



Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

# **Diabetes mellitus 1. typu a možnosti jeho léčby**

Bakalářská práce



## Zadání bakalářské práce

**Autor:** Michaela Šlégrová  
**Studium:** S19CH123BP  
**Studijní program:** B1407 Chemie  
**Studijní obor:** Biologie se zaměřením na vzdělávání, Chemie se zaměřením na vzdělávání

**Název bakalářské práce:** **Diabetes mellitus 1. typu a možnosti jeho léčby**

Název bakalářské práce Type 1 diabetes mellitus and its treatment methods  
AJ:

**Cíl, metody, literatura, předpoklady:**

Tato práce se zabývá onemocněním diabetes mellitus 1. typu a možnostmi jeho léčby. V práci bude popsáno základní rozdělení typů diabetu mellitu. Dále patogeneze onemocnění diabetes mellitus I. typu, klinické příznaky, možnosti diagnostiky, akutní a chronické komplikace onemocnění. Těžiště práce bude v metodách léčby, které se u tohoto onemocnění uplatňují. Budou popsány konvenční metody i moderní experimentální metody s cílem porovnání jejich dlouhodobého léčebného efektu.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, glykémie, inzulín, inzulínová pumpa

Lébl, Jan; Al Taji, Eva a kol.: Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha, Czechia: Galén; 2016.

Štechová, Kateřina a kol.: Technologie v diabetologii. Praha, Czechia: Maxdorf; 2016.

Sherr, J.L.; Hermann J.M.; Campbell F.; et al.: Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large transatlantic paediatric registries. Diabetologia. 2016 Jan; 59 (1): 87-91.

Brown, S.A.; Kovatchev B.P.; Raghinaru D.; et al.: Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Oct 31; 281 (18): 1707-1717.

**Zadávací pracoviště:** Katedra biologie,  
Přírodovědecká fakulta

**Vedoucí práce:** MUDr. Jana Koubská

**Datum zadání závěrečné práce:** 23.1.2020

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny prameny, ze kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne:

.....

Michaela Šlégrová

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce paní MUDr. Janě Koubské za milý a ochotný přístup při konzultacích. Též děkuji svým nejbližším, kteří mi byli po dobu studia i při psaní práce velkou oporou.

## **Anotace**

ŠLÉGROVÁ, M. Diabetes mellitus 1. typu a možnosti jeho léčby. Hradec Králové, 2022. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí bakalářské práce Jana Koubská 62 s.

Bakalářská práce je psaná ve formě rešerše a zaměřuje se na onemocnění diabetes mellitus 1. typu. Jsou zde počáteční kapitoly, které slouží k seznámení čtenáře s onemocněním, příčinami jeho vzniku a jeho následnými projevy. Další kapitoly se zabývají odlišením diabetu mellitu 1. typu od ostatních typů diabetu, epidemiologií výskytu onemocnění a diagnostikou onemocnění. Zvláštní důraz je kladen na možnosti jeho léčby. Jsou zde zahrnuty běžné i moderní metody léčby, dietní režimy, selfmonitoring a komplikace přidružené k onemocnění. Součástí práce je také kapitola zabývající se vlivem diabetu mellitu na děti ve školním prostředí.

## **Klíčová slova**

diabetes mellitus, glykémie, inzulin, inzulinová pumpa

## **Annotation**

ŠLÉGROVÁ, M. Type 1 diabetes mellitus and its treatment options. Hradec Králové, 2022. Bachelor thesis at the Faculty of Science of the University of Hradec Králové. Supervisor of the bachelor's thesis Jana Koubská 62 p.

The focus of this bachelor's thesis is type 1 diabetes mellitus. The first chapters serve to familiarize the reader with the disease, its causes, and its subsequent manifestations. The next chapters discuss the epidemiology and the diagnosis of the disease, as well as the differentiation of type 1 from the other types of diabetes. Special emphasis is placed on the different options of its treatment, such as common and modern treatment methods, diet regimes, self monitoring, while the complications associated with the disease are also mentioned. Finally, the impact of diabetes on children in the school environment is analyzed.

## **Keywords**

diabetes mellitus, blood glucose, insulin, insulin pump

# Obsah

Úvod.....	9
1. Definice diabetu mellitu.....	10
2. Typy diabetu mellitu.....	13
2.1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1).....	13
2.1.1. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).....	13
2.2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2).....	14
2.3. Skupina ostatních specifických typů diabetu.....	14
2.3.1. Diabetes vzniklý na genetickém podkladu.....	14
2.3.2. Sekundární diabetes.....	14
2.4. Gestační diabetes neboli těhotenský diabetes.....	15
2.5. Prediabetes mellitus (PDM).....	15
3. Epidemiologie DM1.....	16
4. Etiologie a patogeneze DM1.....	18
5. Klinické příznaky DM1.....	21
6. Diagnostika a příčiny diabetu a dalších poruch glukózové homeostázy.....	23
6.1. Diferenciální diagnostika typů DM.....	24
6.2. Diagnostická vyšetření hyperglykémie.....	24
6.2.1. Vyšetření první linie.....	24
6.2.2. Vyšetření druhé linie.....	25
6.2.3. Vyšetření třetí linie.....	25
6.2.4. Vyšetření čtvrté linie.....	27
7. Dietní režim s DM1.....	28
7.1. Výpočet sacharidů.....	28
7.2. Glykemický index (GI).....	29
8. Léčba diabetu mellitu 1. typu.....	31
8.1. Léčba inzulinem u diabetu mellitu 1. typu.....	31
8.1.1. Inzulinové přípravky.....	31
8.1.2. Léčba inzulinem.....	31
8.1.3. Inzulinové režimy.....	32
8.2. Léčba diabetu mellitu 1. typu inzulinovou pumpou.....	34
8.3. Moderní léčba diabetu mellitu 1. typu.....	37
8.3.1. Exogenní náhrada insulínu.....	37
8.3.2. Transplantace.....	38
8.3.3. Imunoterapeutické strategie.....	40
8.4. Selfmonitoring.....	41
8.4.1. Měření glykémie.....	41

8.4.2. Kontinuální monitorování glykémie .....	43
8.4.3. Další metody selfmonitoringu .....	46
9. Komplikace při onemocnění diabetem mellitu 1. typu .....	47
9.1. Akutní komplikace u diabetu mellitu 1. typu.....	47
9.1.1. Hypoglykémie.....	47
9.1.2. Diabetická ketoacidóza.....	48
9.2. Chronické komplikace u diabetu mellitu 1. typu.....	49
9.2.1. Mikrovaskulární komplikace .....	49
9.2.2. Makrovaskulární komplikace .....	51
9.2.3. Syndrom diabetické nohy.....	51
9.2.4. Infekční komplikace diabetu.....	52
10. Vliv diabetu mellitu na děti ve školním prostředí .....	53
10.1. Mateřská škola.....	53
10.2. Základní škola .....	53
10.2.1. Projevy hypoglykémie a hyperglykémie .....	55
10.3. Diabetické tábory.....	56
Závěr .....	57
Seznam použité literatury.....	59
Seznam obrázků:.....	62



# Úvod

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění, které člověku změní život od základů. Je třeba změnit svůj životní styl a dodržovat poměrně náročnou a trvalou léčbu. Toto onemocnění s sebou nese mnoho komplikací, které mohou v některých případech skončit až smrtí pacienta. Z toho důvodu je nezbytné, aby docházelo ke správné kompenzaci onemocnění.

Vzhledem k velkému pokroku ve zdravotnictví se objevily a stále objevují nové léčebné metody. Ty nejnovější z nich, jako inzulinová pumpa a systém uzavřené smyčky, výrazně zlepšují kvalitu života pacientů. Zároveň se stále experimentálně pracuje např. na transplantacích  $\beta$ -buněk Langerhansonových ostrůvků. Výskyt tohoto onemocnění vzrůstá každým rokem, stejně tak roste i potřeba přijít na přesné příčiny jeho vzniku a snaha o vylepšení léčebných metod.

Práce je psaná formou rešerše. V počátku se čtenář seznámí s definicí onemocnění a různými typy diabetu mellitu. Následné kapitoly jsou již zaměřeny pouze na diabetes mellitus 1. typu, a to na jeho epidemiologii, etiologii a patogenezi, příznaky, diagnostiku a především na jeho léčbu. Kapitoly zaměřené na léčbu zahrnují dietní režim, různé léčebné metody, selfmonitoring a komplikace sdružené s onemocněním. Na konci práce je vložena speciální kapitola o vlivu diabetu mellitu 1. typu na děti v prostředí mateřské a základní školy. Toto téma není propojeno z hlediska léčebných metod, ale bylo zvoleno do bakalářské práce vzhledem k zaměření mého studia na vzdělávání.

Cílem této práce je seznámit se podrobně s tímto onemocněním a jeho běžnou, novodobou a také experimentální léčbou. Dalším cílem bylo dozvědět se o úskalích onemocnění, které mě mohou provázet v budoucím povolání pedagoga.

# 1. Definice diabetu mellitu

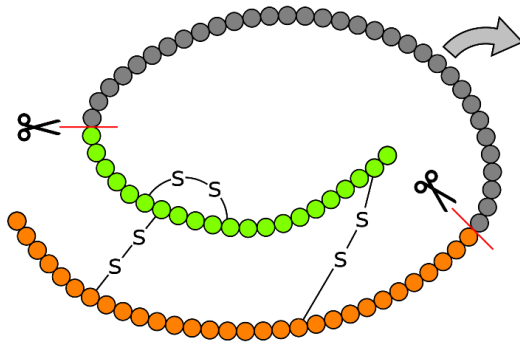
Diabetes mellitus, jinak také cukrovka, je chronické onemocnění, které je způsobeno absolutním či relativním nedostatkem inzulínu. Tento nedostatek se projevuje zvýšenou koncentrací glukózy v krvi, kterou tělo následně nedokáže správně metabolizovat. Glukóza (krevní cukr, dextrosa) je monosacharid, pro lidské tělo nepostradatelná složka, jejímž rozkladem získáváme energii pro buňky našeho těla. Transport glukózy je zajišťován krví. V rámci diabetu ale nedochází k optimálnímu transportu glukózy z krve do buněk, čímž přetrvává její vysoká koncentrace v extracelulární tekutině (LEBL et al., 2019, s. 14-15; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s.767-776).

Množství glukózy u zdravého jedince je poměrně stálé a ideální pro to, aby všechny buňky mohly získat dostatečnou energii pro správný chod celého organismu. Buňky si glukózu odebírají z krve dle své vlastní potřeby, např. při velké zátěži spotřebovávají buňky více glukózy než v klidovém stavu. Glukóza se vyskytuje ve velkém množství potravin obvykle ve formě komplexních sacharidů, které jsou následně rozštěpeny a vstřebány do krve. Nadbytečná glukóza je dočasně uskladňována v játrech ve formě glykogenu. Další možností, jak se glukóza může dostat do krve, je tedy uvolněním z glykogenu v játrech. Zde vzniká glykogenolýzou deponovaného glykogenu či glukoneogenezí, což je syntetická tvorba glukózy z necukerných složek. Po jídle se stávají hlavním zdrojem glukózy živiny přijaté v potravě, nicméně již po pěti hodinách lačnění musí organismus produkovat a uvolňovat glukózu samostatně (LEBL et al., 2019, s. 15-16; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s.767-776).

Hladina neboli množství glukózy v krvi se nazývá glykémie, která se uvádí v mmol/l. U zdravého člověka se hladina glukózy v krvi nalačno pohybuje v rozmezí 3,9 – 5,6 mmol/l. Dlouhodobé výchylky glykémie vedou ke špatnému fungování organismu. Snížený obsah glukózy v krvi je označován pojmem hypoglykémie. Je vymezena hodnotou pod 3,2 mmol/l, kdy je ohroženo zásobování mozkové tkáně glukózou. Jejím opakem je hyperglykémie, zvýšený obsah glukózy v krvi, jejíž diagnostická hodnota je nad 5,6 mmol/l. Chronická hyperglykémie je hlavním projevem onemocnění diabetes mellitus a zároveň je hlavním faktorem pro rozvoj komplikací diabetu (LEBL et al., 2019, s. 15; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

Hospodaření s glukózou je řízeno hormony. Mezi hormony udržující správnou hladinu glukózy v krvi patří hlavně inzulín, glukagon, adrenalin, kortizol a růstový hormon. Inzulín je hormon bílkovinné povahy, který je tvořen 51 aminokyselinami. Aminokyseliny inzulínu společně utvářejí řetězec A a B a navzájem se propojují řetězcem C neboli C – peptidem. Inzulín je nejprve produkován v  $\beta$ -buňkách ve formě proinzulínu, který obsahuje již

zmíněný C – peptid. Po odloučení tohoto spojovacího řetězce dochází ke vzniku funkčního inzulínu. C – peptid je důležitý pro diagnostiku, jelikož jeho hladina může být ukazatelem pro zbytkovou endogenní produkci inzulínu u lidí, kterým je podáván inzulín exogenně (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 13; HSIA et al., 2017; KOSTIUK, 2018, s.10-13; LEBL et al., 2019, s. 17; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776; HAN et.al., 2022).



Obr.1 – Transformace proinzulinu na inzulín (zelená – řetězec A, oranžová – řetězec B, šedá řetězec C (Wikiskripta, 2010)

Inzulín se vytváří ve specializovaných buňkách neboli  $\beta$ -buňkách. Tyto buňky jsou nadále uspořádány ve shlucích nazývaných jako Langerhansovy ostrůvky, které náleží slinivce břišní (pankreatu). Z extracelulární tekutiny přechází glukóza do buněk pomocí glukózových transportérů (GLUT). Ve většině druhů buněk lidského těla nejsou tyto proteiny vázány na účinek inzulínu. Existuje však transportér GLUT4, přenášející glukózu do svalových a tukových buněk, který je plně závislý na účinku inzulínu. Svalové a tukové buňky tvoří zároveň zhruba polovinu lidského organismu, což znamená, že právě tato polovina je zcela odkázána na funkci inzulínu. Významně inzulín působí na jaterní buňky, kde blokuje produkci glukózy procesem glukoneogeneze a udržuje tím normální hladinu glykémie. Mezi účinky inzulínu se řadí také inhibice lipolýzy a podpora tvorby bílkovin. Tělo má po příjmu potravy nadbytek energie, a proto si tvoří zásoby ve formě tuků. Jeli funkce inhibice narušená, dochází k lipolýze a nadměrnému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk (adipocytů) do krevního oběhu. K uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků dochází ve dvou fázích. První fází je průběžná (bazální) sekrece během dne, která tvoří zhruba polovinu denní dávky inzulínu. Ve druhé fázi dochází k sekreci inzulínu po stimulaci jídlem (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 13; HSIA et al., 2017; KOSTIUK, 2018, s.10-13; LEBL et al., 2019, s. 17; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776; HAN et al., 2022).

Antagonisté inzulínu jsou hormony glukagon, adrenalin, kortizol a růstový hormon. Neboť vracejí glukózu z jater zpět do krve, čímž glykémii zvyšují. Glukagon je hormon tvořený v alfa-buňkách v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. Adrenalin je hormonem

produkovaným v dřeni nadledvin. Stresový hormon kortizol se tvoří v kůře nadledvin. Růstový hormon je produkován adenohypofýzou. Pokud tyto antagonistické hormony dobře spolupracují, udržují v těle požadovanou glykemickou rovnováhu. (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 12; LEBL et al., 2019, s.17; KOSTIUK, 2018, s.10-13).

K hyperglykémii u diabetu dochází nejčastěji vlivem dvou patologických situací, které mohou probíhat zvlášť nebo také v kombinaci. Buď je nedostatečná produkce inzulínu způsobena absencí či snížením jeho produkce v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků (inzulinopenie), nebo inzulín nemá dostatečný efekt ve tkáních. Tento nevyhovující efekt inzulínu nazýváme periferní rezistence k inzulínu. Inzulínová rezistence je velmi důležitým faktorem pro vznik diabetu mellitu 2 typu. Můžeme ji definovat jako poruchu funkce inzulínu, kdy při fyziologické hladině inzulínu v plazmě dochází ke snížené schopnosti odpovědi tkání, které nejsou schopny reagovat na inzulín v dostatečné míře. To může být způsobeno např. sníženou tvorbou, změnou struktury či funkce inzulínových receptorů, defektem postreceptorových pochodů, opakovaně zvýšenou hladinou kortizolu (zvyšuje glykémii a buňky pankreatu reagují zvýšenou produkcí inzulínu), stresem či zánětem. Inzulínová rezistence může být založena také na genetickém podkladu (PELIKÁNOVÁ, 2003, s. 491; RYBKA, 2007, s. 24-25).

Mezi další, vzácnější příčiny řadíme tvorbu defektního inzulínu, poruchu uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk, transportní poruchu inzulínu k cílovým buňkám či zvýšený účinek jeho antagonistických hormonů (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 125; KAREN et al., 2014; LEBL et al., 2019 s. 18; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

## 2. Typy diabetu mellitu

Diabetes mellitus není jednou chorobou, ale spíše patogeneticky heterogenní skupinou onemocnění, která mají jako společný projev chronickou hyperglykémii. V současné době se rozlišují čtyři typy diabetu a dvě skupiny mírnějších poruch, které se označují jako hraniční poruchy glukózové homeostázy či prediabetes. Mezi hlavní typy diabetu řadíme diabetes mellitus 1 a 2. typu, skupinu ostatních specifických typů diabetu a gestační diabetes (ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

### 2.1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1)

Diabetes mellitus 1. typu je inzulinodependentní / juvenilní typ diabetu, jehož hlavním projevem je postupné snižování až absolutní nedostatek vlastní sekrece inzulinu vlivem destrukce  $\beta$ -buněk pankreatu. Příčina vzniku bývá většinou autoimunitní. Incidence je zhruba 10 % ze všech případů diabetu. Nejčastěji bývá diagnostikován v dětství či u mladších dospělých, ale projevit se může kdykoliv během života. U starších pacientů je nástup typických symptomů pomalejší a je možná záměna s diabetem mellitem 2. typu. DM1 se člení na subtyp A autoimunitní (imunitně podmíněný) a subtyp B idiopatický (non-imunitní). Při subtypu A dochází k autoimunitní destrukci  $\beta$ -buněk pankreatu. Důkazem imunitního původu destruktivní inzulitidy je pozitivita autoprotilátek. V případě subtypu B (idiopatického) jsou autoprotilátky negativní. DM1 se často sdružuje s jinými autoimunitně podmíněnými chorobami, např. s autoimunitní tyreoiditidou, vitiligem, Addisonovou nemocí, atrofickou gastritidou, perniciózní anémií, juvenilní revmatoidní artritidou a celiakií. Pacient s diagnostikovaným DM1 je doživotně odkázán na léčbu inzulinem (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 101-106; ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 10-13; ČEŠKA et al., 2015, s. 248-249; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776; PRÁZNÝ, 2021).

#### 2.1.1. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

LADA je typ diabetu, který se příčinami vzniku, patologickým i klinickým průběhem neliší od DM1. Vznik zapříčiňuje autoimunitní inzulitida. Na rozdíl od DM1 však dochází k pomalejší destrukci  $\beta$ -buněk. Je to DM1 s plíživě se vyvíjejícími příznaky. Před manifestací diabetu má člověk s genetickými predispozicemi k onemocnění plný počet  $\beta$ -buněk. Tento stav se však změní při kontaktu s nějakým spouštěcím faktorem, který následně iniciuje autoimunitní procesy vedoucí k akutní inzulinové nedostatečnosti, navýšení hodnoty glykémie a celkové metabolické neschopnosti kompenzovat tento stav (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 35; ČEŠKA et al., 2015, s. 238, ŠUMNÍK et PRŮHOVÁ, 2016, s. 26-29).

## **2.2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2)**

Diabetes mellitus 2. typu vzniká na základě inzulínové rezistence, kdy produkce inzulínu není dostatečná k udržení normové glykémie a v návaznosti na to vzniká relativní deficit inzulínu. Vlivem genetických, metabolických a zevních rizikových faktorů dochází v průběhu DM2 i k postupnému snižování produkce inzulínu. Jeho incidence je zhruba 80 - 90 % ze všech případů diabetu. DM2 se obvykle vyskytuje u dospělých jedinců a často bývá ve spojitosti s nadváhou a obezitou (LEBL et al., 2016, s. 393; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

## **2.3. Skupina ostatních specifických typů diabetu**

Další dva specifické typy diabetu nejsou tak časté a jejich incidence se pohybuje okolo 2 - 5 % ze všech případů diabetu (ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 768).

### **2.3.1. Diabetes vzniklý na genetickém podkladu**

Zahrnuje geneticky podmíněné syndromy vedoucí k hyperglykémii, tzv. monogenní diabetes. Tento diabetes vzniká jako následek mutace jediného genu, především genu ovlivňujícího funkci  $\beta$ -buněk, což má následně dopad na produkci inzulínu a na jeho vliv v periferních tkáních. Nejčastější formou monogenního diabetu je MODY (maturity-onset diabetes of the young), což je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které ve většině případů není životně závislé na léčbě inzulínem. Nejčastěji se vyskytuje glukokinázový diabetes (MODY2), při němž dochází k mutaci genu pro glukokinázu. Enzym glukokináza se nachází v  $\beta$  - buňkách pankreatu, kde slouží jako senzor pro hyperglykémii. Pokud však dojde k mutaci, glukokináza následně nedokáže vnímat hyperglykémii a nebude tedy docházet k dostatečné inzulínové sekreci. Vzhledem k tomu, že se jedná o autozomálně dominantní onemocnění, dítě postiženého jedince má 50 % pravděpodobnost, že onemocnění zdědí. Nicméně se může MODY diabetes projevit také u jedince bez jakékoliv rodinné zátěže, jelikož mutace může vzniknout i *de novo* (PRŮHOVÁ, 2009, s. 247; ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 27-29).

### **2.3.2. Sekundární diabetes**

Sekundární diabetes je způsoben jinými poruchami, než je porucha endokrinní funkce pankreatu. Patří sem onemocnění exokrinního pankreatu (chronická pankreatitida, cystická fibróza, hemochromatóza), různé endokrinopatie (Cushingův syndrom, akromegalie), infekční choroby se sekundární destrukcí  $\beta$ -buněk (cytomegaloviry, virus Coxsackie B, kongenitální rubeola). Sekundární diabetes může být vyvolán i polékově

(kortikosteroidy, hormony štítné žlázy, thiazidy, některými  $\beta$ -blokátoři) a některými chemikáliemi (ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

#### **2.4. Gestační diabetes neboli těhotenský diabetes**

Gestační diabetes se objevuje u žen v období gravidity a považuje se za něj jakákoliv porucha tolerance glukózy vzniklá v období těhotenství, ať už je projevem zvýšená glykémie nalačno či porušená glukózová tolerance. Na počátku těhotenství v prvním trimestru je citlivost periferních tkání na inzulín zvýšená, což se následně po konci tohoto trimestru mění vlivem produkce placentárních hormonů. Mezi zmíněné hormony se řadí progesteron, estrogen, humánní placentární laktogen, prolaktin a kortizol. Jejich zvýšenou produkcí se naopak snižuje citlivost periferních tkání na inzulín (periferní inzulínová rezistence). V této funkci se uplatňují také proteiny jako TNF-alfa (tumor necrosis factor) a leptin, které jsou také produkovány pomocí placenty. Nárůst citlivosti tkání na inzulín v prvním trimestru a následný pokles v další fázi těhotenství je fyziologický a u zdravé ženy bez predispozic se snížená citlivost kompenzuje větší produkcí inzulínu. U ženy s genetickými predispozicemi není nadměrná produkce inzulínu dostačující, a tak dochází ke vzniku hyperglykémie. Po porodu, kdy dojde k odloučení placenty, a tím i ke snížení produkce placentárních hormonů, se tolerance vůči inzulínu postupně obnoví. Tento druh diabetu by se měl poprvé projevit v těhotenství a po porodu postupně zcela odeznít (do konce šestinedělí). Následně se však zvyšuje riziko vzniku diabetu mellitu 2. typu u žen v dalších letech života (HALUZÍK et al., 2013, s. 200-201; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776).

#### **2.5. Prediabetes mellitus (PDM)**

Prediabetes mellitus neboli hraniční porucha glukózové homeostázy je stav, který je předzvěstí vzniku diabetu mellitu 2. typu. Můžeme ho diagnostikovat na základě porušené glukózové tolerance PGT (IGT – impaired glucose tolerance), kdy se objevuje zvýšená glykémie vlivem zátěže glukózou, zatím ale nedosahuje hodnot diagnostických pro diabetes (7,8 - 11,0 mmol/l). Dále je diagnostikován pomocí zvýšené hraniční glykémie nalačno HGL (IFG – impaired fasting glucose,), u které je hodnota glykémie v rozmezí od 5,6 do 6,9 mmol/l. Prediabetes je diagnostikován při kombinaci obou již zmíněných poruch a zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (PERUŠIČOVÁ et al., 2012b, s. 91-94; ČEŠKA et al., 2015, s. 238; ZÁMEČNÍK et al., 2019, s. 767-776; KAREN et al., 2020, s. 4.)

### 3. Epidemiologie DM1

První projevy DM1 se nejčastěji objevují již v dětském věku. Je to onemocnění, které lze u dětí dobře a poměrně jednoduše diagnostikovat. V dětském období navíc není velká šance pro jeho záměnu s jiným typem diabetu mellitu. Z toho vyplývá, že děti s DM1 se dají nejlépe epidemiologicky a etiopatogeneticky charakterizovat. Zároveň jsou z toho důvodu často cílovou skupinou ve výzkumu DM1. Při výzkumu patogeneze DM1 došlo k zjištění, že fáze časného dětství je pro jeho rozvoj klíčová, jelikož během 2. - 3. roku života často dochází k rozvoji autoimunitních procesů. DM1 vzniká na základě autoimunitní destrukce  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků. Důvodem destrukce je pravděpodobně celulární autoimunitní reakce proti některým ze specifických antigenů  $\beta$ -buněk. V rámci výzkumu se tu nabízí otázka, jak by případně mohla být nastavena prevence vzniku DM1. Nicméně vzhledem ke komplexnosti zúčastněných imunitních mechanismů je výzkum prevence velmi složitý (CINEK et ŠUMNÍK, 2019, s. 235-236).

Incidence DM1 roste s věkem až do staršího předškolního věku. Poté se u obou pohlaví vyskytuje nápadný vzrůst v období puberty, kdy je zvýšená potřeba inzulínu a v návaznosti se zvyšuje také výskyt DM1 (LEBL et al., 2016, s. 361-367).

U starších dětí nad 15 let a mladých dospělých již nejsou záznamy o diabetu tak podrobné. Může to tak být z více důvodů. Ve starším věku není nástup diabetu tak akutní, zároveň se u mladých dospělých spíše objevuje diabetes 2. typu. Nastává složitější koordinace praktického a interního lékaře a dalších odborníků, než je to v případě dětí, o které se stará dětský diabetolog. U mladých dospělých je také nižší frekvence rizikových genetických faktorů. Rozdílnost incidence DM1 u různých národností je u starších dospělých menší než u dětí (LEBL et al., 2016, s. 361-367).

Incidence DM1 u dětí v České republice od roku 1989 stoupla z 6,8 /100 000 /rok zhruba na 22/100 000/rok. V rámci incidence však dochází k výkyvům (stagnace, ostrý vzestup). Kdybychom uvažovali o negenetických faktorech, které způsobují výkyvy incidence, tak by jako zajímavý faktor působila cyklická fluktuace incidence s periodicitou několika let, nejčastěji 4 až 6letá. K víceleté cyklicitě incidence však dochází jen v rámci určitého území, a navíc není jasné, proč k ní vlastně dochází. Naopak necyklického nárůstu se patrně účastní infekce, které urychlují poslední preklinická stádia onemocnění (LEBL et.al., 2016, s. 361-367; CINEK et ŠUMNÍK, 2019, s. 235-236).

Výskyt DM1 je velmi rozdílný vzhledem k různým oblastem, ve kterých působí rozdílné genetické a negenetické vlivy, např. v některých oblastech Číny je incidence 1/100 000 dětí za rok v porovnání s Finskem, kde je incidence 50/100 000 dětí za rok. U většiny populací pozorujeme trvalé stoupaní počtu nemocných jedinců, u některých populací je incidence



stabilní či s mírným poklesem. Příčina nárůstu incidence není známá, ale je zřejmé, že nebude genetického původu (LEBL et al., 2016, s. 361-367).

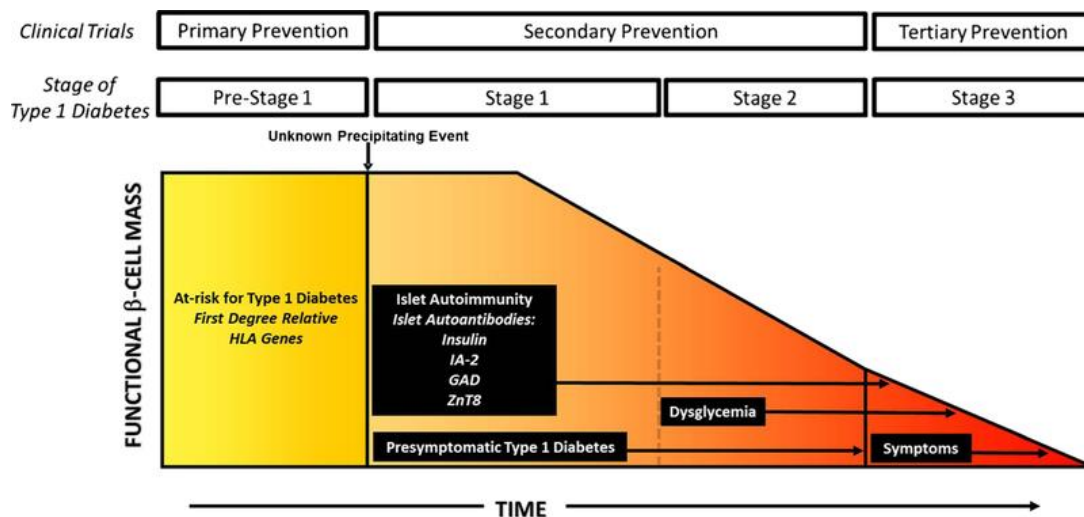
V ČR se momentálně nárůst incidence výskytu DM1 u dětí zastavil. Nicméně od roku 1989, kdy byl založen Český registr dětského diabetu, stoupla současná incidence přibližně trojnásobně. Mortalita pacientů před stanovením jejich diagnózy je velmi nízká (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s.14-15; PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 14-15).

## 4. Etiologie a patogeneze DM1

DM1 se řadí mezi autoimunitní onemocnění, které se projevuje lymfocytární infiltrací Langerhansových ostrůvků pankreatu a postupným rozvojem autoimunitního zánětu neboli inzulitidy. Vlivem rozvíjejícího se zánětu dochází k destrukci  $\beta$ -buněk, což má za následek snížení až ukončení produkce inzulinu. Na rozdíl od DM2 zde ve většině případů nedochází k inzulinové rezistenci s výjimkou pacientů s vyšší hmotností až obezitou. Vzhledem k vymizení endogenní sekrece inzulinu je pacient odkázán na exogenní podávání inzulinu. Dochází-li při DM1 k produkci protilátek proti  $\beta$ -buňkám ostrůvků, tak se jedná o diabetes založený na autoimunitní reakci neboli subtyp A. Pokud však k produkci nedochází, pak má diabetes idiopatickou formu (ČEŠKA et al., 2015, s. 248-249).

U DM1 dochází k produkci specifických autoproti látek, což umožňuje diagnostiku onemocnění dříve, než stihne klinicky manifestovat. Znalosti o autoproti látkách zatím nepotvrdily jejich přímý podíl na destrukci ostrůvků. Období prediabetu 1. typu je plně asymptomatické s dobou trvání od několika měsíců až po desetiletí. Mezi autoproti látky objevující se při DM1 řadíme proti látky proti pankreatickým ostrůvkům (ICA - islet cell autoantibodies), proti látky proti inzulinu (IAA - insulin autoantibodies), proti látky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD - glutamic acid decarboxylase), proti látky proti tyrosinofosfatáze (IA2 - protein tyrosine phosphatase) a proti látky proti zinkovému transportéru (ZnT8 - zinc transporter 8) (LEBL et al., 2016, s. 370-371).

Vývoj DM1 lze rozdělit na stádia, jelikož dochází k postupnému poklesu funkce  $\beta$ -buněk. Vlivem genů a v současnosti nespécifikovaných faktorů prostředí dochází k iniciaci autoimunity  $\beta$ -buněk. DM1 se dělí na tři stádia. V prvním stádiu dochází k rozvoji ostrůvkové autoimunity, která se vyznačuje přítomností sérových ostrůvkových autoproti látek. Je zde stále fyziologická hodnota glykémie (normoglykémie) a pacient je asymptomatický. U druhého stádia jsou taktéž produkovány autoproti látky, hladina glukózy v krvi je již narušena (dysglykémie) a dochází k nedostatečné produkci inzulinu. Ve třetím stádiu obvykle dochází ke klinickému stanovení DM1. Objevují se zde typické symptomy pro diagnostiku (např. ketoacidóza, hyperglykémie, polyurie, polydipsie) a je třeba zahájit inzulinovou terapii. Při zvyšujícím se stádiu DM1 dochází k viditelnému zmenšení objemu slinivky břišní. Znalost fází DM1 umožňuje vytvoření preventivních strategií. Pokud je člověk geneticky ohrožený, což je většinou způsobeno geny lidského leukocytárního antigenu (HLA), tak je jeho stav označován jako předstupeň první fáze (LEBL et al., 2016, s. 341-344; SIMMON et al., 2016; POWERS, 2021).



Obr.2. Vývojové fáze DM1 (SIMMON et al., 2016)

DM1 je multifaktoriálním onemocněním, jelikož se v patogenezi setkávají genetické i negenetické vlivy, které spolu složitým způsobem interagují. Známe tedy některé faktory, které mají vliv na vznik onemocnění, nicméně konkrétní příčina vzniku DM1 není známa. Zároveň se jedná o onemocnění polygenní, jelikož se na něm podílí okolo osmnácti poznanych genů či genových komplexů a pravděpodobně i další dosud neodhalené. I přesto, že je onemocnění polygenní, jeden genový komplex, HLA (Human Leocyte Antigens), hraje hlavní roli s podílem zhruba 50 %. HLA molekuly obsahují antigeny, které slouží k navázání T-lymfocytů a patří mezi nejdůležitější transplantační markery. V rámci brzlíku dochází k primární selekci T-lymfocytů, které se zde snaží vytvořit autotoleranci na antigeny vlastního těla, mezi něž patří i inzulin. Pokud během tohoto selekčního mechanismu dojde k chybě, pak T-lymfocyty aktivované antigeny vlastního těla putují do periferních tkání. Vlivem intolerance autoantigenů, pak T-lymfocyty začínají útočit na struktury vlastního organismu. Menší působnost na zbytek genetického rizika mají desítky minoritních genových polymorfismů, které jsou nazývány non-HLA geny. Mnohočetné non-HLA rizikové lokusy diabetu 1. typu mohou zvyšovat riziko presymptomatického DM1 u dětí bez postižené první generace o více než 10 %. Mezi jejich nejdůležitější zástupce patří gen pro inzulin a gen PTPN22 (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 47-58; ŠTECHOVÁ, 2014, s. 16-26; ČEŠKA et al., 2015, s. 248-249; LEBL et al., 2016, s. 351-360; CRAIG et al., 2019).

Genetické faktory hrají velkou roli na přenos DM1. Dítě, jehož příbuzní v první linii onemocněním trpí, má zhruba desetinásobnou pravděpodobnost vzniku DM1 v porovnání s dítětem bez genetické zátěže. Možnost shody u jednovaječných dvojčat se pohybuje okolo 23 - 53 %. Naproti tomu u dvouvaječných dvojčat je riziko daleko nižší v rozmezí 2,5 - 11 %. Podobné riziko jako u dvouvaječných dvojčat se vyskytuje u nejbližších příbuzných (LEBL et al., 2016, s. 351-360; CRAIG et al., 2019).

Rychlost nárůstů incidencí DM1 od první poloviny 20. století je příliš velká, než aby byla způsobena pouze genetickými faktory. Studie prokazují, že autoprotiátky se u dětí mohou vyskytovat už v prvním roce života. Děti v tomto věku mají agresivnější formu onemocnění, což poukazuje na zvýšení rizika DM1 účasti prenatálních a postnatálních vlivů okolí (CRAIG, et al., 2019).

Negenetické faktory s rizikem vzniku diabetu můžeme rozdělit dle stádia, ve kterém působí. Mezi faktory působící v prenatálním období patří: výskyt DM1 u rodičů a sourozenců, vyšší věk matky, obezita matky v období těhotenství, obezita matky či otce v prekoncepčním období, nižší pořadí narození, porod císařským řezem, vyšší porodní hmotnost, inkompatibilita krevních skupin, mateřská enterovirová infekce apod. Faktory působící v postnatálním období jsou velmi podobné faktorům předchozí skupiny, taktéž zahrnují infekce (enterovirová a respirační infekce, virus zarděnek), nutriční faktory (délka kojení, nitráty a nitrily, nadměrná konzumace kravského mléka ve stravě, deficit vitamínu D, časná expozice obilovinám a kořenové zelenině), přírůstek hmotnosti u kojenců, omezený kontakt s jinými dětmi nebo stresující životní události. Dále do této skupiny může být zařazena sezonalita, kdy je známo, že diabetes manifestuje více na podzim a v zimě. V obou stádiích jsou možné ochranné faktory, které by měli snižovat progresi diabetu. V případě prenatálního období je to vyšší hladina vitamínu D u matky a prodělání respirační infekce během těhotenství. V období postnatálním působí jako ochranné faktory kojení, včasné zavedení vajíčka či lepku do stravy, vyšší koncentrace  $\omega$ -3 mastných kyselin, podávání probiotik, očkování proti rotavirům atd. (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 58-68; LEBL et al., 2016, 351-360; KORDONOURI and KERNER, 2021).

## 5. Klinické příznaky DM1

Typické příznaky pro diabetes mellitus vznikají krátkodobým či dlouhodobým působením hyperglykémie (náhodná 11,1 mmol/l, nalačno 7,77 mmol/l), která se určuje pomocí diagnostických vyšetření. Mezi běžné příznaky řadíme nadměrný výdej moči (polyurie), nadměrný pocit žízně (polydipsie), úbytek hmotnosti, nechutenství, únavu a kolísání zrakové ostrosti. Pokud onemocnění není dostatečně kompenzováno, může dojít až k akutním hyperglykemickým stavům s poruchou vědomí. Porucha vědomí však může být zaměněna za příznaky hypoglykémie, která je častou komplikací při léčbě diabetu mellitu. Dalším projevem špatné kompenzace může být náchylnost k infekcím a rozvoji mikro- a makrovaskulárních komplikací. Pravděpodobnost výskytu příznaků je v přímé závislosti na míře hyperglykémie a osmolalitě vnitřního prostředí. K objevení příznaků dochází nejvíce při prvotní diagnostice diabetu nebo při jeho dekompenzaci (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 10-13; ČEŠKA et al., 2015, s. 239-249).

Glykosurie se projeví v případě, že plazmatické koncentrace glukózy přesáhne hodnotu renální absorpční prahu pro glukózu, což je za fyziologických podmínek zhruba 10 - 12 mmol/l. V návaznosti na výraznější glykosurii se postupně rozvíjí také osmotická polyurie, která způsobí dehydrataci a pocit žízně, což zapříčiňuje zvýšený příjem tekutin neboli polydipsii. Dlouhodobější hyperglykémie se může projevit úbytkem na váze vlivem ztráty tekutin, sníženého příjmu potravy a negativní energetické bilance při velkých ztrátách glukózy močí. Změny koncentrace glukózy a osmotických poměrů v optickém aparátu oka mohou podmínit neostré vidění (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 10-13; ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

Všechny výše uvedené příznaky se týkají DM1 i DM2, nicméně se mnohem častěji projevují v případě DM1, kde dochází k rychlejšímu vzniku hyperglykémie. U DM2 nastupují výchylky glykémie pomaleji, a tak může být průběh oligosymptomatický či asymptomatický, např. se může projevit pouze celkovou únavou. Z toho vyplývá, že DM1 jde mnohem jednodušeji diagnostikovat dle příznaků. DM2 se často diagnostikuje při laboratorním vyšetření, které bylo indikováno z jiného důvodu, než pro zjištění diabetu či při již probíhajících komplikacích diabetu, např. při hospitalizaci s infarktem myokardu, diabetickou retinopatií či nefropatií (ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

Při opravdu vysokých hodnotách hyperglykémie může vzniknout až diabetické ketoacidotické kóma či diabetické hyperglykemické hyperosmolární kóma. Ketoacidotické kóma je častějším projevem DM1, nicméně se může objevovat také u DM2. Jeho manifestace je podmíněna velkým inzulínovým deficitem a dehydratací. Dochází při něm ke ztrátě vědomí vlivem metabolické acidózy a minerálového rozvratu. Naopak hyperglykemické

hyperosmolární kóma se projevuje spíše u DM2 při hodnotách glykémie přesahujících 30-40 mmol/l (ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

Projevy hypoglykémie se začínají objevovat při hodnotách pod 3,5 mmol/l. Při výrazném poklesu glykémie pod 2 mmol/l dochází k poruchám vědomí. Nutno podotknout, že tyto hodnoty jsou čistě orientační, jelikož u každého pacienta se mohou odlišovat (ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

Symptomy u dětí můžeme rozdělit na časné a pozdní. Do skupiny časných příznaků řadíme osmotické příznaky – polyurie a polydipsie, dále pak únavu a hubnutí. Pozdní příznaky jsou způsobené nastupující ketoacidózou. Dochází při nich k hyperventilaci v důsledku Kussmaulova dýchání (prohloubené dýchání), bolesti břicha, zvracení a postupně se rozvíjejícím poruchám vědomí. U již zmíněných příznaků by mohlo dojít k nesprávnému zaměnění diagnózy za astma bronchiale (hyperventilace), náhlou příhodu břišní (zvracení a bolest břicha), gastroenteritidu (zvracení) či meningitidu (porucha vědomí). Nesprávná diagnóza by v těchto případech mohla mít fatální následky. Při dlouhodobé hyperglykémii se poškozují oči, ledviny a nervy (LEBL et al., 2016, s. 341-344; NEUMANN, 2017, s. 25).

Při nedostatečné kompenzaci diabetu, kdy převládá dlouhodobá hyperglykémie, se může zvýšit náchylnost k některým infekcím. Infekce nejčastěji postihují urogenitální či kožní systém. Urogenitální infekce mají ve většině případů mykotický původ. Patří mezi ně uroinfekce, v případě dívek a žen mykotické vulvovaginitidy nebo u chlapců a mužů balanitidy. U kožních infekcí se vytváří furunkly či karbunkly. Dochází-li k dostatečné kompenzaci, pak je diabetik stejně náchylný k infekcím jako nediabetik (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 10-13; ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

V případě starších lidí může být typický příznak polydipsie zamaskován tím, že starý člověk ztrácí pocit žízně. V praxi je tedy velmi důležité měření glykémie a vyšetření moči, jelikož se musí přemýšlet nad možným výskytem diabetu (ŠTECHOVÁ et al., 2014, s. 10-13; ČEŠKA et al., 2015, s. 239).

Vznik příznaků závisí na postupu autoimunitního zánětu. V případě, že je alespoň 10 - 20 %  $\beta$ -buněk schopno funkce, pak nedochází k rozvoji glykémie díky velké sekreční kapacitě  $\beta$ -buněk. Sníží-li se množství funkčních buněk pod tuto hranici pak dochází k manifestaci DM1 (ČEŠKA et al., 2015, s. 249).

## 6. Diagnostika a příčiny diabetu a dalších poruch glukózové homeostázy

Diagnostická kritéria jsou jednotná ve všech věkových kategoriích s výjimkou gestačního diabetu. Primární diagnostika využívá jednoduchá vyšetření a při výběru přechází od snadnějších ke složitějším. Mezi diagnostická vyšetření patří např. náhodné změření glykémie, glykémie nalačno, orální glukózový toleranční test (oGTT) a glykovaný hemoglobin HbA1c. Fyziologická hodnota glykémie nalačno se pohybuje v rozmezí 3,9 – 5,6 mmol/l, je-li hodnota vyšší, pak se jedná o hyperglykémii. Pokud při náhodně změřené hyperglykémii nejsou přítomny symptomy diabetu, tak se diagnóza musí potvrdit dalším ze dříve zmíněných vyšetření. V případě, že je náhodně změřená glykémie abnormálně vysoká, jsou další testy zbytečné. Není potřeba jimi pacienta zatěžovat, hlavně, jedná-li se o dětského pacienta. K diagnostice dochází, pokud jsou v propojení symptomy společně s plazmatickou glykemií  $\geq 11,1$  mmol/l či při hodnotě glykémie nalačno  $\geq 7$  mmol/l. Při oGTT je pro diagnostiku určující hodnota glykémie  $\geq 11$  mmol/l po 2 hodinách tohoto vyšetření. U glykovaného hemoglobinu HbA1c je diagnostická hodnota  $\geq 48$  mmol/mol (LEBL et al., 2016, s. 342-350).

Asymptomatická hyperglykémie změřena náhodně či při jiném poškození organismu nemůže být považována za diagnostickou. Pro diabetes je třeba začít diferenciální diagnostiku. V praxi je nejčastěji potřeba odlišit DM1 od monogenních forem DM, který vzniká na podkladě přenášení jedné nebo více mutací v jednom genu (LEBL et al., 2016, s. 341-344).

Porušená glukózová tolerance (IGT - impaired glucose tolerance) a zvýšená glykémie nalačno (IFG - impaired fasting glucose) jsou známkami poruchy metabolismu sacharidů, avšak nedosahují stádia diabetu. Z tohoto důvodu je pro tyto příznaky používán pojem prediabetes. Diagnostická hodnota pro IGT, 2 hodiny po zahájení oGTT (orální glukózový orientační test), je 7,8 - 11,0 mmol/l. Diagnostická hodnota pro IFG je dle měření glykémie nalačno – FPG (fasting plasma glucose) 5,6 - 6,9 mmol/l (LEBL et al., 2016, s. 341-344).

Je důležité pátrat po příčině hyperglykémie, jelikož její příčinou nemusí být vždy onemocnění diabetes mellitus. Známe různé druhy hyperglykémie jako bezpříznakovou, stresovou či navozenou léky, a proto je nutné zjistit, zda je přítomna souvislost s onemocněním. V případě, že se onemocnění prokáže, je nutné rozlišit, o jaký typ diabetu mellitu se jedná. Hlavní je odlišení diabetu 1. typu od monogenních forem diabetu a od diabetu 2. typu (LEBL et al., 2016, s. 341-344).

## 6.1. Diferenciální diagnostika typů DM

Typy diabetu se rozlišují při diagnostice. Na úrovni dědičnosti můžeme odlišit polygenní DM1, DM2 od monogenního diabetu. Běžný věk manifestace diabetu se liší vlivem druhu diabetu a také mezi jedinci se stejným druhem diabetu. U DM1 dochází k manifestaci během celého dětství na rozdíl od DM2, kdy je manifestace situovaná spíše na období puberty či později. Monogenní diabetes se většinou začíná projevovat v pozdním dětství, adolescenci až ranné dospělosti. Klinické projevy u DM1 jsou v porovnání s DM2, kdy dosahují mírné až skryté formy, spíše akutního rázu. Nicméně i v rámci DM2 může docházet k těžkým formám klinických příznaků. Monogenní diabetes je příznakově proměnlivý. DM1 se na rozdíl od DM2 a monogenního diabetu vyskytuje spíše u mladých lidí a je asociovan s autoimunitou a ketoacidózou. DM2 je na rozdíl od DM1 a monogenního diabetu asociován s obezitou a acanthosis nigricans. U DM2 je nejvyšší riziko způsobeno vlivem rodinné anamnézy, jelikož zhruba 80 % diabetiků má rodiče, který tímto onemocněním trpí (LEBL et al., 2016, s. 345).

U dítěte s hyperglykemií je důležitá rodinná anamnéza neboli pátrání po výskytu diabetu u nejbližších příbuzných. Všechny typy diabetu se mohou objevit u více členů rodiny. V dětském věku by se měl odlišit DM1 a MODY. U DM1 je riziko vzniku diabetu u dítěte, které má onemocnění v blízké příbuzenské linii 3-7 %. V případě MODY je vlivem autosomálně dominantního typu dědičnosti riziko 50 %. Pro MODY je navíc charakteristická mírná hyperglykémie bez sklónů ke ketóze, a pokud jsou u něj pacienti léčeni inzulínem stačí jim malé množství. V rodinné anamnéze je dále třeba pozorovat přítomnost dalších autoimunitních onemocnění, kdy mezi nejčastější patří tyreopatie a celiakie (LEBL et al., 2016, s. 342-350).

## 6.2. Diagnostická vyšetření hyperglykémie

Pokud se neprojevily dostatečně určující příznaky diabetu, tak je potřeba pokračovat s dalšími vyšetřeními. Mezi tyto příznaky u DM1 patří vysoká hyperglykémie a ketóza. Vyšetření se rozdělují do čtyř linií (KAREN et al., 2020 s. 4).

### 6.2.1. Vyšetření první linie

Při diagnostice hyperglykémie není vhodné používat glukometr, ale měřit glykémii z venózní plazmy. U příznakových pacientů se však v praxi měření glukometrem z důvodu urychlení diagnózy používá. Toto měření by však mělo být doplněno laboratorním vyšetřením (KAREN et al., 2020 s. 4).

K vyšetření první linie se řadí např. příležitostné vyšetření glykémie. V případě, že hodnota glykémie je vyšší nebo rovna 11 mmol/l a není doprovázena jinými příznaky diabetu (např. ketonurií) nebo pokud je hodnota hyperglykémie v rozmezí 7,8 – 11,1



mmol/l, se dále provádí vyšetření glykémie nalačno a orální glukózový toleranční test (oGTT). Při vyšetření glykémie nalačno je hraniční hodnotou 5,6 mmol/l, pokud je naměřená hodnota rovna či vyšší, tak se provádí oGTT. Před měřením glykémie nalačno musí být pacient bez přísunu potravy nejméně osm hodin. Vyšetření moči na obsah ketolátek či glukózy se porovnává s výsledkem měření hyperglykémie, případně se provádí vyšetření oGTT (LEBL et al., 2016, s. 342-350; KAREN et al., 2020 s. 4).

### **6.2.2. Vyšetření druhé linie**

K vyšetření druhé linie se řadí již zmíněný orální glukózový toleranční test (oGTT). Toto vyšetření se indikuje při hyperglykémii o hodnotě  $\geq 7,8$  mmol/l, kdy nejsou přítomny další příznaky či při opakované glykosurii. Při přípravě na vyšetření má pacient běžný režim, normální stravování a musí lačnit po dobu 10 hodin. V rámci vyšetření pacient vypije 1,75 g glukózy na 1 kg tělesné hmotnosti, což tvoří 25 - 30% roztok. Dávka glukózy nesmí přesáhnout hodnotu 75 g. Odběry glykémie se provádí v intervalech 0, 30, 120 případně 180 minut. Dříve se provádělo také měření v 60 minutě, které se již používá pouze u žen v období gravidity. Při tomto vyšetření musí být hodnota glykémie ve 120 minutě  $\geq 11,1$  mmol/l, aby došlo ke stanovení diagnózy (LEBL et al., 2016 s. 342-350; KAREN et al., 2020 s. 4).

### **6.2.3. Vyšetření třetí linie**

V rámci vyšetření třetí linie se používá intravenózní glukózový toleranční test (ivGTT). Provádí se v případech, kdy je třeba potvrdit či vyloučit inzulinopénii. Nejčastěji se provádí v případech narušené glukózové tolerance, během které je třeba určit, zda je potřebná léčba inzulinem. Dále se toto vyšetření provádí pacientům, u kterých nejsou specifické příznaky DM1 (např. přítomnost ketolátek v moči) či při podezření na MODY. Při přípravě na vyšetření má pacient běžný režim, normální stravování a musí lačnit po dobu 10 hodin. V rámci vyšetření je pacientovi intravenózně podáván 0,5 g glukózy na 1 kg tělesné hmotnosti, což tvoří 20 - 40% roztok. Dávka glukózy nesmí přesáhnout hodnotu 30 g. Odběry glykémie, inzulinu, případně C-peptidu se provádí v intervalech 0, 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60. Do této linie řadíme vyšetření autoprotilátek, které jsou specifické pro DM1. Patří mezi ně anti-GAD, anti-IA2, anti-inzulin a anti-ZnT8. Toto vyšetření indikujeme, je-li třeba vyvrátit či potvrdit DM1. Výjimka je u subtypu B non-imunitního (idiopatického) DM1, kde se autoprotilátky nevyskytují (LEBL et al., 2016, s. 342-350).

Při diagnostice DM1 se stanovují autoprotilátky, kdy nejvyšší průkaznost mají autoprotilátky anti-GAD, anti-IAA, anti-ICA a anti-IA-2.

Protilátka anti-GAD je namířena proti enzymu dekarboxyláze kyseliny glutamové, která katalyzuje syntézu kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Tento enzym se široce vylučuje v  $\beta$ -buňkách Langerhansonových ostrůvků. Z toho vyplývá, že anti-GAD protilátka působí proti  $\beta$ -buňkám Langerhansonových ostrůvků. Diabetes mellitus 1 typu je autoimunní onemocnění, což zapříčiňuje postupnou samodestrukci  $\beta$ -buněk pankreatu. GAD enzym se vyskytuje ve dvou izoformách, které se liší molekulovou hmotností 65 a 67 kDa. U buněk pankreatu převládá izoforma o hmotnosti 65 kDa. Při onemocnění tak dochází k produkci protilátek namířených proti této izoformě. Výskyt těchto protilátek při diagnostice onemocnění se pohybuje mezi 70 - 90 % u prediabetických pacientů a pacientů s DM1. Anti-GAD protilátky jsou markerem s vysokou citlivostí a při diagnostice slouží k určování osob s rizikem vzniku DM1. Protilátky se nejvíce vyskytují u starších dětí a u latentního autoimunitního diabetu dospělých (LADA). Pomocí protilátek dochází k diagnostické diferenciaci DM1 od DM2 a také stanovení budoucí nutnosti potřeby inzulinové léčby. K prvnímu průkazu autoprotilátky dochází nejčastěji kolem 2-5. roku života, kdy se primárně objevují protilátky GAD a IAA. Čím více protilátek se prokáže, tím vyšší pravděpodobnost vzniku DM1 je. Pokud je objevena jedna protilátka, tak se riziko manifestace DM1 v příštích 5 letech pohybuje zhruba okolo 5 %. Při přítomnosti dvou a více protilátek se riziko zvyšuje na 39 % do tří let a 68 % do pěti let. Pokud se naleznou tři protilátky, tak v budoucích pěti letech je riziko manifestace 100 % (PREVEDIG, nedatováno; FRIEDECKÝ et al., 2012, s.9; KAREN, 2020, s. 4; Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky-Všeobecné fakultní nemocnice a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, 2022).

Protilátka anti-IAA je namířena proti inzulinu (FRIEDECKÝ et al., 2012, s.9; KAREN et SVAČINA 2020 s. 4).

Protilátka anti-ICA je oproti tomu namířena proti cytoplazmě buněk pankreatických ostrůvků. Objevuje se v krevním séru zhruba u 80 % pacientů s DM1. Její výskyt může být spojen s prediabetickým stádiem či manifestací diabetu. Možnost nálezu je také u 1. stupně příbuzenství, kdy je incidence u 3 - 4 %. Při detekci anti-ICA u příbuzných 1. stupně je riziko rozvoje DM1 do pěti let 53 %. (PREVEDIG, nedatováno; FRIEDECKÝ et al., 2012, s.9; KAREN et SVAČINA, 2020 s. 4).

Protilátka anti-IA2 je namířena proti enzymu tyrosin fosfatáze (IA2). Vyskytuje se u 50 - 75 % pacientů s prediabetem či DM1. Její výskyt je spojen spíše s mladšími pacienty a rychlejší progresí diabetu (PREVEDIG, nedatováno; FRIEDECKÝ et al., 2012, s.9; KAREN et SVAČINA, 2020, s. 4).

Další možností je diagnostika C-peptidu. Dle jeho výskytu jsme schopni pozorovat endogenní sekreci inzulínu. Toto vyšetření se obvykle provádí nalačno při bazální produkci inzulínu či po stimulaci běžnou snídaní. V případě počátečního DM1 bývá hodnota C-peptidu téměř v normě, ale je viditelná nedostatečná stimulace po normální stravě. S postupně se prohlubující inzultidou a progresí destrukce  $\beta$ -buněk se hodnota C-peptidu snižuje i bazálně až k nulové hodnotě (KAREN et SVAČINA, 2020, s. 4).

#### **6.2.4. Vyšetření čtvrté linie**

Do vyšetření čtvrté linie se řadí cílené molekulárně genetické vyšetření, které slouží hlavně k vyšetření prvostupňových příbuzných pacientů s diabetem. Vyšetření na MODY se indikuje, pokud se minimálně ve dvou generacích objevila podobná forma diabetu, při níž nedocházelo ke tvorbě ketolátek. Vyšetření genů kódujících podjednotky draslíkového kanálu je indikováno u každého dítěte do věku 6 měsíců s projevy diabetu. U diagnostiky hyperglykémie a diabetu u dětí by se neměla opomenou možnost výskytu vzácných variant diabetu (např. novorozenecký, mitochondriální diabetes, další formy monogenního diabetu, diabetes asociovaný s cystickou fibrózou či Wolframův syndrom) (LEBL et al., 2016, s. 342-350).

## 7. Dietní režim s DM1

Při správné kompenzaci DM1 je důležité dodržovat správný jídelníček, který nebude rozkolísávat hodnoty glykémie. Dietní režim není příliš striktní z hlediska zákazů. Jeho smysl spočívá v regulaci množství sacharidů s ohledem na inzulínovou léčbu. Pro diabetiky je důležité mít přehled o energetickém a sacharidovém složení potravy. Strava by měla být vyvážená, pestrá a zdravá. Ideálně by měla obsahovat malé množství přidaných jednoduchých cukrů (sacharóza, sirupy, řepný a hnědý cukr). Podstatná je také antisklerotičnost stravy vzhledem k vyššímu riziku vzniku aterosklerózy u diabetiků (NEUMANN, 2017, s. 21-23; SZABÓ, 2021, s.25).

### 7.1. Výpočet sacharidů

Výpočet sacharidů v gramech se zjišťuje pomocí informace o množství sacharidů ve 100 g určité potraviny. Tato informace je umístěna na obalu potravin a zároveň je možné ji najít v tabulkách výživových hodnot. Např. potřebujeme-li ve svačině přijmout 20 g sacharidů a jako pokrm zvolíme bílý jogurt s banánem:

- Na obalu jogurtu je hodnota sacharidů 4 g na 100 g jogurtu. Jogurt má však hmotnost 150 g. Po vložení údajů do trojčlenky vychází 6 g sacharidů na 150 g jogurtu.
- Na banán tedy zbylo 14 g sacharidů. V tabulkách je ke 100 g banánu přiřazeno 22 g sacharidů. Při zadání do trojčlenky vychází 64 g banánu.

Výměnná jednotka (chlebová jednotka) se vytvořila pro snazší orientaci o množství sacharidů v potravinách, kdy jedna jednotka obsahuje 10 g sacharidů a je přirovnávána k jednomu centimetrovému půlkraji chleba, ke 200 ml mléka / bílého jogurtu nebo k jednomu bramboru střední velikosti. Dvě různé potraviny se stejným množstvím výměnných jednotek mohou být vzájemně zaměňovány, např. jedno malé jablko za dvě mandarinky. Každý diabetik potřebuje určitou dávku sacharidů, a tedy i výměnných jednotek, ze kterých získává energii. Množství výměnných jednotek je závislé na pohlaví i věkové kategorii (batole, předškolní dítě, školní dítě, dítě v pubertě, adolescent). Při fixních režimech má pacient přímo stanovené množství výměnných jednotek ke každému jídlu společně s množstvím inzulínu a časem konzumace jídla. Diabetolog se zároveň snaží přizpůsobit jídelníček domácím zvyklostem. U flexibilních režimů diabetolog stanoví množství bolusového inzulínu podávaného na jednu výměnnou jednotku a pacient dodržuje časy příjmu potravy (NEUMANN, 2017, s.21-23; LEBL et al., 2019, s. 158-161; SZABÓ, 2021, s.25-30).

Pro diabetiky je charakteristických šest porcí jídla za den. Porce se dělí na hlavní jídla, což jsou snídaně, obědy a večeře. Další tři porce jsou složeny ze dvou svačin a druhé večeře. Mezi hlavními jídly je doporučeno udržovat rozestup 5 - 6. hodin. Svačiny a druhé večeře by se měly podávat v intervalu 2 - 2,5 hodin po hlavním jídle. Výjimka je možná při léčbě inzulinovou pumpou, kdy je možné časově posunout či vynechat svačiny a druhou večeři. Nicméně důležitost hlavních jídel zůstává beze změny (SZABÓ, 2021, s.25-26).

Diabetici by se neměli přejídat, ale konzumovat pouze množství jídla, které dopomáhá vyvarovat se pocitu hladu. Při tom je důležité začít konzumovat jídlo teprve při pocitu hladu. Jídlo by mělo být zdravé a rozděleno na malé dávky. Před sportovní aktivitou je třeba konzumovat nějaké lehčí jídlo a zároveň zvýšit množství výměnných jednotek o 0,5 - 2 jednotky. V průběhu sportu se výměnné jednotky také doplňují v intervalu jedné hodiny. Zároveň je třeba dodržovat pitný režim (1,5 - 3 l za den). Doporučená je kvalitní pitná voda, slabší čaje a minerální neslazené nápoje. Při hyperglykémii je nutné zvýšit příjem tekutin, jelikož sacharidy se přesouvají z krve do moče a poutají na sebe tekutiny. Při opravdu vysoké hyperglykémii může dojít ke vzniku ketoacidózy. Naopak konzumace alkoholu glykémii snižuje, jelikož blokuje produkci glukózy v játrech (NEUMANN, 2017, s. 21-23; SZABÓ, 2021, s.35).

Jídelníček bývá sestavován z dvou druhů potravin, volných a započítaných. Volné potraviny neovlivňují množství cukru v krvi, patří sem např. zelenina s výjimkou té barevné (rajče, mrkev). Dále jsou zde zahrnuty potraviny jako např. sýr, tvaroh nebo maso, které musí být podávány v menším množství, jelikož obsahují tuk a energii. Nadměrné množství tuku by mohlo vést k dalším problémům, jako např. rozvoji obezity či vzniku aterosklerózy. U započítaných druhů potravin, kam patří obiloviny, brambory, kukuřice, ovoce, mléko a některé mléčné výrobky, je důležité znát počty jejich výměnných jednotek. U potravin záleží na formě jejich zpracování, jelikož tepelně zpracované potraviny uvolňují cukr do krve rychleji. Cukry vzhledem k diabetu rozlišujeme na rychlé, které najdeme např. v ovoci, sladkostech, mléku a na cukry pomalé, jako je např. škrob v bramborách a vláknina v zelenině a celozrnném pečivu (NEUMANN, 2017, s. 21-23; SZABÓ, 2021, s.25).

## **7.2. Glykemický index (GI)**

Z důvodu odlišné odezvy na vzestup glykémie vlivem různých typů sacharidů obsažených v potravinách se vytvořil glykemický index. Je to číselný údaj, který znázorňuje, jak rychle sacharid začne zvyšovat glykémii a po jak dlouhou dobu je schopen glykémii udržet zvýšenou. Následně dochází k porovnání s glukózou (GI100). Čím vyšší hodnota glykemického indexu, tím dříve stoupne glykémie. GI neoznačuje množství sacharidů v potravine, ale hustotu sacharidů. Doporučené jsou potraviny s hodnotou GI pod 70. Při GI

pod 55 se glykémie zvyšuje pomalu (luštěniny, těstoviny). Při GI 55 - 75 se glykémie zvyšuje rychleji (vařené brambory, banán) a při GI nad 75 dochází k velmi rychlému zvýšení glykémie (slazené nápoje, med). Glykemický index může být snížen přidáním vlákniny, tuků, bílkovin či zvýšením kyselosti. Jeho zvýšení se dá dosáhnout mixováním a vařením potravy (SZABÓ, 2021, s. 31).

Mezi hlavní cíle dietního režimu patří udržení požadované hodnoty glykémie nalačno i po jídle, dosažení / udržení optimální hmotnosti pacienta, dosažení / udržení optimální hladiny krevních tuků a prevence či alespoň oddálení komplikací DM1 (SZABÓ, 2021, s. 27).

## **8. Léčba diabetu mellitu 1. typu**

### **8.1. Léčba inzulinem u diabetu mellitu 1. typu**

U pacientů s diagnostikovaným DM1 je nutnou součástí léčby aplikace inzulinu, jelikož onemocnění je provázeno inzulinopenií. Inzulin se může podávat subkutánně či intravenózně dle potřeby rychlosti účinku. V případech jako jsou akutní stav manifestace diabetu, diabetická ketoacidóza, nemožnost perorálního příjmu stravy, operační výkony či v celkově závažném stavu pacienta se uplatňuje intravenózní aplikace, kde dochází k rychlému účinku inzulinu. Poté co je pacient stabilizován se přechází na aplikaci subkutánní. Podávání inzulinu dětem s DM1 se doporučuje ve formě intenzifikovaného inzulinového režimu (IIR), který se může uplatňovat aplikací několika dávek inzulinu pomocí injekce či metodou kontinuální subkutánní infúze inzulinu pomocí inzulinové pumpy. Způsoby podání inzulinu jsou přizpůsobeny faktu, že inzulin nemůže procházet zažívacím traktem, jelikož by se jako bílkovina denaturoval a ztratil svoji funkci (NEUMANN et al., 2013 s. 14; LEBL et al., 2016, s. 406-425).

Od roku 1921 byl pro léčbu diabetu využíván inzulin extrahovaný z pankreatu jatečných zvířat. Na počátku 80. let se za pomoci rekombinantních technologií započal vyrábět humánní inzulin, kdy je gen pro tvorbu lidského inzulinu vložen do genomu bakterie *E.coli*. V 80. letech byly přivedeny na trh inzulinová analoga, která obsahují mírně pozměněnou molekulu lidského inzulinu a jejich využití pro léčbu v dnešní době převažuje (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

#### **8.1.1. Inzulinové přípravky**

Inzuliny můžeme členit dle rychlosti nástupu jejich účinku a dle doby jejich účinnosti na rychlé a pomalé. Mezi rychlé inzuliny řadíme rychle působící inzulinová analoga s upravenou molekulou humánního inzulinu a krátce působící humánní inzuliny, jejichž molekula humánního inzulinu je nepozměněná. K pomalým dlouhodobě působícím inzulinům patří pomalu působící neboli depotní humánní inzuliny s přirozenou molekulou humánního inzulinu a pomalu působící inzulinová analoga s pozměněnou molekulou (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

#### **8.1.2. Léčba inzulinem**

##### **8.1.2.1. Aplikace inzulinové injekce**

Mezi místa, kam se inzulin aplikuje, patří břicho, ventrální či laterální strana stehna, hýždě a laterální strana paže, kde se však musí vyvarovat intramuskulárního podání u dětí s malým množstvím podkožního tuku. Místo vpichu není třeba čistit či sterilizovat pouze v případě, že se jedná o místo s nižším standardem hygienické péče. Nezbytná je však změna

umístění aplikace vpichu, jelikož při opakované aplikaci do jedné oblasti se zvyšuje riziko vzniku lipohypertrofie neboli zmnožení tukové tkáně v místě vpichu. Lipohypertrofie není bolestivou záležitostí, nicméně může ovlivnit vstřebávání inzulínu, které může být nerovnoměrné. Důsledkem může být nestabilita glykémie a zhoršená kompenzace diabetu (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

Působnost inzulínu souvisí časově velmi úzce s podáním stravy. Doba podání inzulínu před jídlem ovlivňuje glykémii a to tak, že čím dřív je inzulín před jídlem podán, tím pravděpodobněji dojde k jejímu poklesu. V opačném případě, kdy se aplikace injekce blíží době jídla, dochází spíše k rostoucí tendenci glykémie. V běžném režimu se doporučuje počkat alespoň 10 minut před jídlem, během kterých glykémie nesmí přesahovat 10 mmol/l. Při vyšších glykemických hodnotách musí pacient vyčkat delší dobu. U rychlých analogů je doporučovaná doba čekání v rozmezí 5 - 10 minut v návaznosti na výšku glykémie (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

#### **8.1.2.2. Pomůcky pro inzulínovou aplikaci**

Velmi často dochází k aplikaci inzulínu prostřednictvím inzulínového pera, které je velmi přesné a technicky nenáročné. Skládá se ze zásobníku na inzulín a jehly s násadkou. K odměření dávky slouží píst či kotouč. Jejich design a funkce se liší dle výrobce, kdy základní mechanismus je stejný, ale některá pera umožňují zobrazení poslední aplikace a doby podání inzulínu popř. dávkování několik dní zpět. V současné době je také možnost využití jednorázových per (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

Inzulínové stříkačky zajišťují přesné a téměř bezbolestné podání inzulínu díky velmi tenké jehle. Odměření inzulínové dávky je u nich možné již od 0,5 jednotky a jsou kalibrovány shodně s koncentrací inzulínu. Správná aplikace se provádí do podkoží pod úhlem 45°. U malých dětí je riziko intermuskulárního vpichu, jelikož mohou mít malé množství podkožního tuku. Pro snížení tohoto rizika se, v místě plánovaného vpichu, vytváří kožní řasa pro aplikaci inzulínu. U malých dětí se někdy doporučuje míchání dvou druhů inzulínu do jedné stříkačky, aby dítě mělo o jeden vpich méně (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

#### **8.1.3. Inzulínové režimy**

Inzulínové režimy zahrnují plánované dávky inzulínu po celý den. Pomocí nich se glykémie u pacienta udržuje v určitém rozmezí, kdy se vychází z produkce inzulínu u zdravého jedince. Musí být zajištěna bazální dávka inzulínu, většinou ve formě dlouhodobě působících analogů či středně dlouho působícího inzulínu, která zajišťuje základní potřebnou hladinu inzulínu. Dochází tedy k postupnému uvolňování inzulínu do těla. Zároveň je však potřeba bolusová dávka inzulínu, která pomůže se zpracováním glukózy přijaté při



konzumaci stravy. U podávání bolusových dávek hrozí riziko špatného výpočtu množství inzulínu, což může mít za následek hypoglykémii. Každý inzulínový režim vyžaduje po pacientovi selfmonitoring, dodržování dietního režimu a schopnost stanovení potřebné dávky inzulínu. Režim se vybírá s ohledem na věk, dobu trvání diabetu a životní styl pacienta. Zároveň se musí brát v úvahu cíl léčby, možnosti a priority pacienta a také jeho rodiny (LEBL et al., 2016, s. 406-425; HABERT, 2021).

Opakem striktních inzulínových režimů a dalších možností léčby je flexibilní režim, při němž není kladen takový důraz na dietu pacienta a přesné rozpočítání dávek sacharidů v potravě. Při tomto režimu hraje velkou roli diabetolog, který má za úkol sestavit dávkování, při kterém dítě nebude muset téměř obměňovat jídelníček a naučit ho, jak si správně dávky upravovat dle potřeby. Tento režim umožňuje zlepšení kvality života s diabetem. Z toho důvodu je tento režim doporučován hlavně adolescentům, jelikož udržení striktního jídelníčku pro ně může být velmi náročné. Flexibilní režim je možný uplatňovat při znalosti obsahu sacharidů v potravě s následným vypočtením dávky inzulínu a při znalosti hodnoty glykémie (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

Při stanovování dávek inzulínu se musí uvažovat také nad ovlivněním hladiny glykémie vlivem denní doby či určité situace. Fenomén svítání se projevuje zvýšenou glykemií v ranních hodinách. Z klinického hlediska je zvýšená glykémie způsobena nárůstem koncentrace hormonů (růstového hormonu, kortizolu, gonadotropinu), které následně zvyšují rezistenci vůči inzulínu a zároveň podporují glukoneogenezi v játrech. Tento nárůst je nejčastější v době dospívání. Fenomén soumraku se projevuje vyšší potřebou inzulínových dávek v odpoledních až večerních hodinách a je typický u menších dětí. Fenomén přestřelení (Somogyiho fenomén) se projevuje zvýšenou glykemií, která vznikla na základě hypoglykémie. Při hypoglykémii dochází k vyplavení hormonů glukagonu a katecholaminu. Následný vzestup glykémie pak trvá několik hodin, kdy je zároveň snížena citlivost vůči inzulínu (LEBL et al., 2016, s. 406-425).

## 8.2. Léčba diabetu mellitu 1. typu inzulinovou pumpou

Inzulinová pumpa je technicky nejpokročilejší zařízení, které dává inzulin do podkoží v malých dávkách, čímž se snaží napodobit fyziologické dávkování inzulinu u zdravého jedince. Dávky inzulinu jsou podávány pomocí dvou funkcí. Funkce bazál podává kontinuálně dávky inzulinu a funkce bolus dává inzulin nárazově ve větším množství (např. před jídlem či ke korekci hyperglykémie) (LEBL et al., 2016, s. 426-432; NEUMANN 2017, s.43).

U léčby inzulinovou pumpou je nutno počítat s finanční náročností, trvalým připojením kanyly a spojovacího setu k tělu pacienta. Zároveň je třeba velká spolupráce pacienta a jeho rodiny. Léčba pumpou je vhodná např. při labilitě glykemických projevů, těžkých hypoglykemiích, ranních hyperglykemiích, graviditě či strachu z používání jehel. Nejvíce se inzulinová pumpa doporučuje dětem, jelikož značně zjednoduší jejich zdravotní péči (LEBL et al., 2016, s. 426-432; NEUMANN, 2017, s.43).

Inzulinová pumpa je tvořena zásobníkem na inzulin o průměrné velikosti 5 x 8 x 1,5 cm, který je dávkován pomocí pístu. Dále je zde monitor, který informuje o činnosti buňky např. množství inzulinu dávkovaného pumpou. Pro připojení pumpy do podkoží slouží set, který je tvořen hadičkou vedoucí od zásobníku, na které je napojena kovová jehla či teflonová kanyla. Cesta inzulinu vede ze zásobníku přes hadičku do kanyly či jehly, která je zavedena do podkožního tuku, kde dochází ke vstřebávání inzulinu do krve. Jehla i kanyla mají podobnou délku a stejné místo aplikace jako je tomu u inzulinového pera. U malých dětí, které mají málo podkožního tuku, se upřednostňuje aplikace do hýždí či břicha. Starší děti preferují spíše aplikaci do paže. Kanyla zavedená do podkoží se obměňuje v intervalu 2 - 3 týdnů. U léčby inzulinovou pumpou není možná kombinace s aplikací pomocí pera, jelikož pumpa musí být zavedena do podkoží 24 hodin denně. Fungování pumpy je na principu bazál-bolus (LEBL et al., 2016, s. 426-432).

Bazální dávka inzulinu je rozložena do několika menších dávek většinou pomalu působících analog inzulinu. Dávku je možná upravovat, přičemž je třeba dbát na to, že výsledná reakce na analog se objevuje v rámci 3 - 4 hodin. Bazální dávka je nejčastěji členěna do 5 - 6 časových intervalů. Podávání je individuální dle pacienta např. kvůli lišící se potřebě inzulinu u malých a starších dětí v průběhu dne. Inzulinová pumpa nabízí funkci nastavení dočasných bazálů, která se využívá zejména při situacích, kdy se potřeba bazální dávky inzulinu výrazně mění. Například při fyzické aktivitě, kde se dávka snižuje, nebo nemoci, při které se dávka naopak zvyšuje. Při kontrole správnosti bazálních dávek se využívá lačnění po dobu 6 - 8 hodin, kdy by nemělo dojít k vychýlení glykémie. V případě malé dávky by došlo ke zvýšení glykémie a naopak. Bazální dávka je ovlivněna životním

stylem, věkem a délkou trvání diabetu např. u menších dětí tvoří 30 - 50 % a u dospívajících a dospělých zhruba 50 % celkového množství podávaného inzulínu (LEBL et al., 2016, s. 426-432).

Bolusová dávka se podává nárazově před každým jídlem, čímž vyrovnává zvýšenou potřebu inzulínu při příjmu většího množství sacharidů v potravě. U bolusových dávek se používají analoga rychlých inzulínů. Při těchto dávkách se pacientům přecházejícím na léčbu inzulínovou pumpou často stává, že zapomenou na podání bolusové dávky před jídlem. To má za následek jednu z nejčastějších příčin snížené efektivity léčby inzulínovou pumpou, a to nepravidelné podávání bolusových dávek. Ke stanovení dávek se využívá počet výměnných jednotek či množství sacharidů ve stravě, následně se tato hodnota porovnává s naměřenou glykemií. Inzulínová pumpa má funkci kalkulátoru bolusů, která dokáže určit vhodnou bolusovou dávku, jelikož má informace o množství sacharidů a o hodnotě glykémie. Pro tuto funkci je nutná znalost základních údajů: inzulino-sacharidový poměr, citlivost k inzulínu, cílová glykémie a doba působení inzulínu. Inzulino-sacharidový poměr je charakterizován množstvím sacharidů v gramech na jednu jednotku inzulínu. Poměr se v průběhu dne mění, proto je hodnotu potřeba upravovat. V ranních, dopoledních a večerních hodinách je běžně citlivost k inzulínu nižší, což znamená nižší poměr, naopak v odpoledních hodinách citlivost k inzulínu vzrůstá. Citlivost k inzulínu se stanovuje v závislosti na tom, o kolik mmol/l sníží jedna jednotka inzulínu glykémii. Podle toho, jaká je cílová hladina glukózy v krvi, se určuje cílová hladina glykémie. U dětí se tato hodnota nastavuje v rozmezí 5,6 - 6,5 mmol/l, kdy přes den je nastavována nižší a na večer vyšší cílová glykémie. Doba působení inzulínu může být různorodá, a to podle použitého přípravku nejčastěji v rozmezí 2 - 4 hodin (LEBL et al., 2016, s. 426-432).

Léčba inzulínovou pumpou obnáší výhody i nevýhody. Mezi výhody inzulínové pumpy patří možnost pozastavení dávky inzulínu při rychlém poklesu glykémie (dříve než dojde k hypoglykémii), snížení častého píchání injekcí (s výjimkou obměny kanyly, které se provádí po 2 - 3 týdnech, což znamená velkou úlevu hlavně pro dětské pacienty). Je zde velmi jemná korekce dávek, která umožňuje upravovat bazální dávky (to umožňuje zase reakci na fenomén úsvitu a fenomén soumraku). Používání inzulínové pumpy bývá dle výzkumů také spojováno s nižšími hladinami HbA1c, sníženou hypoglykemií a žádným souběžným zvýšením prevalence nadváhy či obezity. Možnost dávkování u inzulínové pumpy je velmi flexibilní. Mezi nevýhody inzulínové pumpy patří omezení pro pacienta, který musí mít pumpu neustále připevněnou k tělu. Nebo také problémy při koupání, které závisí na faktu, že všechny pumpy nejsou voděodolné (pumpa lze na pobyt ve vodě odpojit, ale pouze krátkodobě). Moderní typy pump však bývají voděodolné. Mezi další nevýhody řadíme riziko vzniku kožního zánětu v místě vpichu, velmi ojediněle kožní nesnášenlivost

kanyl, riziko poškození pumpy či její vytržení z podkoží při kontaktním sportu či finanční náročnost pump, jejichž cena se pohybuje mezi 80 000 až 100 000 Kč. Dále také riziko vzniku ketoacidózy, jelikož při narušení setu (zalomením) či jeho úplném vytržení dojde k přerušení dávky inzulínu a glykémie vzroste již během 2-3 hodin. Spotřební materiál k pumpě je zhruba 3x dražší než pro obsluhu inzulínových per. Pokud diabetologické centrum zvolí léčbu pumpou, tak bývá tato léčba hrazena pojišťovnou společně s částí spotřebního materiálu (LEBL et al., 2016, s. 426-432, SHERR, 2016).

### 8.3. Moderní léčba diabetu mellitu 1. typu

Mezi tři právě se rozvíjející metody léčby diabetu řadíme exogenní náhradu inzulínu pomocí systému uzavřené smyčky, imunomodulační přístupy nebo transplantaci pankreatu, ledviny či Langerhansových ostrůvků (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 265-273; POWERS, 2021).

#### 8.3.1. Exogenní náhrada inzulínu

Při spojení senzoru zachycujícího hladinu glukózy u systému kontinuálního monitoringu a automatického zařízení pro dávkování inzulínu (inzulinové pumpy) vzniká systém uzavřené smyčky (*closed loop*), který se někdy nepřesně pojmenovává jako umělá slinivka břišní. Takový systém by umožnil udržení normoglykémie bez potřeby zásahu diabetika. Zároveň by diabetik měl možnost částečně či úplně omezit dietní a diabetický režim. Tento systém obsahuje personalizované algoritmy, které snímají glykémii a vypočítávají dávky inzulínu s ohledem na individuální odchylky jedince. Kromě toho je důležité, aby byl v systému bezchybný aplikátor s inzulínem, který působí nejrychleji. Monitorování glykémie musí být přesné a rychlé z hlediska informace o výchytkách glykémie. Pokud senzor neposkytne přesná data, tak algoritmus bude pracovat se špatnými údaji. Celý systém je veden softwarem, který musí správně vyhodnotit data a stanovit správnou dávku inzulínu. Systém *closed loop* je stále ve vývoji, jelikož i přes značné pokroky nejsou nároky na jeho komponenty splněny (LEBL et al., 2016, s. 434; POWERS, 2021).

V budoucnosti by senzor mohl být umístován na jiné části těla (kůže, oko) a mohl by měřit spíše krevní glukózu než tu mezitkáňovou. Dále je třeba upravit podávání inzulínu, jelikož subkutánní podání je pomalejší než fyziologická sekrece inzulínu, i přesto že se používají rychle působící inzulínová analoga. Zároveň inzulín není podáván přímo do portální žíly, ale do periferních žil, kdy při následném vstupu do jater dojde ke snížení účinku inzulínu (POWERS, 2021).

Šestiměsíční studie provedená doktorkou Brown a doktorem Kovatchev a Beck z roku 2019 porovnává léčbu pomocí systému *closed loop* a senzoru s inzulínovou pumpou. Výsledky ukazují, že u pacientů s DM1 bylo použití systému s uzavřenou smyčkou spojeno s větším procentem času stráveného v cílovém glykemickém rozmezí než při použití senzorově rozšířené inzulínové pumpy. Docházelo k méně hyperglykemiím a hypoglykemiím. Hladina glykovaného hemoglobinu se zlepšila v případě pacientů, kteří používali systém s uzavřenou smyčkou, a zůstala nezměněna u pacientů, kteří používali pouze inzulínovou pumpu a senzor kontinuálního monitoringu glukózy. Pozitivní vliv na glykémii spojený se systémem uzavřené smyčky byl pozorován během dne i noci a byl výrazný ve druhé polovině noci. Zlepšení z hlediska vyšší stability glykémie byly pozorovány po jednom měsíci studie a přetrvávaly po celých 6 měsících. Populace studie

zahrnovala uživatele inzulinové pumpy i uživatele injekčního inzulinu v různém věkovém rozmezí (14 až 71 let) a výchozím rozmezí hladin glykovaného hemoglobinu bylo 5,4 až 10,6 % (BROWN et al., 2019).

### **8.3.2. Transplantace**

#### **8.3.2.1. Transplantace ledviny a pankreatu (TLP)**

U transplantace pankreatu hrají velmi podstatnou roli ledviny, a to zejména v případě, že je jejich funkce narušena. Jejich funkce je na rozdíl od pankreatu životně důležitá. Zároveň se musí vzít v úvahu imunosupresivní léčba, která může ledviny poškodit. Změna funkce ledvin může být ukazatelem o možném odmítnutí obou orgánů přijatých při TLP. U diabetika s narušenou funkcí ledvin je však primární léčbou transplantace ledviny samotné od živého dárce, jelikož získání pankreatu od kadaverózního dárce může být velmi zdoluhavé. Pokud je to však možné, tak se provádí transplantace obou orgánů, během které jsou oba získávány od stejného kadaverózního dárce (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 265-273).

#### **8.3.2.2. Transplantace pankreatu (TP)**

Pankreas může být transplantován samostatně či po předchozí transplantaci ledviny. Je-li pankreas transplantován druhotně až po ledvině, tak výhodou bývá fakt, že pacient je již ve stavu imunosuprese z předchozí transplantace. Samostatná transplantace pankreatu není příliš častá. K její indikaci dochází při akutních metabolických komplikacích, při nichž není narušena funkce ledvin (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 273).

#### **8.3.2.3. Transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků (TO) či buněk produkujících inzulin**

Transplantace se může provádět přímo s buňkami produkujícími inzulin či přeměnou exokrinních, duktálních buněk či  $\alpha$ -buněk na buňky produkující inzulin. Dále je možnost stimulace tvorby nebo regenerace  $\beta$ -buněk. Spojení transplantace buněk a imunosuprese je účinnou léčbou při snižování frekvence hypoglykémie u DM1, což někdy vede k nezávislosti na podávání exogenního inzulinu (POWERS, 2021).

Langerhansovi ostrůvky se musí nejdříve izolovat z celé slinivky kadaverózního dárce, přičemž tvoří zhruba jedno % celkové tkáně. Izolace je velmi náročná a zároveň je třeba následně ostrůvky spočítat, z důvodu zajištění jejich dostatečného množství. Všechny ostrůvky nemají totožný tvar a velikost. Izolovaný vzorek se musí obarvit a následně se pod mikroskopem ostrůvky kategorizují dle velikosti a počítají. Výsledek se zadává do rovnice, pomocí které dojde k celkovému odhadu množství ostrůvků. Postup je velmi náročný, subjektivní a neumožňuje zpětnou kontrolu. V oblasti počítání ostrůvků došlo k průlomů, o který se zapřičinil Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) ve spolupráci s firmou Iterait. S týmem specialistů různých oborů dokázali vytvořit aplikaci IsletNet,

analytickou obrazovou metodu, která dokáže identifikovat ostrůvky v celé tkáni slinivky a zároveň ostrůvky kategorizuje a spočítá během několika minut. Je zde zapojena technika strojového učení s využitím neuronových sítí. Neuronové sítě se trénují na obrázcích tkáně z různých mikroskopických snímků, jelikož každý expert může preferovat jiné nastavení mikroskopu. Dochází zde ke cvičení sítě a následné kontrole, zda neuronová síť obraz správně rozpoznala a vyhodnotila. Pokud síť data vyhodnotila dobře, tak je zařazena do aplikace IsletNet. Do dnes nedošlo k sjednocení metody počítání ostrůvků u pracovišť, které transplantace Langerhansových ostrůvků provádí. Tento jednotný standart si tato webová služba nicméně klade za svůj cíl. IsletNet zatím rozšířil svoji působnost do několika center v Evropě a USA včetně postupného zvyšování počtu zájemců do tohoto projektu. Zároveň je v tuto dobu snaha o vylepšení metody z hlediska přidání výsledků experimentálních metod. Konkrétně pan doktor David Habart se zabývá 3D modely Langerhansových ostrůvků (HABART 2020, 2021; POWERS, 2021).

Po izolaci a přepočtení jsou ostrůvky ponechány po krátkou dobu ve tkáňové kultuře. Následně pak dochází k transplantaci transkutánní kanylací větve portální žíly do jater. Transplantace probíhá v podmínkách místního znecitlivění a pod radiologickou podporou. Pokud po transplantaci nedojde k nezávislosti na inzulínu, pak je pacient ponechán na lůžku čekatelů, kdy je vhodné, aby k další transplantaci došlo do několika měsíců po té první (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 279).

Z hlediska budoucnosti transplantace Langerhansových ostrůvků již zhruba 20 let dochází k výzkumu ohledně diferenciaci umělých  $\beta$ -buněk z buněk kmenových. Tento výzkum se snaží vyřešit nedostatek tkáně použitelných k transplantaci. Tyto ostrůvky by měli být zároveň přizpůsobené, aby se při léčbě nemusela nadále využívat imunosuprese, která nese rizika pro léčbu. Zároveň dochází ke zkoumání embryonálních kmenových buněk, lidských indukovaných pluripotentních kmenových buněk či xenotransplantace prasečích buněk (HABART 2021; POWERS, 2021).

Transplantace ostrůvků zatím však oproti transplantaci celého pankreatu není příliš častá. Mezi nevýhody transplantace ostrůvku patří nedostatek tkáně na transplantaci v porovnání s transplantací celého orgánu. Zároveň při transplantaci ostrůvku nedochází ihned k prokrvení tkáně jako při transplantaci celého štěpu. Výhodou u transplantace ostrůvků může být jejich možnost delšího skladování ve formě tkáňových kultur. Transplantace celého pankreatu zajistí větší produkci inzulínu. Nicméně organismu k nezávislosti na inzulínu stačí zhruba 25 % běžné produkce inzulínu pomocí  $\beta$ -buněk. Transplantace ostrůvků je méně invazivní než transplantace celé slinivky a může zajistit vyrovnání glukózového metabolismu a snížení inzulínové rezistence. Zatím je však stále

v popředí transplantace celého pankreatu (PERUŠIČOVÁ, 2008, s. 279-280; RAMESH et al., 2013).

### **8.3.3. Imunoterapeutické strategie**

Imunomodulační přístupy slouží k blokování zánětlivých cytokinů nebo patogenních imunitních buněk, autotoleranci  $\beta$ -buněk a prevenci poškození nebo ztráty  $\beta$ -buněk. Řada studií se shoduje, že endogenní  $\beta$ -buňky, které přežili do časného stádia DM1 mohou být chráněny zaměřením imunomodulačních přístupů např. na B lymfocyty, T lymfocyty, regulační T lymfocyty, protilátky anti-CD3 nebo anti-CD20. Doposud tyto zásahy do imunity měli mírný dopad na zachování sekrece C-peptidu, ta ale není často trvalá. Zatím není známo, proč na tento přístup reagují pouze někteří jedinci (WEIGMANN et al., 2012; POWERS, 2021).

Imunomodulační přístupy mohou být neantigen-specifické či antigen-specifické. Mezi neantigen-specifické terapie se řadí využití různých imunosupresivních látek jako např. cyklosporinu A, mykofenolátu mofetil, anti-CD20-rituximabu. K antigen-specifickým přístupům patří terapie pomocí Treg buněk, které umí potlačit autoimunitní reakce a udržovat imunologickou autotoleranci (WEIGMANN et al., 2012).



## 8.4. Selfmonitoring

Selfmonitoring je proces kontroly diabetu, který je prováděn samotným pacientem. Jeho hlavní částí je měření glykémie za pomoci glukometru nebo kontinuálního monitoringu glykémie včetně měření ketolátek v moči či případně krvi. Selfmonitoring se zařazuje do základní edukace pro pacienta s diabetem a jeho rodinu. Je důležité, aby pacient uměl změřit a zaznamenat své hodnoty včetně adekvátní reakce na ně. Pacient musí vždy znát konkrétní cíle své léčby. V rámci selfmonitoringu je pacient vybaven pomůckami k měření glykémie a ketonurie (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

### 8.4.1. Měření glykémie

Pravidelné měření glykémie je nadmíru důležité. Zároveň bylo prokázáno, že čím častěji si dítě s diabetem glykémii měří, tím jsou jeho hodnoty lepší a riziko těžkých hypoglykemií, ketoacidózy a chronických komplikací diabetu nižší. Frekvence měření se liší dle věku a úspěšnosti kompenzace diabetu. U malých dětí je doporučovaná frekvence 6 - 8 měření za den. U starších dětí jsou za dostačující považována čtyři měření glykémie za den. Měření glykémie může být prováděno pravidelně (glykemický profil) nebo při náhlých situacích. Do náhlých situací, u kterých se uplatňuje měření, patří projev hypoglykémie, záchyt ketolátek v moči, období nemoci, pochybnosti o správné aplikaci inzulínu (záměna inzulínu, problém s inzulínovou pumpou) nebo náročné sportovní aktivity a doba po jejich skončení (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Glykemický profil je řada vyšetření glykémie, které pacient s diabetem každý den provádí. Jejich výsledné hodnoty jsou klíčové pro posouzení léčby. U dětí je za každodenní základ považováno měření malého glykemického profilu. Patří sem měření čtyř hodnot glykémie. První ranní měření po probuzení těsně před injekcí inzulínu a také před snídaní. Druhé měření je v poledne před obědem a před polední injekcí inzulínu. Třetí měření je večer před injekcí inzulínu a před první večeří. Čtvrté měření je těsně před spaním a nejméně dvě hodiny po posledním jídle – většinou 2 hodiny po druhé večeři, nejčastěji okolo 22. hodiny (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Velký glykemický profil zahrnuje devět měření za den z toho šest měření je prováděno před hlavními (snídaně, oběd, večeře) i vedlejšími (svačiny, druhá večeře) jídly. Dále sem patří glykémie měřená ve 24 hodin, ve 3 hodiny v noci a před snídaní následujícího dne. Díky němu se lépe posuzují glykémie po jídle. Zároveň se jeho měření doporučuje např. den před návštěvou diabetologa, v době nemoci, při zhoršené kompenzaci diabetu a u diabetických žen v těhotenství. Tento druh měření po každém jídle je nutné provádět u flexibilního režimu a v případě, že se při léčbě inzulínovou pumpou používá bolusový kalkulátor (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Významnou hodnotu má měření glykémie v noci, kdy je hlavním úkolem zachytit nepoznanou hypoglykémii v průběhu noci se všemi jejími dopady. Doporučovaná doba měření je ve 24 hodin, kdy již odezněl efekt rychle působícího inzulínu podaného před první večeří a dále ve 3 hodiny v noci, kdy je největší pravděpodobnost k poklesu glykémie. Mezi důvody, kdy je indikace měření v noci doporučena, patří prevence (nejméně jednou za dva týdny, nejlépe po sportu či zvýšené námaze), opakované ranní hyperglykémie, probíhající onemocnění, podezření na noční hypoglykémii, zvýšení dávky večerního dlouhodobě působícího inzulínu aktuální den, požití alkoholu ve večerních hodinách či velká fyzická zátěž nebo výrazná fyzická aktivita, která trvala celý předcházející den (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Při domácím měření se hodnotí glykémie v kapce krve, která je nejčastěji odebrána z prstu ruky. Mezi další možnosti získání kapky krve se řadí ušní lalůček a u malých dětí pata. Zároveň lze odebírat i z jiných míst např. předloktí, nicméně u podezření na hypoglykémii nebo při obavě z rychlého vzestupu či poklesu glykémie se musí použít odběr z prstu, což souvisí s rozdílným prokrvením těchto částí. K odběru krve se používá pomůcka podobná peru, která funguje na bázi jehly na pružině. Pomůcka je tvořena násadkou (autolacenta), ve které je uloženo kopíčko (lacenta). K vpichu dochází po napnutí pružinky, které bylo iniciováno zmáčknutím tlačítka. Pacient má možnost nastavit hloubku vpichu (LEBL et al., 2016, s. 399-406; NEUMANN, 2017, s.41-43).

Glykémie se vyhodnocuje z odebrané kapky krve pomocí glukometru. Jeho mechanismus je nejčastěji založen na elektrochemické metodě, nicméně může fungovat na metodě kolorimetrické, kolorimetrické-průsakové či měření odrazu světla. U elektrochemické metody se množství cukru v krvi převádí na elektrický impulz, jehož hodnota se následně objeví na displeji glukometru. Tato reakce může proběhnout díky enzymu nacházejícímu se na proužku, který se následně vkládá do glukometru. Enzym má schopnost degradace glukózy, což umožní průchod elektrického proudu (LEBL et al., 2016, s. 399-406; NEUMANN, 2017, s.41-43).

Glukometry postupně zaznamenávají hodnoty glykemií z proběhlých měření společně s časem měření do vnitřní paměti. U některých glukometrů se vyskytuje funkce, která zaznamenává, zda měření proběhlo před jídlem, po jídle či před sportem. Většina glukometrů dokáže naměřená data přenést do počítače, kde je můžeme zobrazit pomocí softwarové aplikace. Přenosy mohou být umožněny bezdrátově využívající Bluetooth nebo také pomocí USB kabelu. Také se objevují např. mobilní aplikace, které umožňují komunikaci chytrého telefonu s glukometrem za pomoci *Bluetooth* propojení (LEBL et al., 2016, s. 399-406; ŠTECHOVÁ, 2016, s. 19; NEUMANN, 2017, s.41-43).

Mezi další možné funkce glukometrů patří např. barevné označení výšky glykémie (vysoká, normální, nízká) či měření ketolátek v krvi. Měření ketolátek se provádí pomocí odlišného proužku než pro měření glykémie (NEUMANN, 2017, s.41-43).

Glukometry bývají často součástí inzulinových pump. Tyto dvě zařízení mezi sebou sdílí data a v některých případech se dá dokonce inzulinová pumpa s pomocí glukometru dálkově ovládat. Mezi parametry, na které je třeba při výběru glukometru dbát, se řadí paměť, záznam dat či případná možnost přímého připojení na inzulinovou pumpu. (LEBL et al., 2016, s. 399-406; NEUMANN, 2017, s.41-43).

U domácího měření může dojít k odchylkám a měření není tak přesné jako v laboratoři. Od normoglykémie jsou umožněné odchylky vzniklé při měření. V případě, že dochází k poklesu glykémie pod 5,6 mmol/l, je možná odchylka 0,8 mmol/l. Při nárůstu glykémie nad 5,6 mmol/l může být odchylka o 15 % vyšší. U novodobých glukometrů však k odchylkám příliš nedochází. Ty jsou totiž schopné např. měřit správné hodnoty ve vyšších nadmořských polohách či zahrnovat do měření léky, které pacient užívá. Zkreslení výsledku nejčastěji způsobí pacient sám. Dochází k tomu nesprávným nabráním krve či naředěním krve vodou, která pacientovi ulpěla na rukou (LEBL et al., 2016, s. 399-406; NEUMANN, 2017, s.41-43).

#### **8.4.2. Kontinuální monitorování glykémie**

Systém pro kontinuální monitorování glykémie (CGM - continuous glucose monitoring) je složen ze senzoru, vysílače a přijímače. Senzor je zaveden do podkoží, kde je schopen přijímat signály, které vypovídají o změnách koncentrace glukózy v okolním prostředí senzoru. Schopnost zaznamenávání je zhruba 6 - 7 dní. Vysílač je napojen na senzor a přijímá jeho data, která následně zpracuje, vyhodnotí a pomocí bezdrátové technologie odešle. Poslední částí systému je přijímač, který zachycuje a zpracovává signály z vysílače, kromě toho zobrazuje výsledky pacientovi na displeji. Přijímačem můžeme být inzulinová pumpa nebo také uzpůsobený glukometr, který má schopnost přijímat signál od vysílače. Na obr. č. 3. je zobrazen CGM systém, který má jako přijímač inzulinovou pumpu (LEBL et al., 2016, s. 399-406).



Obr. 3. Systém kontinuálního monitoringu (MEDTRONIC, nedatováno)

Senzor se zavádí do podkoží do míst běžně používaných k aplikaci inzulínové injekce resp. pro sety inzulínové pumpy. Systém zavádění je podobný jako pro inzulínovou pumpu ve formě zavaděče. Doporučené umístění senzoru je nejméně 8 cm od místa, kde je aplikována dávka inzulínu či od kanyly inzulínové pumpy. Při vyhodnocování CGM metody je nutné si uvědomit, že senzor nezaznamenává glykémii, ale koncentraci glukózy ve svém okolí neboli intersticiu. Samotné měření funguje na bázi glukózo-oxidázové reakce, která probíhá na jehlové elektrochemické elektrodě zavedené do podkoží. Na elektrodě vzniká elektrochemický potenciál, který je přímo úměrný koncentraci glukózy v intersticiu. Potenciál je pozorován každých 10 sekund a v intervalu každých 5 minut dochází k ukládání dat do paměti zařízení. Změna koncentrace v krvi se projevuje rychleji než ta v mezibuněčné tekutině. Při zvýšené glykémii dochází k zpoždění zhruba o 15 minut, než dojde k vyrovnání s koncentrací mezibuněčné tekutiny. U snížené glykémie je proces zhruba dvakrát rychlejší s prodlevou okolo 5 minut. Vzhledem k těmto prodlevám může nastat, že se hodnoty vycházející ze senzoru nebudou shodovat s hodnotami z glukometru. Při náhlém vzestupu glykémie senzor může ukazovat mnohem nižší hodnotu, než se objeví na glukometru. Naopak při náhlém poklesu glykémie bývá hodnota naměřena senzorem vyšší, než je skutečná glykémie, což může ve výsledku vést k riziku těžké hypoglykémie. Dalším následkem opoždění těchto křivek je omezené měření nejvyšších a nejnižších hodnot glykémie (LEBL et al., 2016, s. 399-406).



Obr. 4. Displej inzulínové pumpy se zobrazenými základními funkcemi CGM metody

Hodnoty ze senzoru se objevují na displeji přijímače. Patří mezi ně koncentrace glukózy, předpokládané trendy vývoje glykémie, šipky ukazující, zda bude glykémie klesat či stoupat, případně v jaké rychlosti. Poslední zmíněná funkce do jisté míry potlačuje problém s vyrovnáváním koncentrací, kdy je zkušenějším pacientům doporučováno zvýšení či snížení bolusových dávek inzulínu o 20 - 30 % při zobrazení šipky či dvou. Pokud dochází k rychlé změně, šipky se objeví dvě a pokud k menší, tak se objeví pouze jedna. Šipka směřující nahoru ukazuje stoupající glykémii a dolů klesající glykémii. Další velmi praktickou funkcí je alarm oznamující hyperglykémii a hypoglykémii. Tato funkce snižuje riziko noční hypoglykémie, kdy se při poklesu glykémie pod hraniční hodnotu rozezná zvukový signál, který pacienta probudí. Hraniční hodnoty na alarmu se nastavují individuálně. U hypoglykemií se nastavuje hodnota zhruba 4 mmol/l a hranice hyperglykémie se nastavuje po konzultaci s lékařem na základě pacientových glykemických profilů. V nedávné době byla objevena funkce prediktivních alarmů, která upozorňuje na riziko vzniku hypoglykémie ještě před tím, než nastane. Dítě na to může zareagovat samo nebo u některých pump dochází k automatickému vypnutí, což zabrání vzniku hypoglykémie a pomůže ke stabilizaci glykémie. Pro nejvíce přesné výsledky měření je nutné provádět kalibraci, kdy se zadávají hodnoty glykémie změřené pomocí glukometru. Kalibrace se provádí nejméně dvakrát denně a mělo by k ní docházet v období, kdy neočekáváme velké výkyvy glykémie, nejlépe nalačno (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Používání senzorů přináší užitek zejména dětem, u kterých i přes dodržování diabetického režimu a diety, nedochází k dostatečnému zlepšení stavu. Dále sportovně orientovaným dětem v jejichž případě je těžké vyrovnat dávku inzulínu a sacharidů před fyzickou námahou a při fyzické námaze. Specifickou skupinou jsou děti s ranní hyperglykemií před snídaní, u kterých není přímo jistá její příčina. Ta může být zapříčiněna noční hypoglykemií a následným vzestupem glykémie nebo naopak nedostatečnou dávkou nočního či večerního inzulínu. Pro zjištění příčiny je nutný monitoring nejméně dva týdny. Důvodem pro využití této metody může být také edukace pro starší děti, které se díky ní

naučí, jak probíhají glykémie a na základě křivek lze doporučit dietní a režimové změny. Mimo jiné je tato technologie velmi nápomocná pro děti s nerozpoznanými nočními hypoglykémii, zejména v případě inzulinové pumpy s funkcí prediktivního alarmu. Tato funkce nedokáže nicméně zabránit hypoglykémii vzniklé na základě podání vysoké dávky inzulinu, jelikož jeho koncentrace je příliš vysoká a vypnutí bazální dávky nepřinese dostatečnou kompenzaci. Metodu CGM mohou využívat pacienti s inzulinovými pery i pumpou, její nevýhodou je však vysoká cena (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

### **8.4.3. Další metody selfmonitoringu**

Měření ketolátek v moči je doporučované všem pacientům léčeným inzulinem v případě, že u nich dojde k nárůstu glykémie nad 17 mmol/l a hlavně při akutním infektu, zvracení či při náhle vzniklé nemoci. Pro toto vyšetření se využívají proužky, které detekují zvýšenou hodnotu acetoacetátu, který se do moči dostává pomaleji a má tudíž nižší koncentraci než  $\beta$ -hydroxybutyrát. Vysoká ketonurie zjištěná při hyperglykémii značí akutní nedostatek inzulinu a zvýšené riziko rozvoje diabetické ketoacidózy. Ketolátky je nutno posoudit v porovnání s glykemií, jelikož jejich výskyt může mít více příčin např. se objevují při hladovění, gastroenteritidě, intoxikaci nebo po prodělané hypoglykémii (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Měření ketolátek v krvi nám dodává přesnější obraz o jejich výskytu v celém těle a je prováděno pomocí upraveného glukometru. Je možné měřit přímo koncentraci  $\beta$ -hydroxybutyrátu. V praxi se toto měření příliš neuplatňuje, ale např. u selhání léčby inzulinovou pumpou může umožnit rychlejší reakci a následnou úpravu léčby. Normální hladina  $\beta$ -hydroxybutyrátu v krvi je do 0,6 mmol/l. V případě zvýšeného obsahu do 1,5 mmol/l je třeba provést korekci glykémie a zvýšit příjem tekutin. Navýšená hodnota na 1,5 - 3,0 mmol/l signalizuje počínající diabetickou ketoacidózu, kterou je možné léčit v domácím prostředí. Hodnoty, které překročí 3 mmol/l, vyžadují urgentní hospitalizaci (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

Stanovení glukózy v moči neboli zjišťování glykosurie je ve své funkčnosti poměrně omezené, jelikož renální práh pro glukózu u dětí je přibližně 10 - 11 mmol/l a je zde výrazná interindividuální variabilita. V dnešní době je z důvodu větší přesnosti upřednostňováno měření glukometrem a pomocí CGM pumpy (LEBL et al., 2016, s. 399-406).

# 9. Komplikace při onemocnění diabetem mellitu

## 1. typu

Onemocnění DM1 je doprovázeno řadou komplikací, které lze rozdělit na akutní a chronické. Do akutních komplikací se řadí hypoglykémie a ketoacidóza. Mezi chronické komplikace patří hlavně mikrovaskulární a makrovaskulární onemocnění (POWERS, 2021).

### 9.1. Akutní komplikace u diabetu mellitu 1. typu

#### 9.1.1. Hypoglykémie

Náš mozek potřebuje ke svému metabolismu stálý přísun glukózy. Není-li k mozku glukóza dodávána, tak dochází k neuroglykopénii a okamžitě se objeví poruchy nervových funkcí. Tyto poruchy se metabolismus snaží kompenzovat pomocí aktivace sympatiku. Mezi projevy neuroglykopénie u mírnějšího poklesu glykémie se řadí snížená mentální výkonnost, bolest hlavy, poruchy zraku a poruchy jemné motoriky. Mezi projevy neuroglykopénie u silnějšího poklesu glykémie se řadí křeče a bezvědomí. Snaha sympatiku o kompenzaci hypoglykémie se projevuje bledostí, třesem, pocením, palpací, tachykardií nebo silným hladem (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s. 97 - 98; LEBL et al., 2016, s. 434-439).

U člověka s diabetem je hypoglykémie výsledkem nadměrné dávky inzulínu, kdy tělo dostane více inzulínu, než je jeho aktuální potřeba. Na potřebu inzulínu mají vliv přijaté sacharidy v potravě, fyzická námaha a endogenní vlivy (hormonální). U zdravého člověka je za hypoglykémii považován pokles glykémie pod hodnotu 3,3 mmol/l. U člověka s diabetem je určující hodnota pro hypoglykémii pod 4 mmol/l, která je měřena v kapilární krvi. Hypoglykémie může být i u diabetiků velmi individuální, proto se zjednodušeně definuje jako stav snížené glykémie, který může diabetika poškodit. Díky častějším měřením během dne a kontinuálnímu monitorování glykémie se podchycují slabší glykémie, aniž by došlo k jejich rozvinutí, které může následně vést až k poruše vědomí (PERUŠIČOVÁ 2012a, s.97-98; LEBL et al., 2016, s. 434-439).

Hypoglykémie může vzniknout na základě podání nadbytku inzulínu, nedostatečného množství přijatých sacharidů ve stravě či při oddáleném podání sacharidů po aplikaci inzulínu, zvýšení fyzické námahy (svaly spotřebovávají větší množství glukózy než v klidovém stavu), požití alkoholu (potlačuje glukoneogenezi a glykogenolýzu). Alkohol přispívá k těžšímu rozpoznání hypoglykémie a dočasně zvyšuje citlivost k inzulínu. Při kombinaci alkoholu s nějakým sportem např. tancem může dojít k vzniku těžké hypoglykémie (PERUŠIČOVÁ 2012a, s.97-98; LEBL et al., 2016, s. 434-439).

Při hypoglykémii dochází z hlediska působení hormonů ke snaze vytvoření normoglykémie pomocí kontraregulačních mechanismů. Ty se v tomto případě projevují

poklesem sekrece inzulínu a naopak zvýšenou produkcí glukagonu a adrenalinu. Účinkem glukagonu dochází k stimulaci glykogenolýzi a glukoneogeneze v játrech, čímž organismus získá potřebnou glukózu. Adrenalin taktéž stimuluje glukoneogenezi v játrech i ledvinách, zároveň zajišťuje rezistenci periferních tkání vůči inzulínu a mobilizuje prekurzory pro glukoneogenezi (LEBL et al., 2016, s. 434-439).

Dle síly projevů lze hypoglykémii rozdělit na lehkou, střední, asymptomatickou a těžkou. Při těžké hypoglykémii na rozdíl od ostatních hypoglykemií dochází k poruše vědomí nebo je možné rozvinutí křeče. Pacient s těžkou hypoglykemií potřebuje pomoci od další osoby. V případě lehké a střední hypoglykémie se léčba provádí pomocí perorálního podání rychle vstřebatelných sacharidů (tablety s glukózou, slazený nápoj) a pacient ji je schopen zvládnout sám. U těžké hypoglykémie je perorální podání nebezpečné vzhledem k riziku aspirace, z toho důvodu se provádí intravenózní podání glukózy či intramuskulární / subkutánní podání glukagonu. Neznáme-li hodnotu glykémie a pacient je v bezvědomí, může se jednat o kóma hypoglykemické i hyperglykemické povahy. V tomto případě je lepší glukózu podat, jelikož případné zvýšení hyperglykémie by se nemělo významně klinicky projevit (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s. 99; HALUZÍK, 2013, s. 162; LEBL et al., 2016, s. 434-439).

### **9.1.2. Diabetická ketoacidóza**

Je metabolický stav, při kterém tělo neumí využít energii ze sacharidů. Vlivem sníženého množství inzulínu se vyplavují hormony působící opačným mechanismem. Mezi tyto hormony patří glukagon, katecholaminy, kortizol a růstový hormon. Jako náhradu pro získání energie začne tělo využívat tuky, jelikož k jejich získání není potřeba inzulínu. Nicméně tuky nejsou zcela zpracovány a v těle zůstávají jejich zbytky zvané ketolátky, které se zapřičinují za okyselení organismu. Při rozboru krve v tomto případě bývá odhalována vysoká glykémie či odhalen vysoký obsah ketolátek, které se taktéž vyskytují v moči. Mezi klinické projevy ketoacidózy patří nadměrný výdej moči (polyurie), nadměrný pocit žízně (polydipsie), dehydratace, snížená hladina draslíku (hypokalemie), zrychlená tepová frekvence (tachykardie), zrychlené dýchání (tachypnoe), zrychlené prohloubené dýchání neboli hyperpnoe se zvýšeným minutovým dechovým objemem a výrazným dechovým úsilím (Kussmaulovo dýchání), zápach z úst po acetonu, nevolnost (nauzea), zvracení, bolesti břicha, poruchy vědomí až bezvědomí. Tento stav může nastat u doposud nediodagnostikovaného diabetika nebo u diabetika, který vynechal dávku inzulínu či byl vystaven nějaké akutní stresové situaci např. infekci. Tato komplikace je velmi vážná a způsobuje úmrtí až u 80 % ze všech pacientů s DM1 do 18 let. Dle biochemických vyšetření je ketoacidóza určena hyperglykemií nad 11 mmol/l, acidózou při níž je hodnota venózního pH pod 7,3 a/nebo hodnotou bikarbonátu pod 15 mmol/l, obsahem ketolátek v krvi



(ketonémií) či obsahem ketolátek v moči (ketonurií). Léčba u ketoacidózy je založena na korekci vychýleného metabolického prostředí, což zahrnuje inzulínovou substituci, rehydrataci, vyrovnání iontových ztrát, vyrovnání acidózy a prevenci dalších komplikací spojených s ketoacidózou. Při vyrovnávání iontových ztrát (draslíku) nečekáme na podání inzulínu, jelikož ten může deficit ještě více prohloubit. Draslík se jeho vlivem přemístí do buněk. Při závažné ketoacidóze s pH pod 7,0 se podává bikarbonát (BĚLOBRÁDKOVÁ et BRÁZDOVÁ, 2006, s. 60–61; PERUŠIČOVÁ, 2012a, s.100; HALUZÍK, 2013, s. 163; LEBL et al., 2016, s. 442).

## **9.2. Chronické komplikace u diabetu mellitu 1. typu**

Chronické komplikace se rozvíjejí postupně a vedou k výraznému snížení kvality života a zpravidla také ke zkrácení jeho délky. Špatná kompenzace diabetu je predispozicí pro vznik chronických komplikací. K prevenci chronických komplikací je třeba dodržovat dobrou životosprávu, což zahrnuje správnou kompenzaci diabetu, udržení optimální tělesné hmotnosti, pravidelnou tělesnou námahu, správné stravování, sledování krevního tlaku a případně ukončení kouření (LEBL et al., 2016, s. 469).

### **9.2.1. Mikrovaskulární komplikace**

Mezi mikrovaskulární komplikace se řadí retinopatie, nefropatie a neuropatie. Diabetická retinopatie je mikroangiopatická komplikace diabetu. Vzniká poškozením sítnice a přilehlých struktur společně s úbytkem pericytů a mikroskopickými projevy (okluze kapilár, dilatace cév, novotvorba cév). Kromě toho může způsobovat postupné zhoršování zraku až slepotu. Kromě sítnice může být zasažena také oční čočka, okohybné svaly (neuropatie), zrakový nerv (glaukom). Zároveň je vyšší riziko vzniku očních zánětů. Primární léčbou této komplikace je správná kompenzace diabetu. Dále je možná laserová terapie u pacientů, kterým hrozí úplná ztráta zraku. Laserová terapie stabilizuje ostrost vidění. Při farmakologické léčbě se podávají inhibitory ACE a blokátory AT1. Z hlediska budoucnosti farmakologické léčby mají pozitivní ohlas monoklonální protilátky anti-VEGF látky, které inhibují vaskulární endotelový růstový faktor a zamezují vzniku nových cév. Vznik nových cév může vyvolat preretinální, sklivcové či trakční odchlípení sítnice. Terapie pomocí VEGF látek může vést ke zlepšení zraku a snížení dalších očních komplikací. Tato terapie je však náročná z hlediska časté aplikace injekcí a také kvůli značným finančním nákladům (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s.104-105; LEBL et al., 2016, s. 474-477; WANG et al., 2018; POWERS, 2021).

Diabetická nefropatie, kam se řadí Kimmelstielův-Wilsonův syndrom a diabetická glomeruloskleróza, je postupně se rozvíjející onemocnění ledvin, které vzniká jako

mikroangiopatická komplikace diabetu. Projevuje se obsahem bílkovin v moči (proteinurii), zvýšeným krevním tlakem (hypertenzí) a snížením funkce ledvin. Snížená funkce ledvin se může rozvinout až k selhávání funkce ledvin, což může vyústit k nutnosti trvalé dialýzy či potřebě transplantace ledvin. Zároveň je poškození ledvin predispozicí pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění (hypertenze). Primární léčbou této komplikace je správná kompenzace diabetu a včasné zahájení léčby hypertenze. Farmakologická léčba se skládá z inhibitorů ACE a statinů. Z hlediska stravy je indikována nízkoproteinová dieta (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s.102-104; LEBL et al., 2016, s. 477-480).

Při udržování normoglykémie, řízení množství lipidů, udržováním krevního tlaku a léčby diabetu dochází k průkaznému oddálení retinopatie a nefropatie. Pokud je onemocnění DM1 zachyceno v počátečním stádiu může být částečně zachována funkce a buněčná hmota  $\beta$ -buněk, což je možno prokázat vyšetřením na obsah C-peptidu, který je součástí molekuly inzulinu (HABART, 2021; POWERS, 2021).

Diabetická neuropatie (polyneuropatie) se projevuje funkční poruchou periferních nervů. Ke vzniku dochází vlivem patogenetických faktorů, z nichž hlavní podíl na rozvoji má hyperglykémie. Zde dochází k poškození nervových vláken i jejich podpůrných systémů, což následně vede k hypoxickému poškození nervu. Diabetickou neuropatii můžeme definovat také jako poškození nervů a tím i jejich funkcí vlivem metabolické poruchy, která doprovází diabetes. Při této komplikaci mohou být poškozeny senzitivní, motorické i vegetativní nervy. K poruše funkce dochází také vlivem poruchy myelinizace, která vyúsťuje v poruchu vodivosti nervu a axonální degradaci. Mezi příznaky patří senzitivní symptomy (poruchy citlivosti), motorické symptomy (svalová slabost), autonomní symptomy, kam se řadí poruchy gastrointestinální, kardiovaskulární, urogenitální i poruchy exokrinních žláz. Neuropatická bolest doprovázející toto onemocnění může být spontánní či vyvolaná stimulem (dotyk, tlak, termický stimul). Dochází k ní především v noci a v klidovém stavu, kdy se projevuje pálením, pícháním, mrazením a elektrickým brněním. Primární léčbou diabetické neuropatie je správná kompenzace diabetu. Nicméně u této komplikace je léčba obtížná a spíše dochází k zmírňování jednotlivých příznaků. U farmakologické léčby se používá kyselina thioktová. Na rozdíl od neuropatie je neuropatická bolest poměrně účinně léčena pomocí antidepresiv, antikonvulziv a opioidů (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s.106-111; LEBL et al., 2016, s. 481-484).

Erektivní dysfunkce se vyskytuje průměrně třikrát více u mužů s diabetem. Její patologický podklad je primárně angiopatie, neuropatie a sekundárně hypogonadismus. Tato dysfunkce je podstatný příznak pro diagnostické vyšetření na DM (KAREN et al., 2021, s. 10).

## 9.2.2. Makrovaskulární komplikace

Onemocnění diabetes mellitus výrazně zvyšuje riziko vzniku aterosklerózy. Navíc lidé s diabetem mají často rizikové faktory pro vznik této komplikace. Mezi rizikové faktory patří arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita apod. Primární léčbou této komplikace je správná kompenzace diabetu. Mezi preventivní opatření proti vzniku aterosklerózy se u dospělých pacientů používají hypolipidemika např. statiny. Při farmakologické léčbě již vzniklé hypertenze se používají např. ACE inhibitory a sartany. K makrovaskulárním komplikacím diabetu se řadí kardiovaskulární onemocnění a onemocnění periferních tepen. Tyto komplikace jsou nejčastějším důvodem úmrtí dospělých pacientů s diabetem. Konkrétně se mezi ně řadí např. ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a ischemická choroba dolních končetin. U ischemické choroby dolních končetin je vyšší pravděpodobnost vzniku syndromu diabetické nohy (HALUZÍK et al., 2013, s. 241; LEBL et al., 2016, s. 484-485; FRIED et SVAČINA, 2018, s. 82; POWERS, 2021; SVAČINA et al., 2021, s. 10-12).

## 9.2.3. Syndrom diabetické nohy

Tato komplikace se projevuje zvrhodatěním či destrukcí tkání nohy distálně od kotníku včetně kotníku. Nejčastěji se jedná o zasažení kůže a podkoží, kostí a kloubů či stavy po amputacích. Mezi rizikové faktory vzniku se řadí přítomnost senzomotorické neuropatie a ischemické choroby dolních končetin. Dalšími rizikovými faktory jsou traumata vzniklá vlivem nevhodné obuvi, chození naboso, poranění o předměty uvnitř obuvi, deformity při osteopatiích, snížená pohyblivost kloubů, anamnéza amputace či zahojené ulcerace. Diabetická polyneuropatie, ischemická choroba dolních končetin a infekce mohou syndrom pouze provázet či mohou stát za příčinou jeho vzniku. Při neuropatii je narušeno vnímání několika podnětů jako např. vnímání dotyku, vibrací, polohy, tepla či chladu, což může vést k tomu, že se noha snadněji přetíží či poraní. Z toho důvodu je velmi důležité, aby byl pacient edukován z hlediska péče, která je při tomto syndromu klíčová a její zanedbání může mít až fatální následek v podobě amputace. Pacient musí zvolit vhodnou obuv, provádět denní péči o nohu, která zahrnuje pedikúru a kontrolu změn na končetině. Projevy nemusí být pouze vizuální. Ukazatelem může být také např. zvýšená teplota či bolest nohy (PERUŠIČOVÁ, 2012a, s. 111; HALUZÍK et al., 2013, s. 326 - ; SVAČINA et al., 2021, s. 11).

#### **9.2.4. Infekční komplikace diabetu**

Vyskytují se u pacientů s diabetem a zejména u těch jejichž léčba nemá dobré výsledky a nedochází u ní k dostatečné kompenzaci onemocnění. Infekce zasahují např. kožní, respirační či vylučovací systém. V rámci respiračních infekcí jsou rozšířené pneumokokové infekce. Dále se tu mohou objevovat např. paradontózy, periodontitidy, ischiorektální a rektální abscesy (SVAČINA et al., 2021, s. 12).

## **10. Vliv diabetu mellitu na děti ve školním prostředí**

### **10.1. Mateřská škola**

Předškolní docházka je v ČR povinná v posledním roce před započatím školní docházky. Běžně děti nastupují do mateřské školy ve věku tří let. U dětí s diabetem se může stát, že nebudou moci nastoupit ihned po dovršení tohoto věku. Záleží na řediteli školky, zda je schopen zajistit dostatečnou péči o dítě s diabetem. Rozhodnutí je tedy na osobě, která za dítě přebírá odpovědnost. Na přijetí dítěte do mateřské školy nemůže být z hlediska rodiče pohlíženo se samozřejmostí. Neboť je třeba, aby rodič spolupracoval s mateřskou školou ohledně speciální péče, kterou dítě s diabetem potřebuje (NEUMANN et al., 2013, s. 7-9; NEUMANN, 2017, s.113-116).

Diabetické děti nepotřebují speciální mateřské školy, jelikož jejich režim není natolik odlišný od běžného režimu dětí v mateřské škole. Zároveň většina rodičů dětí s diabetem je za jakoukoliv pomoc velice vděčna a pedagogům se snaží, co nejvíce pomoci. Mateřská škola je pro diabetické děti stejně potřebná jako pro všechny ostatní děti. V mateřské škole si děti osvojí komunikaci, udržování respektu k autoritě a základní hygienické návyky. Zároveň si zkusí být v kontaktu s ostatními dětmi, najít si kamarády a na chvíli se odpojit od nejbližších osob (NEUMANN, 2017, s. 113-114).

Péče o dítě s diabetem v mateřské škole zahrnuje měření glykémie, podávání inzulínu a přípravu jídelníčku dle dietního plánu dítěte. Aplikaci inzulínů může provádět rodič, pedagog či asistent pedagoga. Pokud mateřská škola není schopna zajistit podání inzulínu, tak ještě zbývá možnost, že lékař předepíše pomoc od sester z domácí péče (osobní asistent) (NEUMANN et al., 2013, s. 7-9; NEUMANN, 2017, s.113-116).

Z právního hlediska dítě s diabetem nemá možnost získat asistenta pedagoga. Situace, ve které by byla možnost získat asistenta pedagoga, nastává pouze v případě, kdy je ve třídě více nemocných dětí např. s diabetem. V tomto případě lze zřídit třídu pro tyto děti se zdravotním znevýhodněním či postižením (NEUMANN et al., 2013, s. 42-43).

### **10.2. Základní škola**

Před nástupem do základní školy je třeba obeznámit učitele se specifickými potřebami dítěte s diabetem. Je třeba podat písemnou žádost řediteli školy. Ta by měla obsahovat žádost rodičů s formulací o odpovědnosti při zdravotních komplikacích, lékařskou zprávu s doporučením školní docházky, kontakty na rodiče a diabetologa, závazek pravidelně a pravdivě informovat školu o aktuálních výsledcích léčby a písemný plán léčby po dobu strávenou ve škole. Zároveň by měl rodič plně seznámit učitele s pomůckami potřebnými k péči o dítě s diabetem. Kromě toho by se měli rodiče dohodnout s jídelnou, zda dítě může

dostávat jídlo přednostně, bezprostředně po dávce inzulínu. S tím souvisí nutné zajištění odvážení a úpravy stravy dle dietního režimu diabetika (NEUMANN et al., 2013, s. 7-9; NEUMANN, 2017, s.113-116).

Ze zákona může ředitel učitelé uložit povinnost poskytovat zvláštní péči žákovi. Činnost, kterou bude učitel vykonávat, nesmí vyžadovat žádné odborné specializace. Učitel musí mít dostatečný čas, aby se mohl seznámit s režimem žáka, podáváním inzulínu, problematikou řešení hyperglykémie a hypoglykémie. Součástí péče může být podávání léku, ke kterému je potřeba souhlasu zákonných zástupců. Při nesprávném podání léků či jejich nepodání by učitel mohl být trestně stíhán. Pokud dojde ke zhoršení stavu je důležité okamžitě obeznámit rodiče. Při vzniku komplikací, kdy učitel udělal vše, aby nepříznivý vývoj odvrátil, by neměl nést odpovědnost za vzniklé komplikace. V případě, že vzniklé zdravotní komplikace učitel není schopen vyřešit ani s pomocí rodiče, je třeba přivolat záchranou službu (NEUMANN et al., 2013, s. 7-9; NEUMANN, 2017, s.113-116).

Děti s diabetem si během prvního stupně základní školy postupně osvojují úkony spojené s léčbou jako: podávání inzulínu, dodržování dietního režimu, hlídání hyper / hypoglykemií a jejich následné řešení. Stále je nad nimi dozorující dospělá osoba, která jim pomáhá. Z hlediska vyučování je touto osobou učitel, který uzavírá dohodu se zákonnými zástupci o zdravotních úkonech, které s dítětem může praktikovat. V případě konání školy v přírodě či lyžařského výcviku jsou děti většinou doprovázeny rodiči, kteří dohlíží na péči o diabetes. Po prvním stupni by dítě mělo znát potraviny s rychlými a pomalými cukry a zároveň by mělo umět odlišit inzuliny dle délky jejich působení. Mezi další nabyté znalosti by měla patřit úprava stravování při sportu či rozpoznání a zároveň zvládnutí hyper / hypoglykémie. Na druhém stupni základní školy jsou děti většinou schopné provádět péči o diabetes samostatně. Vliv na jejich schopnost zvládnout péči má také kolektiv a vývojové období, ve kterém se děti právě nachází. V období dospívání se dětem s diabetem může zdát omezující a vyčleňující např. pravidelné měření glykémie, což může vyústit k zanedbání léčby (NEUMANN et al., 2013, s. 10-38 ; NEUMANN, 2017, s.116-122).

Dítě s diabetem má nárok kdykoliv během hodiny odejít na toaletu, změřit si glykémii, najíst se či napít. Tyto potřeby pro dítě nejsou typické, ale mohou se naskytnout např. při nachlazení či únavě. Učitel by měl pamatovat na to, že stres ze zkoušení či testu může zvýšit glykémii. V tomto případě si žák může dávkovat vyšší množství inzulínu a po opadnutí stresu může nastat hypoglykémie. Je důležité dítěti vyjít vstříc, aby k těmto hypoglykemiím nedocházelo. Zároveň je však potřeba se domluvit s rodiči na jiné možné variantě zkoušení, která pro dítě bude schůdnější. Ve stresových situacích se děti někdy zapomínají najíst a pouze si aplikují dávku inzulínu. To v počátku není problém, jelikož stres vznikající

hypoglykémii vyrovná, ale po jeho odeznění může opět dojít k hypoglykémii (NEUMANN et al., 2013, s. 10-38 ; NEUMANN, 2017, s.116-122).

Děti s diabetem nemusí svoje aktivity příliš odlišovat od jejich vrstevníků. Je však třeba, aby dodržovali inzulinové a dietní režimy. Při sportování by jejich pohyb měl být přiměřený a doplněn dostatečným odpočinkem. Mohl by nastat problém u dětí, které sportují každodenně či velmi často, a navíc do podvečerních hodin. V těchto případech někdy dochází k rozkolísání glykémie a děti nemusí být schopné rozpoznat hypoglykémii. Je důležité, aby děti s sebou neustále nosili rychlý zdroj cukru, i kdyby si mysleli, že případnou hypoglykémii nějakým způsobem zvládnou vyřešit (NEUMANN, 2017, s.116).

Při různých sportovních akcích školy, lyžařských a plaveckých výcvicích je potřeba kontrolovat glykémii, mít s sebou jídlo navíc a snížit dávky inzulinu. Diabetici by z těchto akcí neměli být vyčleňováni. Je však podstatné, aby docházelo k správné péči o diabetes (NEUMANN, 2017, s.120).

Výbava diabetických dětí do školy či na trénink se běžně skládá z neslazeného nápoje, rychlých a pomalých cukrů, glukometru, glukagonu a kontaktu na rodiče či ošetřujícího diabetologa. Výbava na tábory a školy v přírodě je poněkud náročnější. Děti s sebou potřebují glukometr, proužky na vyšetření moči, dostatek jídla navíc, náhradní inzulin, dezinfekci, čtverečky buničité vaty, glukagon, deník diabetika, písemné pokyny k zvládnutí diabetu a kontakt na rodiče. Pokud jsou děti léčeny pomocí inzulinové pumpy, tak potřebují náhradní inzulin, kanyly, hadičky, zásobníky a baterie (NEUMANN, 2017, s.203).

Pedagog by měl být v pozoru také vzhledem k vyšší pravděpodobnosti výskytu šikany u dětí s diabetem, kvůli jejich odlišnostem. Učitel by měl být k dětem s diabetem vstřícný a snažit se jim vyhovět v odvětvích, kde je to zapotřebí vzhledem k jejich hendikepu. Zároveň by tyto děti neměl upřednostňovat z hlediska usnadňování výuky. Je velmi důležité, aby spolužáci viděli diabetika v rovnocenné pozici (NEUMANN et al., 2013, s. 10-38 ; NEUMANN, 2017, s.116-122).

### **10.2.1. Projevy hypoglykémie a hyperglykémie**

V důsledku hypoglykémie se u žáka může zhoršovat myšlení a pozornost, což může mít za následek také zhoršení školních výsledků. U dítěte s hypoglykemií se může pozorovat zmatenost, spavost, snížená schopnost soustředění, motání se, nemotornost, dezorientace, nesrozumitelnost řeči či kolaps (NEUMANN, 2017, s.100-103).

Při stresu, nadšení či vypětí glykémie narůstá. Tuto situaci můžeme pozorovat např. při sportu. Po ukončení aktivity však glykémie může značně poklesnout. Varovným příznakem by mělo být, když dítě výrazně odpočívá či usne. V tomto případě dítě pravděpodobně prodělává zaspnou hypoglykémii. Učitel by měl mít při sobě injekci s glukagonem, kdyby tato situace nastala. Pokud by žák upadl do bezvědomí je další variantou podání gelu

s cukrem či medu. U dětí s inzulínovou pumpou je nejjednodušší vypnutí pumpy, čímž se přeruší dávka inzulínu (NEUMANN, 2017, s.100-103).

V případě kolísající hyperglykémie může být u žáka pozorována mrzutost, nesoustředěnost či bolest břicha. U dlouhotrvající hyperglykémie může mezi příznaky patřit žízeň, oschlé rty a časté močení (NEUMANN, 2017, s.100-103).

### **10.3. Diabetické tábory**

Děti s DM1 jsou schopny zařadit se do běžného vzdělávacího procesu s pomocí pedagogů, asistentů pedagogů, osobních asistentů a rodičů. Nicméně některé výlety, školy v přírodě a tábory jsou pro diabetiky náročné. Buď se jich mohou účastnit pouze s doprovodem rodiče, nebo se jich z hlediska náročnosti léčby účastnit vůbec nemohou. Děti s diabetem na běžné tábory jezdit mohou. Nicméně je důležité udržovat jejich pravidelný režim pro podávání inzulínu a dietní režim. Samozřejmě zde musí být přítomen proškolený zdravotník (NEUMANN, 2013, s. 55).

V současnosti však děti mají možnost jezdit také na tábory pro diabetiky (diatábory), které jsou pořádány různými organizacemi. Jednou z větších organizací, která tábory pořádá je Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí. Tato organizace je podporována Ministerstvem zdravotnictví ČR. Tyto tábory mají velmi dobrý ohlas a přináší dětem radost, nové přátele a mnoho znalostí o svém onemocnění. Na táborech děti dostávají rady, jak nejlépe zvládnout svou léčbu např. jak přizpůsobovat dávky inzulínu při námaze. Edukaci provádí lékaři (diabetologové) a odborné sestry. Děti mají možnost potkat zdravotníky v neutrálním prostředí. Tábor však neslouží pouze k edukaci. Děti zde hrají spoustu her, mohou si vyzkoušet různé sporty a samozřejmě se seznámit s ostatními dětmi, které jsou na stejné lodi. Děti si tak nepřipadají, že jsou se svým onemocněním sami. Zároveň jsou tyto tábory odpočinkem pro rodiče, kteří každodenně věnují péči dítěti a jeho léčbě, což je velice náročné (Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí, nedatováno).



## Závěr

Cílem této práce bylo seznámit se s onemocněním diabetes mellitus 1. typu a jeho běžnou, novodobou a také experimentální léčbou.

V rámci léčby diabetu mellitu 1. typu dochází k neustálým pokrokům. Léčba pomocí inzulínových per už zdaleka není jedinou možností. Do popředí se dostává metoda léčby pomocí inzulínové pumpy, která dávákuje inzulín do podkoží, čímž se snaží napodobit fyziologické dávkování inzulínu u zdravého jedince. Tato metoda s sebou nese řadu výhod jako samovolné dávkování inzulínu, snížení striktnosti diabetického režimu a možnost pozastavení dávky inzulínu při rychlém poklesu glykémie. K nevýhodám této metody patří omezení pro pacienta, který musí mít pumpu neustále připevněnou k tělu, riziko poškození pumpy či její vytržení z podkoží a finanční náročnost. Léčba pumpou je vhodná např. při labilitě glykemických projevů a těžkých hypoglykemiích. Nejvíce se inzulínová pumpa doporučuje dětem, jelikož značně zjednoduší jejich zdravotní péči.

Selfmonitoring je proces kontroly diabetu, který je důležitou součástí léčby. Jeho hlavním cílem je kontrola hladiny glykémie. Novou metodou, která značně ulehčuje měření glykémie je systém kontinuálního monitoringu, který neustále zaznamenává hodnoty glykémie za pomoci senzoru uloženého v podkoží. Tyto hodnoty mohou být následně zasílány do glukometru či inzulínové pumpy. Používání senzorů přináší užitek např. dětem, u kterých i přes dodržování diabetického režimu a diety, nedochází k dostatečnému zlepšení stavu či sportovně orientovaným dětem v jejichž případě je těžké vyrovnat dávku inzulínu a sacharidů před fyzickou námahou a při fyzické námaze. Nevýhoda CGM metody je její vysoká cena.

Ve výzkumu má velký potenciál systém uzavřené smyčky neboli *closed loop*, který je tvořen spojením senzoru zachycujícího hladinu glukózy u systému kontinuálního monitoringu a automatického zařízení pro dávkování inzulínu, tedy inzulínové pumpy. Tento systém by mohl umožnit udržení normoglykémie bez potřeby zásahu diabetika. Zároveň by diabetik měl možnost částečně či úplně omezit dietní a diabetický režim. Nicméně v rámci nároků na vlastnosti tohoto systému nebylo dosaženo dostatečných výsledků pro jeho zahrnutí do běžné léčby.

Doposud byly zmiňovány metody léčby, které diabetes kompenzují či zjednodušují jeho léčbu. Metody, které mohou snížit projevy diabetu či ukončit závislost na inzulínu jsou transplantace. V této době dochází k transplantacím samotného pankreatu, pankreatu v kombinaci s ledvinou a experimentálně k transplantacím Langerhansových ostrůvků. Nejčastějším druhem je transplantace ledviny a pankreatu zároveň, jelikož v rámci diabetu často dochází k poruše funkce ledvin. V rámci transplantací je však problematická

nedostupnost transplantované tkáně. U doposud experimentální metody transplantace Langerhansových ostrůvků dochází k výzkumu ohledně diferenciaci umělých  $\beta$ -buněk z buněk kmenových. Tento výzkum se snaží vyřešit nedostatek tkání použitelných k transplantaci. Tyto ostrůvky by měli být zároveň přizpůsobené, aby se při léčbě nemusela nadále využívat imunosuprese, která nese rizika pro léčbu. Dále dochází ke zkoumání embryonálních kmenových buněk, lidských indukovaných pluripotentních kmenových buněk či v rámci xenotransplantace buněk prasečích.

Mezi další experimentální metody léčby patří imunoterapeutická strategie. Imunomodulační přístupy slouží k autotoleranci  $\beta$ -buněk a prevenci poškození nebo ztráty  $\beta$ -buněk. Řada studií se shoduje, že endogenní  $\beta$ -buněk, které přežili do časného stádia diabetu mellitu 1. typu mohou být chráněny zaměřením imunomodulačních přístupů. Doposud tyto zásahy do imunity měli mírný dopad na zachování sekrece C-peptidu, která ale není často trvalá. Zatím není známo, proč na tento přístup reagují pouze někteří jedinci.

Dalším cílem mé práce bylo získat informace o vlivu diabetu mellitu na dítě v prostředí mateřské a základní školy. Děti v mateřské škole nepotřebují velmi odlišný režim a z toho důvodu mohou navštěvovat běžné mateřské školy. Ředitel mateřské školy musí zhodnotit, zda je mateřská škola schopna zajistit péči navíc o dítě s diabetem. Může se tak stát, že dítě nebude do mateřské školy přijato hned ve třech letech. V mateřské škole mohou diabetickému dítěti pomoci v rámci jeho léčby rodiče, pedagog, asistent pedagoga či osobní asistent. Důležitá je domluva paní učitelky s rodičem diabetika.

Na základní škole má již většinou diabetické dítě zkušenosti se svou léčbou. Během tohoto období mu jako pomocná ruka při péči o diabetes slouží učitel. Učitel si musí být vědom úskalí, která toto onemocnění dítěti přináší. Musí být schopen dítěti při komplikaci jeho onemocnění pomoci. Učitel je na péči o diabetické dítě řádně proškolen a ví tedy, jak v určitých situacích jednat.

Pro děti s diabetem je navštěvování mateřské i základní školy stejně důležité jako pro nediatetické děti. Je podstatné, aby na diabetické dítě byly kladeny stejné nároky jako na jeho spolužáky, pokud to nijak neohrožuje jejich zdravotní stav.

## Seznam použité literatury

- BĚLOBRÁDKOVÁ, J. et BRÁZDOVÁ, L., Diabetes mellitus. V Brně: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013-446-1.
- BROWN, S.A., KOVATCHEV, B.P., RAGHINARU, D et al. Six-Month Randomized, Multicentral Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31; 281 (18): 1707-1717.
- CINEK, O. et ŠUMNÍK, Z., Diabetes mellitus 1. typu: etiologie a epidemiologie. *Vnitr Lek,* 2019, vol. 65, iss. 4, p. 235-247.
- CRAIG, ME, KIM, KW, ISAACS SR, PENNO, MA, HAMILTON-WILLIAMS EE, COUPER, JJ, RAWLINSON, WD. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2019 Oct;62(10):1823-1834. doi: 10.1007/s00125-019-4942-x. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31451871.
- ČEŠKA, R., ŠTULC, T., TESAŘ, V et LUKÁŠ, M. *Interna. 2.,* aktualizované vydání [brožované ve 3 svazcích]. Praha: Triton, 2015. ISBN 978-80-7387-885-6.
- FRIED, M., SVAČINA, Š., *Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu.* Mlečice: Axonite CZ, 2018. ISBN 978-80-88046-15-8.
- FRIEDECKÝ, B., ZIMA, T., KRATOCHVÍLA, J., SPRINGER, D. Diabetes mellitus-laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů[online]. Poslední aktualizace: 23.02.2012 [citováno 30.10. 2022]. Dostupné z: [http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM\\_verze%202012.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM_verze%202012.pdf)
- HABART, D., Diabetes 1. typu a budoucnost transplantací Langerhansových ostrůvků [zvukový záznam na youtube]. Praha: IKEM 2021. Dostupné z: [https://www.youtube.com/results?search\\_query=diabetes+mellitus+1.+typu](https://www.youtube.com/results?search_query=diabetes+mellitus+1.+typu)
- HABART, D., Objev lékařů z IKEM zjednoduší transplantaci slinivky. *InSIGHT.* leden 2020. Dostupné z: <https://www.hartmann.info/cs-cz/novinky/1/cz/casopis-insight/transplantace-slinivky-bude-diky-ikem-jednodussi>
- HALUZÍK, M. et al. *Praktická léčba diabetu.* Praha: Mladá fronta a. s., 2013. 2. vyd. ISBN: 978-80-204-2880-6.
- HAN L, QU Q, AYDIN D, PANOVA O, ROBERTSON MJ, XU Y, DROR RO, SKINIOTIS G, FENG L. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature.* 2022 Jan;601(7892):274-279. doi: 10.1038/s41586-021-04211-w. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34880492; PMCID: PMC9482448.
- HSIA DS, GROVE O, CEFALU WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Feb;24(1):73-79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311. PMID: 27898586; PMCID: PMC6028052.
- KAREN, I., SVAČINA, Š. et al. Diabetes mellitus – Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2020. ISBN 978-80-88280-16-3.
- KAREN, I., SVAČINA, Š. et al. Diabetes mellitus a komorbidita – Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2021. ISBN 978-80-88280-26-2.

- KAREN, I., SVAČINA, Š. et al. Diabetes mellitus v primární péči. Praha: Axonite CZ, 2014. 2 vyd. ISBN 978-80-904899-8-1.
- KORDONOURI, O., KERNER, W. Diabetes mellitus Typ 1 – Update [Type 1 diabetes: an update]. Internist (Berl). 2021 Jun;62(6):627-637. German. doi: 10.1007/s00108-021-01009-w. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33825933; PMCID: PMC8024935.
- KOSTIUK, P., Chronický stres, porucha funkce kortizolu a její následky. 2018. [citováno 31. 10. 2021]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/vyhledavani?text=kortizol>
- LEBL, J., AL TAJI, E., KOLOUŠKOVÁ, S., PRŮHOVÁ, Š., ŠNAJDEROVÁ, M., ŠUMNÍK, Z. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016. ISBN 978-80-7492271-8.
- LEBL, J., PRŮHOVÁ, Š., ŠUMÍK, Z. et al. Abeceda diabetu. Praha: Maxdorf, 2019. 5. vyd. ISBN 978-80-7345582-8.
- MOLLO, A., HERNANDEZ, M., MARSAL, J.R. et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Sep;29(6): s. 446-51.
- NEUMANN, D. Dítě s diabetem v kolektivu dětí: glosy pro učitele, vychovatele a trenéry. Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-2935-3.
- NEUMANN, D. Péče o dítě s diabetem – krok za krokem. Praha: Mladá fronta, 2017. ISBN: 978-80-2044293-2.
- PELIKÁNOVÁ, T., Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. Praha: Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny [online], říjen 2003 [citováno 12. 02. 2022]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/10/04.pdf>.
- PERUŠIČOVÁ, J. Diabetes mellitus 1. typu. Semily, 2008. ISBN 978-80-86256-62-7.
- PERUŠIČOVÁ, J. Diabetes mellitus v kostce – průvodce pro každodenní praxi. Praha, 2012a. ISBN 978-80-7345-303-9.
- PERUŠIČOVÁ, J. Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom. Praha: Maxdorf, 2012b. ISBN 978-80-7345-272-8.
- POWERS, AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. J Clin Invest. 2021 Apr 15;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242. PMID: 33759815; PMCID: PMC8262558.
- PRÁZNÝ, M., Diabetes mellitus 1. typu a roztroušená skleróza: opomíjená asociace autoimunitních onemocnění. Remedia 2021, 4, s. 374–377. ISSN 0862-8947.
- PREVEDIG – Laboratorně diagnostické centrum. anti-ICA IgG (Ab proti Langerhansovým ostrůvkům) [online]. [citováno 29. 10. 2022]. Dostupné z: <https://www.prevedig.cz/imunologie/115-laboratorni-metody/imunologie/813-anti-ica-igg-ab-proti-langerhansovym-ostruvkum.html>
- PREVEDIG – Laboratorně diagnostické centrum. GAD IgG (Ab proti glutamátdekarboxyláze) [online]. [citováno 29. 10. 2022]. Dostupné z: <https://www.prevedig.cz/imunologie/115-laboratorni-metody/imunologie/815-gad-igg-ab-proti-glutamatedekarboxylaze.html>
- PRŮHOVÁ, Š., Monogenní formy diabetes mellitus u dětí a dospívajících. Postgraduální medicína. 2009, 11, č. 4, s. 247. ISSN 1212-4184.

RAMESH, A., CHHABRA, P., BRAYMAN, KL. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes mellitus: an update on recent developments. *Curr Diabetes Rev.* 2013 Jul;9(4):294-311. doi: 10.2174/15733998113099990063. PMID: 23721158.

RYBKA, J., *Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění.* Praha: Grada, 2007. 1 vyd. ISBN 978-80-247-1671-8.

Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí. Diatábory [online].[citováno 08. 04. 2023]. Prevedig – Laboratorně diagnostické centrum. Diadeti. Dostupné z: <https://www.diadeti.cz/diakluby-regionalni-sdruzeni/diatabory>

SHERR JL, HERMANN JM, CAMPBELL F, FOSTER NC, HOFER SE, ALLGROVE J, MAAHS DM, KAPellen TM, HOLMAN N, TAMBORLANE WV, HOLL RW, BECK RW, WARNER JT; T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia.* 2016 Jan;59(1):87-91. doi: 10.1007/s00125-015-3790-6. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26546085.

SIMMONS, KM., GOTTLIEB, PA., MICHELS, AW. Immune Intervention and Preservation of Pancreatic Beta Cell Function in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016 Oct;16(10):97. doi: 10.1007/s11892-016-0793-8. PMID: 27558810; PMCID: PMC6733031.

SZABÓ, M., HORNÍKOVÁ, L., RŮŽIČKOVÁ, L., *Diabetes mellitus 1. typu.* Praha: Forsapi, 2021. *Rady lékaře, průvodce dietou.* ISBN 978-80-87250-45-7.

ŠTECHOVÁ, K., PERUŠIČOVÁ, J., HONKA, M. *Diabetes Mellitus 1. typu.* Praha: Maxdorf, 2014. svazek 10. ISBN 978-80-7345377-0.

ŠTECHOVÁ, K., *Technologie v diabetologii.* Praha: Maxdorf, 2016. ISBN 978-80-7345-479-1.

ŠUMNÍK, Z., PRŮHOVÁ, Š., LADA a MODY: Jak je poznáme? Praha: *Medicina pro praxi* [online], leden 2016 [citováno 06. 10. 2022]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2016/01/05.pdf>

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky-Všeobecné fakultní nemocnice a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Autoprotilátky proti dekarboxylase kyseliny glutamové [online]. Poslední aktualizace: 26.01.2022. [citováno 29. 10. 2022]. Dostupné z: <https://ulbld.lf1.cuni.cz/seznam-lab-vysetreni?vysetreni=1114>

WANG, W., Lo ,ACY., *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments.* *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 19(6):1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>

WEIGMANN, B., FRANKE, RK., DANIEL, C. Immunotherapy in autoimmune type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2012 Summer-Fall;9(2-3):68-81. doi: 10.1900/RDS.2012.9.68. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23403703; PMCID: PMC3700020.

ZÁMEČNÍK, J et al. *Patologie – Učebnice pro lékařské fakulty.* Praha: LD, s.r.o., 1.vyd. ISBN:978-80-270-6457-1.

ZÁVESKÁ, A., E-learningová edukace zdravotnických záchranářů pro použití mobilní aplikace. Kladno, 2019. 86 s. *Bakalářská práce. České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Pavel BÖHM.*

## Seznam obrázků:

Obr.1. <https://www.wikiskripta.eu/w/Inzulin>

Obr.2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6733031/>

Obr.3. <https://www.medtronic-diabetes.cz/zivot-s-diabetem/o-diabetu/technologie-kontinualniho-monitorovani-glukozy>

Obr. 4. <https://www.diastyl.cz/lecba-inzulinovou-pumpou/>