

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Vliv životního stylu na diabetes mellitus

Bakalářská práce

Autor práce: Edita Kaprálová

Studijní program: Výživa a potraviny (NUTRIB)

Vedoucí práce: Ing. Matyáš Orsák, Ph.D.

© 2024 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv životního stylu na diabetes mellitus" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 27.4. 2024

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu Ing. Matyáši Orsákovi, Ph.D. za vedení této práce. Dále bych chtěla poděkovat panu MUDr. Lubomíru Kudlejovi za profesionální přístup, cenné rady a zájem o inovativní postupy v managementu diabetu mellitu. Péče, kterou projevuje vůči svým pacientům je obdivuhodná. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat rodičům a sestře, bez jejichž podpory by mé studium nebylo uskutečnitelné. Velký dík patří také celé rodině za jejich trpělivost.

Vliv životního stylu na diabetes mellitus

Souhrn

Vzhledem k nárůstu počtu případů diabetu mellitu je důležité nepodceňovat závažnost tohoto onemocnění a chápat základní principy léčby. Každý diabetik se musí naučit se svým onemocněním pracovat a být schopen pohotově reagovat v různých situacích. Tato práce byla napsána formou literární rešerše skládající se z několika kapitol.

První kapitola definovala onemocnění diabetes mellitus, zmíněny byly důležité historické milníky, díky kterým je dnes zvládání tohoto onemocnění pro diabetiky mnohem přijatelnější. Nebyly vynechány ani základní informace o glukóze, tedy o energetickém substrátu, jehož využití buňkou je bez inzulínu nemožné. V poslední části této kapitoly byl vysvětlen neustále omílaný pojem v oblasti terminologie diabetu – glykemie.

Druhá kapitola byla věnována podstatě diabetu mellitu s podrobnějším popisem hormonu inzulínu – jeho výroba, typy, možnosti aplikace a objasnění inzulínové rezistence. Následoval popis příznaků diabetu mellitu.

Další část se zabývala typy diabetu mellitu, které spojuje výskyt nefyziologicky vysoké hladiny glukózy v krvi. Zdůrazněny byly dva nejrozšířenější typy, tedy diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu. Jejichž incidence v posledních letech značně stoupá.

Čtvrtá kapitola byla zaměřena na komplikace. Akutní komplikace, se kterými se diabetici potýkají téměř denně a komplikace chronické, které se projevují po letech života s diabetem a jsou výsledkem chabé kompenzace.

Na komplikace navázala v další části léčba. Jejím účelem je vyhnout se pozdním komplikacím. Poté byly zmíněny biomarkery, jež jsou odpovědí na probíhající léčbu, přípustné inzulínové režimy, a především systémy monitorace glukózy. Kontinuální monitoring současně představuje pokrokovou technologii s nadějnou budoucností, co se týče vývoje neinvazivního měření glykemie.

Krátce byl rozebrán vliv sportu na diabetes mellitus, jenž figuruje v managementu diabetu velmi pozitivně. Je ale nezbytné vyzorovat, jaká je glykemická odpověď na danou fyzickou aktivitu a dokázat patřičně řešit nepříjemnosti, které se při a několik hodin po sportu mohou objevit.

Poslední a nejrozsáhlejší kapitola řešila stravu. Zvláště byly porovnány účinky vysokosacharidové rostlinné stravy s nízkým obsahem tuku a stravy nízkosacharidové s vysokým zastoupením potravin živočišného původu na toto onemocnění.

Tato práce by mohla pomoci nově diagnostikovaným diabetikům a jejich příbuzným porozumět některým souvislostem a mechanismům, na jejichž základě se stává hormon inzulín nedostatkovým.

Klíčová slova: cukrovka; glykemie; inzulínová senzitivita; vysokosacharidová dieta; nízkosacharidová dieta

The influence of lifestyle on diabetes mellitus

Summary

Given the increasing number of cases of diabetes mellitus, it is important not to underestimate the severity of this disease and to understand the basic principles of treatment. Every diabetic must learn to work with his disease and be able to react promptly in different situations. This thesis was written in the form of a literature search consisting of several chapters.

The first chapter defined the disease of diabetes mellitus, and mentioned important historical milestones that make nowadays management of this disease much more acceptable for diabetics. Basic information on glucose, the energy substrate whose use by the cell is impossible without insulin, was not omitted. In the last part of this chapter, a continuously mentioned concept in diabetes terminology – glycaemia, was explained.

The second chapter was devoted to the essence of diabetes mellitus with a more detailed description of the hormone insulin – its production, types, possibilities of application and clarification of insulin resistance. This was followed by a description of the symptoms of diabetes mellitus.

The next section dealt with the types of diabetes mellitus that are associated with the occurrence of unphysiologically high blood glucose levels. The two most prevalent types, namely type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus, were highlighted. The incidence of which has been increasing significantly in recent years.

The fourth chapter focused on complications. Acute complications, which diabetics face almost daily, and chronic complications, which manifest themselves after years of living with diabetes and are the result of poor compensation.

The complications were followed by treatment in the next part. Its purpose is to avoid late complications. Biomarkers as response to ongoing treatment, permissible insulin regimens, and especially glucose monitoring systems were then discussed. At the same time, continuous monitoring represents an advanced technology with a promising future in terms of the development of non-invasive glucose measurement.

The impact of sport on diabetes mellitus, which figures very positively in diabetes management, was briefly discussed. However, it is essential to observe the glycaemic response to a given physical activity and to be able to deal appropriately with the inconveniences that may occur during and several hours after sport.

The last and most extensive chapter dealt with diet. In particular, the effects of a high-carbohydrate, low-fat, plant-based diet and a low-carbohydrate, high-fat, animal-based diet on the disease were compared.

This work could help newly diagnosed diabetics and their relatives to understand some of the links and mechanisms by which the hormone insulin becomes deficient.

Keywords: diabetes; glycaemia; insulin sensitivity; high carbohydrate diet; low carbohydrate diet

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíl práce.....	9
3 Literární rešerše.....	10
3.1 Diabetes mellitus	10
3.1.1 Definice.....	10
3.1.2 Historie diabetu.....	10
3.1.3 Glukóza a glukoneogeneze	12
3.1.4 Glykemie.....	13
3.2 Slinivka břišní.....	13
3.2.1 Langerhansovy ostrůvky.....	13
3.2.2 Beta buňky	14
3.2.3 Vliv hormonů na glykémii.....	14
3.2.4 Inzulin	15
3.2.4.1 Výroba a typy inzulínu	16
3.2.4.2 Možnosti aplikace inzulínu	17
3.2.4.3 Inzulinová rezistence a senzitivita.....	18
3.3 Příznaky diabetu mellitu	20
3.4 Typy diabetu mellitu	20
3.4.1 Prediabetes.....	20
3.4.2 Diabetes mellitus 1. typu	21
3.4.3 LADA	22
3.4.4 MODY	23
3.4.5 Diabetes mellitus 2. typu	23
3.4.6 Gestační diabetes	23
3.4.7 Dvojitý diabetes	24
3.5 Komplikace	24
3.5.1 Akutní komplikace.....	24
3.5.1.1 Hypoglykemie	24
3.5.1.2 Hyperglykemie	25
3.5.2 Chronické komplikace	25
3.5.2.1 Diabetická retinopatie.....	26
3.5.2.2 Diabetická nefropatie	26
3.5.2.3 Diabetická neuropatie.....	26
3.6 Léčba	27
3.6.1 Biomarkery	27

3.6.1.1	Glykovaný hemoglobin	27
3.6.1.2	C-peptid	29
3.6.2	Fixní inzulínová léčba.....	30
3.6.3	Flexibilní inzulínová léčba.....	30
3.6.4	Systémy monitorace glukózy.....	30
3.7	Vliv sportu na diabetes mellitus.....	32
3.7.1	Pozitivní účinky sportu na hodnoty glykemií	32
3.7.2	Reakce glykemie podle typu pohybové aktivity.....	33
3.7.3	Metabolismus glukózy při fyzické zátěži	33
3.8	Strava při diabetu mellitu	34
3.8.1	Sacharidy a glykemický index	35
3.8.2	Cukr, fruktóza a sladidla	35
3.8.3	Vláknina.....	36
3.8.4	Tuky a mastné kyseliny	36
3.8.5	Cholesterol	36
3.8.6	Alkohol	37
3.8.7	Vitaminy a minerální látky	37
3.8.8	Diabetes mellitus a rostlinná strava	38
3.8.9	Diabetes mellitus a strava zahrnující potraviny živočišného původu.....	39
3.8.10	Strava při inzulínové rezistenci.....	40
3.8.11	Léčivé rostliny a diabetes mellitus.....	41
4	Závěr.....	42
5	Literatura.....	43
6	Seznam použitých zkratk a symbolů	52

1 Úvod

Diabetes mellitus je jedním z nejčastějších chronických onemocnění. Manifestace tohoto onemocnění je výsledkem působení vnitřních a vnějších vlivů, které vedou ke snížené funkci beta buněk v Langerhansových ostrůvcích slinivky břišní a u některých typů diabetu mellitu k inzulinové rezistenci. Důsledkem toho je narušení metabolismu glukózy a rozvoj hyperglykemie (Tang et al. 2020).

Jak uvádí Mejía-Rivera (2023), historie diabetu mellitu sahá až do Ebersova egyptského papýru, kde jsou doloženy první symptomy tohoto onemocnění. Od roku 1921, kdy Frederick Grant Banting a Charles Best objevili inzulin, je diabetes mellitus úspěšně léčen (Bartoš 2018a). Pacienti s diabetem mellitem se při dobré kompenzaci dožívají stejného věku jako běžná populace.

Nejrozšířenějšími typy diabetu jsou diabetes mellitus 2. typu, který představuje 90–95 % případů a diabetes mellitus 1. typu zaujímající 5–10 % případů (Dakroub et al. 2024). U diabetu mellitu 1. typu dochází k aktivaci autoimunitních procesů. Khawandanah (2019) spojuje výskyt protilátek proti beta buňkám mimo jiné s krátkou dobou kojení a s pozdním zavedením lepku do výživy, nebo s vysokou konzumací kravského mléka před prvním rokem života. Kdežto výskyt diabetu mellitu 2. typu lze přičíst životnímu stylu jedince.

Diabetes mellitus 1. typu je možné léčit pouze injekčně podávaným inzulinem (Lebl et al. 2018). Diabetes mellitus 2. typu se léčí perorálními antidiabetiky, v případě nedostatečnosti se zavádí léčba inzulinem (Pelikánová 2018c).

Nežádoucím účinkem inzulinové léčby je hypoglykemie (Tang et al. 2020). Naopak dlouhodobě zvýšené hladiny glykemie jsou pro organismus zátěží projevující se pozdními komplikacemi. Hyperglykemie nejvíce postihuje ledviny, oči, srdce a nervový systém (Dakroub et al. 2024). Podle druhu postižených cév jsou rozlišovány komplikace mikrovaskulární a makrovaskulární (Samanta 2020).

Pravidelné monitorování hladin glykemie je nezbytnou součástí léčby diabetu mellitu (Gade et al. 2024). K posuzování funkčnosti beta buněk je používán C-peptid (Leighton et al. 2017). Dalším důležitým biomarkerem, který hodnotí průměrné glykemie za poslední dva až tři měsíce, je glykovaný hemoglobin (Pohanka 2021).

Kompenzaci diabetu mellitu ovlivňuje celá řada faktorů, od stravy přes fyzickou aktivitu až po vliv hormonů. Veliký vliv má strava. Jídelníček diabetika by měl být pestrý a vyvážený se zastoupením všech základních makroživin a s dostatkem mikroživin. Existuje celá řada výživových doporučení přímo pro diabetiky. Je ale nutné si uvědomit, že každý pacient je individuální, a to je potřeba zohlednit i v dietních opatřeních.

Do popředí se dostávají nízkosacharidové diety, při nichž se diabetikům daří dosahovat výborných glykemických profilů. Proti nim se staví zastánci vysokosacharidových diet s nízkým obsahem tuku. Nelze však usuzovat na jakékoli zdroje sacharidů. Tyto diety jsou na rostlinné bázi a skládají se z minimálně průmyslově zpracovaných potravin. Na rozdíl od diet s vysokým obsahem tuku nepředstavují riziko vzniku inzulinové rezistence a dalších chronických komplikací v budoucnu.

2 Cíl práce

Cílem této práce bylo podrobněji popsat onemocnění diabetes mellitus. Byly zmíněny jednotlivé typy diabetu, léčba, možnosti monitorování koncentrace krevního cukru v krvi – glykemie. Nebyly vynechány ani komplikace, které mohou nastat při chabé kompenzaci tohoto onemocnění. Následně byl kladen důraz na stravu jako jeden z hlavních faktorů, jenž ovlivňuje život s tímto onemocněním. Především byly srovnány vlivy běžné stravy zahrnující potraviny živočišného původu a stravy čistě rostlinné na toto onemocnění.

3 Literární rešerše

3.1 Diabetes mellitus

3.1.1 Definice

Diabetes mellitus (DM) neboli úplavice cukrová, v češtině nejčastěji používaný název cukrovka, je souhrnné označení pro onemocnění, u kterých je produkce hormonu inzulínu snižena nebo není inzulín produkován vůbec. To se projevuje hyperglykemií (Pelikánová 2018c).

DM především 2. typu (DMT2) je momentálně považován za nejčastější a nejrychleji rostoucí chronické onemocnění (Khambatta & Barbaro 2020). Jde o celosvětový zdravotní problém, za nímž stojí kombinace faktorů vnitřních a vnějších. Diabetes postihuje všechny věkové kategorie (Sugandh et al. 2023). Existují typy diabetu, u kterých přesná příčina vzniku není známá.

3.1.2 Historie diabetu

První náznaky o onemocnění, které dnes považujeme za diabetes mellitus, pochází již z Ebersova egyptského papýru přibližně z roku 1536 př. n. l. (Mejía-Rivera 2023).

Slovo *diabetes* poprvé použil ve 2. století řecký lékař Aretaeus z Kappadocie, přívlastek *mellitus* přidal roku 1787 skotský lékař William Cullen (Bartoš 2018a). Jak uvádí March et al. (2022) Aretaeus z Kappadocie vyzoroval a popsal některé příznaky – neuhasitelnou žízeň, velké množství moči, vyschlá ústa, nevolnost a neklid.

Glukózu v moči diabetiků identifikoval v roce 1815 Michel Eugéné Chevreul. Upozornil na to, že jde o stejný cukr, který se nachází v hroznech révy vinné. Až roku 1855 zjistil Claude Bernard, že glukóza se nenachází jen v moči, ale také v krvi. Na práci Claude Bernarda navázal jeho žák Etienne Lancereaux, který jako první v roce 1880 rozlišil dva typy diabetu (Mejía-Rivera 2023).

Pozoruhodného objevu se roku 1869 dopustil dvaadvacetiletý německý patolog Paul Langerhans, který popsal ve slinivce břišní ostrůvky, jejich funkci ale neznal (Bartoš 2018a).

Na základě totální pankreatektomie u psa, kterou v roce 1889 provedli Oscar Minkowski a Joseph Freiherr von Mering, bylo zjištěno, že koncentrace glukózy v krvi je kontrolována látkou produkovanou slinivkou břišní. U psa vyzorovali polyurii, hyperglykémii a glykosurii. Ostrůvky ve slinivce břišní pojmenoval po Langerhansovi v roce 1893 francouzský histolog Gustave Edouard Laguesse. Předpokládal, že produkují látku, která by mohla zabránit glykosurii (March et al. 2022). Pankreatickému hormonu podílejícímu se na regulaci metabolismu sacharidů dal Belgičan Jean de Meyer název inzulín v roce 1909 (Haider & Mehdi 2023).

Významný z hlediska historie diabetu byl rok 1921, kdy Frederick Grant Banting a Charles Best získali z psiho pankreatu hormon snižující cukr v krvi, pojmenovali ho isletin – odvozeno od *islets of Langerhans* (Bartoš 2018a). První, komu byl experimentálně podán, byl 14letý chlapec ležící v torontské nemocnici Leonard Thompson trpící diabetem a ketoacidózou

(March et al. 2022; Mejía-Rivera 2023). Jeho glykemie postupně klesla z 32 mmol/l na 5,5 mmol/l. V roce 1925 byla založena společnost NovoLaboratories, která v konkurenci s firmou Nordisk začala vyrábět inzulín. Tyto dvě společnosti se v roce 1989 spojily za vzniku NovoNordisk Laboratories (Brink 2022).

K vysvětlení různé potřeby inzulínu k překonání hyperglykemie mezi diabetiky byl lékařem Howardem Rootem roku 1929 zaveden pojem inzulínová rezistence (IR). Lékař polského původu Rachmiel Levine roku 1949 uvedl, že inzulín na buněčné membráně způsobuje příjem hexózy, jako je glukóza, do buněk, což bylo potvrzeno. Levine je označován za „otce moderního diabetického výzkumu“ (March et al. 2022). Roku 1958 byla udělena Nobelova cena Fredericku Sangerovi za určení aminokyselinového složení inzulínu (Østergaard et al. 2020).

Roku 1964 byla založena Evropská asociace pro studium diabetu (EASD). O rok později byly syntetizovány celé molekuly inzulínu z jednotlivých aminokyselin Wang Ying-laiem a jeho kolegy v Šanghaji. Roku 1975 Andrew Cudworth a John Woodrow prokázali spojitost mezi inzulín dependentním diabetem a specifickými HLA antigeny. Myšlenka, že za vznikem diabetu mellitu 1. typu (DMT1) stojí autoimunitní destrukce beta buněk, byla vyslovena v roce 1979 Gianem Franco Bottazzem a Deborah Doniachovou. O vznik inzulínových per s tenkými jehlami pro lepší aplikaci inzulínu se roku 1981 postaral John Ireland (Haider & Mehdi 2023). Injekční stříkačky tak byly nahrazeny a aplikace inzulínu se stala méně bolestivá (Brink 2022).

March et al. (2022) zmiňuje první transplantaci pankreatu, která byla provedena roku 1966 v Minnesotě skupinou vedenou Fredem Goetzem. První transplantace Langerhansových ostrůvků proběhla roku 1990 v Pittsburku díky skupině Thomase Starzlse.

Pokrokem ve sledování hladin glukózy v krvi byl vývoj testovacích proužků laboratořemi Miles (Ames) a společností Boehringer Mannheim koncem 60. let minulého století, v 70. letech minulého století byly vyvinuty glukometry (March et al. 2022). Testovací proužky nesly označení Dextrostix a byly vyrobeny z glukózo oxidázy (Manoharan et al. 2023).

První pokusy o sestavení inzulínové pumpy pochází z 60. let 20. století, i přestože tato zařízení byla funkční, vážila i desítky kilogramů, a tak byla pro praktický život nepoužitelná (Lebl et al. 2018). Jedním z těchto zařízení byl Biostator (viz Obrázek 1) vyvinutý v roce 1974. K infuzi inzulínu používal počítačové algoritmy na základě odebrané glukózy v krvi, jeho využitelnost v praktickém životě byla vzhledem k velikosti nemožná (March et al. 2022).



Obrázek 1: První „přenosný“ nitrozilní systém monitorace a podávání inzulínu (Brink 2022).

3.1.3 Glukóza a glukoneogeneze

Jak uvádí Lebl et al. (2018), glukóza je hlavním, nejdůležitějším a nenahraditelným zdrojem energie pro všechny buňky lidského těla. Glukóza je součástí krve, intracelulárních a extracelulárních tekutin, slz, slin a moči (Tang et al. 2020). Podle Pelikánové (2018a) je bazální potřeba glukózy zhruba 2 mg/min na 1 kg tělesné hmotnosti.

Zdrojem glukózy je přijatá potrava. Polysacharidy jsou štěpeny pomocí enzymu α -amylázy za postupného uvolňování monosacharidových jednotek. Monosacharidové jednotky se dále vstřebávají do krve. Glukóza je v těle skladována v játrech a svalích v podobě látky zvané glykogen, z těchto zásob se také může uvolňovat (Lebl et al. 2018; Khambatta & Barbaro 2020; Inchauspé 2022). Jaterní glykogen představuje u dospělých 80–100 gramů (Kolb et al. 2021).

Glukóza, stejně jako aminokyseliny, prochází plazmatickou membránou buněk prostřednictvím transmembránových transportních proteinů (Acosta-Montaño & García-González 2018), které se označují GLUT. Jedním z nich je GLUT4, který se vyskytuje v buňkách svalů a tukové tkáni. Mozek, červené krvinky a ledvinové tubuly nevyžadují inzulín pro příjem glukózy. V těchto tkáních se vyskytují GLUT1 a GLUT3 přenašeče. Jakmile se glukóza dostane dovnitř buňky, podléhá glykolýze a oxidativní fosforylaci za vzniku energie v podobě adenosintrifosfátu (ATP) nebo je přeměněna v procesu glykogeneze na glykogen (Khalilov & Abdullayeva 2023). Když jsou zásoby glykogenu naplněny, přeměňuje se přebytečná glukóza na mastné kyseliny, které jsou ukládány do tukové tkáni (Inchauspé 2022). Glykogen je energetickou rezervou, která může být využita při vyšších energetických požadavcích, nebo při poklesu glykemie (Khalilov & Abdullayeva 2023).

Při hladovění nebo přílišné fyzické námaze, kdy tělu není poskytována glukóza, se uplatňuje proces glukoneogeneze (novotvorba) – vznik glukózy v játrech z glukogenních aminokyselin, mastných kyselin (Lebl et al. 2018; Inchauspé 2022), glycerolu a z produktů glykolýzy jako je laktát a pyruvát (Brož 2020a). Jak zmiňuje Tuháčková et al. (2019) při lačnění

je produkováno 25 % glukózy jaterní a ledvinovou glukoneogenezí, 75 % glukózy je poté tvořeno v játrech v procesu glykogenolýzy. Čím delší je doba hladovění, tím více se vyčerpávají zásoby glykogenu, proto postupně narůstá glukoneogeneze.

3.1.4 Glykemie

Hladina neboli koncentrace glukózy v krvi se nazývá glykemie. Glykemie se ve většině zemí uvádí v jednotkách mmol/l, v USA v mg/dl. Přičemž 1 mmol/l = 18 mg/dl. U zdravého člověka se hodnoty glykemie na lačno pohybují v rozmezí 3,3–5,5 mmol/l. Krátce po konzumaci jídla může glykemie stoupat. V závislosti na složení pokrmu stoupá buď pozvolna, nebo rychle. U zdravého člověka se může vyšplhat až na 10 mmol/l, tato hodnota však zanedlouho klesá pod 7,8 mmol/l a vrací se zpět do fyziologického rozmezí (Lebl et al. 2018; Barnard 2020).

U pacientů s diabetem je léčba vedena tak, aby se hodnoty glykemií co nejvíce přibližovaly těm fyziologickým. Hodnoty glykemie na lačno a před hlavními jídly (preprandiální glykemie) by měly být nižší než 6,0 mmol/l. Glykemie 1–2 hodiny po jídle (postprandiální glykemie) by ideálně neměla být zvýšena o více než 1–2 mmol/l oproti glykemii preprandiální, obecně se tolerují hodnoty do 9,0 mmol/l, je to ale značně individuální (Pelikánová 2018d).

3.2 Slinivka břišní

Slinivka břišní je orgán s vnitřní i vnější sekrecí. Lze ji rozdělit na tři části – hlavu, tělo a ocas. Má přibližně 14–25 cm a váží 100 g. 85 % slinivky tvoří acinární buňky produkující trávicí enzymy. Mezi těmito buňkami se nachází shluky buněk s vnitřní sekrecí – Langerhansovy ostrůvky, které představují zhruba 1 g z celkové hmotnosti slinivky. Vnitřní i vnější sekrece je tlumena vlivem sympatických vláken, naopak parasympatická vlákna činnost buněk slinivky podporují (Atkinson et al. 2020). Slinivka zdravého člověka produkuje obvykle okolo 0,5 jednotky inzulínu na 1 kg tělesné hmotnosti (Lebl et al. 2018).

3.2.1 Langerhansovy ostrůvky

Od třetího roku života již počet Langerhansových ostrůvků nenarůstá, do dvaceti let se však mohou zvětšovat (Skog & Korsgen 2020). Ve slinivce dospělého člověka je jich okolo jednoho milionu. Bartoš (2018b) uvádí, že ostrůvky obsahují čtyři typy buněk: A buňky (alfa) produkující glukagon, B buňky (beta) produkující inzulín, D buňky (delta) produkující somatostatin a PP buňky (gamma) produkující pankreatický polypeptid. de Boer & Giepmans (2021) dodávají ještě pátý typ, a to buňky produkující ghrelin (epsilon buňky). Buňky produkující glukagon zaujímají zhruba 30 % z ostrůvků, 60 % tvoří beta buňky a zbylých 10 % připadá na delta, gamma a epsilon buňky (Da Silva Xavier 2018).

3.2.2 Beta buňky

Beta buňky představují méně než 1 % slinivky břišní. Mají nízkou schopnost chránit sami sebe před poškozením. Výsledkem jejich dlouhodobého namáhání je tzv. sebevražda beta buněk, při níž podléhají apoptóze, programované buněčné smrti. Když apoptóze podlehne velká populace beta buněk, produkce inzulínu upadá pod normální fyziologické hodnoty během krátké doby (Khambatta & Barbaro 2020).

V sekrečních granulech beta buněk je umístěn inzulín, jako komplex se zinkem je uvolňován v reakci na vysokou hladinu glukózy a dalších živin. Sekrece inzulínu je dále ovlivňována přítomností inkretinových hormonů, jeho sekreci inhibuje somatostatin, adrenalin, galanin, ghrelin, leptin a ionty zinku (Da Silva Xavier 2018).

3.2.3 Vliv hormonů na glykémii

Hospodaření s glukózou je ovlivňováno několika hormony. Vstup glukózy do buněk a ukládání glukózy do zásob usnadňuje hormon inzulín (Khalilov & Abdullayeva 2023).

Opačnou funkci má hormon tvořený v alfa buňkách Langerhansových ostrůvků – glukagon. Společně s adrenalinem tvořeným v nadledvinách umožňuje uvolňování glukózy do krve ze zásob v játrech, dochází tedy ke stimulaci glykogenolýzy (Bartoš 2018b). Adrenalin dále působí na beta buňky ve smyslu snižování sekrece inzulínu. Podobně negativně působí zvýšená sekrece glukagonu vlivem zvýšené produkce katecholaminů (Bouček 2018). V důsledku toho dochází k vzestupu glykémie a volných mastných kyselin (Brož 2020a). V případě nedostatku sacharidů, usnadňuje glukagon vstup mastných kyselin do mitochondrií, kde dochází k jejich oxidaci (Bouček 2018). Pro diabetiky, kteří se z důvodu hypoglykémie dostanou do bezvědomí, nebo zrovna nemohou přijmout dostatečnou dávku sacharidů k vyřešení hypoglykémie, je injekce glukagonu jediným řešením, které zvýší glykémii. Intramuskulární injekce se vstřebá do 5 minut, člověk v bezvědomí se obvykle probere do 15 minut. Glukagon by měl být předepisován všem diabetikům léčeným inzulínem. V roce 2019 byl schválen glukagon ve formě nosního spreje, u nějž je ale zvýšení glykémie oproti intramuskulárně podanému glukagonu pomalejší (Isaacs et al. 2021a).

Součinnost anabolického hormonu inzulínu a katabolického hormonu glukagonu je důležitá pro udržování normoglykémie (Bartoš 2018c).

Růstový hormon (STH) působí taktéž kontraregulačně proti hypoglykémii, ale až dvě hodiny po jejím nástupu. STH zvyšuje glukoneogenezi a zrychluje tak obnovování zásob vyčerpané glukózy (Tuháčková et al. 2019).

Přes noc může u pacientů používajících bazální (dlouhodobý) inzulín dojít k náhlému poklesu glykémie. Vlivem hormonů dochází k opětovnému vzestupu, tato skutečnost je označována jako Somogyiho fenomén (Barnard 2020).

STH, kortizol a katecholaminy způsobují u některých jedinců tzv. fenomén úsvitu projevující se typicky mezi pátou a devátou hodinou ránní. V tomto období uvolňují játra glukózu do krve, čímž dochází k vzestupu glykémie přesahující fyziologické hodnoty (Neumann et al. 2017; Lebl et al. 2018; Barnard 2020).

3.2.4 Inzulin

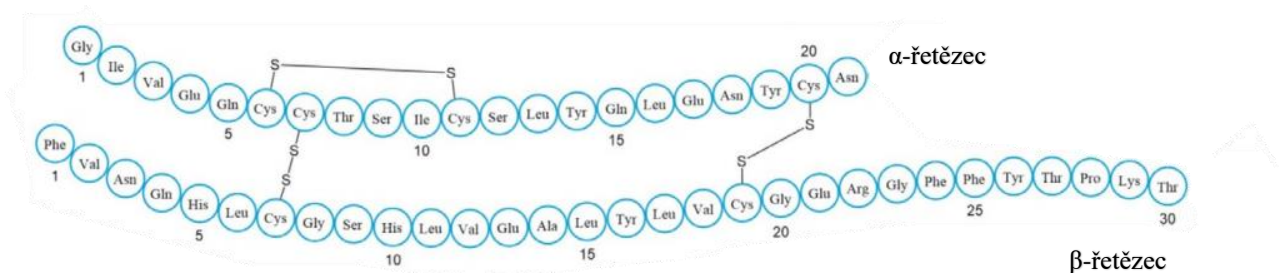
Inzulin je hormon, jehož molekula má dva polypeptidové řetězce spojené disulfidickými můstky (viz Obrázek 2). První řetězec (alfa) se skládá z 21 aminokyselin, druhý řetězec (beta) je tvořen 30 aminokyselinami (Kjeldsen et al. 2023). Disulfidické můstky se nacházejí v pozicích A7-B7 a A20-B19, k tomu je uvnitř alfa řetězce umístěn další disulfidický můstek mezi A6 a A11 (Østergaard et al. 2020).

Prvně je v beta buňkách syntetizována prekurzorová molekula preproinzulin, jehož součástí jsou peptidy A, B a C. Enzymatickým štěpením se tvoří proinzulin (Karmakar et al. 2023). Z proinzulinu vzniká spolu s C-peptidem inzulin v ekvimolárním poměru (Dakroub et al. 2024). K oddělení C-peptidu a inzulinu z proinzulinu dochází v Golgiho komplexu beta buněk. C-peptid i inzulin jsou následně uloženy v sekrečních váčcích (Vejrazkova et al. 2020).

Inzulin se z beta buněk uvolňuje pomocí exocytózy. Jeho celková denní produkce se pohybuje okolo 20–40 IU (viz dále). Z toho polovinu tvoří sekrece bazální (inzulin se uvolňuje stále) a druhou polovinu sekrece stimulovaná neboli prandiální (inzulin produkováný v závislosti na příjmu potravy) (Pelikánová & Bartoš 2018). Se stoupající hladinou glykemie současně dochází k většímu vyplavování inzulinu do krve (Lebl et al. 2018). Jak uvádí Lee et al. (2022), nepřetržitá produkce glukózy játry i v případě lačnění zajišťuje normoglykemii a zásobování tkání energií.

Inzulin se připojuje na receptory na povrchu buňky a způsobuje propustnost buněčné membrány pro vstup glukózy (Barnard 2020).

Mimo metabolismu glukózy se inzulin dále uplatňuje při vstřebávání aminokyselin do buněk. Inhibuje odbourávání zásobních tuků (lipolýzu). V adipocytech stimuluje konverzi glukózy na mastné kyseliny v procesu de novo lipogeneze (DNL) neboli de novo syntézy mastných kyselin (Khalilov & Abdullayeva 2023). Mastné kyseliny jsou následně esterifikovány a zabudovány do triacylglycerolů. Zásobní triacylglyceroly poskytují v procesu beta oxidace energii (Ameer et al. 2014). Inzulin také podněcuje příjem draslíku, hořčíku a fosfátových iontů do buněk. Tyto prvky a ionty jsou důležité pro syntézu glykogenu a bílkovin (Schmeltz & Metzger 2007).



Obrázek 2: Struktura lidského inzulinu s vyznačenými aminokyselinami (upraveno podle Østergaard et al. 2020).

3.2.4.1 Výroba a typy inzulínu

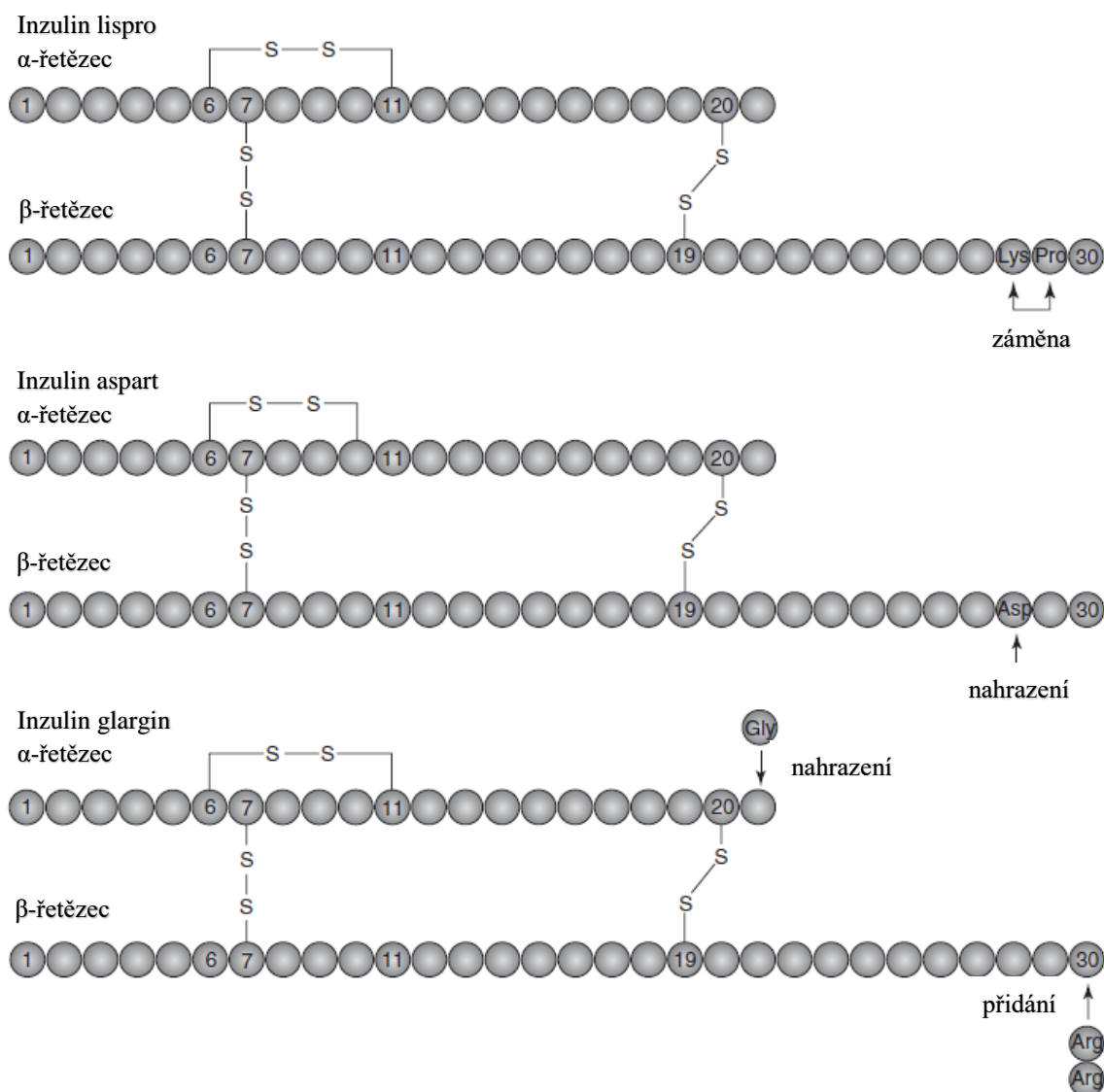
Inzulín je od 80. let 20. století získáván biotechnologií prostřednictvím genetického inženýrství (Khambatta & Barbaro 2020). Lidský inzulín byl poprvé vyroben společností Genentech v roce 1978, jako léčivo pro diabetiky byl schválen roku 1982 (Baeshen et al. 2014). Podle Kjeldsen et al. (2023) se inzulín vyrábí biosynteticky pomocí přenosu rekombinantní DNA do buňky *Escherichia coli* nebo *Saccharomyces cerevisiae*. Před objevením rekombinantních technologií byl inzulín získáván především z prasečích slinivěk.

Inzulínové přípravky jsou vodné roztoky inzulínu tvořícího směs monomerů, dimerů, tetramerů a hexamerů vznikající nekovalentní vazbou mezi inzulínem a zinkem. Z hlediska původu je možné inzulíny rozdělit na lidské (humánní) a na inzulínová analoga. Analoga inzulínů jsou specifická nepatrnou změnou molekuly inzulínu, díky které lze docílit rychlejšího nebo pomalejšího vstřebávání. Mezi ultrakrátce působící inzulíny patří inzulín lispro, aspart nebo glulisin. K inzulínům s prodlouženým účinkem patří glargin, detemir a degludek (Pelikánová et al. 2018a).

Prvním rychle působícím inzulínovým analogem, který byl schválen roku 1996, byl inzulín lispro (Humalog). U tohoto analogu byla obrácena sekvence prolin-lysin v beta řetězci v pozicích 28 a 29 (viz Obrázek 3) (Baeshen et al. 2014). Druhým rychle působícím analogem byl inzulín aspart (Novolog nebo Novorapid), kde byl vyměněn prolin v pozici 28 beta řetězce za kyselinu asparagovou (viz Obrázek 3) (Furman 2017). Inzulín glulisin (Apidra) byl vytvořen nahrazením asparaginu v pozici 3 beta řetězce lysinem a nahrazením lysinu v pozici 29 kyselinou glutamovou (Baeshen et al. 2014). Rychle působící analoga mají v podkožní tkáni schopnost rychle disociovat na monomery (Schmeltz & Metzger 2007).

Roku 2000 byl schválen dlouhodobě působící inzulín glargin (Lantus) získaný nahrazením asparaginu v pozici 21 v alfa řetězci glycinovým zbytkem, na C-konec beta řetězce byly přidány dva argininové zbytky (viz Obrázek 3). Bylo docíleno zvýšení izoelektrického bodu, které zajišťuje vysrážení po subkutánním podání a pomalé uvolňování. Roku 2004 byl schválen inzulín detemir (Levemir) získaný odejmutím threoninového zbytku v pozici 30 beta řetězce a připojením mastné kyseliny myristové k lysinovému zbytku v pozici 29. V důsledku této úpravy dochází k vazbě inzulínu na albumin v plazmě, což zajišťuje pomalé uvolňování v řádu několika hodin (Baeshen et al. 2014). Inzulín degludek (Tresiba) byl vytvořen odejmutím threoninového zbytku v pozici 30 beta řetězce a nahrazením kyselinou glutamovou, která je připojena spolu s kyselinou hexadekanovou k aminoskupině lysinu v pozici 29 (Jiwani et al. 2020).

Podle doby působení lze inzulínové přípravky rozdělit na velmi krátce působící (nástup účinku za 10–15 minut), krátce působící (nástup účinku za 15–30 minut) a s prodlouženou dobou účinku, které se dále dělí na středně rychle působící (nástup účinku za 1–2 hodiny) a dlouhodobě působící (s účinkem 24 a více hodin) (Pelikánová et al. 2018a). Inzulíny s rychlým nástupem účinku se také označují jako bolusové a ovlivňují postprandiální glykémie. Dlouhodobě působící inzulíny jsou známé pod označením bazální a regulují preprandiální a noční glykémie (Neumann et al. 2017).



Obrázek 3: Substitutece aminokyselin inzulinu a vznik analogů (upraveno podle Schmeltze & Metzgera 2007).

3.2.4.2 Možnosti aplikace inzulinu

Inzulin po aplikaci vytváří depo a dochází k jeho postupnému rozkladu na monomery prostupující do krevního oběhu (Pelikánová et al. 2018a). Aplikovat inzulin je možné v oblastech břicha, paže, stehna, horní oblasti hýždí, ale k nejrychlejší vstřebatelnosti dochází z podkoží břicha (Rušavý 2020a). Rychlost absorpce ze subkutánního místa se mění každý den, podle místa vpichu, okolní teploty a fyzické aktivity (Schmeltz & Metzger 2007).

Inzulin je aplikován několikrát denně pomocí inzulinových per (MDI) nebo může být využita kontinuální subkutánní inzulinová infuze (CSII) pomocí inzulinové pumpy. Místa aplikace je nutné střídat k zabránění vzniku lipohypertrofie (Neumann et al. 2017; Lebl et al. 2018). Inzulinová pumpa dávákuje do podkoží inzulin neustále v malých dávkách. Výhodou CSII oproti MDI je dávkování bolusů různého druhu. Rozložený bolus dávákuje zadané množství inzulinu po určenou dobu, kombinovaný bolus umožňuje podat část inzulinu ihned

a další část je dávkována postupně v průběhu zvoleného času. U MDI lze podat pouze celou dávku najednou (Lebl et al. 2018). CSII léčba je taktéž výhodná u sportovců, kdy lze podávání bazálního inzulínu zastavit na určitou dobu úplně. Dá se tak předejít pozdní noční hypoglykemií v důsledku doplňování zásob glykogenu (Horová 2020a).

Opakované injekce po určitém čase způsobují různé kožní problémy jako je lipoatrofie, lipohypertrofie, tvorba jizevnaté tkáně a alergické reakce. K předejití nevýhod, které jsou spojeny s aplikací inzulínu, jsou zkoumány neinvazivní metody. Jde o aplikaci inzulínu orální, bukální, rektální, transdermální a pulmonální.

Problémem orálního podání inzulínu je ztráta fyziologické aktivity a biologické dostupnosti po projití střevním epitelem. Možným řešením je využití polymerních nanočástic, mukoadhezivních směsí, hydrogelů z celulózy a polyakrylových kyselin k ochraně inzulínu před enzymatickou degradací. Firmy Nektar Therapeutics a Pfizer společně vytvořili v roce 2006 inhalační inzulín Exubera. Po roce na trhu byl však prodej ukončen. Většina inhalačního inzulínu je zničena již při aplikaci nebo v horních cestách dýchacích (Karmakar et al. 2023). V roce 2014 byl na trh uveden inhalační inzulín Technosphere, nyní Afrezza (viz Obrázek 4) od společnosti Sanofi-Aventis. Tento inhalační inzulín se skládá z rekombinantního lidského inzulínu a fumaryldiketopiperazinu (FDKP). FDKP je inertní pomocná látka, funguje jako matrice pro přenos inzulínu do plic, je absorbována nezávisle na inzulínu, vylučuje se močí a částečně stolicí. Oproti subkutánnímu inzulínu má rychlejší nástup a kratší dobu působení. Kvůli rychlému vstřebávání nemůže nahradit bazální inzulín. Pro značné náklady, komplikované a nepřesné dávkování není při léčbě DM využíván (Brink 2022).



Obrázek 4: Inhalační inzulín Afrezza (Brink 2022).

3.2.4.3 Inzulínová rezistence a senzitivita

Když buňky v těle vykazují sníženou citlivost na inzulín, vzniká inzulínová rezistence (IR). Objevuje se hyperglykemie. Ve snaze navrátit fyziologickou hladinu glukózy v krvi (normoglykemie) se současně zvyšuje produkce inzulínu (hyperinzulinemie). IR je charakteristická pro DM2 (Khalilov & Abdullayeva 2023).

Podle Mastrototara & Rodena (2021) vyplývá IR z nerovnováhy příjmu a výdeje energie s určitým podílem genetické predispozice. IR je dále spojena s obezitou a hyperlipidemií, patří k rizikovým faktorům mnoha metabolických onemocnění (James et al. 2021). Nicméně IR

a DMT2 se mohou na základě genetických predispozic vyskytnout i u neobézních a jinak zdravých jedinců (Almuraikhy et al. 2023).

James et al. (2021) uvádí tukovou tkáň jako velké riziko rozvoje IR. Především se jedná o tuk viscerální uložený v dutině břišní, nikoliv o tuk podkožní (subkutánní) podílející se na termoregulaci. Svalové buňky přirozeně ukládají malá množství tuku, který je zpracováván mitochondriemi za vzniku ATP = energie pro fyzickou aktivitu (Barnard 2020). Lee et al. (2022) uvádí souvislost koncentrace mastných kyselin v plazmě s inzulinovou senzitivitou (IS). Nasycené mastné kyseliny totiž přímo interferují s inzulinovou signalizací, inhibují schopnost svalů a jater vychytávat glukózu z krve (Barnard 2020). Acosta-Montaño & García-González (2018) vysvětlují tuto skutečnost tím, že mastné kyseliny na rozdíl od glukózy vstupují do buněk usnadněnou difuzí a ukládají se do zásob. Při IR má inzulin zhoršenou schopnost aktivovat transport glukózy, selhává transportní systém GLUT4 (James et al. 2021). Přítomnost přebytku nasycených mastných kyselin uvnitř svalových a jaterních buněk dále aktivuje sérii intracelulárních reakcí, které ničí inzulinové receptory na buněčném povrchu úpravou jejich struktury na vnitřní straně buněčné membrány, a zvyšuje produkci volných radikálů v mitochondriích. Kapacita buněk je omezená, proto může po čase dojít k prasknutí, jejich obsah se začne uvolňovat do intersticiální tekutiny. Dochází ke spuštění reakcí vedoucích ke vzniku chronického zánětu (Khambatta & Barbaro 2020).

U obézních diabetiků bylo zaznamenáno vylučování prozánětlivých cytokinů z adipocytů prostřednictvím makrofágů. Jedním z cytokinů je tumor nekrotizující faktor (TNF- α) (Lee et al. 2022). Dalším je interleukin-6 (IL-6) (Sugandh et al. 2023). Biomarkerem indikujícím zánět je C-reaktivní protein (CRP), který je vylučován játry v reakci na prozánětlivé cytokiny (James et al. 2021; Sugandh et al. 2023). Mimo cytokinů (adipokinů, myokinů, hepatokinů) zmiňují Mastrototaro & Roden (2021) jako jednu z možných příčin IR i rozvrat střevního mikrobiomu. IR je dále spojena se zvýšenou hladinou reaktivních forem kyslíku (ROS), sem patří superoxid, peroxid vodíku, reaktivní dusík, oxidované lipidy. Stejně tak se s IR pojí i snížené hladiny koenzymu Q (ubichinonu), jde o antioxidant uplatňující se při přenosu elektronů, nezbytný v mitochondriích při produkci energie (James et al. 2021).

Už v roce 1963 popsal vědec Philip Randle sacharidy a tuky jako vzájemně se vylučující energetické substráty. Zmínil pomyslnou soutěživost mezi mastnými kyselinami a glukózou při vstupu do buněk, i přestože jsou svaly a játra předurčeny k využívání glukózy jako primárního zdroje energie. Tento jev byl označen jako Randleův cyklus (Khambatta & Barbaro 2020). Lee et al. (2022) konkretizuje tento mechanismus a uvádí, že zvýšená oxidace mastných kyselin inhibuje glykolytické enzymy a tím zhoršuje využití glukózy.

IR je častější v pubertě, v těhotenství, při hladovění, stresu a onemocněních (Pelikánová 2018b). U nedávno diagnostikovaných diabetiků 1. typu může zvýšená potřeba inzulínu přetrvávat trvale i po infekci, vlivem vyčerpání beta buněk (Skog & Korsgen 2020).

Fyzická aktivita má pozitivní vliv na IS, citlivost k inzulínu se zvyšuje (Pelikánová 2018b). Vstřebávání glukózy může být zvýšeno až 2 hodiny po skončení fyzické aktivity, souvisí to se zvýšením množství GLUT4 transportérů. Cvičení také působí pozitivně na zvýšení aktivity enzymů zapojených v metabolismu glukózy, patří sem hexokináza, glukokináza a fosfofruktokináza (Almuraikhy et al. 2023).

3.3 Příznaky diabetu mellitu

Jedním z hlavních příznaků DM je únava a hubnutí vyplývající z nemožnosti glukózy dostat se do buněk vlivem nízké nebo žádné přítomnosti inzulínu (Barnard 2020).

Již při hodnotě glykemie 10 mmol/l (tzv. ledvinný práh pro glukózu) dochází k přecházení glukózy do moči = glykosurie. Tento jev je doprovázen extrémní žízní, svalovými křečemi a častým močením, odcházející glukóza na sebe váže vodu (Lebl et al. 2018; Khambatta & Barbaro 2020). K dalším příznakům patří hlad, rozmazané vidění, špatně se hojící rány, nevolnost, letargie, otupělost. U mužů může dojít ke snížení svalové síly a k erektilní dysfunkci. Ženy mohou trpět častými záněty močového měchýře, kvasinkovými infekcemi a suchou, svědivou kůží (Dwivedi & Pandey-Raj 2020).

U většiny doposud nediagnostikovaných jedinců se objevuje diabetická ketoacidóza (DKA) projevující se vysokými hodnotami glykemie – vyšší než 16 mmol/l (Khambatta & Barbaro 2020). Moraes & Surani (2019) uvádí, že hodnoty glykemií se při zjištěních u pacientů pohybují v rozmezích 14–44 mmol/l. DKA vzniká na základě nerovnováhy mezi hladinou inzulínu a kontraregulačních hormonů (glukagon, kortizol, STH a katecholaminy). Nedostatkem inzulínu dochází ke zvýšené glukoneogenezi, glykogenolýze a sníženému využití glukózy (Žourek 2020). Mimo hyperglykemie je pro DKA charakteristická metabolická acidóza, zvýšená hladina ketolátek, nedostatek vody a minerálních látek, konkrétně draslíku a fosforečnanů. Když hladiny draslíku poklesnou pod 25 mg/l, dochází k těžké svalové slabosti, ta může postihnout i dýchací svaly. Hořčík je důležitý při regulaci intracelulární hladiny vápníku, ovlivňuje kontrakci svalů a nervosvalovou dráždivost. Hladiny pod 12 mg/l způsobují svalovou slabost a tetanii. Hladiny fosforu pod 10 mg/dl způsobují svalovou slabost a rhabdomyolýzu (Moraes & Surani 2019).

Nejčastějšími příznaky hyperglykemie jsou žízeň, polyurie, polydipsie, dehydratace, acidotické (Kussmaulovo) dýchání až poruchy vědomí a kóma (Bouček 2018).

Přítomnost ketolátek v moči (ketonurie) poukazující na ketoacidózu je za normálních okolností nežádoucím jevem (Lebl et al. 2018).

3.4 Typy diabetu mellitu

3.4.1 Prediabetes

„Předstupněm“ diabetu je prediabetes. Tento termín je používán, když je glukóza v krvi vyšší než normálně, ale není tak vysoká, aby byl diagnostikován diabetes. Glykemie se na lačno pohybuje v rozmezí 5,6–6,9 mmol, 2 hodiny po jídle 7,8–11,1 mmol/l a hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) je mezi 5,7–6,4 % (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020). Podle Khetana & Rajagopalana (2018) jsou rizikovými faktory vzniku prediabetu: nadváha, příbuzný s diabetem, diagnóza gestačního diabetu u žen v těhotenství, kardiovaskulární onemocnění, vysoký krevní tlak, snížený HDL cholesterol, výskyt polycystických ovarií u žen a fyzická neaktivita.

Lee et al. (2022) uvádí, že hladiny inzulínu se zvyšují a vzniká chronická hyperinzulinemie. Beta buňky postupně selhávají, a tak se objevuje hyperglykemie.

U jedinců s diagnózou prediabetu je doporučováno udržování normoglykemie neboli euglykemie, díky čemuž může být docíleno remise (Khetan & Rajagopalan 2018).

3.4.2 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DMT1) je autoimunitní onemocnění, kdy skupina bílých krvinek (T-lymfocyty) začne napadat beta buňky slinivky břišní. Proces postupné destrukce beta buněk a tvorba autoprotilátek v krvi může probíhat různě dlouho, než se objeví první příznaky (Rampanelli & Nieuwdorp 2023).

Nejprve dochází k napadení Langerhansových ostrůvků leukocyty a makrofágy. Následně jsou aktivovány antigen prezentující buňky (APC) – B-lymfocyty, makrofágy, dendritické buňky. Tyto buňky zapříčiní navázání antigenů beta buněk na rizikové HLA-II molekuly (Ozana et al. 2022). Konkrétními autoreaktivními T-buňkami jsou $CD4^+$ a $CD8^+$ (Xiao et al. 2021). T-lymfocyty i antigen prezentující buňky produkují cytokiny (IFN- γ , IL-1, TNF- α), které vyvolají apoptózu a tvorbu volných radikálů (Ozana et al. 2022).

Produkce inzulínu klesá za současného zvyšování koncentrace glukózy v krvi. Po manifestaci onemocnění následuje období, kdy dosud nezničené beta buňky stále produkují určité množství inzulínu, čímž dochází ke zdánlivému potlačení projevů nemoci, tato fáze se nazývá remise a u každého jedince trvá různě dlouho (Lebl et al. 2018). Plnou závislost na inzulínu do 12–18 měsíců od diagnózy označují Khambatta & Barbaro (2020) jako rychle postupující, silnou autoimunitní reakci. DMT1 se projeví, když je zničeno 70 % beta buněk (Pelikánová 2018c).

DMT1 je multifaktoriální polygenní onemocnění (Ozana et al. 2022). Podstatnou roli, jak uvádí Sugandh et al. (2023), při vzniku tohoto typu diabetu hrají genetické faktory. Souvislost se zvýšenou náchylností k rozvoji DMT1 byla prokázána u výskytu různých genetických variací u lidských leukocytárních antigenů (HLA), konkrétně HLA-DR3 a HLA-DR4. Systém těchto antigenů se uplatňuje při rozpoznávání vlastních a cizích antigenů. Rovněž skupina non-HLA genů – INS, PTPN22 a CTLA4 přispívá k narušení imunitní tolerance vůči beta buňkám.

Podle Barnarda (2020) není vznik DMT1 čistě genetickou záležitostí. Na rozvoj tohoto typu diabetu má vliv dědičnost z jedné poloviny, druhou polovinu tvoří negenetické faktory, mezi které lze zařadit vliv klimatických podmínek, vliv stresu a fyzické aktivity, vliv infekcí a mikrobů, vliv stravy (již vliv kojení nebo kojenecké výživy). Virtanen (2016) dále zmiňuje i vliv stravy matky v těhotenství. Naopak Benslam et al. (2022) prezentuje mateřské mléko jako ochranu před infekcemi, které by potenciálně mohly způsobit DMT1, včetně patogenů pocházejících z kravského mléka. Kojení méně než 9 měsíců patří k jednomu z rizikových faktorů vzniku DMT1. Stejně tak je rizikovým faktorem brzké zavedení (před ukončeným 6 měsícem) kravského mléka do výživy. Kravské mléko na rozdíl od lidského obsahuje bovinní inzulín lišící se od lidského ve třech aminokyselinách. Střevo kojence propouští tento inzulín, který může imunizovat a potencionálně nastartovat autoimunitní reakci proti beta buňkám (Cinek et al. 2018).

Isaacs et al. (2021b) dává do souvislosti se vznikem DMT1 diabetogenní rod *Enterovirus*, konkrétně Cocksackie virus B. Nelze však vyloučit ani spojitost s jinými viry jako

je rotavirus, cytomegalovirus, virus Epstein-Barrové, parechovirus, chřipka, parvovirus, příušnice, zarděnky a lidský endogenní retrovirus.

Specifickým patogenem je *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* (MAP). MAP infikuje gastrointestinální ústrojí krav určených k produkci mléka nebo masa, to způsobuje paratuberkulózu známou jako „Johne's disease“. MAP se dostává do mléka a masa z fekálií na jatkách, v těchto produktech může zůstat i po zpracování. Malá část MAP bakterií může přežít i pasterizaci. Když dojde k infekci MAP, imunitní systém vytváří protilátky, které omylem napadají a ničí ZnT8 protein na povrchu beta buněk. Za účelem zničení těchto proteinů aktivuje imunitní systém makrofágy, které pohlcují a ničí celé beta buňky (Khambatta & Barbaro 2020). Podle Ozanové et al. (2022) nelze popřít možný výskyt MAP v hydrolyzovaných mléčných formulích.

Skog & Korsgen (2020) uvádí, že vyšší hmotnost novorozence a zvýšený přírůstek v prvních letech života také zvyšují riziko vzniku DMT1 v průběhu života.

Toto onemocnění se může projevit i na základě vysoké expozice dusitanů a N-nitroso sloučenin (Virtanen 2016).

V kontextu DMT1 se lze setkat s označením juvenilní diabetes, protože se obvykle objevuje v dětství nebo rané dospělosti. Léčba zahrnuje celoživotní a každodenní injekční podávání inzulínu. Takto postižení jedinci jsou tedy inzulín-dependentní (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020).

U DMT1 je charakteristická pozitivita specifických autoprotilátek, tedy protilátek, které ničí beta buňky nebo inzulín samotný. Khambatta & Barbaro (2020) uvádí protilátky proti buňkám pankreatických ostrůvků (ICA), protilátky proti inzulínu (IAA), protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD), protilátky proti tyrosin-fosfatáze (IA2), protilátka proti transportéru zinku (ZnT8). U jedinců, kteří mají větší pravděpodobnost vzniku DMT1, lze toto onemocnění detekovat již před klinickou diagnózou, a to díky výskytu autoprotilátek proti proteinům ostrůvků v krvi (Ke et al. 2021). Podle Xiao et al. (2021) existuje látka – Rituximab, díky níž lze oddálit ztrátu funkce zbylých beta buněk u pacientů s nově diagnostikovaným DMT1. Tato látka, i přestože má menší účinek proti GAD a IA2 a ZnT8, totiž inhibuje inzulínové autoprotilátky. Stejně tak se ukázalo, že autologní transfuze Treg buněk oddaluje remisi. Nicméně téměř stejného výsledku lze v současnosti dosáhnout výbornou kompenzací.

3.4.3 LADA

U lidí nad 30 let věku se může objevit autoimunitní typ diabetu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Dochází k pomalému poklesu produkce inzulínu. Plná závislost na inzulínu nastává 5–10 let od diagnózy, nicméně nemusí k ní dojít vůbec (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020).

U těchto pacientů dochází na počátku onemocnění často k mylné diagnostice DMT2, v počátečních stádiích totiž pacient reaguje na léčbu pomocí dietních opatření (Pelikánová 2018c). Ke správné diagnostice tohoto typu je využíván C-peptid (Leighton et al. 2017).

3.4.4 MODY

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) je vzácnou formou diabetu. Jde o odchylku v genech a dědí se v rodinách z generace na generaci (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020). Tento typ diabetu se projevuje do 25 let věku (Pelikánová 2018c). Může být chybně diagnostikován jako DMT1, na rozdíl od DMT1 jsou redukovány jen některé beta buňky, sekrece inzulínu je částečně zachována (Leighton et al. 2017).

3.4.5 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DMT2) vzniká proto, že buňky nejsou schopny adekvátně reagovat na účinky inzulínu. Beta buňky sice usilovně produkují inzulín, ten ale není využit. Tento typ je diagnostikován, když hodnoty glykémie na lačno překročí 6,9 mmol/l (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020).

Nejsilnější souvislost s rizikem rozvoje DMT2 má gen TCF7L2, jeho genetické variace ovlivňují inzulínovou sekreci a metabolismus glukózy. K dalším genům spojeným s funkcí beta buněk patří geny TCF7L2, KCNJ11 a HNF1A. V kontextu IR je třeba zmínit i geny PPARG, IRS1 a GCKR (Sugandh et al. 2023).

Vznik DMT2 je podmíněn souhrou genetické predispozice a vnějších faktorů – obezita vyplývající z vyššího energetického příjmu než výdeje, nevhodné složení stravy, zatížení stresem, mizivá fyzická aktivita a kouření. Zprvu je aplikována léčba perorálními antidiabetiky (PAD), po letech u některých pacientů může tato léčba přestat působit a musí být aplikován inzulín injekčně (Pelikánová 2018c).

Účelem léků, které jsou předepisovány diabetikům 2. typu, je stimulace sekrece inzulínu nebo zvýšení citlivosti na inzulín (Lee et al. 2022). PAD jsou však látky, které nenahrazují dietní opatření. Jejich užívání neznamená, že pacient není ohrožen rozvojem dlouhodobých komplikací. Existuje několik skupin: biguanidy, thiazolidindiony (glitazony), deriváty sulfonylurey, nesulfonylureová sekretagoga (glinidy), inhibitory střevních alfa-glukosidáz, gliptiny, glifloziny (Pelikánová & Sechser 2018). Prvním antidiabetikem používaným při léčbě DMT2 je metformin. Tento lék pomáhá zlepšit odpověď na vlastní inzulín, snižuje množství glukózy absorbované střevy a redukuje množství glukózy produkované játry (Khawandanah 2019).

Podle Almuraikhyho et al. (2023) souvisí přítomnost IR s rozvojem DMT2 u 80 % případů. Riziko vzniku snižuje pohybová aktivita a dieta. Jak uvádí Barnard (2020) i James et al. (2021), DMT2 lze úplně zvrátit již po několika měsících, a to pomocí změn ve stravování, nikoliv však některým z léčebných prostředků.

3.4.6 Gestační diabetes

Diabetes v těhotenství poprvé popsal roku 1824 Heinrich Gottlieb Bennowitz (Sweeting et al. 2022). Gestační diabetes se objevuje nejčastěji po 20. týdnu těhotenství (Andělová 2018). Postihuje zhruba 3–9 % těhotných žen (Sugandh et al. 2023). Podle Sweeting et al. (2022) je gestační diabetes nejběžnějších komplikací v těhotenství.

Vlivem antiinzulinárně působících placentárních hormonů (progesteron a humánní

placentární laktogen) vzniká IR. K vyšetření potenciálního gestačního diabetu se provádí 3bodový orální glukózový toleranční test (oGTT). Gestační diabetes je potvrzen, když jsou opakovaně naměřeny glykemie na lačno mezi 5,1–6,9 mmol/l. Základem léčby je dieta, v případě nedostatečnosti se nasazuje léčba inzulinem. Hodnoty glykemií by během těhotenství neměly přesahovat 7,8 mmol/l (Andělová 2018).

Glukóza je transportována pomocí GLUT1 přenašeče prostřednictvím usnadněné difúze, hyperglykemie u matky tak vede k hyperglykemii u plodu. Načež se u plodu objevuje hyperinzulinemie, která podporuje anabolismus, to pro plod znamená zrychlený růst a makrosomii. Udržování normoglykemií u matky zajišťuje správný vývoj plodu a předchází případným komplikacím při i po porodu (Sweeting et al. 2022).

Po porodu sice ve většině případů diabetes mizí, ale u žen, u kterých se vyskytl, je větší pravděpodobnost rozvoje DMT2 v budoucnu (Andělová 2018).

3.4.7 Dvojitý diabetes

V případě, že člověk žije s autoimunitním diabetem a k tomu se u něj rozvine IR (symptom charakteristický pro DMT2), vzniká tzv. dvojitý diabetes (Khambatta & Barbaro 2020). Většinou se jedná o obézní diabetiky 1. typu s rodinnou historií DMT2. K diagnóze dvojitého diabetu přispívá i přítomnost dalších kritérií metabolického syndromu. Nelze však vyloučit výskyt dvojitého diabetu ani u jedinců bez genetických predispozic. Stačí fyzická neaktivita s nadměrnou konzumací vysokoenergetických potravin vedoucích k přibírání na váze (Kietsiriroje et al. 2019). Zhruba 4 % diabetiků 1. typu má potenciál rozvoje DMT2. Diagnóza dvojitého diabetu je často zanedbána (Khawandanah 2019).

3.5 Komplikace

U DM jsou rozlišovány komplikace akutní (náhle vzniklé) a komplikace chronické (pozdí), které se rozvíjejí postupně a „potichu“ v průběhu několika let. K akutním komplikacím patří hypoglykemie a hyperglykemie. Mezi komplikace chronické řadíme postižení očí, ledvin, nervových vláken, srdce a velkých cév. Příčinou chronických komplikací je dlouhodobá hyperglykemie. Nadbytečná glukóza v krvi se váže na bílkoviny, které tak mění své vlastnosti (Lebl et al. 2018).

3.5.1 Akutní komplikace

3.5.1.1 Hypoglykemie

Hypoglykemie je běžnou komplikací inzulínové terapie nebo perorálních antidiabetik (Tang et al. 2020). Vzniká jako důsledek nadbytku inzulínu. Příznaky hypoglykemie jsou spojené se stimulací sympatiku. Do krve se vyplavují hormony dřeně nadledvin, především adrenalin, dále dochází k poklesu sekrece inzulínu, ke zvýšení sekrece glukagonu, ke zvýšené sekreci STH a také kortizolu. Mezi tyto příznaky patří slabost, pocit úzkosti, neklid, zblednutí, třes, zrychlená srdeční frekvence, přílišné pocení, intenzivní pocit hladu. Zvláště nebezpečná

je hypoglykemie pro mozkovou tkáň, která není schopná využívat volné mastné kyseliny jako zdroj energie. Pokud nejsou počáteční příznaky včasně podchyceny a není podáno odpovídající množství sacharidů, objevují se příznaky neuroglykopenické, jako je zmatenost, spavost, rozmazané vidění, plačtivost, agresivita, porucha soustředění, špatně srozumitelná řeč až bezvědomí. Hypoglykemie mohou být asymptomatické nebo symptomatické, které se dále dělí na mírné (3–4 mmol/l), středně těžké (2–3 mmol/l) a těžké (pod 2 mmol/l). Hodnota glykemie, při které se objevují příznaky se označuje jako glykemický práh (Lebl et al 2018; Barnard 2020; Saudek & Pelikánová 2018).

Nejlepším zdrojem rychlých sacharidů při řešení hypoglykemie je dle Lebla et al. (2018) glukóza, také označovaná jako hroznový cukr. Skvělým řešením hypoglykemie jsou tablety s hroznovým cukrem, slazené nápoje řepným cukrem, ovocné nektary a džusy bez dužniny. Pokud dojde ke stavu bezvědomí, je první pomocí podání injekce glukagonu.

Množství jídla, které je nutné podat pro zvládnutí hypoglykemie určuje obrácený korekční faktor (Neumann et al. 2017).

Opakované hypoglykemie vedou k autonomnímu selhání, které tvoří porucha kontraregulace v metabolismu glukózy a syndrom poruchy vnímání hypoglykemie – u diabetika se neprojevují varovné příznaky hypoglykemie, každá další hypoglykemie poruchu prohlubuje (Saudek & Pelikánová 2018).

3.5.1.2 Hyperglykemie

K hyperglykemii dochází, když se hodnoty glykemie zvyšují nad hodnoty fyziologické. Dlouhodobě vysoké hladiny glykemií jsou nežádoucí, zvyšují riziko vzniku pozdních diabetických komplikací. Dlouhodobá hyperglykemie také zvyšuje IR (Lebl et al. 2018). Tělo odbourává lipidy a probíhá katabolismus aminokyselin (White-Costmire & Healy 2020).

Často dochází u diabetiků k hyperglykemii, která následuje po hypoglykemii, v první řadě může být tato skutečnost důsledkem konzumace většího množství sacharidů, než které je nutné k vyřešení hypoglykemie. Může se ale jednat i o tzv. rebound fenomén, kdy dochází ke zvýšení glykemie aktivací protiregulačních hormonů (Lebl et al. 2018; Barnard 2020).

3.5.2 Chronické komplikace

Po letech trvání DM může docházet ke komplikacím mikrovaskulárním, které zahrnují retinopatii, nefropatii a neuropatii. A ke komplikacím makrovaskulárním jako je ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a cévní mozková příhoda. Tyto komplikace jsou pozdními projevy dlouhodobě změněného metabolismu (Škrha 2018). K mechanismům způsobujícím tyto komplikace na molekulární úrovni patří intenzivní průběh polyolové a hexosaminové cesty, zvýšená tvorba pokročilých produktů glykace (AGE) – methylglyoxal, glyoxal, 3-deoxyglukoson a aktivace proteinkinázy C (PKC) (Okuducu Teran 2021).

AGE vznikají neenzymatickou reakcí mezi glukózou a proteiny nebo lipidy. AGE produkty mohou svou vazbou na specifické buněčné receptory podněcovat vznik některých růstových faktorů a cytokinů, což zapříčiňuje zánětlivé změny. Větší odchylky glykemie

(zvýšená variabilita) způsobují vznik pozdních diabetických komplikací více, než dlouhodobě zvýšené hladiny glykemie (Škrha 2018). AGE také přispívají k tvorbě ROS v mitochondriích. Oxidační stres zvyšuje zánětlivé cytokiny a podporuje buněčnou apoptózu a poškození endotelu. Díky hyperglykemii se usazují makrofágové na endotelu, tím dochází k tvorbě aterosklerotických plátů. AGE narušují aktivitu oxidu dusnatého, který má vazodilatační efekt a udržuje arteriální průměr (Samanta 2020).

Při mikrovaskulárních onemocněních dochází k poškození drobných cév, jako jsou kapiláry. Velké cévy, jako jsou tepny a žíly, jsou zasaženy u makrovaskulárních komplikací (Samanta 2020). Polyolovou dráhou je přeměněna glukóza na sorbitol pomocí aldózoreduktázy a sorbitol je následně přeměněn na fruktózu sorbitoldehydrogenázou. Tato dráha je aktivována, když je glukóza v nadbytku. Zvýšený výskyt sorbitolu vede k poškození membrán zvyšováním osmotického stresu (Okuducu Teran 2021).

3.5.2.1 Diabetická retinopatie

Nadbytečná glukóza vázající se na bílkoviny jemných cév sítnice může způsobit vznik malých výdutí – mikroaneurysmat. Při jejich prasknutí dochází k výronu krve, což způsobuje nevratné poškození světločivných buněk a jejich nahrazení jizevnatou tkání. Na očním pozadí je pozorovatelné bílé místo, tzv. white spot (Lebl et al. 2018).

Vyústěním diabetické retinopatie může být až úplná slepota, kterou může následovat bolestivý glaukom, v některých případech končící až enukleací bulbu. Vlivem metabolické přeměny glukózy na sorbitol aldózoreduktázovým enzymovým mechanismem dochází k bobtnání a ukládání sorbitolu v čočce (Sosna 2018). Následuje tvorba AGE, které aktivují proteinkinázu C, to stimuluje produkci ROS zapříčiňujících apoptózu retinálních buněk pericytů (Samanta 2020).

3.5.2.2 Diabetická nefropatie

Při diabetické nefropatii se zhoršuje funkce ledvin. Konkrétně je postižen glomerulus, jehož membrána se vlivem navázané glukózy stává propustnější. Diabetická nefropatie je prokazatelná mikroalbuminurií = zvýšeným množstvím albuminu v moči (Lebl et al. 2018). Sorbitol vytvořený polyolovou cestou zvyšuje v glomerulech osmotický tlak a poškozuje endotel (Samanta 2020).

Diabetické onemocnění ledvin se u pacientů s DMT1 obvykle objevuje až po 10 letech od manifestace, u DMT2 může být přítomno již při diagnóze. Při objevení této komplikace je důležité dbát na omezení příjmu bílkovin ve stravě. Konkrétně je doporučován 1 g bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti (Pelikánová et al. 2018b; Khambatta & Barbaro 2020).

3.5.2.3 Diabetická neuropatie

Mezi příznaky diabetické neuropatie patří brnění nohou, porucha citlivosti nohou, případně bolest až necitlivost dolních končetin. Dochází k poškození především senzoričkových nervů

(Lebl et al. 2018). Je snížen nebo úplně chybí reflex Achillovy šlachy (Callaghana et al. 2020). V počátcích této komplikace jsou porušeny periferní cévy, dochází ke sníženému průtoku v kapilárním řečišti poblíž nervových zakončení (Samanta 2020). Podle Callaghana et al. (2020) pomocí fyzické aktivity a normální váhy lze vzniku neuropatie předcházet. Hned po DMT2 je dalším rizikovým faktorem obezita. Rozvoj neuropatie podporuje také dyslipidemie. Formace ROS podporuje vznik stresu endoplazmatického retikula, poškození DNA, apoptózy a aktivaci prozánětlivé signalizace, celkově jde o mechanismy vedoucí k poškození nervů. Změnou metabolismu sfingolipidů vznikají deoxysfingolipidy, které mají neurotoxický charakter vůči neuronům a pankreatickým beta buňkám.

Diabetická neuropatie se projevuje jako gastroparéza, inkontinence, sexuální dysfunkce. Dochází k narušení funkce trávicího systému, to se může projevovat nevolností, zvracením, bolestí břicha, pálením žáhy, zpomaleným vyprazdňováním žaludku, zácpou, průjmem a infekcemi (Okuducu Teran 2021).

Redukce symptomů nervového poškození a zvýšení IS u diabetiků 2. typu byla pozorována při konzumaci vysokých dávek alfa-lipoové kyseliny, která působí jako antioxidant (Barnard 2020).

3.6 Léčba

Cílem léčby je udržování glykemií, které se co nejvíce přibližují fyziologickým hodnotám při současném využití co nejmenšího množství inzulínu, mluvíme o tzv. intenzifikované léčbě inzulínem. Kompenzace diabetu znamená úspěšně probíhající léčba. Správnou úpravu dávek inzulínu provádí diabetik na základě znalosti glykemických profilů a složení svých pokrmů (Lebl et al. 2018).

Hodnoty glykemií by měly být vyrovnané, tedy výrazně nekolísat mezi hyperglykemií a hypoglykemií. Ideální dávka inzulínu je nižší než 0,6 IU na 1 kg tělesné hmotnosti za den. Vyšší dávky naznačují IR (Pelikánová 2018d). Celkové množství inzulínu podané během dne není nejdůležitějším ukazatelem zdravotního stavu diabetika. Mnohem důležitější je inzulín sacharidový poměr (ISP) vyjadřující kolik gramů sacharidů pokryje jedna jednotka inzulínu, jde také o ukazatel inzulínové senzitivity. Čím vyšší tento poměr je, tím vyšší je inzulínová senzitivita, a tím nižší je riziko vzniku chronických komplikací. Naopak čím nižší ISP je, tím nižší je inzulínová senzitivita, a tím vyšší je riziko rozvoje chronických onemocnění (Neumann et al. 2017; Khambatta & Barbaro 2020).

Množství inzulínu potřebné pro snížení glykemie lze zjistit pomocí korekčního faktoru neboli inzulínové citlivosti (IC). Doslovně říká, o kolik klesne glykemie, když si diabetik podá 1 jednotku rychlého inzulínu (Neumann et al. 2017).

3.6.1 Biomarkery

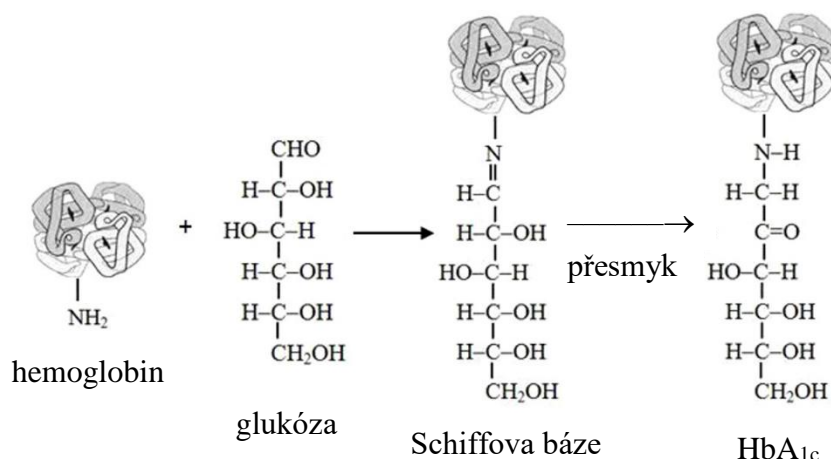
3.6.1.1 Glykovaný hemoglobin

Základním ukazatelem dlouhodobé kontroly diabetu je glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), jehož množství se vyjadřuje v milimolech vztažených na 1 mol hemoglobinu (viz Tabulka 1).

Druhou možností, používanou především v USA, je vyjádření v procentech. Převod glykovaného hemoglobinu z % na mmol/mol lze získat z rovnice: $(\text{glykovaný hemoglobin } (\%) \times 10,93) - 23,50$. Obráceně pak převod z mmol/mol na % vysvětluje tento vztah: $\frac{\text{glykovaný hemoglobin } (\frac{\text{mmol}}{\text{l}})}{10,93} + 2,15$ (Sherwani et al. 2016).

Tabulka 1: HbA_{1c} a odhadovaná průměrná glykemie (upraveno podle Neumann et al. 2017)	
HbA_{1c} (mmol/mol)	glykemie (mmol/l)
31	5,4
42	7,0
53	8,6
64	10,2
75	11,8
86	13,4
97	14,9
108	16,5
119	18,1
130	19,7
140	21,3
151	22,9
162	24,5
173	26,1
184	27,7

Glykovaný hemoglobin vzniká po reakci červeného krevního barviva hemoglobinu a glukózy (Lebl et al. 2018). Glykace je neenzymatická reakce mezi glukózou a NH₂ skupinou aminokyseliny, kdy nejprve vzniká aldimin a následným přesmykem ketoamin (Pelikánová 2018d). Jde o Maillardovu reakci. Všechny červené krvinky obsahují hemoglobin zodpovědný za přenos kyslíku do tkání. Hemoglobin se skládá z hemu a globinu, globin obsahuje dva alfa a dva beta řetězce (Samanta 2020). Celý tento proces začíná vstupem glukózy do červených krvinek přes GLUT1 transportní protein. Uvnitř se glukóza napojuje na volnou alfa-amino skupinu aminokyseliny valin, která se nachází na N-konci beta řetězce hemoglobinu. Touto reakcí dochází k tvorbě Schiffovy báze (zmiňovaný aldimin) a následným přesmykem vzniká Amadoriho produkt (ketoamin) známý jako HbA_{1c} (viz Obrázek 5) (Kaiafa et al. 2021). Hemoglobin tak poskytuje AGE (Pohanka 2021).



Obrázek 5: Tvorba glykovaného hemoglobinu (upraveno podle Sherwani et al. 2016)

Tato forma hemoglobinu je ukazatelem koncentrace glukózy za poslední 2–3 měsíce (Samanta 2020). Dobré kompenzaci diabetu odpovídají hodnoty do 45 mmol/mol (Lebl et al. 2018). Hodnoty mezi 42–47 mmol/mol indikují prediabetes (Pohanka 2021).

Čím vyšší jsou naměřené hodnoty glykovaného hemoglobinu, tím vyšší je riziko vzniku pozdních komplikací (Barnard 2020).

K metodám měření glykovaného hemoglobinu patří hmotnostní spektroskopie nebo chromatografické techniky (Pohanka 2021).

3.6.1.2 C-peptid

Biomarker hodnotící funkčnost beta buněk je C-peptid. Jeho snížené hladiny naznačují pokles funkce beta buněk a nárůst IR (Sugandh et al. 2023). Používá se k indikaci endogenního (samo produkovaného) inzulínu, které jsou beta buňky schopné tvořit. Může být používán i k určení typu diabetu (Khambatta & Barbaro 2020).

C-peptid je molekula skládající se z 31 aminokyselin. Zvýšené hladiny C-peptidu jsou spojovány s makrovaskulárními komplikacemi, naopak snížené hladiny se pojí s mikrovaskulárními komplikacemi. Nelze vyloučit terapeutický potenciál C-peptidu v léčbě cévních a nervových poškození způsobených DMT1 nebo DMT2 (Vejrazkova et al. 2020). Jednotky, ve kterých bývá C-peptid měřen, jsou následující: 1 nmol/l = 1 pmol/ml = 1000 pmol/l = 3 ng/ml. Hladiny nižší než 0,2 nmol/l jsou spojeny s diagnózou DMT1. U zdravých jedinců jsou za fyziologické hodnoty na lačno považovány hodnoty 0,3–0,6 nmol/l s postprandiálním zvýšením na 1–3 nmol/l. Koncentrace C-peptidu se s trváním diabetu postupně snižuje. C-peptid inhibuje tvorbu reaktivních forem kyslíku v endoteliálních buňkách, je také prevencí raných stádií vzniku aterosklerotických plaků, působí jako endogenní antioxidant (Leighton et al. 2017).

3.6.2 Fixní inzulinová léčba

Podle Neumanna et al. (2017) jde o intenzivní inzulinovou léčbu s fixními časy a dávkami jídel. Množství jídla i inzulinu je přesně rozděleno do jednotlivých částí dne. Předpokladem je pravidelnost v jídlech a v celkovém denním režimu pacienta. Takto „přísný“ režim je vhodný pro nespolupracující pacienty, pacienty s mentálním handicapem nebo nedostatečným selfmonitoringem (Neumann et al. 2017). Tento typ léčby lze také označit jako konvenční. Bývá využíván především u pacientů s DMT2, kteří mají zachovalou sekreci inzulinu, případně v počátcích léčby DMT1, kdy jsou aplikovány jedna až dvě dávky inzulinu denně (Pelikánová et al. 2018a).

3.6.3 Flexibilní inzulinová léčba

Základy flexibilní léčby diabetu byly položeny na konci 70. let 20. století (Neumann et al. 2017). Flexibilní inzulinová léčba je založena na individuálních stravovacích zvyklostech pacienta. Podle počtu gramů sacharidů v jídle si pacient aplikuje určité množství inzulinu (Neumann 2017; Lebl et al. 2018). Tento typ léčby se snaží co nejpřesněji napodobit fyziologickou sekreci inzulinu, zároveň umožňuje mít volnější denní režim. Při intenzifikované léčbě se uplatňují buď injekce několikrát za den nebo inzulinová pumpa fungující na principu kontinuální subkutánní infuze inzulinu (Pelikánová et al. 2018a).

3.6.4 Systémy monitorace glukózy

Samostatná kontrola diabetu je důležitá pro dobrou kompenzaci. Pacienti si měří glykemie pomocí glukometru nebo využívají kontinuální monitoraci glykemie (CGM) (Jirkovská & Kožnarová 2018). Způsoby měření glykemie lze dělit na invazivní, minimálně invazivní a neinvazivní (Lee et al. 2021). Invazivní metody jsou většinou bolestivé, zahrnují píchání do prstů a implantaci. Minimálně invazivní metody mohou být bolestivé při aplikaci, poté je zařízení nošeno po určitou dobu na těle bez bolesti. Metody neinvazivní nezpůsobují žádnou bolest a nenarušují tkáň (Manoharan et al. 2023).

Při použití glukometru si pacienti odebírají krev z konečků prstů pomocí jednorázového diagnostického proužku. Výsledky mohou být zkresleny, pokud jsou proužky nevhodně skladovány (Tang et al. 2020). Jirkovská & Kožnarová (2018) uvádějí: „*Glukometr umožňuje kvantitativně odečíst koncentraci glukózy z testovacích proužků pomocí metody kolorimetrické, kolorimetrické průsakové, elektrochemické nebo měřením odrazu světla.*“ Podle Tanga et al. (2020) jsou glukometry výhodné z hlediska ceny, jednoduchého ovládání a přenosnosti. Nicméně vzhledem k četnosti odběrů, které musí pacienti během dne provést, se rány na prstech hojí obtížně. Tato konvenční metoda má také určitá omezení, co se týká přesného zachycení výkyvů a trendů hladin glukózy (Sugandh et al. 2023).

K ještě lepší kompenzaci diabetu jsou dnes využívána CGM zařízení, jedná se o jehlové elektrochemické glukózové senzory zavedené do podkoží (Jirkovská & Kožnarová 2018). V CGM systémech se používá enzym glukózooxidáza v kombinaci s peroxidem vodíku nebo s redoxním mediátorem nesoucím hydrogel (Lee et al. 2021). Hladiny glykemie jsou monitorovány v intersticiální tekutině každých 5–15 minut, přičemž glykemie zaznamenaná

senzorem je zpožděná o 4–10 minut oproti glykemii změřené přímo z krve glukometrem. Životnost senzorů se pohybuje v rozmezí 6–90 dnů. Data jsou pomocí vysílače, který je připojen k senzoru, odesílána na základě bezdrátové technologie do přijímače (chytrý telefon, čtečka, inzulinová pumpa). Čtecí zařízení zobrazuje aktuální hodnotu glykemie a trendovou šipku od posledního odečtení (Neumann et al. 2017; Lebl et al., 2018; Horová 2020a). Jedním z těchto senzorů je FreeStyleLibre od firmy Abbott, který využívá připojení – Near Field Communication (NFC). Je složen ze tří elektrod – pracovní, protielektroda a referenční elektroda. Stejně tak CGM systém Guardian od firmy Medtronic využívá tři elektrody. Pracovní elektroda z platiny nebo platiny a iridia a referenční/protielektroda ze stříbra nebo chloridu stříbrného je součástí CGM systému Dexcom. Firma Senseonics a jejich Eversense, na rozdíl od tří předešlých CGM systémů, funguje na základě fluorescence (Lee et al. 2021). Pacienti mohou na svých zařízeních nastavit alarmy, které je upozorní na blížící se hypoglykémii nebo hyperglykémii, mohou tak rychleji zareagovat, podáním sacharidů, nebo naopak aplikací inzulínu (Sugandh et al. 2023).

Systémem na rozhraní mezi glukometrií a CGM je Flash Glucose Monitoring (FGM), kdy pacient musí glykémii odečítat přiložením čtečky nebo mobilního zařízení k zavedenému senzoru s vysílačem (Jirkovská & Kožnarová 2018).

Velkou výhodou při léčbě diabetu se v posledních letech stala telemedicína. Prostřednictvím telekomunikačních a informačních technologií mohou lékaři sledovat hladiny glykemií daného pacienta vzdáleně přes cloudové úložiště, poskytovat pacientům rady a upravovat léčebný plán, a to bez toho, aniž by se pacient musel fyzicky dostavit do ordinace lékaře (Sugandh et al. 2023).

V roce 2016 byl schválen hybridní systém s uzavřenou smyčkou (Lee et al. 2021). Inzulinová pumpa upravuje dávky bazálního inzulínu podle vývoje glykemie s tím, že bolusy k jídlům je nutné zadávat ručně (Lebl et al. 2018). Inzulinová pumpa je propojena s kontinuální monitorací glykemie (Dwivedi & Pandey-Raj 2020).

Neinvasivní metody měření glukózy v krvi prochází klinickým testováním. K vyvinutým technologiím měření přes kůži patří BioMKR, GlucoWise a Glucotrack (Geelhoed-Duijvestijn et al. 2020). Společnost Noviosense vyvinula tříelektrodové zařízení (viz Obrázek 6), které využívá ke kontinuální monitoraci glukózy ze slz elektrochemický senzor. Jde o malé zařízení s jednoduchou aplikací pod spodní víčko (Lee et al. 2021). Zařízení se skládá z pružné cívky vyrobené z elektrod stočených paralelně do amperometrického článku ve tvaru pružiny o délce 15 mm a průměru 1,3 mm. Článek je potažený hydrogelovým povlakem na bázi polysacharidu. Glukóza a kyslík jsou přeměňovány na glukonolakton a peroxid vodíku. Peroxid vodíku je dále oxidován a detekován na pracovní elektrodě pomocí chronoamperometrického měření (Kownacka et al. 2018). Koncentrace glukózy v slzách je podle Geelhoed-Duijvestijn et al. (2020) mnohem nižší než v krvi. Prodleva mezi glukózou v slzách a v krvi činí zhruba 15 minut. Glukózový senzor Noviosense měří hodnoty s přijatelnou přesností a mohl by se tak stát dobrou alternativou k invazivním zařízením. Bylo pozorováno pouze mírné podráždění spojivek. Největší výzvou však bylo zajistit, aby nedošlo k poškození bělimy.

Mnoho výzkumných týmů se zabývá glukózovými senzory typu kontaktních čoček, praktické využití zatím však čelí mnohým problémům (Tang et al. 2020).

Podle Manoharana et al. (2023) je obtížné ze slz izolovat samostatnou glukózu, sliny

jsou ovlivněny konzumací posledního jídla, ale monitorování glukózy založené na koncentraci soli v potu by mohlo být účinnou a ekonomickou metodou.



Obrázek 6: Klinická studie se senzorem měřícím glukózu ze slz pod spodním víčkem oka (Kownacka et al. 2018).

A – Zarudnutí způsobené mechanickým třením oka před zavedením senzoru.

B – Proband má zaveden senzor pod spodním víčkem.

C – Senzor pod spodním víčkem.

D – Po skončení studie nebylo pozorováno žádné zarudnutí a poškození oka, ani jakákoli imunitní odpověď.

3.7 Vliv sportu na diabetes mellitus

Pacienti s diabetem by podle Esfelda et al. (2021) měli praktikovat jakoukoli fyzickou aktivitu v rozsahu alespoň 150 minut týdně. Sezení by mělo být každých 30 minut přerušováno krátkou chůzí, protažením nebo jakýmkoli jiným pohybem. Nároky na glukózu jsou zvýšené až 48 hodin po ukončení fyzické aktivity.

3.7.1 Pozitivní účinky sportu na hodnoty glykemií

Pohyb vede ke zvýšení využití glukózy, ke snížení glykemie, a také urychluje vstřebávání aplikovaného inzulínu. Je důležité vzít v potaz tři parametry: intenzitu, typ a dobu trvání pohybu (Neumann et al. 2017; Lebl et al. 2018). Podle Rušavého (2020b) pohyb zvyšuje hladinu HDL cholesterolu, snižuje hladinu LDL cholesterolu a triacylglycerolů a zlepšuje elasticitu trombocytů. Snížení celkového množství inzulínu je možné docílit právě pravidelnou

fyzickou aktivitou. Snížená potřeba inzulínu může přetrvávat dlouho po zátěži. Dochází také ke zvýšení IS.

3.7.2 Reakce glykemie podle typu pohybové aktivity

Pokles glykemie je způsoben aerobním vytrvalostním sportem, kam lze zařadit například běh, běh na lyžích a cyklistiku (Neumann et al. 2017). Podle Rušavého (2020c) tento typ aktivity zlepšuje kardiovaskulární systém, ale nevede k významnému nárůstu svalové hmoty. U aerobních aktivit je vhodné rozmezí glykemií před zahájením 7–10 mmol/l (Horová 2020a).

U anaerobních sportů, jako jsou například sprinty a posilování, může docházet k hyperglykémii, ať už v průběhu nebo po skončení dané aktivity. Po nějaké době po skončení dané aktivity se naopak může objevit také mírná hypoglykemie při nedoplnění sacharidů potravou (Neumann et al. 2017). Vhodné hodnoty glykemie před zahájením anaerobního silového cvičení a intervalového tréninku vysoké intenzity jsou od 5 do 7 mmol/l (Horová 2020a).

Sporty se smíšenou aktivitou (většinou skupinové sporty jako například fotbal) zahrnující jak aerobní i anaerobní fáze, mohou vyústit v noční pokles glykemie (Neumann et al. 2017).

Aktivita spojená s vyplavením adrenalinu a dalších stresových hormonů vede ke zvýšení hladin glykemie (Neumann et al. 2017).

Podle Almuraikhyho et al. (2023) má pravidelná fyzická aktivita pozitivní vliv na regulaci glykemie a kardiovaskulární systém, reguluje váhu a zlepšuje krevní tlak. Cvičení s mírnou intenzitou snižuje oxidační stres.

3.7.3 Metabolismus glukózy při fyzické zátěži

Intenzivní pohyb u diabetiků 1. typu může vyvolat úbytek jaterního a svalového glykogenu, ketózu, hyperglykémii po sportu a odložené nebo dlouhotrvající hypoglykemie. Svaly nejprve spotřebují vlastní glykogen a následně je využíván jaterní glykogen. Pokud diabetik ví, že bude sportovat, je ideální snížit množství podávaného inzulínu, případně zvýšit konzumaci sacharidů (Neumann et al. 2017).

Při fyzické zátěži využívá sval jako první zdroj energie kreatinfosfát a glukózu zpracovávanou anaerobně glykolýzou. Následně je energie čerpána oxidativní fosforylací z glukózy a beta oxidací z volných mastných kyselin. Při krátké zátěži s vysokou intenzitou je přednostně využívána glukóza. U časově náročnějších aktivit s malou intenzitou se rychleji spotřebovávají mastné kyseliny. Po vyčerpání zásob glykogenu je základní látkou tuková složka, s čímž však klesá výkon (Lebl et al. 2018; Brož 2020a; Khambatta & Barbaro 2020).

Při zátěži jako první stoupá adrenalin stimuluje glukoneogenezi a glykogenolýzu společně s lipolýzou, postupně se s podobnými účinky přidává glukagon (Brož 2020a).

3.8 Strava při diabetu mellitu

Existuje mnoho názorů na to, co znamená zdravá strava (O'Neil & Raggi 2020). Awuchi et al. (2020) definuje zdravou stravu jako stravu, která poskytuje tělu základní živiny, udržuje nebo zlepšuje zdraví a pomáhá chránit před chronickými onemocněními, kam patří i DMT2. Součástí zdravé stravy nejsou nasycené a trans mastné kyseliny, nadbytek cukru ani soli.

Vysokoenergetická strava a špatné rozložení makronutrientů v jídelníčku – vyšší obsah zpracovaných sacharidů, nasycených tuků, nízký obsah vlákniny a bílkovin jsou považovány za jedno z nejvýznamnějších rizik rozvoje DMT2 (Khawandanah 2019).

O okamžité výši glykemie rozhodují sacharidy. Bílkoviny a tuky ovlivňují další průběh glykemie, také rozhodují o délce trvání případné hyperglykemie (Lebl et al. 2018). Mezi jídly je důležitý čas na vylučnění, obvykle alespoň 2 hodiny (Neumann et al. 2017).

Množství jídla, které ovlivní glykemie přibližně stejně, ať pochází z jakéhokoli sacharidového zdroje, se označuje jako výměnná jednotka a představuje 10–12 g sacharidů (Lebl et al. 2018). K deseti gramům sacharidů je ekvivalentní příjem 100 kcal z tuků nebo bílkovin, které zvýší glykemie v průběhu několika hodin po konzumaci pokrmu, označuje se to jako tuk-proteinová jednotka (TPJ) (Neumann et al. 2017).

V diabetických dietách jsou sacharidy zastoupeny ze 45 %, tuky zaujímají 35 % z celkového denního příjmu a na bílkoviny připadá 20 % (Jirkovská & Havlová 2018). IS zlepšuje dieta obsahující celistvé, nutričně bohaté potraviny, jako je ovoce, zelenina, celozrnné obiloviny, kvalitní bílkoviny a zdravé tuky (Khalilov & Abdullayeva 2023). Důležitou roli v prevenci a managementu DMT2 hraje i typ a zdroj sacharidů (rafinované, nerafinované), tuků (mononenasycené, polynenasycené, nasycené a trans mastné kyseliny) a bílkovin (rostlinné, živočišné) (McMacken & Shah 2017). Pacientům s diabetem je možné doporučovat výrobky obohacené o vlákninu a výrobky se sníženým obsahem tuků (Jirkovská & Havlová 2018).

Zlepšení kompenzace DM přináší různé strategie z hlediska složení pokrmu. Například zvýšení podílu tuků a bílkovin a jejich konzumace před sacharidy (Henry et al. 2020). Henry et al. (2020) dále klade důraz na pravidelnost v jídlech a přiklání se ke konzumaci snídaně a dřívější večeře raději, než vynechání snídaně nebo pozdní snídaně s velkou a pozdní večeří. Jezení jídel s nízkým glykemickým indexem (GI) ráno zlepšuje glykemickou odpověď, kterou může snížit i konzumace tuků a bílkovin v daném pokrmu. Lepší postprandiální glykemie lze také dosáhnout konzumací vlákniny, poté bílkovin, a nakonec sacharidů v tomto pořadí v daném pokrmu. Podle Dysonové (2020) existuje řada dietních strategií vhodných pro pacienty s diabetem, včetně nízkotučné diety, středomořské diety, nízkoenergetických diet, nízkosacharidové diety a dalších, individualizace je klíčová.

Khambatta & Barbaro (2020) dávají do protikladu dvě skupiny a jejich názory na to, která dieta je z hlediska zvládnutí DM vhodná. První skupinou jsou zastánci nízkosacharidových, paleo a ketogenních diet. Výhodnost těchto výživových směrů zdůvodňují vysokým obsahem nasycených tuků, které dle nich podporují optimální metabolické zdraví. Druhou skupinou jsou zastánci stravovacích režimů založených na minimálně zpracovaných potravinách rostlinného původu. Ti naopak tvrdí, že diety s vysokým obsahem nasycených tuků podporují aterosklerózu. Dle McMackena & Shaha (2017) mívají lidé konzumující stravu založenou na mase vyšší hladiny biomarkerů naznačujících zánět. Naopak ti, kteří se stravují rostlinně mají tyto hodnoty nižší.

3.8.1 Sacharidy a glykemický index

Glykemický index (GI) je procento plochy pod postprandiální glykemickou křivkou po konzumaci 50 gramů sacharidů v dané potravíně. Glykemická nálož je součin množství sacharidů v dané porci potraviny a glykemického indexu (Jirkovská & Havlová 2018). Jde o vyjádření průběhu glykemie po konzumaci daného množství potraviny, u které je znám GI (Chlup et al. 2019). Po snědení pokrmu obsahujícího sacharidy dochází ke zvýšení glykemie (Inchauspé 2022).

Čistá glukóza má GI 100. Hodnota glykemie stoupá rychleji po konzumaci jídel s vyšším GI, proto se diabetikům doporučuje konzumovat potraviny s nižším GI. Potraviny mohou mít nízký GI (pod 55), střední GI (56–69) a vysoký GI (70–100). Glykemický index je ovlivněn způsobem přípravy pokrmu a kombinací živin. U potravin se GI zvyšuje mixováním, loupáním a jiným rozrušováním vazeb (Lebl et al. 2018; Barnard 2020; Khambatta & Barbaro 2020).

3.8.2 Cukr, fruktóza a sladidla

Stolní cukr je konečným produktem zpracování cukrové třtiny nebo cukrové řepy, jde o krystalickou látku obsahující glukózu a fruktózu. Z hlediska vitaminů, minerálních látek, vlákniny, antioxidantů a fytochemikálií jde o nutričně nevýznamnou potravinu (Khambatta & Barbaro 2020). Po požití cukru, bez ohledu na to, ze které rostliny pochází, dochází k vzestupu glykemie. Cukry pocházející z různých druhů rostlin se liší poměrem molekul glukózy ku molekulám fruktózy (Inchauspé 2022).

Fruktóza je oproti glukóze účinnějším induktorem jaterní DNL, která přeměňuje přebytečné uhliky na lipidy. Uhlíky z fruktózy vstupují do cyklu trikarboxylových kyselin a vytvářejí citrát, který poskytuje acetyl-CoA do DNL. Pokud je konzumováno vysoké množství fruktózy, nevstřebaná fruktóza se dostává do tlustého střeva a je přeměněna na mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) střevním mikrobiomem (Jung et al. 2022). Na rozdíl od glukózy nemůže být fruktóza do zásob v játrech ani svalech uložena (lipogeneze), ukládá se pouze do tukových zásob (Inchauspé 2022). Fruktózou způsobená akumulace tuku v játrech přispívá k jaterní lipotoxicitě a IR. Jaterní IR vede k hyperlipidemii a následně akumulaci lipidů v jiných orgánech včetně kosterního svalstva (Jung et al. 2022).

Diabetici mohou využívat sladidla neenergetická (sacharin, cyklamát, aspartam, acesulfam K, sukralóza). Neenergetická sladidla nepodporují vznik zubního kazu a jsou výhodná z hlediska snížení energetického příjmu u obézních diabetiků (Jirkovská & Havlová 2018). Zvyšovat hladiny glykemií ale mohou i některá umělá sladidla, jsou to aspartam, maltitol (přeměňuje se na glukózu při trávení), sukralóza, xylitol a acesulfam K. Mezi sladidla, která nemají vedlejší efekt na hladinu glykemie a inzulínu patří allulóza, stévie a erythritol (Inchauspé 2022). Cukrářské výrobky slazené energetickými sladidly fruktózou nebo sorbitem také zvyšují glykemii (Lebl et al. 2018).

3.8.3 Vlákna

Velmi výhodnou součástí stravy pro diabetiky je vláknina, která zpomaluje činnost α -amylázy, vyprazdňování žaludku a vstřebávání glukózy ze střeva do krevního oběhu, tím pomáhá udržovat stálou glykemii (Inchauspé 2022). Fermentací vlákniny v tlustém střevě vznikají SCFA, které stimulují sekreci GLP-1 (Glucagon-like peptide). GLP-1 stimuluje beta buňky a inhibuje sekreci glukagonu. Doporučené množství vlákniny na den se pro muže pohybuje okolo 30 až 35 gramů, u žen je to zhruba 25 až 32 gramů (Cronin et al. 2021).

Vláknina je rostlinná složka potravy, jedná se o nestravitelné polysacharidy. V potravinách se rozlišuje vláknina rozpustná a nerozpustná. Vysoký příjem rozpustné vlákniny snižuje GI potravin bohatých na sacharidy, taktéž zlepšuje lipidové profily. Se sníženým rizikem rozvoje DM2 je spojena vláknina nerozpustná. Vláknina také zlepšuje IS. U obézních diabetiků druhého typu může strava bohatá na vlákninu pomoci s hubnutím díky sytičímu efektu (Barber et al. 2020).

3.8.4 Tuky a mastné kyseliny

Tuky zpomalují vyprazdňování žaludku, tím i vstřebávání sacharidů, což se projevuje pomalejším vzestupem glykemie (Chlup et al. 2019).

Khambatta & Barbaro (2020) doporučují konzumovat 15–30 gramů tuku denně dle fyzické aktivity. Tuky by podle nich měly z celkového denního příjmu zaujímat 10–15 % kalorií, stejně tak jako bílkoviny, sacharidy tvoří 70–80 %. Tvrdí, že čím více rostlinných a živočišných tuků se v jídelníčku vyskytuje, tím méně tolerantní se svaly a játra stávají k sacharidům, protože inzulinu trvá mnohem déle, než zapůsobí. Awuchi et al. (2020) uvádí, že diety s nízkým obsahem tuku jsou výhodné z hlediska snížení cholesterolu. Z hlediska redukce váhy se chovají podobně jako nízkosacharidové.

I když je podle Jamese et al. (2021) nízkotučná strava založená na nezpracovaných potravinách nejefektivnější cestou, jak získat IS zpět, je nutné dbát na esenciální mastné kyseliny. Ty jsou důležitou součástí stravy. Lze je získat jak z živočišných, tak i z rostlinných zdrojů. Ovšem živočišné zdroje jsou bohaté na nasycené mastné kyseliny, proto by měly být více zastoupeny ty rostlinné (Acosta-Montaño & García-González 2018). K esenciálním mastným kyselinám patří alfa-linolenová (omega-3) a linolová (omega-6) kyselina. Jejich potřeba činí 2–3 % z celkového denního kalorického příjmu (Barnard 2020).

3.8.5 Cholesterol

Cholesterol přijímaný stravou pochází výhradně z živočišných zdrojů, které mají současně vysoký obsah nasycených mastných kyselin (NMK) (Barnard 2020). Dieta s vysokým množstvím NMK může vést k ukázkovým hladinám glukózy a k nízké hodnotě HbA_{1c}, ale činí tak na úkor vzniku IR. Z dlouhodobého hlediska dochází ke zvýšení celkového cholesterolu, tím ke zvýšenému riziku vzniku aterosklerotického plaku uvnitř cév a k rozvoji chronických onemocnění. Endoteliální buňky se stávají dysfunkční a omezují schopnost glukózy a inzulinu vstupovat do tkání (Khambatta & Barbaro 2020). Škodlivost cholesterolu z hlediska ischemické choroby srdeční není pouze o LDL cholesterolu, ale také o složení lipoproteinů. Existuje vztah

mezi velikostí LDL částic, obezitou a IR (O'Neil & Raggi 2020).

Celkový cholesterol by měl být pod 5,2 mmol/l (200 mg/dl), LDL cholesterol potom pod 2,6 mmol/l (100 mg/dl) a HDL by měl být nad 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mužů a nad 1,34 mmol/l (50 mg/dl) u žen. Zatímco snižování LDL cholesterolu snižuje riziko srdečních komplikací, zvyšování HDL cholesterolu nepřináší žádnou změnu. Triacylglyceroly by měly být pod 1,7 mmol/l (150 mg/dl) (Khambatta & Barbaro 2020).

3.8.6 Alkohol

Alkohol může být pro některé diabetiky velmi nebezpečný, protože zhoršuje schopnost rozpoznat hypoglykémii. Oxidací etanolu v jaterním parenchymu se zvyšuje hladina nikotinamidadenindinukleotidu (NADH), jenž tlumí enzymy důležité v procesu glukoneogeneze – laktátdehydrogenázu a malátdehydrogenázu (Tuháčková et al. 2019). Alkohol tak blokuje uvolňování zásobní glukózy z jater do krve. Pokud je k tomu aplikován rychlý inzulín, může dojít k těžké hypoglykémii, u které nepomůže ani injekce glukagonu (Lebl et al. 2018). Jak doplňuje MacNaught & Holt (2015), alkohol inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu v játrech. Ráno je po večerním pití alkoholu zvýšené riziko hypoglykémie, což odráží skutečnost, že během noci je snižena sekrece STH. Jako prevence hypoglykémie je doporučováno před i po konzumaci alkoholu, a také ráno po probuzení, sněžení pokrmu se sacharidy.

Tuháčková et al. (2019) však zmiňuje i benefity pravidelné konzumace alkoholu u diabetiků 2. typu. Pozitivní vliv spočívá ve snížení rizika rozvoje některých komplikací.

3.8.7 Vitaminy a minerální látky

Nedostatky vitaminů působí na DM negativně, ve smyslu dysfunkce beta buněk, zániku beta buněk, redukce populace Langerhansových ostrůvků, oxidačního stresu (Yahaya et al. 2021).

Při nedostatku vitamínu A dochází k zániku beta buněk a snížené inzulínové sekreci. Vitaminy skupiny B snižují hladinu homocysteinu, který podporuje oxidační stres, IR a dysfunkci beta buněk. K narušení skladby T-buněk dochází při nedostatku vitamínu B6, tato skutečnost působí pozitivně ve smyslu autoimunity při DMT1, tedy negativně z hlediska jejího rozvoje (Yahaya et al. 2021).

S narušeným metabolismem glukózy, IR a zvýšeným rizikem vzniku DMT1 je spojena deficiencie vitamínu D (Khambatta & Barbaro 2020). Deficiencie vitamínu působí negativně také na ranní glykémii, hypertenzi a obezitu. Vitamin D podporuje přeměnu z proinzulinu na inzulín (Yedjou et al. 2023). V pankreatických buňkách jsou receptory, které jsou funkční pouze v případě, že se k nim dostává uspokojivé množství vitamínu D (Yahaya et al. 2021).

Vitamin E je antioxidant omezující tvorbu ROS. Vitamin E má potenciál v oddálení diabetických komplikací. Nízké koncentrace vitamínu C zvyšují hladiny glykovaného hemoglobinu, vitamin C zlepšuje IR (Yedjou et al. 2023).

Hořčík zvyšuje IS a může zvyšovat inzulínovou sekreci (Barnard 2020).

Stopové prvky jako je kobalt, bór, chrom, měď, síra, jód, zinek a molybden zvyšují

účinek inzulínu aktivací inzulínových receptorů. Chrom redukuje IR, zvyšuje IS (Dubey et al. 2020). Chrom je prvek, který pomáhá inzulínu doprovázet glukózu z krevního řečiště do buněk. Ztrátu chromu z těla podporuje cukr a výrobky z bílé mouky (Barnard 2020). Příjem zinku má vliv na inzulínové receptory a prodlužuje působení inzulínu (Yedjou et al. 2023).

3.8.8 Diabetes mellitus a rostlinná strava

Barnard (2020) upozorňuje, že DM není způsoben vysokou konzumací sacharidů, jak se někteří domnívají a následně doporučují diabetikům stravu s velmi omezeným příjmem sacharidů. Problém u DM nespočívá v jejich množství, ale v jejich metabolismu. Podle Khambatty & Barbara (2020) sice dochází ke zlepšení krátkodobé kontroly glykemie, ale z dlouhodobého hlediska dochází ke zvýšenému riziku rozvoje chronických onemocnění. Proto naopak doporučují vysokosacharidovou stravu s nízkým obsahem tuku, na které lze dosáhnout dobrých glykemií bez rizika rozvoje některých onemocnění v budoucnu. Pod pojmem vysokosacharidová strava si ale nelze představit jakékoli zdroje sacharidů. Jde o sacharidy přirozeně se vyskytující v ovoci, zelenině, luštěninách a obilovinách.

Již roku 1950 byly vydány studie na podkladu léčby hyperglykemie pomocí vysokosacharidových diet s nízkým obsahem tuku. Součástí rostlinného stravování jsou luštěniny, celozrnné výrobky, zelenina, ovoce, ořechy a semena. Rostlinná strava snižuje riziko mikrovaskulárních a makrovaskulárních onemocnění, dokonce snižuje riziko vzniku DM2. Diety založené na rostlinných potravinách zlepšují kontrolu glykemie a snižují IR, díky obsahu vlákniny. Sérový LDL cholesterol je redukován až o 35 % (McMacken & Shah 2017). Podle O'Neila & Raggiho (2020) snižuje rostlinná strava riziko onkologických onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění a prodlužuje délku života.

Khambatta a Barbaro (2020) rozděluje potraviny do tří kategorií: ty, které mohou být konzumovány v nadbytku, protože zlepšují IS (ovoce, škrobová zelenina, luštěniny, celozrnné potraviny, neškrobová zelenina, listová zelenina, bylinky a koření). V druhé kategorii se nachází potraviny, které lze zařazovat občasně (avokádo, olivy, kokos, ořechy, arašídý, semínka, edemame a alternativy těstovin) a poslední kategorií jsou potraviny, které je lepší omezit nebo vyřadit z jídelníčku úplně, protože podporují IR (červené maso, bílé maso, ryby, mléčné výrobky, vejce, zpracované obilniny, rostlinné oleje, zpracované cukry).

Barnard (2020) upozorňuje na možný nedostatek vitamínu B12 při čistě rostlinném stravování, ten je důležitý pro nervovou soustavu a krevní buňky. Po přechodu na rostlinnou stravu s nízkým obsahem tuku dochází u diabetiků téměř k okamžitému snížení spotřeby inzulínu. Diabetici 1. typu si denně aplikují zhruba 0,5–1,0 jednotky inzulínu na kg tělesné hmotnosti, oproti tomu ti, kteří mají stravu s nízkým obsahem tuků za den potřebují přibližně 0,35 jednotky inzulínu na kg tělesné hmotnosti (Khambatta & Barbaro 2020).

Negativum vysokosacharidových diet vidí Ameer et al. (2014) ve zvýšení DNL v játrech. Tento lipogenní mechanismus, ke kterému nejvíce přispívá fruktóza, vede ke zvýšené sekreci lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL). DNL může přispívat k hypertriacylglyceridemii. Lipogenezi snižují polynenasycené mastné kyseliny (PUFA).

3.8.9 Diabetes mellitus a strava zahrnující potraviny živočišného původu

Diabetici mohou v dnešní době do určité míry konzumovat stejnou stravu jako lidé, kteří netrpí diabetem. Nicméně, podstatná je znalost složení pokrmů, orientace v základních živinách, správné propočítávání především sacharidů a pečlivé rozhodování o aplikaci korektního množství inzulínu (Lebl et al. 2018).

Ke snížení hyperglykemie bývá často u nově diagnostikovaných pacientů doporučována nízkosacharidová dieta. Nízkosacharidové diety byly v minulosti využívány k udržení pacientů s diabetem naživu. Někteří diabetici si tuto dietu osvojí sami ve snaze dosáhnout lepších výsledků (Khambatta & Barbaro 2020). Nízkosacharidové diety omezují sacharidy pod 20 % z celkového denního příjmu. Extrémní formou je ketogenní dieta (Awuchi et al. 2020). Standartní nízkosacharidové diety obsahují 50–130 g sacharidů za den, nízkosacharidové ketogenní diety nepovolují více než 50 g sacharidů denně (Dyson 2020).

Ketodieta vznikla roku 1920 jako léčba pro epileptiky (Khambatta & Barbaro 2020). Výskyt záchvatů byl sice zmírněn, nicméně byla zaznamenána řada vedlejších účinků, ke kterým patří symptomy podobné symptomům chřipky, slabost, únava, gastrointestinální poruchy, srdeční arytmie z nedostatku selenu, zácpa, svalové křeče, bolesti hlavy, průjem, omezený růst, zlomeniny kostí, pankreatitida, nedostatky vitaminů a minerálních látek (Joshi et al. 2019). O'Neil & Raggi (2020) přidávají ještě možný výskyt močových kamenů.

Povolena je konzumace masa, vajec, uzenin, zakysaných smetan, sýrů, ryb, ale i tučných potravin rostlinného původu jako jsou ořechy, semínka, avokádo, kokos, malé množství bobulovitého ovoce a neškrobová zelenina (Khambatta & Barbaro 2020). Joshi et al. (2019) zmiňuje riziko keto diety spočívající ve vynechávání potravin bohatých na vlákninu. Pravidelná konzumace celozrnných obilovin, ovoce, zeleniny a luštěnin souvisí se snížením rizika koronárních srdečních chorob a kardiovaskulárních onemocnění.

Cílem ketogenní diety je dosáhnout ketózy. Stav, kdy svaly a játra čerpají energii z mastných kyselin a aminokyselin místo z glukózy nacházející se v sacharidech (Khambatta & Barbaro 2020). Normoglykemie je udržována pomocí jaterní glukoneogeneze (Kolb et al. 2021). Kvůli nízkému příjmu sacharidů se snižuje glykolýza, dochází k odbourávání mastných kyselin (White-Costmire & Healy 2020). Dochází k oxidaci a ketogenezi mastných kyselin v játrech. Betaoxidací mastných kyselin vzniká acetyl-CoA a kondenzací jeho molekul vznikají silné organické kyseliny, acetoacetát a 3-hydroxybutyrát. Dekarboxylací acetoacetátu vzniká aceton, způsobující charakteristický pach dechu diabetiků (Bouček 2018). U zdravého jedince se hladina ketolátek pohybuje do 0,2 mmol/l. V případě delšího lačnění nebo při dodržování keto diety mohou být ketolátky naměřeny v rozmezí 1–3 mmol/l. Při ketoacidóze se hladiny ketolátek mohou dostat až k 25 mmol/l. Tyto hodnoty znemožňují pufracním systémům těla udržovat pH krve okolo 7,4. Dochází k tomu v souvislosti s těžkou hyperglykemií, glukosurií a renálními ztrátami sodíku a draslíku, které jsou potřebné pro pufrování ketotických kyselin.

Tvorba a akumulace ketolátek má za následek jejich vysoké vylučování ledvinami, což vede k metabolické acidóze (White-Costmire & Healy 2020). Zvýšená produkce energie z ketolátek je spojena se zvýšeným uvolňováním ROS v mitochondriích. Betahydroxybutyrát dokonce vyvolává produkci prozánětlivých cytokinů, konkrétně TNF- α a IL-6 (Kolb et al. 2021).

Dodržování nízkokalorických diet způsobuje u diabetiků redukci váhy, díky tomu

i celkové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů, perfektní glykemie, redukci PAD nebo inzulinu. Kolb et al. (2021) zmiňuje příznivé účinky keto diety spočívající v redukci některých onemocnění mozku, jako je Alzheimerova nebo Parkinsonova choroba, úzkost, deprese nebo abstinenční příznaky alkoholu (Kolb et al. 2021).

Z dlouhodobého hlediska dochází téměř vždy ke zvyšování LDL cholesterolu (Joshi et al. 2019). Vysoký příjem bílkovin živočišného původu a cholesterolu, nízký příjem vlákniny považují Khambatta & Barbaro (2020) za velmi negativní vliv keto diety. Zmiňují, že snížená sacharidová tolerance se objevuje i u ketogenních diet na rostlinné bázi. Nehledě na to, že nadměrný příjem živočišných bílkovin je spojen s významným zvýšením kardiovaskulární úmrtnosti (O'Neil & Raggi 2020). Dysonová (2020) uvádí, že neexistují žádné důkazy o výhodách nízkosacharidových a ketogenních diet oproti jiným dietním strategiím z hlediska dlouhodobého zvládnutí DM.

3.8.10 Strava při inzulinové rezistenci

V případě inzulinové rezistence, která je častým nešvarem především diabetiků 2. typu jsou stravovací opatření zásadní. Důležité je omezení tuků, zvláště u obézních diabetiků, jedině tak může být obnovena normální funkce inzulinu (Barnard 2020).

Konzumace nadměry tuku spouští řadu nežádoucích biochemických reakcí ve svalcích, játrech, slinivce a tukové tkáni, které rychle vytvářejí stav IR, ta může trvat v rozmezí jednoho dne až několika týdnů, měsíců i roků (Khambatta & Barbaro 2020). Glukózová intolerance spočívá ve snižování vazby inzulinu na jeho receptory, degradaci transportu glukózy, snížení syntézy triacylglycerolů a akumulaci triacylglycerolů v kosterních svalcích (Rahati et al. 2014). Dlouhodobé vystavení vysokému množství volných mastných kyselin vede k lipotoxicitě, jde o jeden z faktorů spouštějící rozvoj DMT2. Nejdříve je snížena funkčnost beta buněk, následovaná apoptózou. NMK naopak podporují životnost beta buněk (Acosta-Montaño & García-González 2018). A v přiměřených množstvích podporují ochranu před rozvojem IR (Khambatta & Barbaro 2020). Závisí také na složení mastných kyselin, které ovlivňují složení membránových fosfolipidů, ty mají vliv na fluiditu membrán a inzulinovou signalizaci (Rahati et al. 2014).

IR zhoršují i živočišné bílkoviny, které se současně podílí na riziku rozvoje hypertenze. V mase jsou přítomné AGE produkty. Nitráty vyskytující se ve zpracovaném mase jsou v zažívacím traktu přeměněny na nitrity pomocí bakterií a dále přeměněny na molekuly známé jako N-nitroso sloučeniny nebo nitrosaminy, které působí na beta buňky toxicky. Podporují poškození DNA, tvorbu ROS a protizánětlivých cytokinů, to vede k oxidačnímu stresu a IR (McMacken & Shah 2017; Khambatta & Barbaro 2020).

Železo z hemových (živočišných zdrojů) je v nadbytku prooxidační molekulou, která podporuje IR, a to zvýšením oxidačního stresu v beta buňkách, který vede k porušení inzulinové signalizace a přímé toxicitě beta buněk (McMacken & Shah 2017). V tukové a svalové tkáni přebytek železa dramaticky redukuje příjem glukózy. V játrech se přebytečné železo prolíná s inzulinovou signalizací, což způsobuje nadprodukcii glukózy (Khambatta & Barbaro 2020).

3.8.11 Léčivé rostliny a diabetes mellitus

Antidiabeticky působí řada fytochemikálií v léčivých rostlinách. Účinky těchto látek jsou antihyperglykemické, antilipidemické, antioxidační, protizánětlivé, hypoglykemické a imitující účinky inzulínu (Yedjou et al. 2023). Některé byliny obsahují bioaktivní látky, které mohou být doporučeny ve formě extraktů diabetikům druhého typu jako adjuvantní terapie k PAD terapii. Při jejich používání bylo pozorováno zlepšení IS, zlepšení sekrece GLP-1, snížení IR, zpomalení vstřebávání glukózy (Venkatakrishnan et al. 2019).

Významnými léčivými rostlinami jsou česnek (*Allium sativum*), ibišek súdánský (*Hibiscus sabdariffa*), čaj z něj snižuje riziko postprandiální hyperglykemie (Yedjou et al. 2023). Khambatta & Barbaro (2020) zmiňují další: gymnéma lesní (*Gymnema sylvestre*), hořká okurka (*Momordica charantia*) – napodobuje účinky inzulínu, rakytník (*Hippophae*) a indický angrešt (*Amla*), který je považován za nejdůležitější potravinu, která snižuje cholesterol. Významný je také alkaloid berberin nacházející se v mnoha rostlinách. K dalším rostlinám působícím příznivě při léčbě diabetu patří hypoglykemicky působící aloe pravá (*Aloe vera*), brusnice borůvka (*Vaccinium myrtillus*) a zázvor lékařský (*Zingiber officinale*) (Dwivedi & Pandey-Raj 2020). Podobně jako inzulín působí polyfenolové polymery obsažené ve skořici, skořice má inzulínotropní účinek – zvyšuje sekreci inzulínu (Barnard 2020). Na snižování glykemie na lačno a po jídlech působí příznivě polyfenoly ze zeleného čaje, konkrétně jde o epigalokatechin-3-galát (Venkatakrishnan et al. 2019). Henry et al. (2020) zmiňuje protektivní charakter pravidelné konzumace kávy proti rozvoji DMT2, a to jak kávy s kofeinem, tak i bezkofeinové varianty.

Venkatakrishnan et al. (2019) uvádí další rostliny s léčivým účinkem: suplementace extraktem jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*) u pacientů s DMT2 snižuje glykémii na lačno, hypoglykemizující účinek lze prokázat inhibicí alfa-glukosidázy. Pískavice řecké seno (*Trigonella foenum-graecum*) působí sekretagogicky, inhibuje alfa-amylázu a alfa-glukosidázu díky obsahu rozpustné a nerozpustné vlákniny. Oddenky ženšenu pravého (*Panax ginseng*) působí pozitivně na inzulínovou signalizaci. Dále zmiňuje i kozinec blanitý (*Astragalus membranaceus*) a rdesno mnohokvěté (*Polygonum multiflorum*).

4 Závěr

Diabetes mellitus je onemocnění, které se v posledních letech objevuje čím dál častěji. Nepostihuje pouze starší osoby s méně ideálním životním stylem, s tímto chronickým onemocněním se bohužel musí potýkat i řada dětí. Proto je třeba této problematice věnovat více pozornosti.

Diabetikům se každodenně naskýtá řada situací, na které musí dokázat reagovat. Špatné zvládnutí tohoto onemocnění vede ke vzniku pozdních komplikací. Management diabetu mellitu, jakožto onemocnění projevujícího se na základě narušeného metabolismu glukózy, silně ovlivňuje strava. Hladina glukózy v krvi se během dne prakticky neustále mění. Největší kolísání glykemie lze pozorovat po jídlech. I přesto že se diabetik může stravovat stejně jako zdravý člověk, výkyvy v glykemických profilech nejsou žádoucí. Důležité je ke každému pacientovi přistupovat individuálně.

Proč dochází u diabetu mellitu 1. typu k aktivaci autoimunitních procesů, nebylo dosud jednoznačně objasněno. V současné době se rozvoji tohoto onemocnění nedá zabránit, zároveň neexistuje žádná kurativní léčba. Naproti tomu diagnóze diabetu mellitu 2. typu lze předejít úpravou stravovacích zvyklostí, zařazením pohybové aktivity a redukcí nadváhy.

Jedinou možnou léčbou diabetu mellitu je podávání inzulínu. Kvůli jeho bílkovinné povaze ho bohužel není možné podávat přes trávicí trakt, a proto si pacienti musí aplikovat několikrát denně injekce. Ty s sebou přináší spoustu nevýhod. Nejčastěji se jedná o různé kožní problémy, strach nebo bolest. Některé nevýhody je možné řešit přechodem na inzulínovou pumpu. Vývoj neinvazivních metod aplikace inzulínu stále čelí mnohým anatomickým a fyziologickým bariérám, ale do budoucna má svůj potenciál.

Nabízí se také transplantace pankreatu nebo Langerhansových ostrůvků. Tento operační výkon se sice daří provést, nicméně vzhledem k tomu, že imunitní systém těla vnímá transplantované orgány jako cizí, je nutné nasazení imunosupresivní léčby. Tím je ale oslabena celková imunita a jsou potlačeny všechny procesy, které bojují s běžnými onemocněními. Funkčnost beta buněk postupně slábne, proto ve většině případů musí být inzulín stejně podáván zevně, i když třeba v nižších dávkách.

Nekompenzovaný diabetes mellitus vede k vážným komplikacím jako je slepota, srdeční selhání, oční problémy, mrtvice, poškození nervů, dentální onemocnění a selhání ledvin. Díky CGM zařízením, která upozorňují diabetika na hladiny glykemie v průběhu celého dne, dochází ke zlepšení kompenzace. Do budoucna by mohla být glykemie měřena neinvazivně, a to ze slin, slz a potu.

Na diabetes mellitus má vliv mnoho faktorů. Tím zásadním je strava. Ačkoli se nabízí nízkosacharidové diety jako ideální řešení, protože minimálně ovlivňují glykemickou křivku, skládají se převážně z tuků a bílkovin. Tuky především živočišného původu obsahují množství nasycených mastných kyselin, které přímo korelují s hladinou cholesterolu v krvi, ale také s inzulínovou rezistencí. Zvýšené hladiny cholesterolu přispívají k tvorbě aterosklerotických plátů v tepnách. Při inzulínové rezistenci nejsou buňky schopny reagovat na inzulín a vzniká hyperglykemie. Naopak vysokosacharidová rostlinná strava s nízkým obsahem tuku bojuje efektivně proti inzulínové rezistenci.

5 Literatura

- Acosta-Montaño P, García-González V. 2018. Effects of Dietary Fatty Acids in Pancreatic Beta Cell Metabolism, Implications in Homeostasis. *Nutrients* **10**.
- Almuraikhy S, Doudlin A, Domling A, Althani AAJF, Elrayess MA. 2023. Molecular regulators of exercise-mediated insulin sensitivity in non-obese individuals. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (e18015) DOI: 10.1111/jcmm.18015.
- Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. 2014. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* **63**:895-902.
- Andělová K (2018) Diabetes a těhotenství. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. 2020. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia* **63**:1966-1973.
- Awuchi CG, Kate Echeta C, Igwe VS. 2020. Diabetes and the Nutrition and Diets for Its Prevention and Treatment: A Systematic Review and Diabetic Perspective. *Health Science Research* **6**:5-19.
- Baeshen NA, Baeshen MN, Sheikh A, Bora RS, Morsi M, Ahmed M, Ramadan HAI, Saini KS, Redwan EM. 2014. Cell factories for insulin production. *Microbial Cell Factories* **13**.
- Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. 2020. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients* **12**.
- Barnard N. 2020. *Reversing diabetes: The Scientifically Proven System for Reversing Diabetes without Drugs*. Sheldon Press, London. 288 p. ISBN 9781529338362.
- c Bartoš V (2018) Glukagon. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- a Bartoš V (2018) Historický přehled. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- b Bartoš V (2018) Struktura Langerhansových ostrůvků. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.

- Benslama Y, Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Meziane FZ, Harek Y. 2022. Childhood type 1 diabetes mellitus and risk factor of interactions between dietary cow's milk intake and HLA-DR3/DR4 genotype. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **40**:10931-10939.
- Bouček P (2018) Hyperglykemie. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Brink SJ. 2022. Insulin Past, Present, and Future: 100 Years from Leonard Thompson. *Diabetology* **3**:117-158.
- a Brož J (2020) Fyziologie fyzické zátěže. IN. Rušavý Z, Brož J ed. *Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání*. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. 2020. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* **63**:891-897.
- Cinek O & Šumník Z & Petruželková L (2018) Patogeneze a průběh diabetu 1. typu. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Cronin P, Joyce SA, O'toole PW, O'connor EM. 2021. Dietary fibre modulates the gut microbiota. *Nutrients* **13**.
- Dakroub A, Dbouk A, Asfour A, Nasser SA, El-Yazbi AF, Sahebkar A, Eid AA, Iratni R, Eid AH. 2024. C-peptide in diabetes: A player in a dual hormon disorder? *Journal of Cellular Physiology* (e31212) DOI: 10.1002/jcp.31212.
- Da Silva Xavier G. 2018. The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of Clinical Medicine* **7**.
- de Boer P, Giepmans BNG. 2021. State-of-the-art microscopy to understand islets of Langerhans: what to expect next? *Imunology & Cell Biology* **99**:509-520.
- Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. 2020. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients* **12**:1-17.
- Dwivedi M, Pandey AR. 2020. Diabetes Mellitus and Its Treatment: An Overview. *Page Journal of Advancement in Pharmacology* **1**:48-58.
- Dyson P. 2020. Very low carbohydrate ketogenic diets and diabetes. *Practical Diabetes* **37**:121-126.

- Esfeld K, Kress S, Behrens M, Zimmer P, Stumvoll M, Thurm U, Gehr B, Brinkmann C, Halle M. 2021. Diabetes, Sports and Exercise. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines **129**:52-59.
- Furman BL. 2017. Aspart Insulin. Elsevier. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128012383979844?via%20Dihub>.
- Gade A, Vijaya Baskar V, Panneerselvam J. 2024. Hybrid model with optimal features for non-invasive blood glucose monitoring from breath biomarkers. Elsevier **88**.
- Geelhoed-Duijvestijn P, Vegelyte D, Kownacka A, Anton N, Joosse M, Wilson C. 2020. Performance of the Prototype NovioSense Noninvasive Biosensor for Tear Glucose in Type 1 Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology **15**:1320-1325.
- Haider R, Mehdi A. 2023. The History of Diabetes Mellitus. International Journal of Scientific Multidisciplinary Research **1**:1259–1280.
- Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. 2020 Chrononutrition in the management of diabetes. Nutrition and Diabetes **10**.
- a Horová E (2020) Monitorace glykemie a sport. IN. Rušavý Z, Brož J ed. Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- Chlup R, Peterson K, Kudlová P, Nečas J. 2019. Glykemický index potravin 2019. Praktické lékarenství **15**:172-177. Available from farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2019/03/11.pdf.
- Inchauspé J. 2022. Glucose Revolution: The Life-Changing Power of Balancing Your Blood Sugar. Short Books, London. 320 p. ISBN 9781780725239.
- Isaacs D, Clements J, Turco N, Hartman R. 2021a. Glucagon: Its evolving role in the management of hypoglycemia. Pharmacotherapy **41**:623-633.
- Isaacs SR, Foskett DB, Maxwell AJ, Ward EJ, Faulkner CL, Luo, JYX, Rawlinson WD, Craig ME, Kim KW. 2021b. Viruses and type 1 diabetes: From enteroviruses to the virome. Microorganisms **9**.
- James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. 2021. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. Nature Reviews Molecular Cell Biology **22**:751-771.
- Jirkovská A & Havlová V (2018) Dieta. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.

- Jirkovská A & Kožnarová R (2018) Samostatná kontrola diabetu a úpravy léčebného režimu. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Jiwani SI, Huang S, Beji O, Gyasi-Antwi P, Gillis RB, Adams GG. 2020. Clinically relevant insulin degludec and its interaction with polysaccharides: A biophysical examination. *Polymers* **12**.
- Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M. 2019. The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes – Enthusiasm Outpaces Evidence. *American Medical Association* **179**:1163-1164.
- Jung S, Bae H, Song W-S, Jang C. 2022. Annual Review of Nutrition Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. *Annual Reviews* **42**:45-66.
- Kaiafa G, Veneti S, Polychronopoulos G, Pilalas D, Daios S, Kanellos I, Didangelos T, Pagoni S, Savopoulos C. 2021. Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes? *Postgraduate Medical Journal* **97**:380-383.
- Karmakar S, Bhowmik M, Laha B, Manna S. 2023. Recent advancements on novel approaches of insulin delivery. *Elsevier* **19**.
- Khambatta C, Barbaro R. 2020. *Mastering Diabetes: The Revolutionary Method to Reverse Insulin Resistance Permanently in Type 1, Type 1.5, Type 2, Prediabetes, and Gestational Diabetes*. Avery, New York. 400 p. ISBN 9780593189993.
- Ke Q, Kroger CJ, Clark M, Tisch RM. 2021. Evolving Antibody Therapies for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Frontiers in Immunology* **11**.
- Khalilov R, Abdullayeva S. 2023. MECHANISMS OF INSULIN ACTION AND INSULIN RESISTANCE. *Page Advances in Biology & Earth Sciences* **8**:165-179.
- Khawandanah J. 2019. Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. *Nutrition and Diabetes* **9**.
- Khetan AK, Rajagopalan S. 2018. Prediabetes. *Canadian Journal of Cardiology* **34**:615-623.
- Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariëns RAS, Ajjan RA. 2019. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes, Obesity and Metabolism* **21**:2609-2618.
- Kjeldsen T, Andersen AS, Hubálek F, Johansson E, Kreiner FF, Schluckebier G, Kurtzhals P. 2023. Molecular engineering of insulin for recombinant expression in yeast. *Trends in Biotechnology*. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016777992300286X?via%3Dihub>.

- Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. 2021. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Medicine* **19**.
- Kownacka AE et al. 2018. Clinical Evidence for Use of a Noninvasive Biosensor for Tear Glucose as an Alternative to Painful Finger-Prick for Diabetes Management Utilizing a Biopolymer Coating. *Biomacromolecules* **19**:4504–4511.
- Lebl J, Průhová Š, Šumník Z et al. 2018. Abeceda diabetu: Příručka pro děti a mladé dospělé, kteří chtějí o diabetu vědět víc. Páté rozšířené a přepracované vydání. Maxdorf, Praha. 288 s. ISBN 978-80-7345-582-8.
- Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. 2021. Continuous glucose monitoring systems – Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research. *Biosensors and Bioelectronics* **181**.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. 2022. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Korean Diabetes Association. Available from <https://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0280>.
- Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. 2017, June 1. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes and Metabolism Journal* **46**:15-37.
- MacNaught N, Holt P. 2015. Type 1 diabetes and alcohol consumption. *Nursing Standard* **29**:41-47.
- Manoharan H, Dhilipan J, Saravanan A. 2023. An Intelligent Non-Invasive Sweat-Based Glucose Monitoring System for Managing Diabetes Mellitus. *International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering* **12**:723-736.
- March CA, Libman IM, Becker DJ, Levitsky LL. 2022. From Antiquity to Modern Times: A History of Diabetes Mellitus and Its Treatments. *Hormone Research in Paediatrics* **95**:593-607.
- Mastrototaro L, Roden M. 2021. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism: Clinical and Experimental* **125**.
- McMacken M, Shah S. 2017. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Journal of Geriatric Cardiology* **14**:342-354.
- Mejía-Rivera O. 2023. Brief History of Diabetes Mellitus – From Sushruta to Banting. *Journal of Diabetes Research Reviews & Reports* **5**:1-7.

- Moraes AG de, Surani S. 2019. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World Journal of Diabetes* **10**:16-22.
- Neumann D, Brázdová L, Picková K. 2017. Flexibilní léčba diabetes mellitus 1. typu: postupy pro MDI a CSII. Mladá fronta, Praha. 80 s. ISBN 978-80-204-4372-4.
- Okuducu Teran I. 2021. Pathogenesis Of Chronic Complications Of Diabetes Mellitus. *The Atlantic Journal of Medical Science and Research* **1**:1-3.
- O'Neill B, Raggi P. 2020. The ketogenic diet: Pros and cons. *Elsevier* **292**:119-126.
- Østergaard M, Mishra NK, Jensen KJ. 2020. The ABC of Insulin: The Organic Chemistry of a Small Protein. *Chemistry – A European Journal* **26**:8341-8357.
- Ozana V, Hruska K, Sechi LA. 2022. Neglected Facts on Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis and Type 1 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* **23**.
- Pelikánová T & Bartoš V (2018) Sekrece inzulinu. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- a Pelikánová T & Dryáková M & Kožnarová R (2018) Léčba inzulinem. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Pelikánová T & Sechser T (2018) Perorální antidiabetika a lékové interakce. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- b Pelikánová T & Viklický O & Saudek F & Bouček P (2018) Diabetické onemocnění ledvin. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- d Pelikánová T (2018) Cíle léčby a léčebný plán. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Pelikánová T et al. 2018. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- a Pelikánová T (2018) Fyziologie glukoregulace. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. *Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání*. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.

- c Pelikánová T (2018) Klasifikace a diagnostika diabetu a poruch glukózové homeostázy. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- b Pelikánová T (2018) Účinek inzulínu a inzulínová rezistence. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Pohanka M. 2021. Glycated hemoglobin and methods for its point of care testing. *Biosensors* **11**.
- Rahati S, Shahraki M, Arjomand G, Shahraki T. 2014. Food Pattern, Lifestyle and Diabetes Mellitus. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction* **3**.
- Rampanelli E, Nieuwdorp M. 2023. Gut microbiome in type 1 diabetes: the immunological perspective. *Expert Review of Clinical Immunology* **19**:93-109.
- Rušavý Z, Brož J et al. 2020. Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- a Rušavý Z (2020) Manipulace se sacharidy a inzulínem při sportu u osob s diabetem 1. typu. IN. Rušavý Z, Brož J ed. Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- c Rušavý Z (2020) Patofyziologie tělesné zátěže u diabetu 1. typu. IN. Rušavý Z, Brož J ed. Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- b Rušavý Z (2020) Výhody a nevýhody sportu u pacientů s diabetem. IN. Rušavý Z, Brož J ed. Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání. Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.
- Samanta S. 2020. Glycated hemoglobin and subsequent risk of microvascular and macrovascular complications. *Indian Journal of Medical Sciences* **73**:230–238.
- Saudek F & Pelikánová T (2018) Hypoglykemie. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. 2016. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker Insights* **11**:95-104.

- Schmeltz L, Metzger B (2007). Insulin. IN. Schmeltz L, Metzger B. ed. Diabetes/Syndrome X. Elsevier **6**:417-458.
- Skog O, Korsgren O. 2020. On the dynamics of the human endocrine pancreas and potential consequences for the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetologica* **57**:503–511.
- Sosna T (2018) Oční komplikace diabetu. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Sugandh F et al. 2023. Advances in the Management of Diabetes Mellitus: A Focus on Personalized Medicine. *Cureus* **15**.
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. 2022. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* **43**:763-793.
- Škrha J (2018) Patogeneze vaskulárních komplikací diabetu. IN. Pelikánová T, Bartoš V ed. Praktická diabetologie. Šesté aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, Praha. 816 s. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Tang L, Chang SJ, Chen CJ, Liu JT. 2020. Non-invasive blood glucose monitoring technology: A review. *Sensors (Switzerland)* **20**:1-32.
- Tuháčková M, Urbanová J, Brunerová L, Piřhová P, Kvapil M, Brož J. 2019. Etanol a riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu: stručný přehled pro klinickou praxi. *Vnitřní lékařství* **65**:303-306.
- Vejrazkova D, Vankova M, Lukasova P, Vcelak J, Bendlova B. 2020. Insights Into the Physiology of C-peptide. *Physiological Research* **69**:237-243.
- Venkatakrishnan K, Chiu HF, Wang CK. 2019. Popular functional foods and herbs for the management of type-2-diabetes mellitus: A comprehensive review with special reference to clinical trials and its proposed mechanism. *Journal of Functional Foods* **57**:425-438.
- Virtanen SM. 2016. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* **17**:49-55.
- White-Cotsmire AJ, Healy AM. 2020. Ketogenic diet as a trigger for diabetic ketoacidosis in a misdiagnosis of diabetes: A case report. *Clinical Diabetes* **38**:318–321.
- Xiao Y, Deng C, Zhou Z. 2021. The multiple roles of B lymphocytes in the onset and treatment of type 1 diabetes: Interactions between B lymphocytes and T cells. *Journal of Diabetes Research* (e6581213) DOI: 10.1155/2021/6581213.

- Yahaya TO, Yusuf ARB, Danjuma JK, Usman BM, Ishiaku YM. 2021. Mechanistic links between vitamin deficiencies and diabetes mellitus: a review. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* **8**:189–202.
- Yedjou CG, Grigsby J, Mbemi A, Nelson D, Mildort B, Latinwo L, Tchounwou PB. 2023. The Management of Diabetes Mellitus Using Medicinal Plants and Vitamins. *International Journal of Molecular Sciences* **24**.
- Žourek M (2020) Diabetická ketoacidóza. IN. Rušavý Z, Brož J ed. *Diabetes a sport: Příručka pro lékaře ošetřující nemocné s diabetem 1. typu. Druhé aktualizované vydání.* Maxdorf, Praha. 271 s. ISBN 978-80-7345-639-9.

6 Seznam použitých zkratek a symbolů

AGE	Advanced Glycation End-products
APC	Antigen Presenting Cells
ATP	Adenosine Triphosphate
BioMKR	Blood Glucose Monitoring without Skin Puncture
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CRP	C-reaktivní protein
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
DKA	diabetická ketoacidóza
DM	diabetes mellitus
DMT1	diabetes mellitus 1. typu
DMT2	diabetes mellitus 2. typu
DNL	de novo lipogeneze
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FDKP	fumaryldiketopiperazin
FGM	Flash Glucose Monitoring
GAD	Glutamic Acid Dekarboxylase
GI	glykemický index
GLP-1	Glucagon-like peptide
GLUT	Glucose Transporters
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
IAA	Insulin Autoantibodies
IA2	Protein Tyrosine Phosphatase
IC	inzulinová citlivost
ICA	Islet Cell Autoantibodies
IFN- γ	interferon gama
IL-6	interleukin-6
IR	inzulinová rezistence
IS	inzulinová senzitivita
ISP	inzulin sacharidový poměr
IU	International Unit
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL	Low Density Lipoprotein
MAP	Mycobacterium Avium Paratuberculosis
MDI	Multiple Daily Injections
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NADH	nikotinamidadenindinukleotid
NFC	Near Field Communication
NMK	nasycené mastné kyseliny
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika

PKC	proteinkináza C
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids
ROS	Reactive Oxygen Species
SCFA	Short-chain Fatty Acid
STH	somatotropin
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
TPJ	tuko-proteinová jednotka
tzv.	tak zvaný
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZnT8	Zinc Transporter 8