

13. DIABETES MELLITUS

Rácz Oliver, Kuzmová Daniela, Chmelárová Anna a Dombrovský Peter

13.1. HOMEOSTÁZA GLUKÓZY

Hormonálna regulácia udržiava koncentráciu glukózy v krvi (**glykémiiu**) v úzkom rozmedzí 4 – 6 mmol/l. Zabraňuje väčším výkyvom napriek tomu, že prísun živín do organizmu je periodický, ale tkanivá neustále potrebujú glukózu na výrobu energie. Prísna *homeostáza* glukózy nie je samoučelný jav, pretože pri glykémii pod 3 mmol/l je ohrozená činnosť mozgu a na druhej strane pri koncentráciách nad 7 – 8 mmol/l glukóza poškodzuje biologické makromolekuly (príloha 6.1).

Inzulín a jeho účinok

Hlavným regulátorom homeostázy glukózy je **inzulín**, peptidový hormón tvorený B bunkami Langerhansových ostrovčekov. Po jedení a premene sacharidov na glukózu vzniká hyperglykémia a inzulín sa začína vylučovať do krvi. Hlavné účinky inzulínu sú:

- Podpora vstupu glukózy do buniek priečne pruhovaného svalstva a tukového tkaniva.
- Zvýšenie syntézy glykogénu (ukladanie glukózy do zásobnej formy) a zvýšenie intenzity glykolýzy (tvorba energie) v pečeni a v iných tkanivách.
- Inhibícia metabolických ciest, ktoré sú po prívode živín zbytočné – glykogenolýza a glukoneogenéza.
- Podpora syntézy bielkovín.

Inzulín nevyvolá tieto zmeny priamo, je len signálom na spustenie kaskády metabolických zmien. Inzulín vylúčený do krvi sa viaže na **inzulínový receptor**, ktorý sa nachádza v membráne buniek. Časť receptora vyčnieva von do extracelulárneho priestoru, druhá časť prechádza membránou a tretia je v cytoplazme. Po väzbe inzulínu na receptor dochádza k *autofosforylácii* vnútornej časti receptora, čo je spúšťačom *postreceptorových* udalostí v bunke. Kľúčovým momentom veľmi zložitej kaskády spustenej inzulínom je presun **glukózových transportérov GLUT4** do membrány.

Vstup glukózy do buniek sa uskutočňuje pasívnym transportom cez špeciálne kanály v membráne. Jeden z glukózových transportérov GLUT4, sa nachádza v membráne svalových a tukových buniek. GLUT4 bez inzulínu je skrytý v bunke, po väzbe inzulínu na receptor sa počet molekúl transportéra na povrchu membrány zvýši 15 až 40-krát. Týmto spôsobom je sprostredkovaný hlavný účinok inzulínu, vstup glukózy do tukových a svalových buniek. Pri nedostatku inzulínu alebo pri chybách receptora pre inzulín a transportérov GLUT4 svalové a tukové bunky hladujú a v krvi je zvýšená hladina krvného cukru. V ostatných bunkách sa nachádzajú iné typy transportérov GLUT, ktoré sú v membráne aj pri neprítomnosti inzulínu.

Antagonisti inzulínu

Inzulín je jediný hormón, ktorý znižuje glykémiiu. Jeho antagonista tvorený A bunkami je **glukagón**. Glukagón podporuje uvoľnenie glukózy na glykogén a tvorbu glukózy v pečeni. Podobné sú metabolické účinky oboch katecholamínov, **adrenalínu a noradrenalínu**. Silným antagonistom inzulínu sú **glukokortikoidy**, ktoré okrem podpory glukoneogenézy inhibujú proteosyntézu. **Rastový hormón** je ďalším antagonistom inzulínu, ale ten zvyšuje proteosyntézu. Proti hypoglykemickému účinku inzulínu pôsobia aj ženské pohlavné hormóny a hormóny štítnej žľazy.

Nerovnováha a antagonizmus medzi inzulínom a hormónmi, ktoré zvyšujú glykémiiu je len zdanlivý. Za fyziologických okolností pracujú regulačné hormóny metabolizmu synergicky. Napríklad pri strese katecholamíny uvoľňujú glukózu zo zásob a inzulín pomáha pri jej presune do buniek. Antagonizmus vzniká len za patologických okolností.

13. 2. DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA DIABETES MELLITUS

Definícia diabetes mellitus z roku 1997

Diabetes mellitus je súbor metabolických chorôb, ktoré sú charakterizované hyperglykémiiou.

Diabetes mellitus je zapríčinený poruchou sekrécie inzulínu, a/alebo poruchou účinku inzulínu. Chronická hyperglykémia pri diabete je spojená s poškodením, porušenou funkciou a zlyhaním rôznych orgánov - zvlášť očí, obličiek, nervov, srdca a ciev.

Diabetes mellitus nie je jednotné ochorenie, ale syndróm

Za názvom „**diabetes mellitus**“ sa skrýva viac nozologických jednotiek. Spoločným menovateľom všetkých foriem diabetického syndrómu je nedostatok inzulínového účinku, ktorý môže byť absolútny alebo relatívny. Tento nedostatok má za následok poruchu metabolizmu sacharidov, tukov a bielkovín – diabetes mellitus patrí medzi poruchy látkovej premeny. Zvláštnosťou cukrovky je to, že nápadné klinické príznaky choroby (**smäd, zvýšené množstvo moča, chudnutie, slabosť, dehydratácia, acetónový zápach**) sa u časti postihnutých objavujú pomerne neskoro, alebo vôbec nie. Dva základné príznaky diabetu – **hyperglykémia a glykozúria** – sú totiž laboratórne údaje, o ktorých chorý nevie.

Klasifikácia a výskyt diabetes mellitus

V tabuľke 13.1. je klasifikácia diabetes mellitus, ktorá bola prijatá spolu s definíciou v roku 1997. Starý názov pre diabetes 1. typu bol IDDM (*inzulín dependentný diabetes mellitus*) a druhý typ pred novou klasifikáciou sa označoval ako NIDDM (*non inzulín dependentný diabetes mellitus*).

TAB. 13.1.

ETIOLOGICKÁ KLASIFIKÁCIA DIABETES MELLITUS

I. Diabetes mellitus 1. typu

Príčina: deštrukcia B buniek, ktorá zvyčajne vedie k absolútnemu nedostatku inzulínu

- A. Autoimúnnna forma
- B. Idiopatická forma

II. Diabetes mellitus 2. typu

Príčina: Kombinácia inzulínovej rezistencie a poruchy sekrécie inzulínu v rôznom zastúpení (relatívny nedostatok inzulínu)

III. Iné špecifické typy diabetu, zapríčinené napríklad:

- A. genetickými poruchami funkcie B buniek (MODY, mutácie DNA mitochondrií)
- B. genetickými poruchami účinkov inzulínu (chybná molekula inzulínu, inzulínového receptora)
- C. ochoreniami exokrinnnej časti pankreasu (cystická fibróza, pankreatektómia)
- D. niektorými endokrinopatiami (akromegália, Cushingov sy., glukagonóm)
- E. liekmi a chemickými látkami (paraquat, glukokortikoidy, dilatín)
- F. niektorými infekciami (cytomegalovírus, kongenitálna rubeola)

alebo

- G. iné formy diabetu pri poruchách imunitného systému (protilátky proti inzulínovému receptoru)
- H. diabetes ako súčasť rôznych genetických syndrómov (m. Down, Huntingtonova choroba)

IV. Gestačný diabetes mellitus

Diabetes mellitus postihuje v Európe približne 5% populácie. Na celom svete je podľa štatistík IDF (International Diabetes Federation) 200 miliónov diabetikov, z toho 2/3 v rozvojových krajinách. V budúcnosti je potrebné rátať s výrazným zvýšením počtu diabetikov, a to predovšetkým počtu chorých s diabetes mellitus druhého typu (II). Najnovšie predpovede hovoria o 325 miliónoch do roku 2025. Počet chorých na diabetes mellitus prvého typu (I) je menej ako 10% všetkých diabetikov, ale je potrebné brať do úvahy, že u nich sa choroba začína spravidla v mladom veku a trvá celý život. Iné špecifické formy (III) diabetu sú zriedkavé. Gestačný diabetes mellitus (IV) je porucha metabolizmu glukózy, ktorá sa objavuje počas tehotnosti.

Diagnóza diabetes mellitus

Diagnostický algoritmus pre diabetes mellitus sa zakladá na štyroch ukazovateľoch, z ktorých tri sú laboratórne nálezy. Z týchto aspoň dve musia byť pozitívne, a to v dvoch po sebe idúcich dňoch:

1. Prítomnosť typických príznakov diabetes mellitus (smäd, polyúria, zvýšený príjem tekutín).
2. Glykémia meraná hocikedy v priebehu dňa 11,1 mmol/l alebo vyššia.
3. Glykémia meraná 2 hodiny po záťaži 75 g glukózou (oGTT) 11,1 mmol/l alebo vyššia.
4. Glykémia meraná nalačno 7,0 mmol/l alebo vyššia.

Ľudia, ktorí majú glykémiu po záťaži glukózou medzi 7,8 a 11,0 mmol/l majú **porušenú glukózovú toleranciu** a ľudia s glykémiou nalačno medzi 6,1 a 6,9 mmol/l majú **zvýšenú glykémiu nalačno**. Tieto nie sú nozologické jednotky, ale rizikové faktory diabetu a ischemickej choroby srdca.

13.3. PATOGENÉZA 1. TYPU DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus prvého typu je charakterizovaný pomerne rýchlym nástupom príznakov, takmer úplným alebo úplným deficitom inzulínu. Bez liečby vzniká rozvrat metabolizmu charakterizovaný ťažkou dehydratáciou a ketoacidózou. Pacienti sú celý život odkázaný na exogénne

podávanie inzulínu¹. Ochorenie sa manifestuje väčšinou v mladom veku, ale môže sa objaviť aj neskôr. Diabetes 1 .typu je autoimunitné ochorenie. Na jeho vzniku sa zúčastňuje genetická predispozícia k autoimunitite a vplyvy vonkajšieho prostredia.

Genetická predispozícia k diabetu prvého typu je spojená s prítomnosťou určitých antigénov MHC (HLA) systému. Ľudia s génmi DR3 a DR4 majú väčšiu pravdepodobnosť ochorieť na diabetes prvého typu ako tí, ktorí majú inú konšteláciu génov DR. Na druhej strane tieto gény nevedú priamo ku vzniku choroby, lebo viac ako 30 % populácie je nositeľom týchto génov a napriek tomu väčšina z nich nikdy neochorí na diabetes.

Gény HLA systému kódujú bielkoviny, ktoré sa nachádzajú na povrchu makrofágov a iných buniek imunitného systému. Majú za úlohu odovzdať malé peptidy z rozložených cudzorodých bielkovín lymfocytom, ktoré potom útočia na štruktúry s podobnými peptidmi na ich povrchu. Nositelia DR3 a DR4 sú náchylní na pomýlenú reakciu – B bunky vlastných Langerhansových ostrovčekov považujú za cudzorodú štruktúru.

Ku vzniku klinicky manifestného diabetes mellitus 1. typu nestačí len prítomnosť genetickej predispozície, je potrebný aj určitý faktor vonkajšieho prostredia – spúšťač autoimunitnej reakcie. Môžu to byť niektoré vírusové infekcie, alebo reakcia na cudzorodé bielkoviny (albumín kravského mlieka). O autoimunitnej povahe diabetu 1. typu svedčí aj prítomnosť protilátok namierených proti antigénom B buniek a ostatných buniek Langerhansových ostrovčekov (**Islet Cell Antibodies – ICA**) v krvi chorých na začiatku klinickej manifestácie ochorenia. Najnovšie výsledky poukazujú na to, že imunitná reakcia, ktorá má za následok deštrukciu B buniek je veľmi zložitá a závisí okrem prítomnosti uvedených bielkovín a spúšťača od mnohých iných okolností.

Autoimunitná deštrukcia B buniek trvá pomerne dlho (niekedy aj viac rokov) a choroba prepukne len vtedy, ak došlo k zániku viac ako 90 % inzulín produkujúcich buniek. Potom však dochádza k rýchlemu nástupu príznakov – glykémia sa zvyšuje na veľmi vysoké hodnoty, dochádza ku glykozúrii, polyúrii a k dehydratácii organizmu. Bunky hladujú a namiesto glukózy spaľujú tuky. Ak sa liečba inzulínom nezačne včas, chorý upadá do diabetickej ketoacidózy.

V poslednej dobe sa diabetes 1. typu vyskytuje aj u veľmi malých detí. U nich je základné pravidlo včasnej a správnej diagnózy „**myslieť na to**“, a to aj pri príznakoch (slabosť, bolesti brucha a iné), ktoré nie sú totožné s tými, ktoré sa nachádzajú v učebniciach. Meranie glykémie sa dá uskutočniť v každom zdravotníckom zariadení.

13.4. PATOGENÉZA 2. TYPU DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus druhého typu je charakterizovaný zníženou citlivosťou tkanív na inzulín. Manifestuje sa väčšinou v strednom alebo v staršom veku, s vrcholom výskytu medzi 50 - 60. rokom života. Spravidla sa vyvíja pomaly. Postihnuté osoby môžu byť aj viac rokov asymptomatické a ochorenie sa zistí náhodou. Nie je sklon ku vzniku ketoacidózy.

Táto forma ochorenia je častá u obéznych ľudí, a z nich najmä u tých, ktorí majú mužský typ obezity. Pri obezite klesá na povrchu svalových a tukových buniek počet inzulínových receptorov. V krvi je inzulínu dosť, ale jeho účinok je oslabený. Regulačné mechanizmy organizmu sa to snažia vyrovnať tvorbou zvýšeného množstva inzulínu, ale takto vzniká len bludný kruh. Inzulínu je v krvi stále viac, ale jeho účinok je stále nižší. Spočiatku je glykémia v norme, ale je prítomná **inzulínová rezistencia**. Nebezpečie inzulínovej rezistencie spočíva v tom, že vysoké koncentrácie inzulínu v krvi urýchľujú proces kôrnatenia tepien, zvyšujú nebezpečie vzniku infarktu myokardu a vedú k zvýšeniu krvného tlaku. Neskôr sa začína zvyšovať glykémia po jedle. Tento stav sa dá odhaliť glukózovým tolerančným testom (**porušená tolerancia glukózy, pGT**). Nakoniec sa vyvinie diabetes 2. typu. Liečba diabetikov 2. typu je možná aj bez inzulínu, redukčnou diétou a orálnymi antidiabetikami. Pri vyčerpaní B buniek je potrebná liečba inzulínom. V poslednom čase sa zvyšuje výskyt obezity u detí a mladých ľudí. Následkom je stále väčší počet diabetikov 2. typu v mladom veku.

Génové pozadie diabetes mellitus druhého typu je iné ako v prípade prvého typu. Presná podstata génovej poruchy pri diabete 2. typu nie je ešte známa, ale pokrok v genomike už prináša výsledky. Vznik diabetu 2. typu pravdepodobne súvisí s génmi, ktoré riadia intrauterinný vývoj pankreasu a Langerhansových ostrovčekov. Tak sa dá vysvetliť, že nie každý tučný človek má cukrovku. Obezita je záťažou pre B bunky Langerhansove ostrovčeky a ľudia s vrodenným slabším ostrovčekom aparátom nie sú schopní kompenzovať túto záťaž. Dôkazom tejto hypotézy je aj to, že diabetes 2.

¹ Okrem chorých po úspešnej transplantácii pankreasu, ale tých je zatiaľ málo.

typu je častejší u dospelých ľudí, ktorí sa narodili s nízkou pôrodnou hmotnosťou. U nich je možné predpokladať, že intrauterinná retardácia rastu súvisela s poruchou vývoja endokrinného pankreasu. Počet „kandidátnych“ génov, ktoré súvisia s diabetom 2. typu je dnes viac ako 10. Tento počet sa v budúcnosti bude zväčšovať. Cieľom výskumu je pochopenie príčinného vzťahu niektorých z nich k vzniku diabetu.

13.5. INÉ FORMY DIABETES MELLITUS A PORÚCH METABOLIZMU GLUKÓZY

Okrem diabetu 1. a 2. typu existujú aj **iné špecifické typy diabetu**. Ide o rozmanité, ale nie príliš časté formy choroby. Patrí sem napríklad diabetes po pankreatektómii, diabetes pri vrodenej hemochromatóze a diabetes pri mnohých geneticky alebo hormonálne podmienených ochoreniach.

Do tejto skupiny patria aj diabetické syndrómy typu MODY (**maturity onset diabetes in the young**). Sú to autozómovo dominantne dedičné ochorenia, ktoré sa začínajú v mladom dospelom veku (medzi 20. – 40. rokom života). Podľa dnes už známych chybných génov sú klasifikované do 7 podtypov, ale určite ich bude čoskoro viac. Praktický význam týchto zriedkavých ochorení spočíva v tom, že väčšina z nich potrebuje liečbu inzulínom a bolo by chybou ich zaradiť medzi diabetikov 2. typu. Z hľadiska vedeckého výskumu pomáhajú pri presnejšom pochopení patogenézy bežných foriem diabetes mellitus.

Diabetes 1. typu sa väčšinou manifestuje u detí a mladých ľudí, ale môže sa objaviť aj neskôr. Táto forma sa nazýva „**LADA**“, čo je skratka anglického výrazu **late autoimmune diabetes of adults** – neskorý autoimunitný diabetes dospelých. Aj túto formu je potrebné odlišiť od diabetu 2. typu.

Gestačný diabetes mellitus, je porucha homeostázy glukózy diagnostikovaná počas ťarchavosti. Väčšinou ide o mierne zvýšené glykémie, ktoré však môžu poškodiť rozvoj plodu, a preto každá tehotná žena by mala byť vyšetrená záťažovým testom okolo 20. týždňa gravidity, či nemá gestačný diabetes mellitus. Po skončení gravidity väčšina žien s gestačným diabetom nemá diabetes mellitus, ale riziko vzniku diabetu v neskoršom veku je u týchto žien vysoké.

13.6. CHRONICKÉ KOMPLIKÁCIE DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus je ochorenie, ktoré podľa starých učebníc má okrem známej ešte jednu menej známu, ale o to zákernejšiu tvár. V ére pred objavením inzulínu chorí s diabetes mellitus zomierali na diabetickú kómu. Dnes sa diabetická kóma vyskytuje veľmi zriedkavo, ale život chorých s diabetes mellitus ohrozujú chronické komplikácie – poškodenie ciev a nervov. Tieto majú na svedomí zlyhanie obličiek, slepotu, amputáciu dolných končatín a predčasný výskyt ischemickej choroby srdca. V dnešnej dobe nie je problém liečba diabetu a táto druhá tvár choroby sa dostáva do popredia.

Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie diabetici majú 25-násobne vyššiu pravdepodobnosť oslepnutia a 20-násobne zvýšenú pravdepodobnosť vzniku gangrény ako nediabetici. Každý druhý diabetik liečený inzulínom umiera na zlyhanie obličiek a 80 % amputácií sa vykonáva u diabetikov. Riziko vzniku ischemickej choroby srdca a ischemického poškodenia mozgu je 2 až 6-násobne vyššie u chorých s diabetes mellitus.

Diabetická mikroangiopatia

Mikroangiopatické komplikácie sú špecifické pre cukrovku a nevyhnutnou podmienkou ich rozvoja je **dihotrvajúca hyperglykémia**. Nezáleží na type diabetu, hyperglykémia poškodzuje ciev rovnako pri 1. a 2. type. Podľa údajov veľkých klinických štúdií (DCCT a UKPDS²), z hľadiska patogenézy neexistuje prahová hodnota hyperglykémie, **pred mikroangiopatiou chráni len euglykémia**. Rýchlosť rozvoja mikroangiopatie ovplyvňujú aj iné činitele (genetické, metabolické a vonkajšie) a preto individuálna variabilita rozvoja komplikácií je veľká.

Diabetická mikroangiopatia je generalizovaný patologický proces, ktorý postihuje arterioly, kapiláry a venuly. Prejavuje sa funkčnými zmenami (dilatacia venúl, konstriktoria arteriol, zvýšená permeabilita kapilár), ktoré vedú k zvýšenému prietoku svalovými, kožnými a retinálnymi kapilármi ako aj k zvýšenej rýchlosti glomerulárnej filtrácie pre zvýšenie prietoku krvi obličkami. Funkčné zmeny

² DCCT = Diabetes Compensation and Complication Trial (1983 - 1993); UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study (ukončená v roku 1998) sú štúdie, ktoré jednoznačne ukázali možnosť prevencie cievnych komplikácií dobrou kompenzáciou diabetu.

sa dotýkajú aj viacerých zložiek krvi. Sem patrí zníženie pružnosti a poddajnosti erytrocytov ich zvýšená adhezivita a zvýšená agregáčna schopnosť trombocytov.

Morfologickým obrazom mikroangiopatie je zhrubnutie bazálnej membrány kapilár (BKM alebo CBM = capillary basement membrane), poškodenie endotelu a tvorba mikrotrombov. Zhrubnutie BKM pri diabetes mellitus súvisí s biochemickými a funkčnými zmenami (glykácia bielkovín, depozity imunoglobulínov, zmenený náboj a permeabilita). Tieto zmeny sú spočiatku reverzibilné, neskôr možno ich vývoj v najlepšom prípade spomaliť. Konečný následok rozvinutej mikroangiopatie je ťažká porucha mikrocirkulácie a hypoxia postihnutého orgánu. Z klinického hľadiska najväčší význam má postihnutie sietnice oka a obličiek – **diabetická retinopatia a diabetická nefropatia**.

Diabetická neuropatia (predtým považovaná za jeden z následkov mikroangiopatie) je samostatná a veľmi častá komplikácia diabetu. Nemá priamy vplyv na úmrtnosť diabetikov, ale pripravuje pôdu pre invalidizujúce až smrteľné následky angiopatie a značne znepríjemňuje život chorého na diabetes a je významným faktorom rozvoja **diabetickej nohy**. Autonómna diabetická neuropatia postihujúca nervstvo kardiovaskulárneho systému sa prejavuje častým asymptomatickým priebehom ischemickej choroby srdca a výskytom bezbolestného infarktu myokardu.

Ateroskleróza u diabetikov nastupuje skôr ako u nediabetikov

Diabetická makroangiopatia je ochorenie stredných a veľkých tepien, predovšetkým koronárnych, mozgových, dolných končatín a aorty. Jej podstatou je ateroskleróza, ktorá sa nelíši od aterosklerózy nediabetika. Diabetická metabolická a hormonálna porucha je však rizikovým faktorom, ktorý urýchľuje kôrnenie tepien a vyrovnáva rozdiel medzi ženami a mužmi. V zrýchlenej ateroskleroze diabetikov hrajú úlohu mnohé činitele, ako hyperglykémia, zmeny zrážania krvi, zmenené reologické vlastnosti krvi, zmenený metabolizmus lipoproteínov, nefyziologické koncentrácie inzulínu a iné.

Urýchlená ateroskleróza u diabetikov 2. typu sa začína pred manifestáciou choroby. Poruchy metabolizmu lipidov a vysoké koncentrácie inzulínu poškodzujú cievy už v štádiu inzulínovej rezistencie. Navyše tento typ diabetu sa často diagnostikuje neskoro. Tak sa môže stať, že diabetes sa diagnostikuje až pri manifestácii následkov aterosklerózy – pri infarkte alebo mozgovej príhode. Prognóza týchto chorých s nediagnostikovaným diabetom je veľmi zlá. Opäť tu platí jednoduchá zásada „**myslieť na to**“, hlavne u obéznych ľudí.

13.7. PATOBIOCHÉMIA CHRONICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ DIABETES MELLITUS

Podľa koncepcie o toxicite glukózy hyperglykémia má za následok reverzibilné biochemické zmeny metabolizmu a kumulatívne, ireverzibilné zmeny dlhožijúcich bielkovín a iných makromolekúl. V patogenéze chronických komplikácií diabetes mellitus hrá úlohu aj porušená oxidoredukčná rovnováha, konkrétne pseudohypoxia a bioreaktívne formy kyslíka (tab. 13.2).

Polyolová cesta pri hyperglykémii.

Medzi reverzibilné zmeny metabolizmu pri hyperglykémii patrí zvýšené odbúranie glukózy polyolovou cestou. V prvom kroku polyolovej cesty vzniká D-glucitol (sorbitol), ktorý sa v druhom kroku mení na fruktózu. Rýchlosť druhej reakcie v mnohých tkanivách je nižšia ako prvej a D-glucitol sa hromadí v bunkách. Zvýšený tok substrátov polyolovou cestou má za následok:

1. Deficit NADPH, ktorý je dôležitým článkom antioxidačnej ochrany.
2. Nadbytok NADH, ktorý má význam pri vzniku pseudohypoxie (pozri ďalej) a vedie k zmenám v metabolizme myoinozitolu.
3. Nadbytok fruktózy. Fruktóza sa v reakcii katalyzovanej fruktózo-3-fosfokinázou mení na fruktóza-3-fosfát a potom sa spontánne oxiduje na 3-deoxyglukozón. Táto látka je prekursorom produktov neskorej fázy glykácie bielkovín - AGEs.

Dôkazom účasti polyolovej cesty v patogenéze komplikácií diabetu sú výsledky klinických štúdií, v ktorých lieky blokujúce aktivitu aldózreduktázy (prvého enzýmu polyolovej cesty) boli účinné v prevencii diabetickej neuropatie.

TAB. 13.2.

REVERZIBILNÉ A IREVERZIBILNÉ BIOCHEMICKÉ ZMENY PRI HYPERGLYKÉMII

Porucha homeostázy glukózy (bludný kruh) [R]

Porucha sekrecie inzulínu

Porucha citlivosti tkanív na inzulín

Reverzibilné biochemické zmeny [R]

Zvýšený tok substrátov polyolovou cestou

Porucha metabolizmu myoinozitolu

Zmenená činnosť fosfatidylinozitolovej signálnej sústavy

Diabetická pseudohypoxia

Neenzýmová glykácia bielkovín [IR]

Skoré fázy glykácie

Neskoré fázy glykácie

Porucha rovnováhy medzi tvorbou bioreaktívnych foriem kyslíka a antioxidačnou ochranou [R]

R = reverzibilné zmeny, IR = ireverzibilné zmeny

Metabolizmus myoinozitolu

Myoinozitol je cyklický alkohol, ktorého štruktúra a konformácia je veľmi podobná glukóze a sorbitolu. Je dôležitou súčasťou fosfolipidov v membránach. Prijímame ho potravou, ale môže byť syntetizovaný aj z glukóza-6-fosfátu. Zvýšená hladina glukózy a/alebo sorbitolu pravdepodobne blokuje transport myoinozitolu do bunky, čo môže mať za následok narušenie vnútrobunkových signálnych systémov. V konečnom dôsledku môže dôjsť k zníženej aktivite sodíkovej pumpy a k poruchám akčných potenciálov nervových vlákien a iných buniek.

Diabetická pseudohypoxia

To, že tkanivá diabetika pri pokročilej ateroskleróze a mikroangiopatii sú hypoxické, je samozrejme. Na základe podobnosti hemodynamických zmien na začiatku diabetu s kompenzačnými reakciami malých ciev na hypoxiu Williamson v roku 1993 vyslovil hypotézu **hyperglykemickkej pseudohypoxie**. Spoločným menovateľom skutočnej hypoxie a diabetickej pseudohypoxie je zmena pomeru NADH/NAD v mnohých tkanivách. Následky zmeneného pomeru NAD/NADH resp. pyruvát/laktát sú už totožné bez ohľadu na to, či príčinou je hypoxia alebo hyperglykémia. Týmto spôsobom by bolo možné vysvetliť zmeny mikrocirkulácie pri hyperglykémii ako chybnú adaptáciu na hypoxiu, ktorá v skutočnosti nie je prítomná.

Glykácia bielkovín

Glykácia hemoglobínu³ (tvorba Hb A_{1c}) bola objavená v roku 1968 a o niekoľko rokov už bol známy mechanizmus neenzýmovej väzby glukózy na voľné aminoskupiny hemoglobínu a iných bielkovín. (obr. 13.1). Neskôr bolo zistené, že glykácia bielkovín sa nekončí vznikom ketoamínu. Ketoamín viazaný na bielkoviny má totiž tak isto voľnú karbonylovú skupinu ako voľná glukóza a táto skupina môže reagovať s ďalšími aminoskupinami vlastnej alebo iných bielkovín. U bielkovín, ktoré žijú dostatočne dlho, vznikajú takto krížové väzby. Následkom týchto neskorých fáz glykácie bielkovín je vznik nerozpustných žltohnedých agregátov⁴. Brownlee a spol. v roku 1988 nazvali tieto produkty AGEs, čo je skratka z advanced glycation endproducts. Bielkoviny, v ktorých sa hromadia AGEs vykazujú zmenené biochemické vlastnosti, napr. zmenu enzýmovej aktivity, väzby na receptor a zníženú degradáciu proteolytickými enzýmami. Štruktúry, v ktorých sa takéto poškodené bielkoviny nachádzajú sa vyznačujú zmenenými mechanickými vlastnosťami (rigidita membrán, zmeny spojiva; vychytávajú a viažu lipoproteíny plazmy, imunoglobulíny a iné bielkoviny, ktoré sa potom ukladajú v cievnej stene; prispievajú k trombogénnym zmenám endotelu; vedú k porušenej štruktúre a funkcii bazálnych membrán.

Makrofágy a niektoré iné bunky majú receptory pre AGEs. Väzba AGE na receptory má za následok tvorbu rôznych cytokínov, ktoré sú spúšťačmi zložitých reakcií cievnej steny. Aktivácia RAGE okrem toho indukuje zvýšenú tvorbu reaktívnych foriem kyslíka. Vzniku AGEs sa dá zabrániť farmakologicky. Účinným blokátorom neskorých fáz glykácie je **aminoguanidín**, ktorý sa už skúša

³ Význam merania glykovaného hemoglobínu v praktickej diabetológii je opísaný v kapitole 13.8.

⁴ Podobné reakcie medzi cukrami a bielkovinami sa odohrávajú v skladovaných potravinách, čo zistil už na začiatku 20. storočia alžírsky lekárnik Maillard. Ako príklad je možné uviesť žltnutie dlho skladovaného kondenzovaného mlieka.

v klinických štúdiách. Najnovšie boli vyvinuté nové lieky, ktoré sú schopné zneškodniť AGE – tzv. **age breakers**.

Oxidačný stres pri diabetes mellitus

Bioreaktívne formy kyslíka, následky ich zvýšenej tvorby pre vznik chorôb a antioxidačné systémy sú opísané v prílohe ku kapitole o starnutí (Kap. 6). Hyperglykémia pri diabetes mellitus zvyšuje tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a oslabuje antioxidačné systémy (tab. 13.3).

TAB. 13.3.

PRÍČINY OXIDAČNÉHO STRESU A OSLABENIA ANTIOXIDAČNEJ OCHRANY PRI DIABETE

ZVÝŠENÁ TVORBA BIOREAKTÍVNYCH FORIEM KYSLÍKA – PRÍČINY SÚVISIACE S DIABETOM

Glukóza je redukčné činidlo, môže katalyzovať premenu kyslíka na superoxid (?).
AGEs katalyzuje vznik reaktívnych foriem kyslíka.
Makrofágy po väzbe AGEs na ich receptor tvoria reaktívne formy kyslíka.
Zvýšená tvorba reaktívnych foriem kyslíka v poškodených mitochondriách (?!).

ZVÝŠENÁ TVORBA BIOREAKTÍVNYCH FORIEM KYSLÍKA – PRÍČINY NESÚVISIACE S DIABETOM

Všetky možné príčiny vymenované v prílohe ku kapitole 6 – najčastejšie fajčenie.

OSLABENIE ANTIOXIDAČNEJ OCHRANY – PRÍČINY SÚVISIACE S DIABETOM

Deficit NADPH, substrátu pre glutatiónperoxidázu pre zvýšený tok polyolovou cestou.
Glykácia a inaktivácia antioxidačných enzýmov (?).
Zvýšené nároky na exogénne antioxidanty (vitamíny C a E)

OSLABENIE ANTIOXIDAČNEJ OCHRANY – PRÍČINY NESÚVISIACE S DIABETOM

Všetky možné príčiny vymenované v prílohe ku kapitole 6 – najčastejšie fajčenie a karencia antioxidačných mikronutrientov (vitamíny C, E, selén a iné).

Poznámky:

(?) – nálezy z in vitro experimentov, nepotvrdené u chorých s diabetes mellitus.

(?!) – podľa najnovších údajov najvýznamnejší zdroj reaktívnych foriem kyslíka pri diabete.

13.8. AKÚTNE HYPERGLYKEMICKÉ KOMPLIKÁCIE DIABETES MELLITUS

Staršie delenie akútnych komplikácií diabetu a bezvedomie pri diabete

Podľa učebníc k akútnym komplikáciám diabetu patrí:

- Diabetická ketoacidóza.
- Hyperglykemický hyperosmolárny neketoacidotický stav.
- Laktátová acidóza.
- Hypoglykemické epizódy.

Pri týchto situáciách môže, ale nemusí dôjsť aj k **poruche až strate vedomia** – ku **kóme**. Komatózne stavy predstavujú veľmi vážnu, život ohrozujúcu akútnu komplikáciu diabetu, avšak poznanie ich patogenézy umožňuje pomerne rýchlu, logicky zdôvodnenú terapiu, ktorá spravidla vedie k dramatickému zvratu v stave postihnutého. Najčastejšia príčina poruchy vedomia pri diabetes mellitus je **hypoglykémia**. Menej často vzniká strata vedomia pri diabetickej ketoacidóze. Veľmi dôležité je vedieť, že diabetik môže byť v bezvedomí aj z iných príčin (úrazy, infarkt a arytmie, mozgové príhody, otravy a opilosť).

V tejto kapitole sme zmenili klasický opis akútnych komplikácií. K hyperglykemickým komplikáciám sme zaradili aj zhoršenú kompenzáciu, pretože má zásadný význam pri rozvoji chronických komplikácií a epizódy zhoršenej kompenzácie sú pomerne časté. Dnešné metódy liečby a kontroly umožňujú dosiahnuť dobrú kompenzáciu u každého chorého človeka s diabetes mellitus. Ak tomu tak nie je, je potrebné nájsť príčinu zlej kompenzácie a prijať opatrenia na zmenu tohoto nepriaznivého stavu. Hypoglykémiiu sme zaradili do samostatnej kapitoly.

Kritériá dobrej a zlej kompenzácie chorých s diabetes mellitus

Štúdia DCCT u diabetikov 1. typu a štúdia UKPDS u diabetikov 2. typu jednoznačne potvrdili význam tendencie priblížiť sa pri liečbe diabetu k euglykémii. **Euglykémia, eumetabolizmus a dobrá**

kvalita života predstavujú základné kritériá kompenzovanosti diabetikov. Takýto stav sa dá dosiahnuť **intenzifikovanou liečbou**. V prípade diabetikov 1. typu to znamená podávanie troch a viac dávok inzulínu denne s rôznou dobou účinnosti, čím liečba pripomína fyziologickú sekréciu inzulínu pankreasom (princíp »basal - bolus«). V prípade diabetikov 2. typu to znamená uplatnenie nie len diéty, ale aj orálnych antidiabetík (v prípade potreby aj inzulínu) v pravý čas.

Kontrolnými ukazovateľmi úspešnosti liečby sú **krátkodobé a dlhodobé parametre** glykemickej kompenzácie. Medzi krátkodobé parametre patria glykémia a glykozúria, medzi dlhodobé glykovaný hemoglobín (Hb A_{1c} alebo GHb) a glykované plazmatické bielkoviny (GPB). Nakoľko selfmonitoring glykozúrie predstavuje len orientačné vyšetrenie (môže byť užitočný iba u pacientov, ktorí majú problémy s odbermi krvi) a stanovenie GPB (fruktózamínovým testom) naráža na viaceré problémy metodického charakteru, v diabetologickej praxi sa ako hlavné parametre glykemickej kompenzácie využívajú **glykémia a glykovaný hemoglobín**.

Oba parametre poukazujú na iný časový úsek v priebehu diabetu. Glykémia odrážajú aktuálny stav („*krátkodobý*“ parameter). Hb A_{1c} predstavuje spätný pohľad na glykemický status diabetika počas uplynulých týždňov v integrovanej podobe („*dlhodobý*“ parameter). Preto sa tieto parametre nemôžu navzájom zastupovať. Oba treba posudzovať súčasne – **komplexne**.

Keďže z aspektu rozvoja chronických komplikácií diabetu neexistuje prahová hodnota glykémie, nemôžu byť určené ani striktné hraničné hodnoty glykémie a Hb A_{1c} oddeľujúce dobrú kompenzáciu diabetu od zlej. Existujú však konvenčne dohodnuté hladiny oboch parametrov, nad ktorými sa výrazne zvyšuje výskyt chronických komplikácií. V prípade glykémie nalačno (stanovenej v rámci selfmonitoringu) je hranica medzi „lepšou“ a „horšou“ kompenzáciou pri 6,5 mmol/l. V prípade postprandiálnej glykémie stanovenej 2 hodiny po jedle je to 9,0 mmol/l. Koncentrácia HbA_{1c} u dobre liečeného chorého by nemala byť vyššia ako 7,5 % celkového množstva hemoglobínu.

Metódy na hodnotenie glykemickej kompenzácie chorých s diabetes mellitus

Glykémia sa môžu stanovovať jednorazovo (nalačno, pred jedlom, postprandiálne, náhodne v priebehu dňa) alebo v rámci glykemických profilov, pričom počet a časy odberov sa na jednotlivých diabetologických pracoviskách líšia. Nakoľko glykémia odráža okamžitý stav, môže tento parameter v rukách lekára či edukovaného pacienta poslúžiť na operatívne aktualizovanie či modifikovanie terapie. **Selfmonitoring** glykémie pomocou glukometrov je jednou zo základných podmienok intenzifikovanej liečby. Novou metódou je priebežné sledovanie glykémie (**CGMS – continuous glucose monitoring systém**).

Glykovaný hemoglobín (GHb, Hb A_{1c}) vzniká neenzýmovou adíciou glukózy na voľné aminoskupiny bielkovinových reťazcov hemoglobínu A (obr. 13.1). Glykácia prebieha v dvoch fázach. V prvej, rýchlej fáze vzniká labilná forma glykovaného hemoglobínu. Rýchlosť jej vzniku závisí od aktuálnej koncentrácie glukózy v krvi. Tento dej je reverzibilný. Labilná forma sa v druhej, pomalej fáze mení na stabilný ketoamín, ktorá zotráva v červenej krvinke do konca jej existencie. Koncentrácia glykovaného hemoglobínu je preto integrovaným ukazovateľom glykémie uplynulých týždňov (obr. 13.2). Jej hladina u zdravých ľudí je okolo 5 % celkového hemoglobínu. Pri dlhodobej hyperglykémii hladina Hb A_{1c} môže dosiahnuť aj 12 – 14 %.

Diabetická ketoacidóza

V období pred objavením inzulínu patrila diabetická ketoacidóza (DKA) alebo hyperglykemická ketoacidotická kóma medzi hlavné príčiny smrti diabetikov, pričom na kómu zomierali všetky diabetické deti a mladiství diabetici. Dnes je úplne rozvinutá diabetická kóma zriedkavá, ale jej mortalita je stále medzi 5 - 10 %. Diabetická ketoacidóza je charakterizovaná týmito príznakmi:

- Hyperglykémia (nad 15 mmol/l), často oveľa vyššia, ale glykémia nie je hlavným faktorom, ktorý určuje závažnosť DKA.
- Ketonémia (ketolátky v krvi nad 5 mmol/l) a ketonúria.
- Metabolická acidóza (pH pod 7,3 a bikarbonáty pod 15 mmol/l, výrazný anion gap).

Niekedy sa vyskytujú neurologické príznaky, ktoré môžu vyústiť do kómy, ale je to menej časté ako pri hyperosmolárnom neketotickom stave. Pri plne rozvinutej DKA dochádza k rozvratu vodného a elektrolytového metabolizmu.

Najčastejšie odhalené príčiny dekompenzácie diabetu a vzniku DKA sú:

1. Infekcie, ochorenia tráviaceho traktu, infarkt myokardu, náhla mozgová príhoda u chorého s diabetes mellitus.
2. Chirurgické ochorenia, úrazy, operácie.

3. Chyby v liečbe diabetu (nesprávne dávky inzulínu, vynechanie inzulínu, poruchy dávkovačov inzulínu).
4. Neskoro diagnostikovaný diabetes mellitus 1. typu, nerozoznanie diabetu typu LADA od diabetu 2. typu.
5. Nesprávne liečebné postupy (vysoké dávky kortikoidov).

Patogenéza diabetickej ketoacidózy. Následky nedostatočného účinku inzulínu vyplývajú logicky z poznatkov o účinku inzulínu. Pri zle liečenom alebo neliečenom diabete 1. typu glykémia stúpa na veľmi vysoké hodnoty. Hyperglykémia nevzniká len z toho dôvodu, že glukóza pri nedostatku inzulínu nemôže vstupovať do svalových a tukových buniek, ale aj pre zvýšenú glukoneogézu a glykogenolýzu v pečeni. To znamená, že *glykémia sa zvyšuje aj u hladujúceho diabetika!* Hyperglykémia vedie k osmotickej diuréze (glykozúria, polyúria), čoho následkom je ťažká **dehydratácia**.

Druhou vetvou rozvoja DKA je zmena vnútorného prostredia – **ketoacidóza**. Bunky získavajú energiu odbúraním mastných kyselín, čo vedie k hromadeniu acetylkoenzýmu A. Ten nie je využitý v Krebsovom cykle a pri syntéze lipidov a mení sa na acetoacetát a na β -hydroxymaslovú kyselinu. Tá je hlavnou ketolátkou, ktorá sa pri zle kompenzovanom diabete a pri DKA hromadí v krvi. Acetón (ktorého v krvi je veľmi málo) cítiť v dychu chorých s DKA z toho dôvodu, že sa táto látka dobre rozpúšťa v tukoch, extrahuje sa z krvi do pľúc a do vydychovaného vzduchu.

Hyperketonémia po prekročení kompenzačných schopností systému acidobázickej rovnováhy vedie k **metabolickej acidóze**. Zároveň dochádza aj k rozvratu elektrolytového metabolizmu a chorý za jeden deň môže stratiť 5 – 8 litrov tekutiny, 300 – 600 mmol sodíka, 200 – 400 mmol draslíka a veľké množstvo fosforu a magnézia. Hladina draslíka v sére nemusí byť znížená, pretože pri acidóze draslík vystupuje z buniek do extracelulárnej tekutiny a uvoľňuje sa aj z poškodených buniek. Zvracanie, ktoré je častým príznakom DKA môže ešte viac skomplikovať poruchu acidobázickej rovnováhy.

Diabetická ketoacidotická kóma nastupuje zvyčajne pozvoľna (spravidla v priebehu niekoľkých dní, niekedy za niekoľko hodín). Postihnutý je najprv unavený, smädný, má zhoršenú chuť do jedenia, prípadne vracia. Koža a sliznice sú suché; koža líc a čela máva ružovočervené sfarbenie. Dýchanie sa prehĺbuje a zrýchľuje, vydychovaný vzduch má niekedy zápach po acetóne. Bývajú bolesti brucha, ktoré niekedy napodobňujú prudké brušné ochorenie. Príznaky zo strany CNS neodrážajú závažnosť metabolického rozvratu - spočiatku je apatia, zmätenosť, neskôr zastreté vedomie až bezvedomie.

Pre **diagnózu** diabetickej ketoacidózy je rozhodujúce stanovenie glykémie, ukazovateľov acidobázy, stanovenie ketolátok v moči a ak je to možné aj ketonémie (nad 2 mmol/l).

Liečba DKA spočíva v štyroch základných opatreniach⁵:

1. Zníženie glykémie a normalizácia metabolizmu pomocou inzulínu.
2. Rehydratácia organizmu.
3. Úprava acidobázickej rovnováhy (infúzie bikarbonátu).
4. Úprava porúch elektrolytového metabolizmu.

Hyperglykemický hyperosmolárny neketoacidotický stav

Tento stav sa vyskytuje väčšinou u starších s diabetom 2. typu alebo s nediagnostikovaným diabetom. Vyskytuje sa menej často ako DKA, ale má vyššiu mortalitu (15 - 30%). Rozdiely medzi touto akútnou komplikáciou diabetu a DKA sú v tabuľke 13.4. Príčiny sú prakticky tie isté, ako u DKA, ale ketóza a acidóza sa nerozvíja, pretože na zabránenie zvýšeného katabolizmu tukov stačí málo inzulínu.

Relatívny nedostatok inzulínu má v metabolizme cukrov rovnaké následky ako absolútny nedostatok inzulínu t.j. hyperglykémiu, glykozúriu, polyúriu a dehydratáciu. Ak sa adekvátne nenahradí stratená tekutina, glykémia stúpa na extrémne vysoké hodnoty okolo 40 a viac mmol/l. K zvyšovaniu glykémie môže prispievať aj porucha obličkovej funkcie a vysoký obsah sacharidov v diéte. Vysoká hyperglykémia spôsobuje **hyperosmolalitu extracelulárnej tekutiny** (330 – 440 mosm/kg a viac), ktorá vedie k prestupu vody z buniek do extracelulárneho priestoru a tým k ich dehydratácii. **Dehydratácia nervových buniek** sa prejaví rôznymi **neurologickými príznakmi** - kŕčmi, parézami, paralýzami, afáziou, nystagmom, zrakovými halucináciami, zníženým vedomím až

⁵ Podľa Joslina prvá vec pri liečbe DKA je vyhrnúť si rukávy.

kómou. Nakoľko ide o starších ľudí, uvedená symptomatológia môže zvädzať k **chybnej diagnóze náhlejšej mozgovej príhody, resp. akútnej psychózy**.

V **diagnostike** je rozhodujúce stanovenie glykémie a osmolality plazmy. K **základom terapie** hyperglykemickkej hyperosmolárnej neketacidotickej kómy patrí intenzívna náhrada tekutín, inzulín, náhrada strateného kálie a pôsobenie zamerané na vyvolávajúcu príčinu.

Laktátová acidóza

Zvýšená koncentrácia laktátu v krvi je výsledkom **nepomeru medzi tvorbou laktátu a jeho utilizáciou**. Hlavným zdrojom laktátu je anaeróbna glykolýza, v ktorej sa pyruvát premieňa na laktát.

Laktátová acidóza, ktorá má vysokú úmrtnosť (až 50 %), vzniká spravidla náhle a **prejavuje sa** nevoľnosťou, slabosťou, nechutenstvom, nauzeou, vracaním, bolesťami brucha a poruchami vedomia rôznej hĺbky. K príznakom vyvolaným acidózou patrí kompenzačné hyperpnoe, ktoré je tu výraznejšie ako pri diabetickej ketoacidóze. U chorých s diabetes mellitus môže vznikáť laktátová acidóza samostatne, alebo ako súčasť diabetickej ketoacidózy. Jeden z orálnych antidiabetík (fenformín) bol pred niektorými rokmi stiahnutý z obehu, pretože u starších ľudí a u ľudí s poškodenou pečeňou viedol občas k laktátovej acidóze. Zvýšená koncentrácia laktátu bez súvislosti s diabetom vzniká aj pri stavoch, ktoré sú spojené s tkanivovou hypoxiou.

Diagnóza laktátovej acidózy je výsledkom vylučovacieho postupu, ktorým sa vyradí kóma vyvolaná inými príčinami; potvrdením diagnózy je stanovenie laktátu (> 6 mmol/l) v plazme. Základom **terapie** laktacidózy popri inzulínovej liečbe je alkalizácia vnútorného prostredia, ktorá sa uskutočňuje pomocou infúzie NaHCO_3 .

TAB. 13. 4.

ROZDIELY MEDZI DIABETICKOU KETOACIDÓZOU A HYPERGLYKEMICKÝM HYPEROSMOLÁRNÝM NEKETOTICKÝM STAVOM

	Diabetická ketoacidóza	Hyperglykemický hyperosmolálny neketotický stav
Výskyt	Diabetici 1. typu	Starší diabetici 2. typu
Glykémie	nad 15 mmol/l	veľmi vysoké, často 40 mmol/l a viac
Acidobáza	pH $< 7,35$; nízke bikarbonáty, vysoký anion gap	normálna, alebo mierna, kompenzovaná acidóza
Ketolátky	Výrazne zvýšená ketonémia, ketonúria	v norme alebo mierne zvýšené
Osmolarita	zvýšená	výrazne zvýšená
Poruchy vedomia	asi u 10%	Časté

13.9. HYPOGLYKÉMIA

Ak hypoglykemizujúci účinok inzulínu nie je vyrovnaný adekvátnym príjmom glukózy, resp. zvýšenou glykogenolýzou a glukoneogenezou, vyvolaných pôsobením kontraregulačných hormónov, zníži sa koncentrácia glukózy v krvi – nastane **hypoglykémia**. Hypoglykémia pri diabete sa najčastejšie vyskytuje u diabetikov 1. typu, môže sa ale vyskytnúť aj u diabetikov liečených orálnymi antidiabetikami, ktoré stimulujú sekréciu endogénneho inzulínu, resp. zlepšujú utilizáciu glukózy.

Príčiny hypoglykémie u chorých s diabetes mellitus

Bezprostrednou príčinou hypoglykémie je **zvýšenie inzulínového účinku**, ku ktorému u diabetika môže viesť:

- nabratie priveľa inzulínu do striekačky,
- nezjedenie príslušného množstva jedla po aplikácii inzulínu,
- zvýšený telesný výkon (zlepšuje utilizáciu glukózy a tým znižuje potrebu inzulínu),
- vracanie a hnačka (zhoršujú prívod živín do organizmu),
- vstříknutie inzulínu na nové miesto (zlepšenie rezorpcie inzulínu),
- včas nerealizovaná zmena v potrebe inzulínu (napr. po prekonaní ochorenia, počas ktorého sa injikovalo viac inzulínu),
- požitie alkoholu, najmä po predchádzajúcom nedostatočnom príjme glycidovej potravy (alkohol inhibuje glukoneogenezu v pečeni),

- užívanie niektorých liekov (napr. salicylanov u detí),
- použitie inzulínu s vražedným alebo samovražedným úmyslom.

K častejšiemu vzniku hypoglykémie u diabetikov 1. typu prispieva aj znížená odpoveď glukagónu na pokles koncentrácie glukózy v krvi, a pri dlhotrvajúcom ochorení i znížená odpoveď adrenalinu na tento stimulus. Na zvýšené riziko iatrogénnej hypoglykémie treba myslieť najmä pri intenzifikovanej inzulínovej terapii, ktorá sa v posledných rokoch čoraz viac používa. (Podľa výsledkov multicentrovej štúdie DCCT je toto riziko trikrát vyššie v porovnaní s konvenčnou inzulínovou terapiou).

Patofyziologické dôsledky zvýšeného účinku inzulínu - hypoglykémia

Glukóza je takmer výlučným zdrojom energie pre mozog, ktorý nedokáže glukózu ani syntetizovať, ani skladovať, a preto je odkázaný na jej neustály prísun z krvi. Zníženie koncentrácie glukózy v krvi spôsobí **zmeny v metabolizme a funkcii nervového tkaniva**, pričom ťažká a prolongovaná hypoglykémia môže zapríčiniť až ireverzibilné poškodenie mozgu.

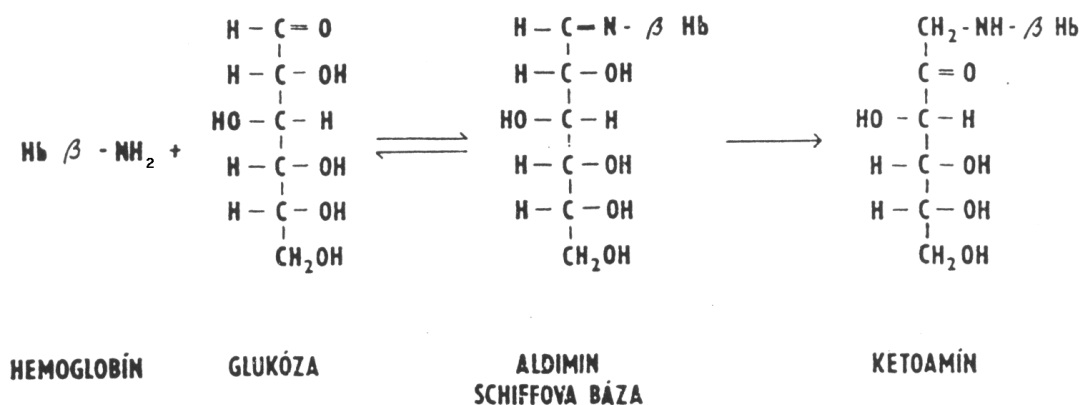
Minimálna glykémia potrebná na udržanie transportu glukózy cez hematoencefalickú bariéru nebola dosiaľ definovaná, takže príznaky hypoglykémie sa nemusia zjaviť ani pri glykémii 2 mmol/l, a naopak, u diabetika môžu nastať aj pri normálnej glykémii, ak táto je dôsledkom rýchleho zníženia glykémie z predchádzajúcich vysokých hodnôt.

Príznaky hypoglykémie

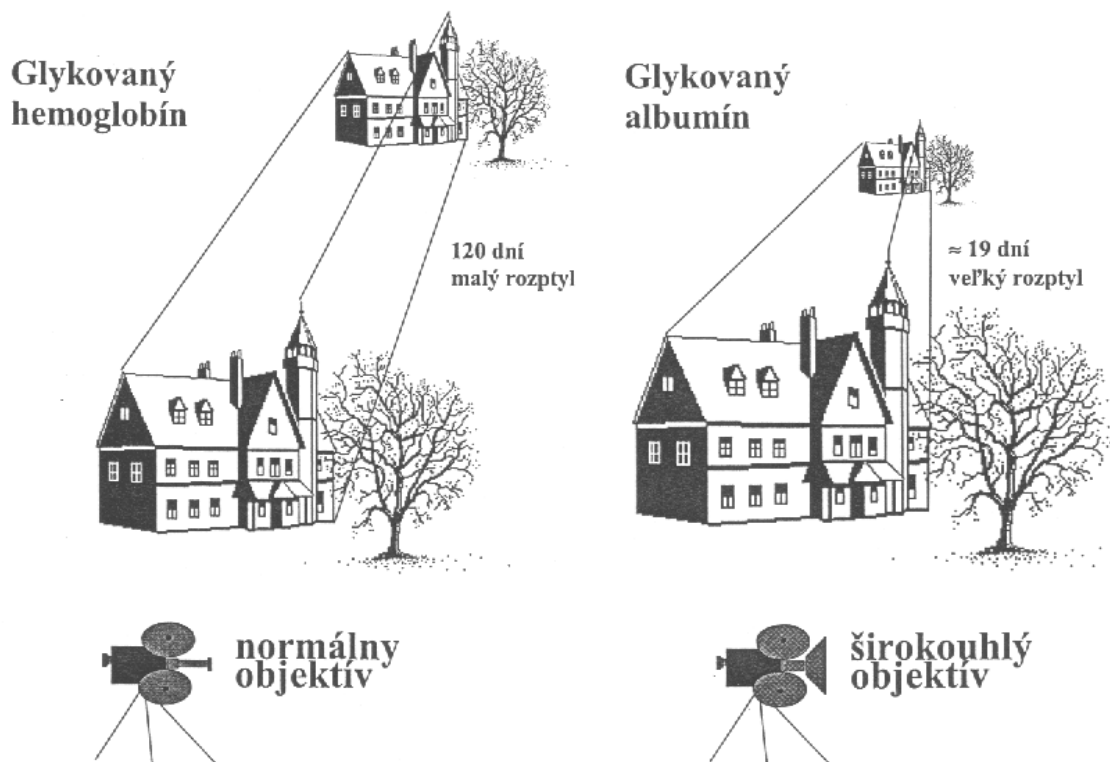
Príznaky hypoglykémie závisia od **rýchlosti poklesu a stupňa zníženia koncentrácie krvnej glukózy**. Pri rýchlom klesaní glykémie sa môžu zjaviť prodromálne príznaky, ako sú hlad, slinenie, celková slabosť, prípadne nauzea, ktoré sú pravdepodobne dôsledkom zvýšenej parasimpatikotónie. Odpoveď **sympatika** na hypoglykémiu je výraznejšia a manifestuje sa tachykardiou, bledou a chladnou kožou, piloerekciou, potením a úzkosťou. Príznakom **z aktivácie vegetatívneho nervového systému** môžu predchádzať **príznaky z miernej neuroglykopénie**, ako sú zmätenosť, citová rozkolísanosť, nehybný výraz tváre, zmena v správaní, niekedy až otvorené nepriateľstvo, poruchy zraku a chôdze (zámena s opitnosťou), ktoré si všimne skôr okolie ako postihnutý.

Pri ťažkej neuroglykopénii (glykémia okolo 1 mmol/l) sa zjavia svalové záškľby, kŕče a bezvedomie. Ak glykémia klesá pomaly (napr. u diabetika, ktorý používa inzulín s predĺženým účinkom), prodromálne príznaky môžu chýbať, pacient si neuvedomuje nebezpečie a upadne do bezvedomia. Ťažká prolongovaná hypoglykémia môže končiť smrťou. V **diagnostike** hypoglykémie je rozhodujúce stanovenie koncentrácie glukózy v krvi. Súčasný technický pokrok umožňuje rýchle orientačné stanovenie glykémie pomocou testovacích papierikov a jednoduchých glukometrov nielen lekárovi, ale po príslušnom zácviaku aj samému diabetikovi, jeho príbuznému, spolupracovníkovi a pod. za veľmi krátky čas (20 – 60 sekúnd). Patogenetický **základ terapie** hypoglykémie predstavuje urýchlený prívod glukózy (cukrov) do organizmu, prípadne podanie glukagónu i.m. alebo s.c. Treba myslieť na to, že glukagón je neúčinný pri prolongovanej hypoglykémii a kontraindikovaný pri 2. type diabetes mellitus. Po podaní glukagónu sa má postihnutý najesť, ináč mu hrozí opakovaná hypoglykémia.

Nový pohľad na hypoglykémiu prináša metóda kontinuálneho merania glykémie (CGMS; continuous glucose monitoring system) vypracovaná už v roku 1972, ale do praxe zavedená až po roku 2000. Metóda umožňuje zber údajov pomocou malého prístroja a podkožnej elektródy z intersticiálnej tekutiny po dobu 3 - 5 dní. Pomocou CGMS sa dajú odkryť nepoznané hypoglykémie, ktoré sa často vyskytujú v noci a môžu trvať viac hodín.



OBR. 13.1.
GLYKÁCIA HEMOGLOBÍNU



OBR. 13.2.
GLYKOVANÝ HEMOGLOBÍNU ODRÁŽA GLYKÉMIE UPLYNULÝCH TÝŽDŇOV V INTEGROVANEJ PODOBE

Hb A_{1c} "vidí" glykémiu uplynulého obdobia integrovane a zároveň s perspektívnym skreslením (nedávne hyperglykémie majú väčší vplyv na Hb A_{1c} ako nedávne). Perspektívne skreslenie z "pohľadu" glykovaných plazmatických bielkovín je pre ich náhodnú elimináciu z obehu ešte výraznejšie.