné glykemie v plné kapilární krvi) - nad 7,0 mmol/l standardním postupem.

O diagnóze diabetu svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,1 mmol/l (u DM1T je dostačující jedno stanovení, u DM2T se doporučuje následně ještě glykemie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l - stačí jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů a nálezů koncentrace glukózy v žilní plazmě nalačno vyšší než 7,0 mmol/l (v plné kapilární krvi nad 6,1 mmol/l po osmihodinovém lačnění; u DM2T ověřit aspoň dvakrát)
- c) nález glykemie za dvě hodiny při oGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l v kapilární krvi nebo v žilní plazmě (u DM2T, pokud glykemie nalačno byla pod 7,0 mmol/l), tzv. hraniční glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l.

Nutno ještě zmínit aktualizovaná doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) a České společnosti biochemie (ČSKB). Obě společnosti převzaly diagnostická kritéria pro glukózu v plazmě žilní krve nalačno - FPG (Fasting Plasma Glucose).

Tato kritéria jsou následující:

- vyloučení diabetes mellitus < 5,6 mmol/l
- zvýšené riziko diabetu je charakterizováno hodnotami FPG \geq 5,6 mmol/l, t.j. intervalem hodnot 5,6–6,99 mmol/l. Pro tento stav, označovaný Americkou diabetologickou asociací (ADA) jako Impaired Fasting Glucose (IFG) nebo také prediabetes, je navržen český termín hraniční glukóza nalačno (HGL). Tato hodnota má svůj význam také při vyhledávání osob se zvýšeným rizikem diabetu.
- zvýšená FPG/IFG, prediabetes (\leq 5,6 mmol/l)
- diabetes mellitus \leq 7,0 mmol/l (nutno potvrdit opakovaným měřením).

Pokud se týká glukózového tolerančního testu (oGTT), je stanovisko obou společností následující:

Orální glukózový test se používá k potvrzení diagnózy diabetes mellitus v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG vyšším než 7,0 mmol/l. Jde jednak o stavy s hraniční FPG (IGF 5,6–6,99 mmol/l), jednak v situacích s FPG nižší než 5,6 mmol/l, při nichž bylo vysloveno podezření na poruchu tolerance glukózy z předchozích vyšetření, nebo jednalo-li se o jedince se zvýšeným rizikem vzniku diabetu. Při nálezů porušené glukózové tolerance (PGT) se oGTT opakuje ve dvouletých intervalech.

oGTT se dále používá v těhotenství u skupin se zvýšeným rizikem vzniku diabetu. V tomto případě se test provádí ve 24.–28. týdnu.

Rozhodovací limit pro oGTT pro diagnózu diabetu je definován jako hodnota plazmatické glukózy v žilní krvi ve druhé hodině po zátěži $\geq 11,1$ mmol/l.

K vyslovení diagnózy musí být překročení tohoto rozhodovacího limitu potvrzeno opakovaně.

1.3 VYHLEDÁVÁNÍ (SCREENING) DIABETU

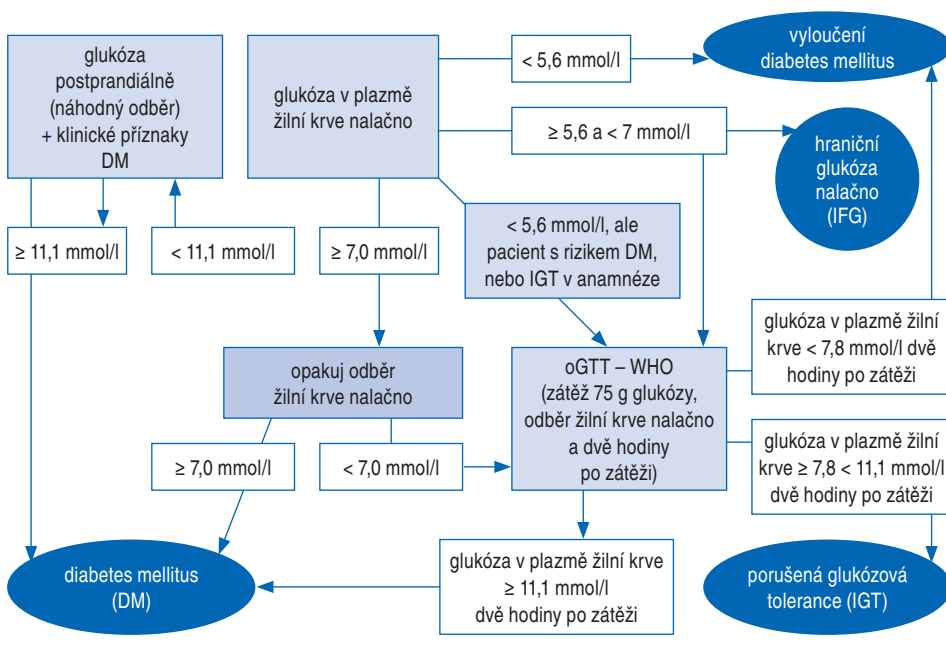
K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, kdežto vyšetření moči (glykosurie) nepostačuje, a bylo ze screeningu vyloučeno. Glykemie se provádí:

- jednou za 2 roky (u nerizikových jedinců jako součást preventivních prohlídek dle zdravotního řádu)
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (diabetes v rodinné anamnéze, věk nad 40 let, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg)
- okamžitě u osob se zjevnými příznaky diabetu (obr. 1.2).

Kritéria pro testování na diabetes u asymptomatických dospělých jedinců:

1. Testování na diabetes by se mělo zvažovat u všech osob ve stáří 45 let a více, zvláště u osob s BMI 25 kg/m^2 . Pokud jsou testy normální, má být opakováno v tříletých intervalech.

Obr. 1.2 Algoritmus pro laboratorní screening DM u dospělých
(doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) a České společnosti klinické biochemie (ČSKB))



2. Testování by se mělo zvažovat u osob v mladším věku, nebo by mělo být prováděno častěji u osob s nadváhou (BMI 25 kg/m^2 - nemusí být správné u všech etnických skupin a s dalšími rizikovými faktory, které jsou habituálně fyzicky neaktivní):
- mají přímé příbuzné s diabetem
 - jsou příslušníky rizikové etnické populace (např. afroamerické, latino-, indiánsko-, asijskoamerické, Tichomořských ostrovů)
 - porodily dítě vážící $> 4,5 \text{ kg}$ nebo s diagnózou GDM
 - mají hypertenzi (140/90 mm Hg)
 - mají hladiny HDL-cholesterolu $< 35 \text{ mg/dl}$ (0,90 mmol/l), resp. hladiny triglyceridů $> 250 \text{ mg/dl}$ (2,82 mmol/l)
 - mají syndrom polycystických ovarií (PCOS)
 - při předchozím testování měly IGT nebo IFG
 - mají jiné klinické stavy spojené s inzulínovou rezistencí (např. PCOS nebo acanthosis nigricans)
 - mají historii cévního onemocnění.

2. ETIOPATOGENEZE, PRŮBĚH A KLINICKÝ OBRAZ DIABETES MELLITUS

2.1 ETIOPATOGENEZE A PRŮBĚH DIABETU 1. TYPU

Poznání během posledních dvou dekad vedlo k názoru, že hlavní forma diabetu závislého na inzulínu (IDDM – inzulindependentní diabetes mellitus) je imunitní etiologie, že nemoc vzniká v jakémkoliv věku a že pacienti nejsou zcela závislí na inzulínu v časných stádiích nemoci. Podle Americké diabetologické asociace došlo k rozdělení diabetu 1. typu na dva typy – typ 1A a typ 1B.

Typ 1A je imunitně zprostředkovaná forma a je nejlépe charakterizován přítomností protilátek proti ostrůvkům a zánětem ostrůvků pankreatu s destrukcí ostrůvkových beta-buněk. Vždy progreduje k těžkému inzulinovému deficitu.

Typ 1B je určen pro formy diabetu s těžkým inzulinovým deficitem bez známek autoimunity.

Příčina imunitně zprostředkované destrukce betabuněk pankreatu může být dána společným vlivem několika faktorů: vliv faktorů vnějšího prostředí, nevhodná vrozená kombinace genů, nevyvážená odpověď cytokinů a nízká obranyschopnost betabuněk proti destrukci.

1A diabetes je také spojen s **mnoha jinými imunologicky podmíněnými chorobami**.

Mezi nejdůležitější patří:

- Addisonova choroba
- celiakie
- autoimunitní tyreoiditida
- perniciózní anémie.

Autoimunitní polyendokrinní syndromy jsou označovány jako APS-I, APS-II, APS-III. Jsou charakterizovány postižením několika žláz s vnitřní sekrecí a zároveň i přítomností diabetu typu 1A. Příklady autoimunitních onemocnění a typických protilátek, které se u nich vyskytují, jsou uvedeny v tabulce 2.1.

Stadia vývoje diabetes mellitus typu 1A

Typ 1A se může vyvinout v jakémkoli věku. Faktory, které indukují tvorbu protilátek proti ostrůvkům, nejsou jednoznačně určeny. Známý je příklad identických dvojčat, kdy

Tab. 2.1 Pacienti s DM 1. typu a protilátkami: příklady autoimunitních onemocnění v populaci spojených s typem 1A diabetu (podle G. S. Eisenbartha)

Onemocnění	% pozitivních autoprotilátek	% nemocí
Addisonova nemoc	21-hydroxyláza (1,5 %)	0,5 %
celiakie	transglutamináza (12 %)	6 %
autoimunitní tyreoiditida	peroxidáza nebo thyreoglobulin (25 %)	4 %
perniciózní anémie	parietální buněčné protilátky (21 %)	2 %