

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Lekárska fakulta



Vybrané kapitoly z diabetológie

Emil Fraenkel a kolektív

Košice 2026

Vybrané kapitoly z diabetológie

Skriptum

Autori:

MUDr. Emil Fraenkel, PhD., MPH (1. – 19. kapitola)

I.interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

MUDr. Jana Deptová, PhD. (20. kapitola)

I.interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

MUDr. Martin Kaško, PhD. (21. kapitola)

I.interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

Recenzenti:

prof. MUDr. Peter Galajda, PhD.

I.interná klinika JLF Martin

doc. MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

I.interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach



CC BY-NC-SA Creative Commons Attribution - NonCommercial- Share-Alike 4.0

Licencia umožňuje dielo voľne zdieľať a upravovať len s uvedením autora, bez komerčného použitia a za podmienky, že všetky odvodené diela budú šírené pod rovnakou licenciou.

Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedajú autori jednotlivých kapitol. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Dostupné od: 20. 02. 2026

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

DOI: <https://doi.org/10.33542/VKD-0505-4>

ISBN 978-80-574-0505-4 (e-publikácia)

Obsah

1 Súhrn niektorých poznatkov o patofyziológii diabetes mellitus 2. typu	4
2 Typy diabetu, jeho diagnostika a epidemiológia	13
3 Klinické príznaky diabetes mellitus	15
4 Epidemiológia diabetu	18
5 Tehotenstvo a Diabetes mellitus, Gestačný diabetes	19
6 Cieľové hodnoty glykémie v liečbe diabetes mellitus a starostlivosť u špecialistu	23
7 Zásady nefarmakologickej liečby diabetes mellitus	27
8 Zásady farmakologickej liečby diabetes mellitus	31
9 Liečba inzulínom u pacienta s diabetes mellitus 2. typu	39
10 Liečba diabetes mellitus 1. typu	40
11 Intenzifikovaná inzulínová liečba u pacienta s diabetes mellitus 2. typu	42
12 Liečba inzulínovou pumpou a kontinuálne monitorovanie glukózy	43
12.1 Liečba inzulínovou pumpou	43
12.2 Kontinuálne monitorovanie glukózy (continuous glucose monitoring, CGM)	45
13 Edukácia a manažment pacientov s diabetes mellitus	48
14 Kardiovaskulárne komplikácie diabetes mellitus	50
15 Manažment hypertenzie u diabetika	54
16 Liečba dyslipidémie pri DM	58
17 Typy antidiabetík a kardiovaskulárne riziko	65
18 Akútne komplikácie DM	68
18.1 Hypoglykémia a jej liečba	68
18.2 Diabetická ketoacidóza, Hyperglykemický hyperosmolárny stav a ich liečba	71
19 Chronické komplikácie DM	77
19.1 Diabetická neuropatia	77
19.2 Diabetická nefropatia	82
19.3 Oftalmologické komplikácie pri DM	89
20. Nové terapeutické modality a budúcnosť v manažmente diabetes mellitus: Od technológií k bunkovej transplantácii	94
2.1 Technologická revolúcia: Kontinuálne monitorovanie glykémie a automatizované podávanie inzulínu	94
20.2 Imunoterapia: Oddialenie nástupu autoimunitného diabetu	98
20.3 Náhrada funkcie beta-buniek: Od transplantácie Langerhansových ostrovčiek po bunkové inžinierstvo	103
20.4. Inkretínová liečba a metabolický prístup k manažmentu diabetu	109
21. Diabetes mellitus a osteoporóza	116
Zoznam použitých skratiek	121

1 Súhrn niektorých poznatkov o patofyziológii diabetes mellitus 2. typu

Hormonálna rezistencia a kardiovaskulárne ochorenia

Pri vzniku DM 2. typu zohráva významnú úlohu inzulínová rezistencia, ktorá sa často objavuje už pri obezite niekoľko rokov pred stanovením diagnózy DM. Preukázala sa dokonca aj u nefajčiarov a bez prítomnosti obezity, čo naznačuje, že inzulínová rezistencia sa môže vyskytnúť aj bez nadbytku brušného tukového tkaniva. Na základe toho sa teda pacienti trpiaci inzulínovou rezistenciou dajú rozdeliť do dvoch skupín: obéznych (vyše dve tretiny) a neobéznych inzulínorezistentných jedincov.

Obezitou sprevádzaná inzulínová rezistencia

U obéznych – podľa široko akceptovaného názoru – je hlavným patomechanizmom inzulínovej rezistencie subklinický zápal. Podľa hypotézy subklinického zápalu dochádza pri obezite k fenotypovej zmene abdominálnych tukových buniek, ktoré okrem iného produkujú cytokíny (napr. TNF-alfa, IL-6) uvoľňujúce sa do krvného obehu. Cytokíny sa následne viažu na cytokínové receptory endoteliálnych a parenchýmových buniek, čím aktivujú enzým NAD(P)H oxidázu, ktorý napokon vedie k nadprodukcii superoxidových radikálov.

Nadprodukcia týchto radikálov spôsobuje intracelulárne oxidačný stres, ktorý vedie k zmenám fosforylácie substrátov inzulínového receptora 1 a 2 (IRS1, IRS2), ktoré sú dôležité pre intracelulárny prenos inzulínového signálu. Má to za následok, že aktivujúca tyrozínová fosforylácia IRS-1 a -2 je nahradená prevahou inhibičnej serínovej fosforylácie. V dôsledku toho miera signalizácie inzulínu cez dráhu IRS klesá. Je dôležité poznamenať, že rezistín, ktorý je hormónom produkovaným abdominálnym tukovým tkanivom, môže vyvolať inzulínovú rezistenciu rovnakým mechanizmom.

Keďže prenos signálu inzulínu prebieha v ním regulovaných dráhach nepretržite (inzulínová rezistencia je selektívna), v dôsledku straty jeho metabolického účinku dochádza v krvnom obehu k rozvoju hyperinzulinémie, pričom účinok inzulínu vo vzťahu k iným signálnym dráham je potencovaný. Dôsledkom toho sa pri inzulínovej rezistencii súčasne s narušeným účinkom na zníženie hladiny glukózy v sére a vazodilatačnými účinkami rozvíja aj tendencia k vazokonstrikcii (zvyšujúca sa sekrécia endotelínu-1) a mitogénéze. Tento mechanizmus môže

zohrávať kľúčovú rolu – prostredníctvom potencovaného mitogénneho účinku – aj pri zvýšenom riziku rozvoja onkologických ochorení u diabetikov a pacientov s obezitou.

Veľkou záhadou je, že akým spôsobom dochádza k fenotypovej premene abdominálnych tukových buniek. Čím je abdominálna tuková bunka iná ako adipocyt v subkutánnom tukovom tkanive? Jedným z možných vysvetlení je, že pri obezite a DM 2. typu sa mení črevná mikrobióta a dochádza k premnoženiu sa takých bakteriálnych kmeňov, ktorých lipopolysacharidy prechádzajú cez črevnú stenu a krvným prúdom sa dostávajú k abdominálnym tukovým bunkám, ktoré stimuluje k fenotypovej premene. Potvrdením toho sú práce, ktoré zistili, že prechodnou antibiotickou liečbou sa dá ovplyvniť aj inzulínová rezistencia.

Podľa inej teórie aldosterón produkovaný abdominálnymi tukovými bunkami dokáže transformovať tieto bunky autokrinným spôsobom. Tretie vysvetlenie je, že tukové bunky produkujú releasing faktor aldosterónu (alebo iných mineralokortikoidov), ktorý v nadobličkách zvyšuje okrem iného aj tvorbu aldosterónu. Mechanizmus účinku aldosterónu je uvedený v ďalšej kapitole. Ako záver je teda možné konštatovať, že pri obezite je inzulínová rezistencia vo veľkej miere dôsledkom chronického oxidačného stresu vyvolaného cytokínmi, rezistínom alebo aldosterónom.

Inzulínová rezistencia bez prítomnosti obezity

Keďže odborná verejnosť sa takmer výlučne zaoberá inzulínovou rezistenciou u obéznych ľudí, máme oveľa menej údajov o inzulínovej rezistencii u ľudí s normálnou telesnou hmotnosťou. Z tejto skupiny sa vymyká endokrinné ochorenie, ktoré je známe tým, že nie je spojené s obezitou, a síce hypertyreóza. Pri hypertyreóze je za vznik inzulínovej rezistencie zodpovedný interleukín-6, ktorý sa nadmerne tvorí v podkožnom tukovom tkanive, ale vo zvýšenej miere sa produkuje aj TNF- alfa a interleukín-18. Všetky tri cytokíny môžu prostredníctvom uvedeného mechanizmu cestou produkcie superoxidových voľných radikálov viesť k rozvoju inzulínovej rezistencie. Dôsledky inzulínovej rezistencie na hladinu glukózy v krvi zmierňuje v tomto prípade hyperkinetická cirkulácia, ktorá vzniká v dôsledku hypertyreózy.

Kým zvýšená produkcia aldosterónu spojená s obezitou s určitosťou prispieva k inzulínovej rezistencii (pozri predchádzajúcu časť), pri primárnom hyperaldosteronizme hladina plazmatického aldosterónu nekoreluje s indexom telesnej hmotnosti, čo znamená, že aj štíhli pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom môžu byť inzulínrezistentní. Vysvetlenie spočíva v tom, že aldosterón pri naviazaní sa na mineralokortikoidový receptor aktivuje enzým

NAD(P)H oxidázu podobným spôsobom ako cytokíny a takto produkovaný voľný superoxidový radikál up-reguluje inzulínovú signalizáciu podobne ako cytokíny. Je potrebné poznamenať aj to, že okrem aldosterónu využíva podobný mechanizmus na zníženie inzulínovej odpovede buniek aj angiotenzín II.

Fajčenie tiež výrazne zvyšuje riziko rozvoja inzulínovej rezistencie, DM 2. typu a metabolického syndrómu. V tomto prípade nie je diagnostickým kritériom metabolického syndrómu obezita, ale jeho ostatné komponenty (hypertenzia, triglyceridy, nízka hladina HDL cholesterolu). Fajčenie pôsobí tak, že niektorá vo vode rozpustná zložka tabakového dymu inhibuje prenos signálu inzulínu prostredníctvom IRS. Podľa niektorých in vitro štúdií tabakový dym inhibuje fosforyláciu aktivujúcu proteín Akt (cez enzým proteínkináza B), čo môže viesť k inzulínovej rezistencii. Keďže účinok je možné eliminovať antioxidantmi, predpokladá sa tiež mechanizmus založený na voľných radikáloch.

Záverom možno teda konštatovať, že u neobéznych aj u obezických osôb vedú k inzulínovej rezistencii podobné intracelulárne procesy.

Rezistencia beta-buniek na inzulín

Pre správne fungovanie sekrécie inzulínu beta-bunkami ostrovčekov pankreasu je nevyhnutná primeraná účinnosť inzulínu. Na povrchu beta-buniek sa totiž nachádzajú inzulínové receptory, ktorých aktivácia – za fyziologických podmienok – zabezpečuje odolnosť beta-buniek voči apoptóze a ich správnu proliferáciu. Na tieto procesy pôsobí synergicky glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1). Pri inzulínovej rezistencii je inhibovaný účinok inzulínu aj z pohľadu samotnej funkcie beta-buniek, čo vedie napokon k narušeniu sekrécie inzulínu. Beta-bunky sú v takomto stave rezistentné aj na účinok GLP-1.

Záverom teda možno konštatovať, že inzulínová rezistencia je u beta-buniek spojená s nižšou sekréciou inzulínu.

Podstata tzv. „break-through fenoménu“ (fenomén prielomu) spočíva v tom, že pri DM 2. typu je na začiatku ochorenia, teda pri ešte zachovanej sekrečnej kapacite beta-buniek počas 2-4 týždňov trvajúcej intenzívnej inzulínovej liečbe možné prekonať inzulínovú rezistenciu. Keďže v takomto prípade sa upraví aj inzulínová rezistencia nielen v periférnych tkanivách, ale aj v beta-bunkách, prielom napokon vedie k zlepšeniu sekrécie inzulínu.

Pri fenoméne prielomu je teda:

1. Inzulínová rezistencia reverzibilná, nie je teda výsledkom trvalého poškodenia DNA.
2. Na prielom je potrebná aspoň 2-4 týždňová liečba inzulínom, nejde o jeho akútny účinok.
3. Úspech niekoľkotýždňovej liečby naznačuje, že v pozadí fenoménu môže byť obnova poškodených proteínov.

Inzulínová rezistencia a úmrtnosť

Podľa štúdie vykonanej na populácii bez diabetu platí, že čím výraznejšia je inzulínová rezistencia, resp. čím vyššia je hodnota HOMA-IR, tým väčšie je riziko celkovej úmrtnosti (González, et al. 2022). Občas sa objavujú úvahy, že u pacientov s diabetom 2. typu by kardiovaskulárne riziko zvyšovala aj endogénna hyperinzulinémia alebo vysoké dávky exogénneho inzulínu, avšak jasný dôkaz na túto súvislosť zatiaľ neexistuje. Na základe štúdií vykonaných na pacientoch bez diabetu je pravdepodobnejšie, že v pozadí zvýšenej mortality stoja procesy na subcelulárnej úrovni, ktoré sú spojené s inzulínovou rezistenciou.

Inzulínovo rezistentní jedinci sú zároveň aj inkretínovo rezistentní. Z predbežných humánnych štúdií vyplynulo, že u zdravých osôb po podaní infúzie GLP-1 (dosiahnutím plazmatickej hladiny 46 pmol/l) sa po 120 minútach zvýšila hladina inzulínu v plazme približne na 4000 pmol/l (Vilsbøll et al. , 2004). Oproti tomu u pacientov s DM 2. typu viedla rovnaká hladina GLP-1 v plazme k hladinám inzulínu iba okolo 500 pmol/l. Inými slovami, u inzulínovo rezistentných pacientov s DM 2. typu je účinok GLP-1 oslabený, teda dochádza k rezistencii na GLP-1. U rovnakých pacientov sa produkcia inzulínu zvýšila v takej miere až po podaní trojnásobnej dávky GLP-1 (pri plazmatickej hladine 126 pmol/l), aby jeho koncentrácia v plazme dosiahla úroveň okolo 4000 pmol/l, ktorú vidíme u zdravých osôb. Z toho teda možno vyvodiť záver, že pri DM 2. typu je prítomná okrem inzulínovej rezistencie aj rezistencia na GLP-1.

Prekonanie inzulínovej rezistencie voči inkretínom

V populácii, ktorá bola spomenutá v predchádzajúcom bode, sa uskutočnila aj štúdia, počas ktorej sa štvortýždňovou intenzívnou inzulínovou liečbou normalizovala hladina glykémie u pacientov s DM 2. typu, čiže bola vykonaná klasická „prelomová“ liečba a skúmala sa v tomto kontexte aj účinnosť GLP-1 pred a po tejto inzulínovej liečbe. Zistilo sa, že po štvrtom týždni inzulínového prielomu sa účinok GLP-1 na zvýšenie sekrécie inzulínu a zníženie sekrécie glukagónu signifikantne zlepšil (Vilsbøll et al. , 2004). To naznačuje, že stav blízky euglykémii

udržiavaný inzulínom počas štyroch týždňov zmiernil rezistenciu alfa- a beta-buniek voči GLP-1. Záverom možno teda konštatovať, že intenzívnou inzulínovou liečbou udržiavaný stav blízky euglykémii možno prelomiť aj rezistenciu alfa- a beta-buniek voči GLP-1.

Pacienti rezistentní na inzulín sú zároveň rezistentní aj na erytropoetín. U dospelých sa erytropoetín potrebný na tvorbu červených krviniek produkuje vo fibroblastoch tubulo-intersticiálnej časti obličiek. Pri poškodení obličiek jeho produkcia klesá, preto pacienti s chronickou obličkovou chorobou (CKD) často potrebujú aj liečbu exogénnym erytropoetínom. Podľa niektorých pozorovaní sa u pacientov s DM a CKD pozoruje súčasne aj nižšia tvorba erytrocytov pri rovnakom stupni postihnutia obličiek a hladiny erytropoetínu ako u pacientov s ochorením obličiek, ale bez diabetu. Iné štúdie tiež zistili, že u dialyzovaných pacientov, či už diabetikov alebo nediabetikov, dávka erytropoetínu (ktorá zjavne odráža mieru rezistencie na erytropoetín) úzko koreluje s hodnotou HOMA-IR (Munyiappa et al, 2024), čo znamená, že pri vyšších hodnotách HOMA-IR dialyzovaní pacienti potrebujú viac erytropoetínu. Zaujímavým pozorovaním je, že v intracelulárnom signálnom prenose erytropoetínu zohráva úlohu aj dráha IRS-2-Akt, ktorej nedostatočná funkcia je zodpovedná aj za inzulínovú rezistenciu. Záverom možno teda konštatovať, že medzi diabetikmi a nediabetikmi na hemodialyzačnej liečbe sú pacienti s inzulínovou rezistenciou zároveň rezistentní aj na erytropoetín.

Čo sa týka liečby podávaním erytropoetínu, bol zistený pozitívny vzťah medzi dávkou erytropoetínu a úmrtnosťou. Z tohto dôvodu a vzhľadom na podobné výsledky sa v nefrológii vyvinula nová tendencia používať čo najnižšie dávky erytropoetínu. Podobne ako pri inzulíne sa však aj pri erytropoetíne naskytne otázka, či je škodlivý samotný erytropoetín, alebo či sú rizikom bunkové abnormality spojené s vysokou dávkou erytropoetínu a hormonálnou rezistenciou. Takéto štúdie zatiaľ neboli vykonané, ale vzhľadom na analógiu s inzulínom a identické signálne dráhy oboch hormónov sa najpravdepodobnejšou teóriou javí, že v pozadí stoja abnormality vo funkcii buniek postihnutých hormonálnou rezistenciou na erytropoetín. Pacienti rezistentní na inzulín, napr. pacientky s PCOS syndrómom sú zároveň rezistentní aj na leptín.

Zistilo sa, že v signalizácii inzulínu a leptínu je spoločná dráha IRS-Akt, pri ktorej je fosforylácia IRS komponentu ovplyvnená oxidačným stresom, čo môže byť zodpovedné za vznik inzulínovej rezistencie a súčasne to môže spôsobovať aj rezistenciu na leptín. U zdravých

osôb aj u pacientok so syndrómom polycystických ovárií bola teda preukázaná úzka korelácia medzi plazmatickými hladinami inzulínu a leptínu čo vysvetľuje prečo sú pacienti rezistentní na inzulín zároveň rezistentní aj na leptín.

Podľa zistení klinickej štúdie u starších osôb bez diabetu, ale s vyššími hladinami leptínu bola nielen vyššia kardiovaskulárna morbidita, ale aj úmrtnosť na nekardiálne ochorenia. Podobne, ako v prípade erythropoetínu, v pozadí stoja skôr subcelulárne zmeny, ktoré sú základom hormonálnej rezistencie, ako samotná hladina leptínu.

Pacienti s inzulínovou rezistenciou môžu byť súčasne rezistentní aj voči acetylcholínu, nakoľko ukázalo sa, že tento signálny mechanizmus (IRS-Akt) je kľúčový aj pre vazodilatačný účinok acetylcholínu. Oba tieto stavy môžu takto viesť k rozvoju hypertenzie a z dôvodu porušenej vazodilatácie následne k tkanivovej ischémii.

V štúdiách vykonaných u pacientov s hypertenziou sa opakovane preukázal priaznivý účinok inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému na riziko vzniku diabetu. Tieto lieky znižujú produkciu intracelulárneho superoxidu a hydroxylových radikálov tým, že inhibujú aktiváciu enzýmu NAD(P)H indukovanú angiotenzínom II a aldosterónom. Týmto spôsobom aktivácia dráhy IRS-Akt vedie súčasne k poklesu krvného tlaku (zvýšenie účinku acetylcholínu a inzulínu) a zlepšeniu metabolických parametrov (zvýšenie účinku inzulínu a leptínu).

Ako protiargument sa zvyčajne uvádza, že v niektorých klinických štúdiách inhibícia RAAS nemala vplyv na vznik diabetes mellitus. Príčinou môže byť, že v štúdiách s negatívnym výsledkom boli zaradení pacienti s nízkym rizikom (s nízkou úrovňou aktivácie RAAS), preto účinnosť inhibície RAAS bola tiež nízka. Ak však boli vyšetřovaní pacienti s vysokým rizikom diabetu, inhibícia RAAS už významne znižovala riziko jeho vzniku.

Pozadie metabolického syndrómu

Vzhľadom na doposiaľ opísané skutočnosti možno pri skúmaní pozadia metabolického syndrómu predpokladať, že príčinou spojenia hemodynamických (hypertenzia) a metabolických (sacharidový a tukový metabolizmus) porúch môže byť poškodenie spoločnej signálnej dráhy IRS-Akt. Toto je prítomné u pacientov s metabolickým syndrómom, a to tak u obéznych, ako aj u neobéznych. Inzulínová rezistencia teda nie je bezprostrednou príčinou metabolického syndrómu, ale iba jeho symptómom. Skutočná príčina sa nachádza hlbšie v intracelulárnej regulačnej poruche, ktorej podstata je v poškodení IRS-Akt signalizácie v dôsledku oxidačného stresu.

Na základe toho sa predpokladá, že zvýšené kardiovaskulárne riziko pri metabolickom syndróme je čiastočne dôsledkom orgánového poškodenia spôsobeného jednotlivými komponentmi metabolického syndrómu (obezita, hypertenzia, zvýšená hladina triglyceridov, znížená hladina HDL-cholesterolu a poruchy sacharidového metabolizmu) a čiastočne priamym poškodením ciev, obličiek a srdca spôsobeným intracelulárnou poruchou signalizácie, ktorá je aj v pozadí metabolického syndrómu. V artériach táto porucha signalizácie vedie k poškodeniu endotelu a následne k narušeniu vazodilatácie. Predpokladá sa, že metabolický syndróm je dôsledkom poruchy signalizácie IRS-Akt v bunkách a inzulínová rezistencia je len jej príznakom. Signalizačná porucha, ktorá stojí v pozadí metabolického syndrómu, môže byť takto spoločným menovateľom diabetu a kardiovaskulárnych ochorení.

Význam prvej fázy sekrécie inzulínu

U obéznych osôb s ešte zachovanou glukózovou toleranciou sa znižuje prvá fáza sekrécie inzulínu. Dôsledkom toho je zvýšenie plazmatickej hladiny glukózy v skorom postprandiálnom období, čo má za následok patologické zvýšenie druhej fázy sekrécie inzulínu. Toto neprimerane vysoké zosilnenie druhej fázy sekrécie inzulínu môže byť tak výrazné, že spôsobí hypoglykémiu. Niekedy je diabetes mellitus 2. typu diagnostikovaný práve na základe ťažkostí pacientov vyplývajúcich z tejto postprandiálnej hypoglykémie.

Zvýšená druhá fáza sekrécie inzulínu je však následne spojená aj so zvýšeným vylučovaním hormónu amylinu, pretože inzulín aj amylin sa nachádzajú v tom istom sekrečnom granulóme beta-buniek pankreasu.

Táto nadprodukcia amylinu v Langerhansových ostrovčekoch pankreasu spôsobuje lokálnu amyloidózu, ktorá deštruuje beta-bunky, a dokonca v neskorej fáze diabetu aj alfa-bunky. Preto v pokročilej fáze DM 2. typu dochádza k poklesu produkcie inzulínu (a amylinu), a súčasne vymizne aj kontraregulačná sekrécia glukagónu, čo vedie k zhoršeniu odpovede na hypoglykémiu.

Úloha zmien na úrovni orgánov a tkanív pri vzniku diabetes mellitus 2. typu

Tukové tkanivo

Viscerálne tukové tkanivo sa vyznačuje vyššou inzulínovou rezistenciou ako podkožné tukové tkanivo. V pozadí môže byť skutočnosť, že pri obezite a poruche glukózovej tolerancie sa zmení zloženie črevnej mikrobioty a de novo sa množiace črevné baktérie produkujú lipopolysacharidy, ktoré môžu preniknúť cez črevnú stenu, krvným obehom sa dostať k bunkám

viscerálneho tuku a naviazať sa na ich povrchové receptory, čím aktivujú enzým NAD(P)H oxidázu a spôsobujú takto fenotypové zmeny, ako už bolo uvedené v predchádzajúcej kapitole. Následne bunky viscerálneho tuku produkujú cytokíny, rastové faktory a už spomínaný mineralokortikoid uvoľňujúci faktor.

Viscerálne tukové tkanivo sa takto stáva rezistentným voči inzulínu, preto sa v ňom spúšťa proces lipolýzy, ktorý je významným faktorom pri lipotoxicite pri DM. Okrem toho tieto procesy sú spojené aj s ektopickou depozíciou tukového tkaniva, teda s hromadením tuku okolo tepien, v myokarde, medzi priečne pruhovanými svalovými vláknami, v pečeni a pod. Toto ektopicky uložené tukové tkanivo nakoniec priamo poškodzuje tkanivo, v ktorom sa nachádza prostredníctvom parakrinného účinku cytokínov.

Pečeň

Zvýšená glukoneogenéza v pečeni pri diabete zohráva významnú úlohu pri vzniku hyperglykémie, najmä pri zvýšení glykémie nalačno. Ďalším dôležitým procesom v pečeni je hromadenie tukov, metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MASLD), ktoré je najčastejšou príčinou kryptogénnej cirhózy. MASLD je úzko spojená s inzulínovou rezistenciou tukového tkaniva.

Svalstvo

Inzulín reguluje príjem glukózy v priečne pruhovanom svalovom tkanive na dvoch úrovniach. Prvou úrovňou sú nutričné prekapilárne arterioly. Keďže svalstvo nie je vždy rovnomerne prekrvené, pôsobením inzulínu sa tieto nutričné prekapilárne arterioly otvoria, čím sa zvýši perfúzia a inzulín sa takto môže dostať k cieľovému tkanivu. Pri inzulínovej rezistencii k tomuto javu dochádza iba čiastočne pre zhoršenú perfúziu tkaniva a zároveň sa glukózový transportér GLUT4 nedostane z intracelulárneho priestoru k membráne, preto dochádza k zníženej utilizácii glukózy svalstvom.

Obličky

Glukoneogenéza

Na zabezpečení normálnej a rovnomernej glykémie v stave nalačno sa podieľajú dva orgány: pečeň a oblička. Pečeň sa na tom podieľa asi v 80%, oblička v 20%. K uvoľňovaniu glukózy do obehu z pečene dochádza čiastočne cestou glykogenolýzy (60%) a čiastočne prostredníctvom glukoneogenézy (40%). Uvoľňovanie glukózy z obličky je výhradne cez glukoneogenézu. Miera tejto glukoneogenézy sa pri diabete zvýši a čím vyššia je glykémia

nalačno, tým viac glukózy produkuje oblička, čo je z metabolického hľadiska zjavne nevýhodné.

Sodíkovo-glukózový kotransportér-2

Proximálne tubulárne epiteliálne bunky obličiek vykonávajú reabsorpciu glukózy z primárneho filtrátu. Za 90 % spätného vstrebávania je zodpovedný sodík-glukózový kotransportér-2 (SGLT2) a za zostávajúcu časť sodík-glukózový kotransportér-1 (SGLT1). Zvýšená expresia a aktivita SGLT2 sa pozoruje aj pri diabete, čo prispieva k udržiavaniu hyperglykémie.

Centrálny nervový systém

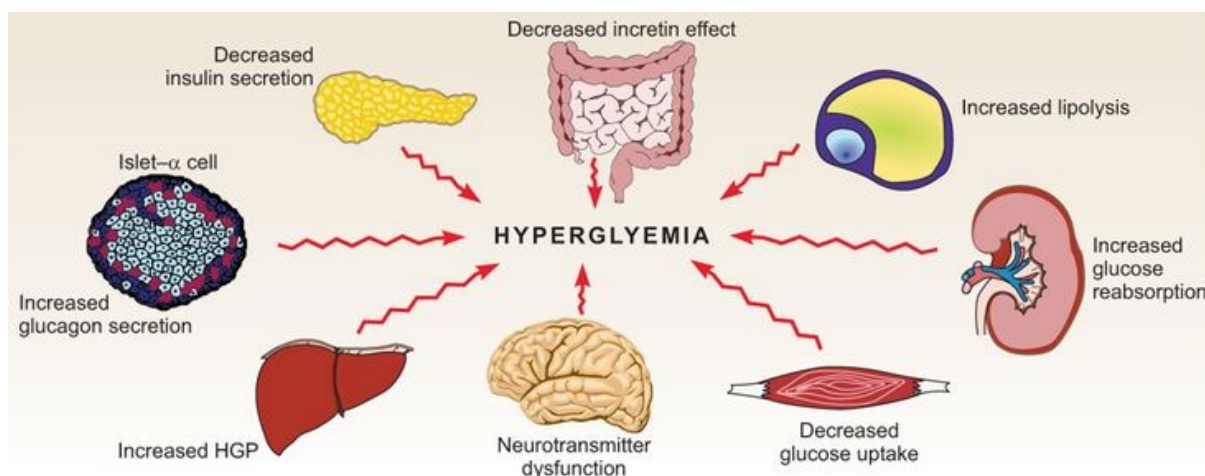
CNS zohráva regulačnú úlohu nielen pri apetíte a prijímaní potravy, ale aj priamo pri regulácii hladiny glukózy v krvi. Prostredníctvom nervu vagus sa z portálnej žily vysiela aferentný signál do CNS, ktorý je priamo ovplyvňovaný hladinou GLP-1. Na eferentnej strane sa nervová regulácia podieľa na spustení prvej fázy sekrécie inzulínu. To prebieha v prvých 5-10 minútach po začiatku prijímania potravy, keď ešte nedošlo k absorpcii živín.

Etiologické faktory podieľajúce sa na rozvoji hyperglykémie pri DM 2. typu na základe teórie tzv. „zlovestnej osmičky(the ominous octet)“ publikovanej DeFronzo a spol. uvádzame na Obrázku 1.

(DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009)

Obrázok 1

DeFronzo RA.: „Od triumvirátu k zlovestnej osmičke“.



2 Typy diabetu, jeho diagnostika a epidemiológia

Podľa aktuálne platnej klasifikácie rozlišujeme nasledujúce typy diabetu:

(Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026)

1. Diabetes mellitus 1. typu

a. Autoimúnnny mechanizmus

b. Idiopatický

2. Diabetes mellitus 2. typu

3. Ostatné špeciálne typy diabetu

a. Genetické poruchy funkcie beta-buniek

b. Genetické poruchy účinku inzulínu

c. Formy spojené s ochoreniami exokrinnej časti pankreasu

d. Formy viažúce sa k endokrinopatiám

e. Formy vyvolané liekmi a chemickými látkami

f. Formy spojené s infekciami

g. Nezvyčajné formy diabetu s imunopatogenézou

h. Genetické syndrómy spojené s diabetom

4. Gestačný diabetes

Predmetom týchto študijných textov je spracovať predovšetkým problematiku diabetes mellitus 2. typu, ale na tomto mieste uvedieme aspoň tri najčastejšie sa vyskytujúce formy zo skupiny 3.

Diabetes typu 3c

Diabetes typu 3c nie je jednotnou diagnostickou entitou; vyskytuje sa v dôsledku rôznych exokrinných ochorení pankreasu a s rôznymi mechanizmami vzniku hyperglykémie. Najčastejšie identifikované príčiny diabetu typu 3c sú chronická pankreatitída, adenokarcinóm pankreasu, hemochromatóza, cystická fibróza a predchádzajúce chirurgické výkony na pankrease.

Zatiaľ nie sú stanovené všeobecne uznávané diagnostické kritériá pre diabetes typu 3c. Konceptuálne môže byť diagnóza stanovená u pacientov, ktorí spĺňajú súčasne všetky tri nasledujúce kritériá:

1. spĺňajú diagnostické kritériá pre diabetes mellitus
2. majú ochorenie exokrinného pankreasu
3. u ktorých je diabetes s primeranou istotou sekundárny k už diagnostikovanému ochoreniu exokrinného pankreasu.

Diabetes typu 3d

Medzi najčastejšie endokrinopatie spojené s rozvojom poruchy glukózovej tolerancie patrí:

Hyperkorticizmus (Cushingov syndróm)

Nadbytok rastového hormónu (Akromegália)

Feochromocytóm

Hypertyreóza

Somatostatinóm

Primárny hyperaldosteronizmus

Glukagonóm

Diabetes typu 3e

Zvýšené riziko rozvoja DM hrozí predovšetkým pri systémovej liečbe kortikosteroidmi, pri liečbe statínmi, tiazidovými diuretikami, pri antiretrovírusovej liečbe HIV infekcie, ďalej pri terapii antipsychotikami 2. generácie, inhibítormi kontrolného bodu imunitnej odpovede (immune checkpoint inhibitors, ICI), inhibítormi PI3K a inhibítormi mTOR.

3 Klinické príznaky diabetes mellitus

Hlavné symptómy diabetes mellitus, s ktorými pacient prichádza do ambulancie sa dajú zhrnúť takto:

Medzi prvé príznaky patrí polyúria vyvolaná osmotickou diurézou v dôsledku hyperglykémie. Glukóza má nízku molekulárnu hmotnosť, preto voľne prechádza bariérami nachádzajúcimi sa v glomerule obličiek, a vzhľadom na jej vysokú sérovú hladinu sa v tubuloch nedokáže úplne reabsorbovať, preto sa objaví v moči. Na druhej strane glykozúria vedie k strate energie, čo vedie k úbytku hmotnosti. Kompenzačnou reakciou pacienta na chudnutie je polyfágia.

Glukóza je redukujúci cukor, ktorý takto vytvára Schiffovu bázu s voľnými aminoskupinami aminokyselín a bielkovín. Táto väzba sa stabilizuje a nakoniec vedie k tvorbe produktov konečnej glykovácie. Proces sa nazýva neenzymatická glykácia bielkovín. Glykácia poškodzuje funkciu bielkovín a tým ovplyvňuje aj funkciu protilátok.

Zároveň dochádza aj k lézii buniek zabezpečujúcich imunitnú odpoveď. Tieto dva procesy vedú pri diabete k imunosupresii, čo zvyšuje riziko infekcií. Svrbenie kože (pruritus) je pri diabete navodené čiastočne priamo cez neenzymatickú glykáciu jednotlivých komponentov kože a čiastočne nepriamo prostredníctvom diabetickej neuropatie.

Alarmujúcim príznakom dekompenzovaného DM 1. typu (veľmi zriedkavo aj 2. typu) sú bolesti brucha s peritoneálnymi príznakmi (pseudoperitonitída) a Kussmaulovo dýchanie, ktorých príčinou je diabetická ketoacidóza (pozri príslušnú kapitolu).

Najdôležitejšie príznaky sú teda:

1. Polyúria-polydipsia
2. Chudnutie-polyfágia
3. Náchylnosť na infekcie
4. Svrbenie pokožky
5. Bolesť brucha a Kussmaulovo dýchanie (pri ketoacidóze)

Tieto príznaky sa zvyčajne označujú ako súbor 5P: polyúria, polydipsia, polyfágia, pruritus, pyodermia.

Diagnostika DM (podľa ADA 2019-2024)

Diagnostiku stavov predchádzajúcich diabetu (prediabetes, inými slovami stavy, ktoré predstavujú vysoké riziko rozvoja diabetu) a diagnostiku diabetes mellitus vykonávame na základe stanovenia glykémie nalačno a vyšetrenia glukózovej tolerancie (orálny glukózový tolerančný test, oGTT), alebo podľa hladiny glukózy v plazme stanovenej vo venóznej krvi v 120. minúte. Podľa súčasných pravidiel sa test musí realizovať validovaným meraním v laboratóriu.

V USA podľa pravidiel American Diabetes Association môže byť diagnóza stanovená aj na základe hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}). Podľa tejto metódy hovoríme o diagnóze diabetu pri hodnote vyjadrenej v jednotkách DCCT nad 6,5 % alebo v jednotkách podľa IFCC nad 48 mmol/mol. Toto diagnostické kritérium sa v európskych krajinách zatiaľ neuplatňuje.

V tabuľke 1 uvádzame súhrn diagnostických kritérií jednotlivých stavov poruchy glukózovej homeostázy .

U asymptomatických jedincov sú **potrebné konfirmačné vyšetrenia**, t. j. pri kontrolnom vyšetrení musíme potvrdiť: 2 abnormálne výsledky z 2 separátnych vzoriek, resp. 2 rôzne vyšetrenia z rovnakej vzorky FPG $\geq 7,0$ mmol/l, 2hPG $\geq 11,1$ mmol/l (oGTT), HbA_{1c} $\geq 6,5$ % DCCT (len v USA).

Ak je však v priebehu dňa zistená PPG $\geq 11,1$ mmol/l, pri klinických prejavoch hyperglykémie (polyúria, polydipsia), alebo prítomnosti DKA, HHS k stanoveniu diagnózy DM postačuje jeden výsledok.

Upozorňujeme, že niekedy je platných viacero kritérií súčasne (a), a niekedy sú kritériá alternatívne (alebo).

Tabuľka 1

Diagnostika DM na základe laboratórnych kritérií

	Hladina glukózy vo venóznej plazme, (mmol/l laboratórne meranie)
Normálna tolerancia glukózy: hladina glukózy nalačno a 2-hodinová hodnota pri OGTT	$\leq 6,0$ $< 7,8$
Zvýšená hladina glukózy nalačno (Impaired Fasting Glucose, IFG) Hladina glukózy nalačno a 120-minútová hodnota pri OGTT	6,1-6,9 $< 7,8$

Porušená glukózová tolerancia (Impaired Glucose Tolerance, IGT) Hladina glukózy nalačno a hodnoty OGTT po 2 hodinách	$\leq 6,0$ 7,8-11,0
Zvýšená hladina glukózy na lačno + snížená glukózová tolerancia (IFG + IGT) Hladina glukózy na lačno a 2-hodinová hodnota oGTT	6,1-6,9 7,8-11,0
Diabetes mellitus Hladina glukózy na lačno alebo 120-minútová hodnota oGTT	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$

4 Epidemiológia diabetu

DM sa dnes stal problémom verejného zdravotníctva takmer vo všetkých krajinách. Existujú populácie, v ktorých je extrémne vysoký výskyt (napr. polovica obyvateľov kmeňa Pima trpí diabetom). Vo väčšine prípadov sa podiel diagnostikovaných pacientov pohybuje medzi 5-10 % populácie. Podľa určitých odhadov je nepoznaných diabetikov rovnako veľa ako diagnostikovaných, takže priemerne 10-20 % populácie môže trpieť DM. Ak vieme, že podľa iného odhadu je približne rovnaký počet ľudí v štádiu prediabetu (IGT alebo IFG) ako je počet diabetikov, dostaneme, že minimálne 20 % populácie trpí nejakou formou poruchy metabolizmu sacharidov.

Približne 90 % diabetikov trpí DM 2. typu a 5–10 % DM 1. typu. Gestačný DM a tzv. ostatné formy tvoria spoločne iba 1 % všetkých diabetikov.

Žiaľ stúpajúci trend má aj patologická obezita v detstve, preto sa môže DM 2. typu čoraz častejšie objaviť už v mladom dospelom veku. Rovnako sme v poslednom čase zaznamenali, že u mladých dospelých diabetikov 1. typu sa pri obezite môže rozvinúť inzulínová rezistencia a následne sa objavujú príznaky charakteristické pre DM 2. typu. V takom prípade má pacient paralelne obe formy DM.

5 Tehotenstvo a Diabetes mellitus, Gestačný diabetes

Definícia

V gravidite môžu byť prítomné tri typy DM: DM 1. typu, DM 2. typu a tzv. Gestačný diabetes. Diabetes, ktorý je liečený v priebehu gravidity, ale pôvodne bol diagnostikovaný už pred graviditou, sa nazýva praegestačný diabetes, pričom do tejto skupiny patrí okrem DM 1. typu aj DM 2. typu, ktorý je síce v reprodukčnom veku zriedkavý, ale jeho výskyt neustále stúpa. Gestačný diabetes (GDM) je porucha metabolizmu sacharidov, ktorá sa objaví alebo je zistená počas tehotenstva. Pojem GDM pokrýva intoleranciu sacharidov vzniknutú počas tehotenstva, nezávisle od toho, či si vyžaduje inzulín alebo len diétu, a či tento stav po pôrode pretrváva alebo sa upraví.

S postupným nárastom veku prvého pôrodu sa očakáva aj častejší výskyt DM 2. typu. U žien v reprodukčnom veku je výskyt DM 1. typu približne 0,3 %. GDM je výrazne častejší (približne 3-6 % všetkých gravidít) a vo veľkej miere závisí od použitej skriningovej metódy.

Patogenéza gestačného diabetes mellitus

Počas gravidity sa inzulínová rezistencia zvyšuje asi o 30-90 %. Hlavnú úlohu zohrávajú antiinzulínové hormóny produkované placentou, z ktorých treba zdôrazniť najmä ľudský placentárny laktogén (HPL). K rastúcej potrebe inzulínu prispieva aj inzulín-degradujúca aktivita placenty. V záujme kompenzácie inzulínovej rezistencie sa zvyšuje produkcia inzulínu matkou, ak však táto nie je postačujúca, kompenzácia je nedostatočná a vzniká GDM.

Komplikácie pri nedostatočne kompenzovanom DM u matky a plodu

U matky: Väčšie výkyvy glykémie, väčšie riziko ketoacidózy u DM 1. typu, nárast infekcií, častejší výskyt preeklampsie, polyhydramnion, očné komplikácie.

U plodu: makrosómia, orgánové malformácie, nedostatočná funkcia placenty, intrauterinné oneskorenie rastu, hypertrofická kardiomyopatia, polyhydramnion, pôrodné poranenia, infekcie, oneskorené dozrievanie pľúc, potrat, intrauterinné odumretie plodu, predčasný pôrod, hypoglykémia po narodení, hyperbilirubinémia, hypokalcémia a polycytémia po narodení, rozvoj obezity v detskom veku.

Skríning a diagnostika GDM

Pre skríning a diagnostiku GDM neexistuje celosvetovo uznávaný jednotný názor, ale v Európe sa podľa WHO odporúča orálny glukózový tolerančný test (oGTT) po rozpustení a vypití roztoku 75 gramov glukózy v 250-300 ml vody. Skríning GDM je povinné realizovať u každej tehotnej ženy bez rizika GDM medzi 24. a 28. gestačným týždňom. U žien s rizikovými faktormi pre rozvoj GDM sa tento skríning musí vykonať okamžite po zistení gravidity a v prípade negatívneho výsledku sa musí zopakovať v 24.-28. gestačnom týždni. Na účely skríningu a diagnózy sa podľa kritérií WHO používajú hodnoty glykémie nalačno (0. minúta) a v 120. minúte po podaní roztoku.

V súčasnosti platia v SR kritéria týkajúce sa 75 g oGTT pre screening GDM, ktoré navrhla v roku 2010 Medzinárodná pracovná skupina pre gestačný diabetes (IADPSG) a boli implementované WHO v roku 2013: (glykémia v plazme nalačno $\geq 5,1$ mmol/l, po 60. minúte $\geq 10,0$ mmol/l, po 120 minúte $\geq 7,8$ mmol/l).

Ak je hladina glukózy nalačno normálna, ale hodnota po 120 minútach presiahne 7,8 mmol/l, hovoríme tiež o GDM. Okrem diagnostickej hodnoty vysokej hladiny glukózy nalačno, sa diagnóza GDM môže stanoviť aj vtedy, ak náhodná hodnota glukózy kedykoľvek dosiahne alebo prekročí 11,1 mmol/l. Podľa aktuálnych štandardov ADA stanovenie glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c) vzhľadom na pomerne krátke trvanie hyperglykémie počas gravidity nemá význam.

Po zistení GDM má ďalšie sledovanie a liečbu na starosti diabetológ. Pacientka si v domácom prostredí intenzívne monitoruje hladiny glykémie glukomerom, redukuje na minimum sacharidy s vysokým glykemickým indexom a v prípade potreby sa zalieči prandiálnym inzulínom, spravidla postačujú nízke dávky okolo 2 až 4 jednotiek inzulínu. Podľa odporúčaní WHO je možné v prípade, ak gravidná diabetička odmieta podávanie inzulínu, alebo nie je spôsobilá realizovať selfmonitoring glykémií pridať do liečby metformín.

O 6-12 týždňov a o 6 mesiacov po pôrode sa oGTT zopakuje a v prípade negatívneho výsledku sa ho odporúča stanovovať raz ročne. V prípade ďalšej gravidity je potrebné realizovať OGTT už v prvom trimestri a zopakovať ho v 24.-28. týždni.

Rizikové faktory pre rozvoj GDM sú: vyšší vek matky, obezita, výskyt diabetu v RA matky, hypertenzia u matky, glykozúria, makrosómia plodu v predchádzajúcej gravidite, diéta

narodené s vrodenou vývojovou chybou, opakované potraty, mŕtvy plod v predchádzajúcom tehotenstve.

Terapia DM 1. typu v gravidite

Cieľom inzulínovej liečby je udržiavať normoglykémiu a predchádzať komplikáciám ako je vznik embryopatie (do 10. týž. gr.- obdobie organogenézy) a následne fetopatie. V súčasnosti sa na inzulínovú liečbu diabetu v tehotenstve používa výhradne humánny inzulín a jeho analógy. Z krátkodobopôsobiacich inzulínových analógov majú schválenú indikáciu inzulín NovoRapid a Humalog. Z bazálnych inzulínov je možné používať inzulín Lantus a inzulín Levemir.

Gravidita, resp. plánovanie gravidity u pacientok s DM 1. typu je jednou z hlavných indikácií liečby inzulínovou pumpou. Potreba inzulínu musí byť priebežne korigovaná, pretože počas tehotenstva sa môže požadovaná dávka inzulínu zvýšiť 2- až 3-násobne. Na konci tehotenstva, po 36. týždni, môže potreba inzulínu klesnúť, ale nadmerný pokles nie je dobrým prognostickým znakom, pretože môže signalizovať placentárnu nedostatočnosť.

Po pôrode dochádza počas niekoľkých hodín k významnému poklesu potreby inzulínu. Popri inzulínovej liečbe má pri udržiavaní normoglykémie a zabezpečení primeraného rastu plodu veľký význam aj diéta.

Pri starostlivosti o tehotné ženy s diabetom je okrem zabezpečenia normoglykémie nevyhnutné aj intrauterinné monitorovanie plodu. Od 26. do 28. týždňa tehotenstva je potrebné začať intenzívne využívať metódy na hodnotenie stavu plodu v maternici (opakované ultrazvukové vyšetrenie, dopplerovská flowmetria, non-stress test, test s oxytocínom), nakoľko riziko komplikácií je aj napriek liečbe stále vyššie ako v bežnej populácii. U diabetičiek s preexistujúcim očným ochorením je nevyhnutné pravidelne kontrolovať stav sietnic.

Terapia DM 2. typu v gravidite

Rovnako je potrebné udržiavať euglykemickú metabolickú kontrolu už v období pred počatím. Ďalším dôležitým aspektom je, že orálne antidiabetiká je potrebné vysadiť ešte pred plánovaním gravidity, hoci na podávanie metformínu zvyšujúceho citlivosť na inzulín v ranom štádiu gravidity stále nie je jednotný názor. Časť pacientok s DM 2. typu, ktoré plánujú tehotenstvo, je v začiatku tehotenstva kompenzovaná diétou, s postupom gravidity však u viac ako 50 % z nich bude potrebné iniciovať liečbu inzulínom.

Terapia GDM

Prvým krokom liečby je poučenie pacientky o správnej diéte, najmä obmedzenie rýchlo účinkujúcich sacharidov, avšak nadmerné obmedzovanie sacharidov nie je vhodné ani u tehotných žien s obezitou. Je nevyhnutný minimálny príjem 1600 kcal denne s obsahom 150-160 g sacharidov rozdelených do piatich porcií denne. Na základe glykemického profilu realizovaného pacientkou monitorovaním domácim glukomerom by mali byť hodnoty glukózy v rozmedzí 4,5-7,0 mmol/l. Ak diéta nie je postačujúca, najmä z pohľadu postprandiálnych glykémií presahujúcich 7 mmol/l, je potrebné pridať krátkodobo pôsobiace humánne inzulíny alebo inzulínové analógy pred hlavnými jedlami (1-3 dávky denne). Ak je hladina glukózy nalačno, predovšetkým ráno, vysoká, inzulínová liečba sa musí doplniť podaním bazálneho inzulínového analógu pred spaním. V zriedkavých prípadoch je potrebné podávať bazálny inzulínový analóg aj dvakrát denne. Potreba inzulínu je zvyčajne 0,7-1,0 IU/ kg telesnej hmotnosti denne.

Neefektívna liečba GDM môže viesť k vyššej perinatálnej mortalite a morbidite, pričom ich prevencia nezávisí iba od dosiahnutia normoglykémie, ale aj od intenzívneho monitorovania funkcie plodu a placenty počas tehotenstva a pôrodu. Nástroje na diagnostiku plodu in utero zahŕňajú: non-stress test, oxytocínový záťažový test, ultrazvukové vyšetrenie a vyšetrenie prietoku v cievach plodu pomocou flowmetrie. Začiatok a frekvencia ich aplikácie závisia od závažnosti diabetu a prítomnosti prípadných komplikácií.

Prognóza a sledovanie pacientok po pôrode

Po pôrode sa môžu poruchy metabolizmu sacharidov spôsobené GDM úplne upraviť. U týchto pacientok sa však počas života s vysokou pravdepodobnosťou rozvinie DM 2. typu, ktorého výskyt môže byť v sedemročnom horizonte až 50 %. Preto je dôležité sledovanie pacientok s GDM po pôrode, ktorého prvým krokom sa odporúča zopakovať oGTT 6 mesiacov po pôrode (alebo po ukončení dojčenia) za účelom novej kategorizácie pacientky, na základe čoho je možné preukázať, či išlo o GDM, alebo o iný typ diabetu, ktorý už existoval pred tehotenstvom, ale bol rozpoznaný až počas gravidity.

6 Cieľové hodnoty glykémie v liečbe diabetes mellitus a starostlivosť u špecialistu

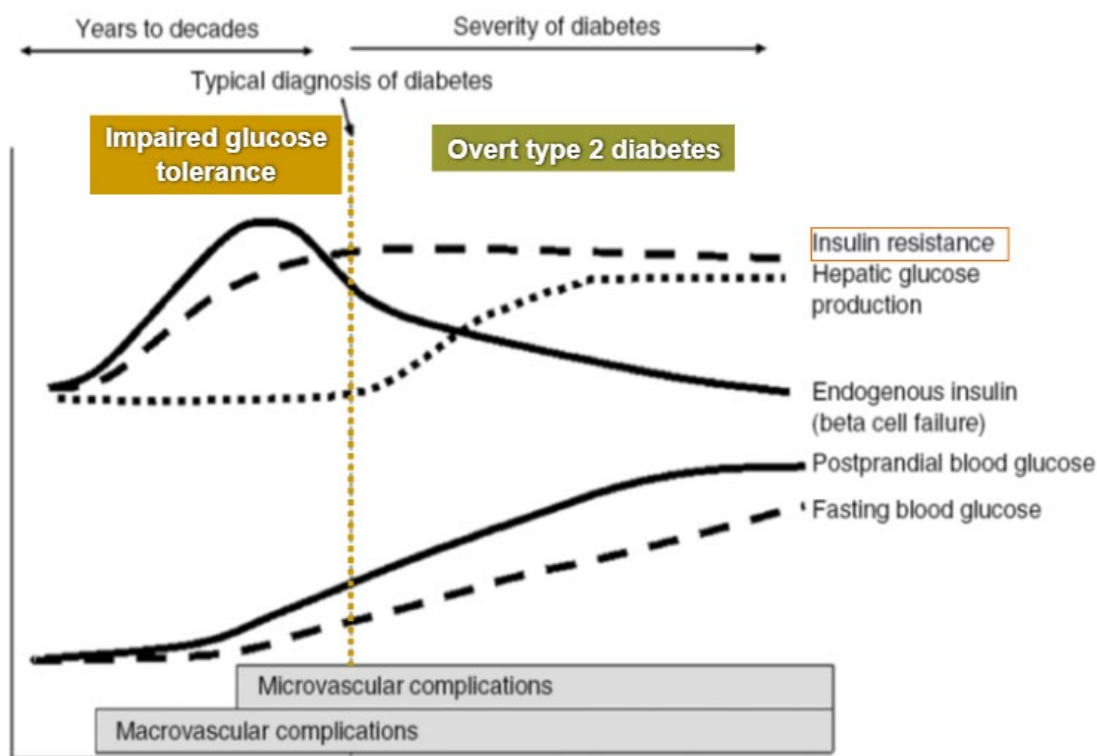
Po stanovení diagnózy je potrebné určiť typ DM. V prípade podozrenia na monogénnu formu DM je potrebné pacienta odoslať do centra, ktoré má dostatočné skúsenosti s diagnostikou a liečbou týchto foriem DM.

Treba zhodnotiť, či sa už vyvinuli niektoré komplikácie DM. Pri DM 2. typu sa odhaduje, že mikro- a makrovaskulárne komplikácie vyplývajúce z PGT sa môžu vyvinúť už 5-10 rokov pred stanovením samotnej diagnózy.

Súvislosť jednotlivých patofyziologických procesov, klinických komplikácií a laboratórnych nálezov na časovej osi uvádzame na obrázku 2

Obrázok 2

Súvislosť jednotlivých patofyziologických procesov, klinických komplikácií a laboratórnych nálezov v priebehu predklinického štádia diabetu a po stanovení diagnózy



Diab Obes Metabol, 2006, 8:237–249

Vysvetlivky:

Impaired glucose tolerance Porušená glukózová tolerancia

Overt type 2 diabetes	Klinicky zreteľný diabetes
Beta cell failure	Vyčerpanie beta-buniek
Fasting blood glucose	Glykémia nalačno

Pri diagnostikovaní ochorenia a pri každom novom prijatí do starostlivosti diabetológa je potrebné zohľadniť:

Anamnézu

1. Celková internistická anamnéza
2. Vek a trvanie diabetu
3. Stravovacie návyky, fyzická aktivita, telesná hmotnosť
4. Komplikácie a pridružené ochorenia
5. Vzdelanie ohľadom DM
6. Údaje o predchádzajúcich hodnotách HbA1c a glykémii
7. Doterajšiu antidiabetickú, antihypertenzívnu, lipidologickú a antitrombotickú liečbu
8. Záznamy o hypoglykemických epizódach (vrátane schopnosti ich rozpoznania)

Fyzikálne vyšetrenie:

Komplexné vyšetrenie internistu, vrátane merania telesnej výšky, hmotnosti a obvodu pása, krvného tlaku, pátrania po ortostatickej hypotenzii, dôkladného vyšetrenia nôh a merania členkovo-ramenného indexu (Ankle Brachial Index - ABI).

Laboratórne vyšetrenia:

Glykozylovaný hemoglobín (HbA1c), lipidový profil (celkový cholesterol, LDL, HDL cholesterol, triglyceridy), kyselina močová, hepatocelulárne enzýmy, urea, kreatinín, vyšetrenia z moča: pomer albumín/kreatinín, moč chemicky + sediment, pri DM 1. typu TSH.

Odporúčania špecialistov: oftalmológa (vyšetrenie očného pozadia a vnútroočného tlaku), dietetickej sestry, internistu, kardiológa, nefrológa a v prípade preukázanej neuropatie aj nález neurológa.

Cieľové rozpätie glykémii:

Miesto predtým preferovaných cieľových hodnôt dnes skôr uprednostňujeme určovanie cieľových rozpätí glykémie. Tento prístup vyplýva z poznatku, že hladina glykémie a HbA1c vykazujú bifázický vzťah s úmrtnosťou, čo znamená, že existuje ideálne rozpätie glykémie, pri ktorej je úmrtnosť najnižšia. Toto rozpätie sa môže u jednotlivých pacientov líšiť v závislosti od nasledovných faktorov:

1. Náchylnosť na hypoglykémiu, predchádzajúce epizódy hypoglykémie, liečba zvyšujúca riziko hypoglykémie
2. Vek, trvanie diabetu, životné vyhliadky pacienta z pohľadu pridružených ochorení
3. Prítomnosť mikro- a makrovaskulárnych komplikácií
4. Sprievodné ochorenia
5. Motivácia pacienta, adherencia (compliance) k liečbe
6. Rodinné a finančné zázemie pacienta

Náchylnosť k hypoglykémii, anamnéza, liečba predisponujúca k hypoglykémii

S postupujúcou dĺžkou trvania diabetu sa v dôsledku straty produkcie glukagónu spôsobenej deštrukciou alfa-buniek pankreasu, ďalej v dôsledku sympatickej neuropatie a nefropatie zvyšuje aj riziko hypoglykemických epizód. Liečba prípravkami sulfonylurey, liečba inzulínom ako taká, ale aj príliš prísna glykemická kontrola zvyšuje náchylnosť k rozvoju hypoglykémie.

Prítomnosť závažnej prekonanej hypoglykémie, vyšší vek, dlhšie trvanie diabetu sú tiež faktory, ktoré predisponujú k hypoglykémii. Na druhej strane, vzhľadom na zhoršujúcu sa životnú prognózu má príliš prísne nastavenie diabetu v týchto prípadoch malý prínos. Príliš rýchla kompenzácia DM u pacienta s veľmi vysokými priemernými hladinami glukózy môže zhoršiť diabetickú retinopatiu najmä z pohľadu rozvoja edému makuly.

Po tretie, hypoglykémia môže ešte viac zhoršiť kardiálny stav pacienta s ICHS, najmä vyvolaním porúch srdcového rytmu.

Pri prebiehajúcej závažnej infekcii alebo pri chirurgickom zákroku v celkovej anestéze je potrebné prejsť na liečbu inzulínom a prerušiť podávanie perorálnych antidiabetík, vrátane metformínu. Kľúčová je motivácia pacienta a jeho dôvera k nastavenej liečbe.

Vo väčšine prípadov na začiatku liečby DM 2. typu pacient nepociťuje takmer žiadne výraznejšie ťažkosti, preto je jeho motivácia nízka, hoci terapeutické možnosti sú v tomto období najvyššie. Závažné komplikácie prinúti pacienta byť motivovaným, ale terapeutické možnosti sú už v tomto štádiu výrazne obmedzené.

Cieľové rozpätie glykémii

HbA1c (glykozylovaný hemoglobín) je najdôležitejším ukazovateľom kompenzácie DM, poskytuje priemer glykémie za predchádzajúce 3 mesiace. Jeho hodnotenie je limitované pri: závažných anémiach, sideropénii, po podaní transfúzií, pri hemodialýze a u hemoglobinopatií. Fruktózamín nám poskytuje hodnotu glykozylovaného albumínu. Zodpovedá priemeru hladín glukózy za predchádzajúce dva týždne. Je využiteľný pri všetkých typoch DM, ale je zvlášť užitočný počas tehotenstva. Nie je dobre hodnotiteľný pri strate bielkovín (napr. patologická albuminúria, enteropatia vedúca k strate bielkovín) a pri zrýchlenom obrate bielkovín (napr. hypertyreóza).

Hodnota HbA1c je u zdravých pod 5,7%, (podľa DCCT) v prediabetickom štádiu je v rozmedzí 5,7-6,4%.

Cieľové hodnoty glykémie a HbA1c podľa odporúčania ADA sú nasledovné:

HbA1c pod 7% všeobecný cieľ

HbA1c pod 6,5 % u selektovanej skupiny s krátkym trvaním DM, bez KV ochorenia

HbA1c pod 8 % u pacientov s dlhotrvajúcim DM, mikro- a makrovaskulárnymi komplikáciami, závažnými hypoglykémiami

Cieľové hodnoty plazmatickej glykémie:

Preprandiálna plazmatická glykémia: 4,4-7,2 mmol/l

Postprandiálna plazmatická glykémia: <10,0 mmol/l

7 Zásady nefarmakologickej liečby diabetes mellitus

Nefarmakologická liečba DM spočíva v dvoch hlavných oblastiach, a síce v dodržiavaní dietetických návykov a pohybovej aktivity. V širšom zmysle slova tu môžeme zaradiť aj psycho-sociálnu podporu a vzdelávanie pacienta. Ich realizácia nie je iba základnou podmienkou úspešnej starostlivosti, ale aj meradlom dobrej spolupráce medzi lekárom a pacientom. Zavedenie týchto prvkov starostlivosti do každodennej praxe často presahuje bežnú pracovnú náplň a časové možnosti diabetológa, preto je potrebná spolupráca viacerých odborníkov (dietetik, fyzioterapeut, edukátor a pod.).

Životný štýl je rozhodujúci aj pri vzniku DM 2. typu, pretože jeho rýchle šírenie v globálnom meradle súvisí s obezitou a sedavým spôsobom života. Preto je zmena životného štýlu kľúčom k prevencii DM, túto skutočnosť potvrdzujú početné veľké epidemiologické štúdie. Pri včasnej, dostatočne efektívnej a dôslednej zmene životného štýlu u osôb s nadváhou je možné predísť rozvoju DM 2. typu asi v 50-60 % prípadov.

Neoddeliteľným základom liečby už vzniknutého ochorenia je vhodná strava a každodenná fyzická aktivita. Tieto prvky je potrebné prispôbiť jednotlivcovi, zohľadniť schopnosti pacienta a jeho úroveň spolupráce, a zladiť ich s aktuálnou farmakologickou liečbou. Zmena životného štýlu však môže byť úspešná iba so zapojením pacienta! Obzvlášť dôležité je, aby pacient porozumel tomu, čo má robiť, ako to má robiť a prečo to má robiť.

Okrem zabezpečenia vyrovnaného metabolizmu glukózy sú dodržiavanie správnych stravovacích režimov a pravidelná fyzická aktivita nevyhnutné aj z pohľadu kontroly telesnej hmotnosti a kvality života. Dáta ukazujú, že prostredníctvom týchto opatrení je možné oddialiť alebo redukovať vznik komplikácií.

Cieľom dietetických odporúčaní je zabezpečiť pre konkrétneho pacienta optimálnu výživu. Existujú všeobecné pravidlá, ale individuálne špecifiká, sprievodné ochorenia pacienta a s tým súvisiaca farmakologická liečba si vyžadujú, aby boli tieto opatrenia prispôbené konkrétnemu pacientovi.

DM je komplexná porucha metabolizmu, preto je pri plánovaní stravy potrebné brať súčasne do úvahy viacero faktorov. Patofyziologické odchýlky prítomné pri DM 2. typu zahŕňajú oneskorenie skorej fázy uvoľňovania inzulínu po jedle, inzulínovú rezistenciu a nadváhu. Pri inzulínovej terapii je obzvlášť potrebné aj správne načasovanie jedál. Preto je nevyhnutné, aby pacient vedel správne naplánovať svoju stravu: okrem denného príjmu kalórií (v sacharidových

jednotkách) aj určením pomeru jednotlivých hlavných zložiek potravy (sacharidy, bielkoviny, tuky).

Treba zdôrazniť aj rozdiely v účinku jednotlivých druhov sacharidov na zvyšovanie hladiny glykémie. Poznanie glykemického indexu a jeho praktické uplatňovanie pri plánovaní stravy môže pomôcť dosiahnuť dobrú kontrolu metabolizmu (glykemický index je schopnosť jednotlivých potravín zvýšiť hladinu glykémie v porovnaní s glukózou pri množstve 1000 kJ, vyjadrená percentuálne). Základným princípom je, aby pacient pochopil a prijal úpravy, ktoré sa môžu výrazne líšiť od jeho doterajších stravovacích návykov. Užitočné je, ak do procesu zapojíme aj podporu osôb žijúcich s pacientom v spoločnej domácnosti.

Energetický príjem v strave

Diabetikovi s normálnou telesnou hmotnosťou je potrebný taký denný príjem energie, aký si jeho telo vyžaduje vzhľadom na vek, telesnú výšku, charakteristiky metabolizmu, resp. povahu, intenzitu a trvanie dennej fyzickej aktivity. Je to približne 25-35 kcal na kg telesnej hmotnosti/deň, čo zvyčajne predstavuje 1800-2500 kcal (7,6-10,5 MJ) príjmu. Pri inzulínovej rezistencii môže už mierna, 5-7 %-ná strata hmotnosti výrazne zlepšiť účinnosť inzulínu. Samotné obmedzenie príjmu energie však zvyčajne nestačí na trvalý úbytok hmotnosti a zlepšenie metabolizmu; je potrebná aj pravidelná každodenná fyzická aktivita. Treba tiež dbať na to, že energetické potreby starších ľudí sú nižšie než v mladšom veku.

Zloženie stravy

Napriek častým zmenám v odporúčaníach je v súčasnosti široko akceptovaná strava s nízkym obsahom tukov, s určeným obsahom bielkovín a sacharidov. Je odôvodnené vyhýbať sa extrémnym diétam, najmä diétam preferujúcim extrémne pomery jednotlivých zložiek. Podľa toho by obsah sacharidov mal predstavovať približne 50-60 % celkového energetického príjmu, odporúčaná hladina príjmu bielkovín je 0,8-1 g na kilogram telesnej hmotnosti/deň (približne 20 % kalorického príjmu), zvyšok kalórií by mal pochádzať z tukov (primerane 30 % energetického obsahu). (Pre osobu s hmotnosťou 70 kg, normálnym BMI a obvodom pásu, v strednom veku a so strednou mierou fyzickej aktivity by to v praxi znamenalo:

- denná energetická potreba: $25 \times 70 \sim 1800$ kcal/deň)
- potreba bielkovín: $70 \text{ g} \times 4 \text{ kcal/g} = 300 \text{ kcal}$ (zostáva 1500 kcal/deň)
- príjem sacharidov: $1800 \times 0,55 = 1000 \text{ kcal}$ ($: 4 \text{ kcal/g}$) = 250 g/deň
- príjem tukov: $1800 - (300+1000) = 500 \text{ kcal}$ ($: 9 \text{ kcal/g}$) = 60 g/deň

Preto denný príjem by mal predstavovať: 1800 kcal; 70 g bielkovín; 250 g sacharidov; 60 g tukov.

Je dôležité poznať glykemický index sacharidov, odporúča sa predovšetkým konzumácia komplexných sacharidov, ktoré vedú k nižšej hladine glykémie a zároveň sa treba snažiť o primeraný príjem potravín s vysokým obsahom vlákniny (30 g vlákniny/deň). V tomto ohľade sa odporúča konzumácia zeleniny, kaší, ovocia a celozrnných obilnín bez pridaných sacharidov. Z hľadiska príjmu tukov je žiadúce, aby príjem nasýtených mastných kyselín bol < 10 % (ak je hladina LDL-cholesterolu > 2,5 mmol/l, odporúča sa menej ako 7 %), podiel polynenasýtených mastných kyselín by mal byť okolo 10 % a podiel mononenasýtených mastných kyselín medzi 10-12 %. Zníženie príjmu trans-tukov (mastných kyselín) je tiež dôležité, pretože tým možno zlepšiť viacero komponentov aterogénnej dyslipidémie (zníženie LDL, zvýšenie HDL). Trans-mastné kyseliny sa v zásade môžu tvoriť dvoma spôsobmi, a to buď umelo, pri čiastočnej hydrogenácii rastlinných olejov alebo pri rafinovaní olejov.

Pri postihnutí obličiek môže byť potrebná zmena množstva a zloženia príjmu, ktorú zvyčajne určí nefrológ.

Frekvencia stravovania

Zvyčajne sa odporúča rozložiť denný príjem kalórií do 5-6 malých jedál (okrem 3 hlavných jedál sa odporúčajú aj medzijedlá, prípadne neskorá večera), ale pri inzulínovom režime, ktorý obsahuje prandiálne analógy sa preferujú iba 3 hlavné jedlá denne. Je dôležité obmedziť obsah sacharidov v jednotlivých jedlách, dôvodom je zníženie tzv. „sacharidového zaťaženia“ pri konkrétnom jedle (pozri postprandiálne hyperglykémie).

Na druhej strane, najmä pri liečbe prípravkami sulfonylurey a pri podávaní prandiálnych inzulínov je potrebné dbať na to, aby medzi jedlami nedochádzalo k výkyvom glykémie väčším ako 3 mmol/l.

Strava diabetikov by mala byť bohatá na vitamíny, minerálne soli a určité stopové prvky, ale užívanie výživových doplnkov zvyčajne nie je potrebné, výnimkou sú stavy rekonvalescencie po operačných zákrokoch a závažnejšie interkurentné ochorenia.

Požívanie takzvaných „diabetických potravín“ si taktiež vyžaduje opatrnosť. Čo sa týka sladidiel, preferujeme predovšetkým užívanie umelých – nekalorických – sladidiel (sacharín, cyklamát, acesulfám K, aspartám a pod.), avšak aj pri ich užívaní je dôležité dbať na mieru.

Okrem individuálnej citlivosti treba brať do úvahy aj ich termostabilitu, čo môže byť dôležitý faktor pri pečení a varení.

Treba spomenúť, že aspartám je fotosenzitívna zlúčenina, po uplynutí dátumu spotreby sa ľahko rozkladá (potraviny vtedy strácajú sladkú chuť) a produkty rozkladu obsahujú fenylalanín, preto môžu predstavovať riziko pre ľudí s fenylketonúriou. Vedľajšie účinky a riziká spojené s užívaním nekalorických sladidiel zatiaľ neboli vedecky preukázané. Pri konzumácii kalorických sladidiel (fruktóza, sorbitol, xylitol, stevia) a cukrovinkách s ich obsahom je potrebné ich kalorický obsah zohľadniť v rámci dennej kalorickej spotreby.

Zvláštnu pozornosť si zasluhuje konzumácia alkoholu a iných návykových látok. Pri alkohole, okrem jeho fyziologických účinkov treba upozorniť na relatívne vysoký obsah kalórií (~7 kcal/g). Konzumáciu alkoholických nápojov s pridaným cukrom je potrebné v maximálnej miere obmedziť. Denný príjem alkoholu by nemal presiahnuť u žien 1 jednotku a u mužov 2 jednotky (1 jednotka = 1-1,5 dl vína, 3 dl piva alebo 2-3 cl destilátu, čo zodpovedá približne 15 g skonzumovaného alkoholu).

Z nápojov obsahujúcich kofeín je možné denne vypiť 1-3 šálky čiernej kávy a 2-4 šálky čaju. Kofeín a teín majú stimulačný účinok, ale nezvyšujú hladinu glykémie v krvi.

Fyzická aktivita by mala zodpovedať schopnostiam pacienta, jeho kondícii, veku, sprievodným ochoreniam a užívanej liečbe. Intenzita, trvanie, forma a frekvencia fyzickej aktivity by mali byť určené individuálne. Pred začiatkom pohybovej aktivity u pacienta, ktorý dlhodobo nešportoval sa odporúča celkové vyšetrenie, ktoré by malo zahŕňať posúdenie tolerovateľnej miery kardiopulmonálnej záťaže počas aktivity ako aj špecifických komplikácií diabetu (neuropatia, nefropatia, retinopatia, osteoartritída).

Pacient musí vedieť rozpoznať tie stavy, kedy môže byť tréning vyslovene nebezpečný: - akútna porucha metabolizmu (glykémia nad 15 mmol/l s rizikom ketoacidózy alebo riziko hypoglykémie, napr. pri neadekvátnom kalorickom prijíme), horúčka, akútne infekcie, prítomnosť autonómnej neuropatie, vážne poškodenie funkcie obličiek, proliferatívna retinopatia, a pod.

Vo všeobecnosti sa odporúča stredne intenzívny tréning, aeróbna aktivita v rozsahu 150 minút týždenne alebo 2-3 silové tréningy týždenne, pričom ich trvanie a intenzitu je potrebné navyšovať postupne, až kým to pacient nebude považovať za neprimerane náročné.

8 Zásady farmakologickej liečby diabetes mellitus

ADA 2025 jasne posúva liečbu DM 2. typu od čisto „glukocentrickej“ eskalácie ku komorbiditne riadenej liečbe. V praxi to znamená najprv identifikovať, či má pacient aterosklerotické kardiovaskulárne postihnutie (ASCVD) / vysoké KV riziko, srdcové zlyhanie alebo chronickú chorobu obličiek (CKD), a následne zvoliť lieky, ktoré majú preukázaný kardio-renálny benefit, často nezávisle od hodnoty HbA1c a aj nezávisle od metformínu (*Diabetes Care* 2025; 48 (Supplement 1): S181-S206).

Rozdelenie antidiabetík

Neinzulínové antidiabetiká

Túto skupinu liekov môžeme rozdeliť na dve podskupiny:

Perorálne neinzulínové antidiabetiká

Parenterálne neinzulínové antidiabetiká

Perorálne neinzulínové antidiabetiká (PAD) sa ďalej klasifikujú na dve skupiny, a síce:

1. Antidiabetiká s primárne inzulínovo závislým účinkom
2. Antidiabetiká s primárne inzulínovo nezávislým účinkom

Skupinu primárne inzulínovo závislých perorálnych neinzulínových prípravkov na:

1A. Inzulínové senzitizerý: Účinné látky zlepšujúce účinok inzulínu, primárne inzulínovo závislé neinzulínové lieky:

Biguanidy: Metformín

Tiazolidíndióny (inzulín-senzibilizátory, agonisty PPAR-gamma): pioglitazón

1.B. Akarbóza

2. Stimulátory sekrécie inzulínu

A. Látky podporujúce sekréciu inzulínu, primárne inzulínovo závislé, perorálne, neinzulínové:

Sulfonylurey: gliclazid, glimepirid, glipizid (glibenklamid je už obsolentný)

B. Postprandiálne regulátory glykémie: Nateglinid, repaglinid

C. Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4: alogliptín, linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín

3.Látky s primárne inzulínovo nezávislým účinkom, perorálne, neinzulínové:

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2): kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín

A.Parenterálne, neinzulínové antidiabetiká:

B.Amylínový analóg: pramlintid (v SR nie je dostupný)

C.Inkretínové mimetiká:

GLP-1 analógy: liraglutid, semaglutid, dulaglutid

GLP-1 receptoroví agonisty: exenatid, lixisenatid

Metformín

Mechanizmus účinku: Inhibitor hepatálneho výdaja glukózy, znižuje inzulínovú rezistenciu, ovplyvňuje absorpciu glukózy a stimuluje inkretínový systém. V pozadí je jeho účinok na aktiváciu AMP-kinázy, ktorá nielen priaznivo pôsobí na metabolizmus, ale cez inhibíciu mTOR znižuje aj tumorgenetickú mitogézu.

Výhoda: Nespôsobuje hypoglykémiu ani priberanie na hmotnosti, mierny účinok má aj pri nealkoholickej tukovej chorobe pečene (MASLD). Znižuje kardiovaskulárne riziko a riziko nádorov.

Indikácia: Má sa podávať všetkým pacientom s DM 2. typu, ktorí nemajú intoleranciu a nemajú ani kontraindikácie.

Dávkovanie: Aby sme sa vyhli nežiadúcim účinkom zo strany GIT, liečbu začíname malou dávkou, raz alebo dvakrát 500 mg denne, s postupným navyšovaním dávky každé 2–3 týždne, maximálne na 3x1000 mg. Vyššia dávka neprináša výhody, pretože jej efektívnosť sa nezvyšuje, ale riziko vedľajších účinkov áno. Dlhodobé pôsobiace prípravky (XR) sú lepšie tolerovateľné a maximálna dávka je 1x3000 mg, avšak v praxi sa používa dávka 2000 mg.

Miesto kombinácie: Môže sa používať ako monoterapia aj v kombinácii s každou inou skupinou

Kontraindikácie a vedľajšie účinky: Metformín sa musí vysadiť pri eGFR<30 ml/min/1,73 m², avšak nie je odporúčané začať liečbu už pri eGFR v rozmedzí 30-45 ml/min/1,73 m², ďalej pri srdcovom a respiračnom zlyhaní sprevádzaným hypoxiou, pri ťažkých ochoreniach pečene, pankreatitíde, počas gravidity a počas röntgenového alebo CT vyšetrenia s kontrastnou látkou na báze jódu. Najväčším, hoci vzácnym vedľajším účinkom metformínu je laktátová acidóza, ktorá môže byť zriedkavo aj fatálna. O intolerancii metformínu hovoríme, ak sa počas jeho užívania objavia také gastrointestinálne vedľajšie účinky (nadúvanie, flatulencia, hnačka), ktoré si vyžadujú prerušenie liečby. Pri liečbe metformínom je potrebné kontrolovať jedenkrát ročne hladiny vitamínu B12, pretože už po 4 rokoch jeho užívania hrozí deficit tohto vitamínu.

Akarbóza

Mechanizmus účinku: Prostredníctvom inhibície enzýmu alfa-glukozidázy (AGI) spomaľuje absorpciu glukózy a tým aj glukotoxicitu. Doposiaľ neznámym mechanizmom zlepšuje účinok inkretínov.

Výhoda: Nespôsobuje hypoglykémiu, podporuje úbytok hmotnosti, znižuje kardiovaskulárne riziko.

Indikácia: Odporúčala sa pre obéznych pacientov, predovšetkým na zníženie postprandiálnej hyperglykémie, ale v posledných desaťročiach je jej význam na trhu marginálny.

Dávkovanie: Dávku titrujeme, pričom začíname dávkou raz alebo dvakrát 50 mg, kým nedosiahneme maximálnu dávku 4x100 mg.

Miesto kombinácie: Možno ju použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii s akýmkoľvek iným prípravkom.

Kontraindikácie a vedľajšie účinky: Významným obmedzením titrácie a samotného použitia je, že môže spôsobiť výrazné nadúvanie, plynatosť a hnačku.

Pioglitazón

Pioglitazón je od publikovania metaanalýzy Nissena a Wolski (2007) s rosiglitazónom (ktorá dokázala zvýšené riziko IM o 30-40% po užívaní rosiglitazónu a viedla k jeho stiahnutiu z trhu) jediným zástupcom tejto skupiny.

Zlepšuje účinok inzulínu, je primárne inzulín dependentný. Jeho využitie je kvôli závažným nežiadúcim účinkom veľmi obmedzené a jeho podiel na trhu minimálny. Mechanizmus účinku: Agonista receptora aktivujúceho proliferáciu peroxizómov gama (PPAR-gamma).

Výhoda: Spôsobuje významné zníženie HbA1c, jeho účinok je dlhodobý, môže byť prospešný pri MASLD, môže sa podávať aj pri renálnej insuficiencii.

Indikácia: Obézni, výrazne inzulín rezistentní pacienti.

Dávkovanie: Nie je potrebné titrovanie, možno začať s maximálnou dávkou.

Miesto v kombinácii: Možno ho použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii, okrem kombinácie s inzulínom a SGLT2 inhibítormi.

Kontraindikácie a nežiadúce účinky:

Je kontraindikovaný pri srdcovom zlyhaní, pri jeho podávaní je potrebné kontrolovať močový sediment, pri hematúrii sa majú vykonať vyšetrenia na vylúčenie nádoru močového mechúra, nemá sa podávať po menopauze z dôvodu zvýšeného rizika kostných zlomenín. Zvyšuje telesnú hmotnosť, najmä kvôli zadržiavaniu tekutín, ale zvyšuje aj podiel tukovej hmoty, aj keď predovšetkým v podkožnom tkanive.

Prípravky sulfonylurey, Primárne stimulujú sekréciu inzulínu a sú inzulínovo závislé (gliklazid, glimepirid, glipizid, gliquidon).

Mechanizmus účinku: Uzatvára ATP-senzitívny draslíkový-kanál v beta-bunkách pankreasu, čím depolarizuje bunku. Následne sa otvoria napäťovo riadené kalciové kanály a vápnik vstupujúci do bunky spustí sekréciu inzulínu. Výhoda: Spôsobuje významné zníženie HbA1c.

Indikácia: Môže byť použitý v monoterapii aj v kombinovanej terapii pri intolerancii metformínu alebo pri jeho kontraindikáciach. Dávkovanie: súčasne používané preparáty gliklazidu s predĺženým účinkom sa podávajú raz denne, klasická forma gliclazidu, glimepirid, glipizid a gliquidon dvakrát denne.

Miesto v kombinácii: Dajú sa kombinovať s ktorýmkoľvek preparátom.

Kontraindikácie a vedľajšie účinky: Ich účinok nie je trvalý, obmedzuje sa takmer výlučne na niekoľko prvých rokov liečby, nakoľko urýchľujú vyčerpanie beta- a alfa-buniek pankreasu tým, že zvyšujú aj sekréciu amylínu, čo spôsobuje lokálnu amyloidózu v ostrovčekoch a takto deštruuje beta- bunky.

Spôsobujú hypoglykémiu, prostredníctvom deštrukcie alfa-buniek obmedzujú aj kontraregulačnú odpoveď na hypoglykémiu, zvyšujú telesnú hmotnosť. Okrem gliklazidu zvyšujú kardiovaskulárne a nádorové riziko.

V cirkulácii sa viažu na albumín, preto môže dochádzať k interakcii s antagonistami vitamínu K a NSAID. Metabolizujú sa cez cytochróm P450C9, preto môžu na tejto úrovni interagovať s mnohými inými liekmi. V súčasnosti sa používa najmä gliklazid, ktorý je selektívny, pretože nepôsobí na SUR-2a receptory v myokarde a SUR-2b receptory v cievach, preto je oproti ostatným zástupcom tejto skupiny kardioprotektívny. Unikátne postavenie má gliclazid MR pre jeho postupné uvoľňovanie do obehu.

Postprandiálne regulátory glykémie: Nateglinid, repaglinid

Stimulujú sekréciu inzulínu, sú primárne závislé od inzulínu.

Mechanizmus účinku: Rovnaký ako pri derivátoch sulfonylurey.

Výhoda: V porovnaní so sulfonylureami efektívnejšie zvyšujú prvú fázu sekrécie inzulínu.

Indikácia: Rovnaká ako pri derivátoch sulfonylurey.

Dávkovanie a kombinácia: U nás sa dostali do úzadia v porovnaní s podobne účinnými, ale oveľa lacnejšími sulfonylureami.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4

Stimulujú sekréciu inzulínu, sú primárne závislé od inzulínu (alogliptín, linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín).

Mechanizmus účinku: Enzým dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4) rozkladá GLP-1 a GIP, čím tieto hormóny metabolicky deaktivuje. Inhibícia enzýmu DPP-4 zvyšuje hladinu týchto hormónov a predlžuje ich účinok.

Výhody: Sú neutrálne z pohľadu telesnej hmotnosti, nespôsobujú hypoglykémiu, ich účinok pretrváva dlhodobo a linagliptín sa môže bezpečne podávať aj pri zlyhaní obličiek. Z pohľadu kardiovaskulárnych benefítov a mortality sú neutrálne, ale pri saxagliptíne (štúdia SAVOR-TIMI-53) a alogliptíne (štúdia EXAMINE) sa potvrdilo vyššie riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Dávkovanie: Ich dávky nie je potrebné postupne navyšovať.

Miesto v kombinácii: Môžu sa podávať v kombinácii s väčšinou antidiabetík, obzvlášť výhodná je kombinácia s metformínom.

Kontraindikácie a vedľajšie účinky: Niektoré lieky sa nesmú podávať pri ochoreniach pečene, inak ich profil vedľajších účinkov je rovnaký ako pri placebe. Pri podávaní s prípravkami sulfonylurey môže dôjsť k hypoglykémii, v takomto prípade je potrebné znížiť predovšetkým dávku sulfonylurey. Podľa metaanalýzy Tkáča a kol. (*Diabetes Care*, 2017; 40 (2): 284-286) je pri ich podávaní signifikantne zvýšené riziko akútnej pankreatitídy.

GLP-1 analógy

Mechanizmus účinku: Pôsobia naviazaním sa na GLP-1 receptor a jeho aktiváciou. Rovnako ako inhibítory DPP-4 zvyšujú sekréciu inzulínu a znižujú sekréciu glukagónu. Tieto účinky sú závislé od hladiny plazmatickej glukózy. Ich hladina dosahuje v krvnom obehú farmakologické hodnoty. Podľa novšieho členenia ich môžeme rozdeliť na prandiálne a neprandiálne prípravky. Prandiálne prípravky (exenatid, lixisenatid) významnejšie ovplyvňujú postprandiálny nárast hladiny glykémie a výraznejšie spomaľujú aj vyprázdňovanie žalúdka. Neprandiálne prípravky (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid LAR) výraznejšie znižujú aj hladinu glukózy nalačno.

Výhody: Vysoko účinné, bez rizika hypoglykémie, s priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť a krvný tlak. Kardiovaskulárne bezpečné, s pleiotrofným účinkom. Keďže nadváha predstavuje vysoké riziko rozvoja DM 2. typu a už redukciou telesnej hmotnosti o 3-7% sa dá predísť jeho rozvoju, resp. 10% redukcia hmotnosti môže viesť k remisii DM 2. typu, majú mimoriadny význam aj z tohto pohľadu.

Dávkovanie: Dávky je potrebné postupne navyšovať kvôli nežiadúcim účinkom zo strany GIT.

Miesto v kombinácii: Môžu sa užívať v dvoj- a trojkombinácii, aj spolu s inzulínom. V SR sú zatiaľ k dispozícii len parenterálne prípravky.

Kontraindikácie a vedľajšie účinky: Počas prvých týždňov liečby môžu spôsobovať nauzeu, ktorá vo väčšine prípadov ustúpi. Vzhľadom na spomalené vyprázdňovanie žalúdka je pre riziko aspirácie nutné ich vynechanie aspoň týždeň pred plán. operáciou v celkovej anestéze.

Duálne antagonisty, triple a multiagonisty receptorov

Okrem pôsobenia ako agonisty GLP-1 receptorov dokážu pôsobiť ako synergické agonisty iných látok produkovaných enteroendokrinnými bunkami, predovšetkým GIP a glukagónu (GCG).

V tabuľke 2 uvádzame prehľad jednotlivých už registrovaných preparátov, resp. prípravkov krátko pred registráciou z indikácie DM 2. typu aj obezity.

Tabuľka 2

Prehľad preparátov pôsobiacich na receptory GLP-1, GIP a Glukagónu (GCG)

Účinná látka	Receptor pôsobenia	Indikácia	Očakávaný úbytok hmot. po 52 (72) týž. liečby podľa randomiz. štúdií
Liraglutid (Saxenda) 3 mg s.c.	GLP-1	Redukcia hmotnosti., viscerálneho tuku, MASLD	Pac. s DM o 6%
Semaglutid (Ozempic) 0,5 mg a 1 mg s.c.	GLP-1	DM 2. typu	
Semaglutid (Wegovy) 1,7 mg a 2,4 mg s.c.	GLP-1	Red hmot., viscer. tuku, MASLD	Pac. s DM 9,64%, bez DM 14,9%
Semaglutid (Rybelsus) 3 mg, 7 mg, 14 mg a 50 mg tbl. – v SR nie je k disp.	GLP-1	DM 2. typu 14 mg Red. hmot. 50 mg	Pri 50 mg/d bez DM 15,1%
Tirzepatid (Mounjaro) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg s.c.	GIP-GLP-1	DM 2. typu Red. hmot. MASLD	10 mg Bez DM: 19,5%, s DM: 12,8%, 15 mg bez DM 20,9%a s DM 14,7%
Efiponegdutid 10mg s.c. Cotadutid 100, 200, 300 µg s.c., Survodutid 0,6, 2,4, 3,6, 4,8 mg s.c. týž, Ešte nie sú registrované	GCG-GLP-1		Survodutid: Bez DM: 4,8 mg/ týž 14,9%
Retatrutid- ešte nie je registrovaný: 1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg -	GIP-GLP-1-GCG		Bez DM: 1 mg 7,2%, 4 mg 12,9%, 8 mg 17,3%, 12 mg 17,5%

SGLT2 inhibítory (Gliflozíny)

Mechanizmus účinku: Prostredníctvom inhibície kotransportéra sodíka a glukózy- 2, ktorý sa nachádza na epitelových bunkách proximálneho tubulu obličiek, zvyšuje vylučovanie glukózy a sodíka močom. Účinok je nezávislý od inzulínu.

Výhody: Znižujú telesnú hmotnosť a krvný tlak, nespôsobujú hypoglykémiu, znižujú glukotoxicitu. Kardiovaskulárne sú bezpečné a z pohľadu benefitov majú pleiotropný účinok.

Indikácia: Môžu sa užívať v monoterapii, ale dostupné sú aj dvoj- a trojkombinácie liekov.

Dávkovanie: Nie je potrebná titrácia.

Možnosti kombinácie: Môžu sa používať ako monoterapia alebo v kombinácii.

Vedľajšie účinky: Gliflozíny môžu v kombinácii so slučkovými diuretikami zvýšiť riziko dehydratácie. Spôsobujú zvýšenú frekvenciu močových a genitálnych infekcií, preto u pacientov s chronickými infekciami treba byť obozretný.

Kombinácie jednotlivých PAD prípravkov

Pokiaľ je u novodiagnostikovaného pacienta s DM 2. typu hladina HbA_{1c} >9 %, odporúča sa za účelom eliminácie glukotoxického efektu hyperglykémie na pankreas začať liečbu inzulínom, po 3 mesiacoch je potrebné zvážiť možnosť deintenzifikácie na niektorý prípravok zo skupiny GLP-1 analógov, buď zvlášť, alebo v kombinácii s bazálnym inzulínom, k dispozícii sú aj prípravky s fixnou kombináciou.

Ak nie je akútne potrebná inzulínová liečba kvôli glukotoxickému efektu, ako prvá voľba je súčasne s úpravou životného štýlu a redukciou hmotnosti (pozri kapitolu vyššie) metformín. Algoritmus síce umožňuje začať najprv so zmenou životného štýlu a metformín pridať až v prípade, že táto zmena nie je postačujúca (po troch mesiacoch pri pretrvávajúcej hodnote HbA_{1c} nad cieľovú hodnotu), avšak vzhľadom na priaznivý pleiotropný účinok metformínu je výhodnejšie so začiatkom jeho podávania neotáľať. V prípade intolerancie alebo kontraindikácie metformínu je možné podľa medzinárodných odporúčaní začať liečbu DPP-4-inhibítormi, derivátmi sulfonylurey, akarbózou alebo pioglitazónom, avšak vzhľadom na finančné možnosti verejného zdravotníctva v SR sú kritéria ich kombinácie prísne stanovené. Algoritmus z pohľadu financovania zdravotnými poisťovňami nie je predmetom tejto publikácie.

9 Liečba inzulínom u pacienta s diabetes mellitus 2. typu

V rámci personalizovanej terapie je dôležité poznať farmakodynamické vlastnosti inzulínových prípravkov.

Tabuľka 3

Farmakodynamické vlastnosti inzulínových prípravkov

Názov	Začiatok účinku (minúty)	Maximálny účinok(hodiny)	Doba trvania účinku (hodiny)
Humánne prandiálne inz.	30	2	5-7
Prandiálne analógy	10-20	1	2-5
Superrýchle prandiálne analógy	5	1-3	3-5
NPH intermediárne inz.	60-120	4-6	12-16
Bazálne analógy			
Glargin	60-120	-	24-36
Detemir	60-120	-	18-20
Humánne premix.	30-60	4-6	12-16
Analógové premix.	10-20	4-6	12-16

Tabuľka 4

Najčastejšie inzulínové režimy

Názov režimu	Charakteristika inz. Režimu	Cieľová skupina pacientov
Bazálny inzulín (NPH alebo analóg) + PAD	Doplnok k nedostatočne efektívnej PAD liečbe	DM 2. Typu
Prandiálny inzulín (alebo inzulínový analóg) 3x denne	Bez bazálneho inzulínu	Pri dominantných postprandiálnych výstupoch glykémie alebo pri kortikoliečbe
Intenzifikovaný inzulínový režim (IIT)	3x denne prandiálny + 1-2x denne bazálny	DM 1. a 2. Typu
Konvenčný inzulínový režim	2-3x denne bifázický inzulín	Starší pac. s DM 2. typu s rovnomerným kalorickým príjmom

10 Liečba diabetes mellitus 1. typu

Intenzifikovaný inzulínový režim (IIT) je prvou voľbou, musí mu predchádzať primeraná edukácia pacienta, pacient pravidelne sleduje svoje hladiny glykémie (pozri príslušnú kapitolu) a podľa toho upravuje jednotlivé dávky inzulínu. Čo sa týka bazálnej zložky, v súčasnosti je zlatým štandardom liečby inzulín glargin, resp. jeho biosimilárne formy alebo formy s prolongovaným uvoľňovaním, čo zabezpečuje ich rovnomerný účinok v priebehu 24 hodín. Predtým používané NPH inzulíny s intermediárnym účinkom majú účinok iba okolo 16 hodín, preto sa dostali do úzadia.

Čo sa týka prandiálnej zložky IIT, voľbou medzi humánnymi prandiálnymi inzulínmi a prandiálnymi analógmi, resp. superrýchlymi prandiálnymi analógmi sa dá prispôbiť individuálnemu životnému štýlu pacienta. Pri prandiálnych analógoch je riziko hypoglykémie nižšie, superrýchle analógy majú rýchlu resorpciu, preto sa môžu podať aj po jedle, čo je výhodné najmä u pacientov s neistým perorálnym príjmom. Stále je však potrebná dostatočná motivácia pacienta.

V prípade, že pacient má ako bazálnu zložku inzulínový analóg glargin, resp. jeho niektorú formu, jeho podanie je možné v ktorejkoľvek dennej dobe.

V prípade, že ako bazálnu zložku má pacient ešte NPH inzulín, rozlišujeme dva podtypy IIT v závislosti od toho, kedy pacient začína svoju dennú aktivitu. Pacientom, ktorí vstávajú a raňajkujú relatívne neskoro odporúčame klasický IIT režim s jednou dávkou NPH inzulínu večer.

Pre pacientov, ktorí vstávajú skoro a ihneď raňajkujú, je alternatívou druhý podtyp IIT, keď pacient podá svoju dávku ranného prandiálneho inzulínu skôr, ale keďže nedochádza k dostatočnému prekrytiu s dávkou k obedu, je potrebné podávať intermediárny inzulín aj ráno. Ďalším dôležitým rozdielom v porovnaní s klasickým typom IIT je, že potreba večerného intermediárneho inzulínu je menšia, keďže pacient začal s podávaním tohto inzulínu skoro ráno. Touto liečebnou metódou má pacient väčšiu slobodu v tom, že čas obeda môže byť flexibilnejší a v širšom časovom intervale.

Humánný prandiálny inzulín sa musí podávať kvôli pomalému vstrebávaniu 30 minút pred jedlom. NPH inzulín alebo bazálny analóg sa môže podávať nezávisle od jedla (vhodné je ale aspoň rannú dávku NPH alebo bazálneho analógu podávať spolu s rannou dávkou prandiálneho inzulínu).

V prípade režimov s humánnym inzulínom by mal mať pacient medzijedlá, čiže desiatu, olovrant a často aj neskorú večeru, aby sa predišlo hypoglykémii.

Inzulín glargin podávame jedenkrát denne a čas podania môže byť podľa metabolických potrieb pacienta kedykoľvek v priebehu dňa. Pri nízkej dávke inzulínu glargin však účinok nie je úplne 24-hodinový, preto sa v takomto prípade treba snažiť, aby jeho čas podania spadal do doby účinku prandiálneho inzulínu, čím predídeme nedostatočnému účinku bazálneho inzulínu počas niekoľkých hodín pred jeho podaním.

Prandiálny inzulínový analóg si pacient podáva priamo pred jedlami, ak je vtedy nameraná hladina glykémie v normálnom rozmedzí. Ak je táto nízka, pacient si ju podáva počas jedla alebo krátko po jedle. Ak je táto vysoká, po podaní musí pacient so začatím jedla počkať 15 minút. Pri užívaní prandiálneho inzulínového analógu nie sú potrebné medzijedlá. Ak si na tieto pacient potrpí, je potrebné pred nimi podať príslušnú dávku inzulínového analógu.

11 Intenzifikovaná inzulínová liečba u pacienta s diabetes mellitus 2. typu

IIT sa stále využíva aj u pacientov s DM 2. typu, najmä u novodiagnostikovaného pacienta s vysokými vstupnými hladinami glykémie, ako aj v prípadoch v pokročilom štádiu ochorenia a vyčerpanou rezervou vlastnej sekrécie inzulínu, ale treba mať na pamäti niektoré špecifiká:

1. Novodiagnostikovaný pacient s DM 2. typu a hladinou HbA_{1c} nad 9 mmol/l má funkciu beta-buniek, čiže endogénnu produkciu inzulínu narušenú dlhodobo pretrvávajúcou glukotoxicitou, preto je nutná aspoň dočasne intenzifikovaná inzulínová liečba a v niektorých prípadoch (nedostatočná compliance, vyšší vek) aspoň bazálny inzulín. Pri tejto liečbe dôjde spravidla do 4-6 týždňov k ústupu inzulínovej rezistencie a možno začať s deintenzifikáciou pacienta, napr. prechodom na prípravok kombinovaný s GLP-1 analógom, v niektorých prípadoch je bazálny inzulín možné vynechať úplne.
2. Ak sa zavádza bazálny inzulín u pacientov s niektorým derivátom sulfonylurey, jej dávky je väčšinou potrebné redukovať, aby nedochádzalo k hypoglykémiam.
3. Bazálny inzulín je stále iba dočasným riešením, ak nepostačuje dávka 30–40 E/deň, je potrebné započítať IIT alebo konvenčný inzulínový režim premixovaným inzulínom. Ide najmä o prípady s vysokými postprandiálnymi výkyvmi glykémii.
4. Liečba metformínom pokračuje aj po započatí akejkoľvek formy inzulínovej terapie, pretože má priaznivý účinok, znižuje potrebu inzulínu a zmierňuje kardiovaskulárne riziko a riziko nádorových ochorení.
5. Pri liečbe inzulínovými analógmi u pacientov s DM 2. typu je ideálny pomer prandiálneho (krátko pôsobiaceho) a bazálneho analógu približne 50-50%.
6. Liečba prandiálnymi inzulínovými analógmi zlepšuje kvalitu života pacienta a znižuje riziko hypoglykémie.
7. Môže sa použiť aj analóg s bifázickým účinkom, pri premixovanej forme s pomerom zložiek 50:50 sa táto podáva pred tromi hlavnými jedlami, pri premixovanej forme s pomerom zložiek 30:70 sa táto podáva 2x denne (raňajky a večera).

12 Liečba inzulínovou pumpou a kontinuálne monitorovanie glukózy

12.1 Liečba inzulínovou pumpou

Ako už bolo uvedené, fyziologicky možno potrebu inzulínu rozdeliť na dva komponenty: na jednej strane je potrebný inzulín na zvládnutie zvýšenej glykémie po jedle; na druhej strane potrebujeme inzulín aj nezávisle od jedál na inhibíciu glukoneogenézy v pečeni. Prvá komponenta sa pokrýva tzv. bolusovými dávkami, druhá jednou alebo dvoma bazálnymi dávkami.

Ak pacient neužíva premixovaný inzulín, podanie bolusových a bazálnych dávok znamená v závislosti od počtu jedál 4 až 5 vpichov denne.

Pri intenzifikovanej inzulínovej liečbe však môže byť podanie inzulínu realizované nielen špeciálnym dávkovačom inzulínu, tzv. inzulínovým perom (podľa anglického názvu pen) ale aj inzulínovou pumpou.

Inzulínová pumpa (nazývaná aj kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia, CSII - continuous subcutaneous insulin infusion) je zariadenie, ktoré je vhodné na kontinuálne, pomalé podávanie inzulínu, čím pokrýva bazálnu potrebu a zároveň je schopná podať aj bolusové dávky inzulínu.

Deje sa to tak, že malý elektromotor poháňa piest, ktorý vytláča inzulín z dávkovača naplneného inzulínom a vloženého do zariadenia. Systém inzulínovej pumpy sa skladá z viacerých častí: zo samotnej pumpy, z teflónového katétra zavedeného do podkožia a z infúznej súpravy, ktorá tieto dve časti spája.

Pri zavádzaní kanyly pomáhajú zariadenia na rýchle vpichovanie, ktoré umožňujú ihlu zaviesť rýchlo a relatívne bezbolestne. Pri napĺňaní systému a jeho zostavovaní je najdôležitejšie zabezpečiť vzduchotesné uzatváranie a zabrániť takto tvorbe vzduchových bubliniek.

Bazálny inzulín zariadenie podáva podľa vopred naprogramovanej schémy, nastavenie umožňuje meniť rýchlosť podávania o 0,05–0,1 jednotky za hodinu. Na základe nastaveného programu zariadenie automaticky podáva bazálny inzulín bez vonkajšej intervencie. Zvyčajne je možné naprogramovať viacero typov základného nastavenia, napríklad pre dennú alebo nočnú prácu; na pracovný deň alebo víkend; alebo pre dni so zvýšenou fyzickou aktivitou alebo bez nej. Okrem toho je možné na niekoľko hodín percentuálne zmeniť rýchlosť podávania bazálneho inzulínu, napríklad dočasne ju zvýšiť na 110–120–130 % štandardne nastavenej rýchlosti alebo pri prolongovanej hypoglykémii či počas športovej aktivity ju znížiť na 90–80–70 % rýchlosti.

Veľkosť bolusovej dávky musí nastaviť pacient vopred podľa množstva skonsumovaných sacharidov, dennej doby, typu jedla a pod. Nastavené množstvo bolusového inzulínu si potom pacient podá tlačidlom, čiže nevyžaduje si to žiaden ďalší vpich. Výhody liečby inzulínovou pumpou zahŕňajú možnosť veľmi jemného nastavovania dávok inzulínu, čo je dôležité najmä pri veľmi nízkej potrebe inzulínu – napríklad, ak je denná spotreba dieťaťa iba 10 jednotiek a tieto je potrebné adekvátne rozdeliť medzi bazálne a bolusové dávky k jedlám, dávky sú takto rovnomernejšie a plynulejšie. Okrem toho, možnosť jemného, hodinového nastavenia bazálnej dávky, jej dočasnej zmeny alebo zadávania rôznych bazálnych profilov umožňuje dokonalejšie zvládnuť výkyvy glykémii ako pri inzulíne podávanom inzulínovým perom.

Ďalej, po podaní väčšieho množstva bazálneho inzulínu inzulínovým perom a pri neočakávanej fyzickej záťaži môže dôjsť k závažnej hypoglykémii. Pri používaní pumpy je možné takémuto stavu predísť dočasným znížením alebo dokonca pozastavením podávania bazálneho inzulínu. Inzulínová pumpa môže pomôcť napríklad aj pri prekonávaní tzv. dawn- fenoménu, kedy umožní znížiť vysoké hodnoty glykémii v skorých ranných hodinách.

Nevýhodou liečby inzulínovou pumpou je, že pacient je fyzicky viazaný na zariadenie a v prípade technickej poruchy alebo upchatia ihly je pacient s DM 1. typu pre absolútny nedostatok vlastnej inzulín tvorby ohrozený rýchlym rozvojom ketoacidózy. Na základe vyššie uvedeného je teda jasné, že táto liečba je odporúčaná motivovaným a edukovateľným pacientom, najmä čo sa týka počítania sacharidových jednotiek, vedomostí o kinetike inzulínu, o príznakoch hypoglykémie a pod. U zle nastaveného alebo málo spolupracujúceho pacienta pravdepodobne neprinesie optimálny výsledok ani inzulínová pumpa.

Liečba inzulínovou pumpou sa odporúča u pacientov s DM 1. typu liečených inzulínovými analógmi v režime bazál-bolus, ktorí nedosahujú ciele liečby podľa aktuálnych indikačných obmedzení, ako napríklad zvýšený cieľový glykozylovaný hemoglobín, výskyt opakovaných hypoglykémii, syndróm neuvedomovania si hypoglykémii, výrazná glykemická variabilita, rýchly rozvoj chronických komplikácií, s potrebou ochrany transplataného štetu (najmä obličky) a sú schopní a ochotní prístroj používať.

Medzi základné indikácie liečby inzulínovou pumpou patrí aj DM 1. typu počas gravidity, kedy je nutné už v prekoncepčnom štádiu, čiže pri plánovaní gravidity, tesné nastavenie rozsahu hodnôt glykémii, pretože pravdepodobnosť vzniku vrodených vývojových chýb plodu stúpa rapídne pri jej výkyvoch.

Základné indikácie inzulínovej pumpy v SR: Pozri: Technológie využívané v špecializačnom odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, MZ SR 2023

Inzulínová pumpa sa môže používať aj v spojení s kontinuálnym monitorom glukózy (CGM), ktorý zobrazuje hodnoty glukózy v krvi v reálnom čase (BG) a umožňuje pacientovi robiť cielenejšie a bezpečnejšie rozhodnutia o dávkovaní inzulínu. V súčasnosti máme možnosť využitia púmp s ponukou systému s čiastočne uzatvorenou slučkou, v ktorom sa bazálne dávky inzulínu automaticky upravujú na základe senzorom odmeraných aktuálnych hladín glukózy tak, aby sa zabránilo glykemickým výkyvom. Automatické pozastavenie dodávky inzulínu pre zabránenie vzniku hypoglykémie je užitočnou bezpečnostnou funkciou pre pacientov, ktoré zastaví dávkovanie inzulínu pri očakávanej hypoglykémii (PLGS- predictive low glucose suspend), alebo pri jej vzniku - tzv. LGS - low glucose suspend).

Dostupná literatúra poskytuje konzistentné dôkazy, že súčasná liečba CSII v kombinácii s používaním CGM zlepšuje kompenzáciu diabetu u motivovaných pacientov s nedostatočnou kompenzáciou, ktorí sú náležite edukovaní a odborne manažovaní.

12.2 Kontinuálne monitorovanie glukózy (continuous glucose monitoring, CGM)

Ak chceme získať ešte podrobnejší denný glykemický profil, je potrebné použiť kontinuálne monitorovanie glukózy (continuous glucose monitoring, CGM). CGM systémy zvyčajne pozostávajú zo senzora, prenosového systému a monitorovacieho zariadenia. Sensory môžu byť minimálne invazívne, získavajú signál z interstícia napríklad cez zavedenú glukózovú elektródu, mikrodialýzu alebo to môžu byť senzory založené na princípe mikroperfúzie. Neinvazívne meranie umožňujú senzory založené na princípe mikroporácie, transdermálne senzory, ako aj optické senzory. Z hľadiska prenosu signálu existujú zariadenia s káblovým prenosom a čoraz častejšie zariadenia používajúce bezdrôtový (wireless) prenos signálu. So zmenšovaním rozmeru monitorov už existujú aj zariadenia priamo spojené so senzorom, ktoré sú s ním integrované. Monitor ukladá zaznamenané signály a prevádza ich na hodnoty glukózy. Výhodou systémov CGM je predovšetkým to, že citlivejšie signalizujú fluktuácie glykémie než hodnoty merané vlastným meraním hladiny glukózy v krvi (SMBG). Okrem toho môžu byť veľmi nápomocné aj pri odhalení hypoglykémii, najmä nočných, a vylúčení dawn- fenoménu a Somogyiho efektu. Metaanalýzy naznačujú, že prínos CGM je medicínsky najvýraznejší u pacientov, ktorí nosia senzor aspoň 70 % času.

Systémy CGM sa delia na:

1. Otvorené:

rt-CGM (Real-Time Continuous Glucose Monitoring).

Ide o aktuálne zobrazovanie meranej hodnoty glukózy a jej trendov bez zásahu pacienta, čím systém upozorňuje v časovom predstihu na kritické situácie (hypoglykémia, hyperglykémia). Zobrazenie grafov a dát a ich trendov, ktoré sa sťahujú do softvéru, poskytuje pacientovi aj lekárovi komplexný prehľad o hladinách glukózy, štatistické údaje a ich grafické spracovanie.

FGM (Flash Glucose Monitoring)

Zariadenie pozostáva z malého senzora, ktorý pacient nepretržite nosí po dobu monitorovania (až 14 dní). Hodnoty glukózy zaznamenané senzorom sa bezdrôtovo prenášajú do čítačky (pacient musí dáta načítať) a sťahujú sa vo forme grafov. Grafy poskytujú glukózové krivky pre každý senzor za 14 dní, ako aj krivku „modálneho dňa“, ktorá vzniká prekrytím glykemických kriviek zo samostatných dní do jedného grafu. Modálna krivka poskytuje informácie o strednej hodnote glukózy v rôznych časových úsekoch. FGM poskytuje informáciu o koncentrácii glukózy, kedykoľvek ju pacient potrebuje (skenuje senzor), a metóda nie je limitovaná počtom skenov/meraní, ako je tomu u meraní glukomerom.

2. Zaslepené:

Sú profesionálnym kontinuálnym monitorovaním glukózy (údaje sú hodnotené profesionálom po ich stiahnutí a hodnotené poskytovateľom technológie, nie samotným pacientom).

Pri CGM systémoch sa zaviedli nasledovné štandardné pojmy:

Time in range (TIR) (čas v cieľovom rozmedzí) predstavuje percento času, počas ktorého sú hodnoty glukózy v požadovanom rozmedzí 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl). Cieľom dobrej kompenzácie je zotrvať aspoň 70% času v tomto rozmedzí.

Time below range (TBR) (čas pod cieľovým rozmedzím) predstavuje percento času, počas ktorého sú hodnoty glukózy v rozmedzí pod 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Cieľom je, aby glykémie v tomto rozmedzí (low time below range) boli v menej ako 4% času a v rozmedzí pod 3,0 mmol/l (54 mg/dl) (very low time below range) boli v menej ako 1% času.

Time above range (TAR) (čas nad cieľovým rozmedzím) predstavuje percento času, počas ktorého sú hodnoty glukózy v rozmedzí nad 10,0 mmol/l (180 mg/dl). Cieľom je, aby glykémie

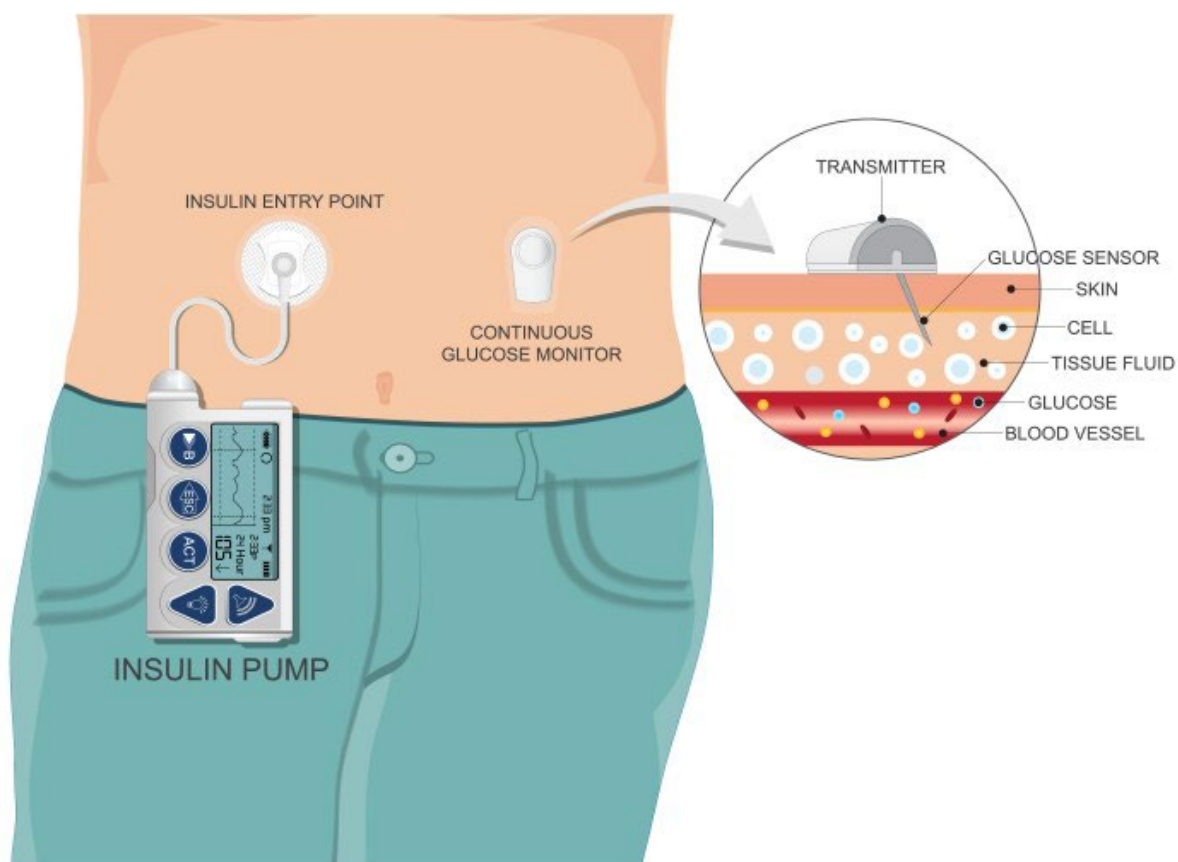
v tomto rozmedzí (high time above range) boli v menej ako 25 % času a v rozmedzí nad 13,9 mmol/l (250 mg/dl) (very high time above range) v menej ako 5% času.

Pre diabetes v gravidite platia prísnejšie kritériá.

Ďalšou možnosťou je použitie tzv. senzorových púmp, kde je inzulínová pumpa prepojená s CGM, čo umožňuje jej fungovanie ako real-time CGM. Tieto systémy by mohli byť užitočné pre pacientov pri každodennom samostatnom manažovaní svojej liečby.

Systém CGM prepojený s inzulínovou pumpou je znázornený na obrázku 3

Obrázok 3



13 Edukácia a manažment pacientov s diabetes mellitus

Edukácia pacienta špecialistom, diétnou sestrou, resp. dietológom je alfou a omegou adekvátnej starostlivosti, je to problematika, ktorá najmä u novodiagnostikovaného pacienta výrazne presahuje rámec prvovyšetrenia a predpisu liekov.

Pacientom poskytujeme informácie opakovane a primerane na úrovni ich intelektu a pomocou vizuálnych pomôcok (napr. vzdelávacie videá, brožúry) , resp. interaktívnym spôsobom, t. j. formou otázok a odpovedí. Na utvrdenie naučeného stále poskytneme pacientovi aj písomné materiály (napr. diétne rady, vzorové jedálničky, rady pre prípad hypoglykémie, pre športovú aktivitu a riadenie motorového vozidla, rady ohľadom starostlivosti o nohy, denníky glykémie).

Kontrola účinnosti liečby sa uskutočňuje dvoma spôsobmi, a sice laboratórnym vyšetrením a kontrolou hladín glykémie získaných tzv. selfmonitoringom pacienta.

Zlatým štandardom je stanovenie glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c), v individuálnych prípadoch, napr. u pacientov s hemoglobinopatiami sa stanovuje hladina fruktózamínu. HbA1c nám odráža priemernú hladinu glykémie v krvi za posledné 3 mesiace (korešponduje s dĺžkou životnosti erytrocytov 100-120 dní), fruktózamín za posledné približne 2 týždne.

HbA1c odráža glykáciu hemoglobínu erytrocytov, fruktózamín svedčí o glykácii plazmatických proteínov (predovšetkým albumínu). Každá z týchto metód si vyžaduje odber krvi a laboratórne zázemie a má aj svoje úskalia, pretože hodnota HbA1c závisí okrem priemernej hladiny glukózy v krvi napríklad aj od životnosti červených krviniek, preto prítomnosť anémie, opakované transfúzie krvi alebo ochorenia kostnej drene môžu závažne ovplyvniť ich výsledok. Podobne, pri fruktózamíne môže byť problémom počas plazmatických proteínov, preto získaný výsledok môže podceňovať priemernú hladinu glukózy v krvi najmä pri výraznej proteinúrii alebo hypertyreóze.

Stanovenie hodnoty HbA1c sa odporúča realizovať štyrikrát ročne. Cieľová hodnota HbA1c by mala byť určená individuálne, v cieľovom rozsahu HbA1c medzi 6 a 7 %, u pacientov s pridruženými komplikáciami a závažnými sprievodnými ochoreniami postačuje dosiahnuť hladinu HbA1c pod 8%.

Vyšetrenie lipidogramu sa zvyčajne odporúča dvakrát ročne, avšak u osôb s abnormálne vysokými hladinami cholesterolu a/ alebo triglyceridov sa odporúča kontrola po započatí liečby statínom, resp. PCSK9 inhibítorom častejšie.

Spoločné hodnotenie HbA1c a fruktózamínu nám môže poskytnúť ďalšie informácie aj o časových zmenách hodnôt glykémie, pretože sa pri ňom dozvieme, aká bola priemerná hladina za posledné 3 mesiace, a v rámci toho aj za posledné 2 týždne. Napríklad vysoká hodnota HbA1c spolu s menej vysokou hladinou fruktózamínu môže naznačovať, že pacient mal zlú glykemickú kontrolu, ktorá sa však nedávno zlepšila. Na druhej strane, vysoká hladina fruktózamínu pri prijateľnej hodnote HbA1c môže signalizovať výrazné zhoršenie metabolizmu v posledných týždňoch alebo dňoch, napríklad v súvislosti s nedávno prekonanou závažnou infekciou. Pri spoločnom hodnotení výsledkov HbA1c a fruktózamínu môže rozdiel medzi výsledkami tiež upozorniť na potrebu hľadania iného faktora ovplyvňujúceho výsledok vyšetrení (napr. anémia, proteinúria alebo hypertyreóza).

Ďalším problémom v súvislosti s HbA1c aj s fruktózaminom je, že odrážajú iba priemernú hladinu glykémie v sére, ale nič nám neprezrádzajú o jej výkyvoch, preto pacient s dobre kompenzovaným DM môže mať podobnú hodnotu HbA1c ako pacient s vysokými hodnotami glykémie a častými hypoglykémiami. Pri zisťovaní výkyvov glykémie má dôležitú úlohu selfmonitoring.

V praxi zväčša odporúčame meranie pred a po jedle v pároch, pričom postprandiálna hodnota sa má stanoviť 90 minút po začatí jedenia. Detailný glykemický profil by mal pozostávať zo šiestich meraní. Ak je však cieľom vylúčiť Somogyiho fenomén alebo dawn-fenomén, je potrebné pridať aj jedno nočné meranie glykémie, buď o polnoci alebo o 3. hodine ráno (v závislosti od toho, kedy pacient dostáva večernú dávku bazálneho inzulínu).

14 Kardiovaskulárne komplikácie diabetes mellitus

Pokiaľ pred niekoľkými desaťročiami bola úmrtnosť na DM spojená predovšetkým s akútnymi komplikáciami, dnes sú pacienti zaťažení omnoho viac dlhodobými dôsledkami kardiovaskulárnych, mikrovaskulárnych a onkologických komplikácií. Pri DM nielen samotné ochorenie, ale aj s ním spojené ďalšie diagnostické entity (napr. hypertenzia, dyslipidémia, obezita, zlyhávanie obličiek) predstavujú rizikový faktor vzniku kardiovaskulárnych komplikácií. Preto sa miesto v minulosti zaužívanému pojmu „makrovaskulárne komplikácie“ vzhľadom na aterosklerózou podmienenú patogenézu v súčasnosti preferuje názov „kardiovaskulárne komplikácie DM.“

Pri DM môže okrem samotnej hyperglykémie poškodzovať funkciu a/alebo štruktúru cievnej steny, najmä endotelu aj polyolová cesta metabolizmu glukózy, konečné produkty glykácie (advanced glycation end-products), zápalové cytokíny a voľné radikály.

V odbornej literatúre sa často stretávame s pojmom „kardiometabolický syndróm“, pretože obidve ochorenia majú mnoho spoločných patofyziologických črt: endoteliálnu dysfunkciu, vaskulárnu remodeláciu, oxidačný stres a vaskulárny zápal.

DM často charakterizujeme z hľadiska rizika kardiovaskulárnych ochorení ako stav s vysokým rizikom, ktorý korešponduje s tým akoby pacient už v minulosti prekonal infarkt myokardu. Riziko kardiovaskulárnych ochorení je u pacientov s DM približne 2-4-násobne vyššie v porovnaní s populáciou bez DM. Pri plánovaní liečby pacientov je potrebné brať do úvahy určité špecifiká DM 1. a 2. typu. Pri DM 2. typu sa musia zohľadniť aj ďalšie rizikové faktory, ktoré sú často s ochorením spojené, ako hypertenzia a dyslipidémia. Za elementárny prvok liečby považujeme aj z tohto pohľadu glykemickú kontrolu, jej hodnotenie sa však líši pri diabete 1. a 2. typu.

Na základe výsledkov prelomovej štúdie DCCT zaoberajúcej sa DM 1. typu pri pôvodnom 10-ročnom sledovaní nebol významný pokles makrovaskulárneho rizika ani pri intenzívnej liečbe. Pokračovanie štúdie rozšírené na 20-ročné sledovanie, DCCT-EDIC, však už jasne ukázalo výhody predchádzajúcej intenzívnej liečby s nižšími cieľovými hodnotami a zároveň naznačilo možnosť existencie takzvanej „metabolickej pamäte“. To znamená, že dlhodobo dobrá alebo zlá metabolická kompenzácia ovplyvňuje kardiovaskulárne riziko aj po niekoľkých rokoch, čiže artérie si „pamätajú“ stav aj spreď 10 rokov.

U pacientov s DM 2 typu počas 15-ročného sledovania v štúdi UKPDS nebol zistený rozdiel v makrovaskulárnych cieľových ukazovateľoch medzi intenzívne a menej intenzívne liečenými

skupinami, hoci tendencia bola jasne v prospech intenzívnej liečby. Rozšírené 25-ročné sledovanie UKPDS však ukázalo, že pôvodne intenzívna liečba významne zlepšila prežitie pacientov.

Niekoľko veľkých štúdií z posledných rokov naznačilo možnosť, že pri príliš tesnej glykemickej kontrole sa riziko kardiovaskulárnych ochorení nemusí znižovať, ale skôr zvyšovať, týka sa to najmä starších pacientov. V súlade s tým sa dnes neodporúčajú jednotné cieľové hodnoty HbA1c, ale individuálne nastavený rozsah podľa veku a pridružených ochorení.

Súčasťou hodnotenia kardiovaskulárneho rizika je meranie krvného tlaku pri každej návšteve v ambulancii.

U diabetikov je potrebné veľmi dôkladne vyhľadávať príznaky ischémie myokardu, buď angínu pectoris alebo pandant anginóznej bolesti prejavujúci sa často skôr dýchavičnosťou než typickou tlakovou bolesťou v prekordiu charakteru stenokardií.

Nemali by sme zabudnúť na jedno špecifikum pacientov s DM a ICHS, a síce na tzv. „tichú ischémiu“, pretože dôsledkom neuropatie pacienti nepocitujú bolesť spôsobenú ischémiou myokardu. Preto môže byť dôležitý skrining vysoko rizikových pacientov aj v bezpríznakovom stave po 50. roku života alebo pri prítomnosti ďalších rizikových faktorov.

Na preukázanie tichej ischémie nie je postačujúci klasický 12-odvodový EKG- záznam v pokoji, ale na zistenie odchýlok ST segmentu na Ekg je potrebné využiť 24-hodinové Holterovo monitorovanie a/alebo niekoľkodňové domáce EKG monitorovanie.

Na potvrdenie ischémie myokardu je tiež potrebné včas vykonať niektoré zo záťažových vyšetrení: chôdzu na bežeckom páse alebo stacionárnom bicykli podľa Bruce-protokolu, dobutamín/dipyridamol stresovú echokardiografiu alebo izotopovú scintigrafiu myokardu (SPECT). Veľkým pokrokom pri odhaľovaní kardiálnych prejavov autonómnej neuropatie môže byť v budúcnosti kombinované využitie SPECT a PET vyšetrenia. Počas koronárneho CT vyšetrenia alebo koronarografie s katetrizáciou vidíme, že u diabetikov je pre epikardiálne cievy typické difúzne postihnutie koronárnych artérií (viaceré, často všetky tri hlavné koronárne tepny majú významné zúženie), ale často je prítomné izolované difúzne postihnutie malých ciev (mikrovaskulárna angína).

Takéto difúzne zmeny do určitej miery obmedzujú terapeutické možnosti a úspešnosť koronárnej angioplastiky, resp. bypassovej operácie koronárnych artérií (CABG). Ak sa

rozhodneme pre stent, zvyčajne sa odporúča liečivom potiahnutý stent (drug-eluted stent DES), pri trojcievnom postihnutí je však voľbou CABG. Liečba po revaskularizácii sa nelíši od postupov zaužívaných u iných skupín pacientov.

DM a srdcové zlyhanie

Podľa údajov z Framinghamskej štúdie je DM 2. typu nezávislým rizikovým faktorom srdcového zlyhania. Prevalencia vo veku nad 60 rokov významne stúpa; niektoré štúdie u tejto populácie zaznamenali až v 26 % prípadov poruchu systolickej funkcie ĽK a 25 % pacientov vykazovalo známky diastolickej relaxačnej poruchy ĽK. U väčšiny pacientov s DM možno pomocou 2-D echokardiografie potvrdiť dilatáciu ĽK alebo zachytiť regionálne poruchy kinetiky aj pri zachovanej veľkosti ĽK. Dopplerovskou metódou je možné stanoviť často izolovanú diastolickú dysfunkciu, ktorá je známkou patologickej poruchy relaxácie vzniknutej ako dôsledok metabolickej poruchy (analýza patologickej Dopplerovskej krivky prietoku mitrálnej chlopne). K týmto zmenám je potrebné často prirátat' aj koncentrickú hypertrofiu ĽK ako dôsledok pridruženej neuspokojivo liečenej hypertenzie.

V súčasnosti môžeme pomocou tkanivového Dopplera (TDI: tissue Doppler imaging) získať presný obraz o stave myokardu ľavej komory vo viacerých smeroch. V tejto skupine pacientov je často prítomná výrazná asynchrónia kinetiky pohybu stien ľavej komory, ktorá sa lieči okrem bežnej farmakoterapie (blokátory RAS, beta-blokátory, antagonisty mineralokortikoidov) aj špeciálnou implantáciou resynchronizačného pacemakera.

DM a poruchy srdcového rytmu

Pri DM je znížená variabilita srdcovej frekvencie, čo má za následok ďalšie významné zvýšenie KVS rizika. Môže dôjsť aj k poškodeniu vodivého systému, preto sú často prítomné supraventrikulárne alebo komorové poruchy srdcového rytmu. Fibrilácia predsiení sa vyskytuje približne u 15-20 % diabetikov a v kombinácii s vyššie opísanými štrukturálnymi zmenami srdcových komôr môže predstavovať významne vyššie riziko CMP. Okrem antiarytmickej liečby sa často využíva invazívne elektrofyzikálne vyšetrenie, katéetrová ablácia alebo implantácia kardiostimulátora.

DM a náhla srdcová smrť

Náhla srdcová smrť patrí medzi pomerne časté bezprostredné príčiny úmrtia u diabetikov. Jej riziko zvyšuje prítomnosť mikrovaskulárneho ochorenia, autonómna neuropatia, myokardiálna fibróza, výrazné výkyvy glykémie a odchýlky mineralogramu, najmä draslíka. Poruchy rytmu

je možné odhaliť 24-hodinovým Holterovým monitorovaním rytmu alebo implantáciou slučkového rekordéra. Pri redukovanej systolickej funkcii je nevyhnutná implantácia kardiostimulátora (ICD).

15 Manažment hypertenzie u diabetika

Hypertenzia pri diabetes mellitus 1. typu

Rozvoj hypertenzie u mladého (vek <30-40 rokov) pacienta s DM 1. typu možno očakávať v prípade rozvoja diabetickej nefropatie skôr ako v bežnej populácii. Ak sa nezistí patologická albuminúria, ani pokles GFR, odporúča sa realizovať vyšetrenia zamerané na vylúčenie sekundárnej hypertenzie. Hypertenzia u starších pacientov (vek >40-50 rokov) s DM 1. typu môže byť aj esenciálna, najmä ak je sprevádzaná obezitou alebo inými zložkami metabolického syndrómu.

Novodiagnostikovaná hypertenzia u tehotnej pacientky s DM 1. typu môže naznačovať rozvoj preeklampsie, preto si vyžaduje veľmi intenzívny ambulantný monitoring pacientky, vrátane vyšetrenia proteinúrie a podľa závažnosti stavu aj hospitalizáciu.

Hypertenzia pri diabetes mellitus 2. typu

Keďže DM 2. typu a obidva prediabetické poruchy sa často objavujú v rámci metabolického syndrómu, nie je prekvapujúce, že esenciálna hypertenzia sa často rozvinie pred alebo súčasne s DM 2. typu. Nie je však výnimočné ani to, že sa zistí až po stanovení diagnózy DM 2. typu, a v takom prípade, podobne ako pri DM 1. typu, treba vylúčiť renálne poškodenie pri diabetickej nefropatii (DN). Laboratórne vyšetrenia musia vždy zahŕňať kontrolu albuminúrie (alebo pomeru albumínu/kreatinínu v moči - UACR) a stanovenie GFR (pozri kapitolu Diabetická nefropatia). Ako ďalšia možnosť v pozadí hypertenzie prichádza do úvahy predovšetkým primárny hyperaldosteronizmus (alebo niektorá forma tzv. nízkorenínovej hypertenzie) alebo syndróm obštrukčného spánkového apnoe- OSAS), resp. sekundárna hypertenzia pri iných endokrinných ochoreniach (napr. pri hypertyreóze, hyperkortizolizme alebo nadprodukcii rastového hormónu, ktorých spoločným menovateľom je rozvoj hypertenzie aj zhoršenie inzulínovej rezistencie. Pri liečbe systémových a autoimúnnych ochorení je potrebné používať čo najnižšie dávky kortikosteroidov.

U pacientov s DM sa pri každej návšteve špecialistu má zmerať krvný tlak a na stanovenie diagnózy je často potrebné využiť ambulantné monitorovanie krvného tlaku. Nedostatočný pokles TK v noci alebo jeho inverzia (tzv. non-dipper hypertenzia) v nočných hodinách je častou komplikáciou DM a OSAS.

Už pri hodnote krvného tlaku nad 120/80 mm Hg, sa odporúča zmena životného štýlu (zníženie hmotnosti, fyzická aktivita, odvykanie si od fajčenia, diéta s vyšším obsahom vláknin,

obmedzenie soli, zníženie konzumácie alkoholu). Ak je krvný tlak v ambulancii opakovane nad hodnotou 140/90 mmHg, zmeny v životnom štýle je potrebné doplniť o farmakologickú antihypertenzívnu liečbu.

Cieľové hodnoty TK sú u diabetikov prísnejšie ako v bežnej populácii, u mladších pacientov, resp. pri DN je cieľom dosiahnuť hodnotu 130/80 mmHg.

Zatiaľ čo ešte nedávno publikované odporúčania jednoznačne určovali cieľovú hodnotu krvného tlaku pod 130/80 mmHg u všetkých pacientov s DM ak bola miera proteinúrie pod 1 g/deň, a pod 125/75 mmHg, ak proteinúria prevyšovala 1 g/deň, v súčasnosti sa stanovujú menej prísne cieľové hodnoty (u pacientov vo veku nad 60 rokov sa navrhuje hodnota pod 140/90 mmHg).

Možno je teda správnejšie hovoriť o cieľovom rozsahu krvného tlaku, pretože je známe, že príliš výrazné zníženie systolického a diastolického tlaku tiež zvyšuje mortalitu. Preto systolická hodnota TK u staršieho pacienta určite nesmie byť nižšia ako 120 mmHg a diastolická hodnota nižšia ako 80 mmHg. Je potrebné stanoviť cieľovú hodnotu krvného tlaku s prihliadnutím na komorbidity, vek a pohlavie pacienta, jeho životný štýl a jeho životné vyhliadky. Na dosiahnutie cieľových hodnôt je často potrebné kombinovať 2-4 kombináciu antihypertenzív.

Pri začatí farmakologickej liečby hypertenzie je dobré si uvedomiť, že u diabetikov veľké množstvo konečných produktov glykácie bielkovín aktivuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Či už tieto produkty priamo alebo nepriamo prostredníctvom proteinúrie vedú k ďalšej strate nefrónov a tým k zníženiu GFR, čo ďalej zvyšuje ich hladinu, pretože jediným orgánom, ktorý ich eliminuje, je oblička.

Produkty glykácie bielkovín majú nielen nefrotoxický, ale aj vazotoxický účinok, preto ich zvyšujúca sa hladina v sére pri diabete vedie cez urýchlenie procesu aterosklerózy k ďalšiemu zvýšeniu kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Z týchto súvislostí je jasné, že u diabetikov, a o to viac v prítomnosti nefropatie sú prvou voľbou inhibitory RAAS. Ako prvý krok začíname liečbu inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE-I), dávku titrujeme na najvyššiu tolerovateľnú úroveň. Aktuálne platné odporúčania ADA z 1.1.2026 nepovažujú kombináciu ACE-i a sartanu za bezpečnú (*Diabetes Care. 2025; 49 (Supplement 1): S216-S245*), preto kombinovaná inhibícia RAAS je indikovaná výlučne pri eGFR > 60 ml/ min. na zníženie miery proteinúrie, ak napriek liečbe

ACE-i pretrvávajú makroalbuminúria (a nie liečbu hypertenzie) a sledovanie týchto pacientov si vyžaduje zvýšenú pozornosť hlavne pre riziko rozvoja hyperkaliémie. Pri intolerancii ACE-I začíname liečbu ARB. Blokátor mineralokortikoidového receptora (finerenón) má pleiotropný účinok, preto je vhodný ako doplnok, zvlášť u obeznych pacientov s DM 2. typu, pretože bunky viscerálneho tuku pri abdominálnej obezite produkujú nielen cytokíny, ale aj aldosterón uvoľňujúci faktor (aldosteron releasing factor), čo vedie k vyšším hladinám aldosterónu. Má protektívny účinok pri poškodení glomerulov obličiek, ale má aj mierny antihypertenzívny účinok. Pri začatí liečby je nutná kontrola hladiny draslíka. (Finerenón je v SR zatiaľ indikovaný iba u pacientov s redukovanou GF z indikácie spomalenia progresie glomerulárneho poškodenia).

Metabolický syndróm, OSAS a renálne poškodenie pri DM často spôsobujú rezistentnú hypertenziu, preto je neraz potrebná kombinácia 3–4 alebo viacerých antihypertenzív. Keďže pri DM je často z vyššie uvedených príčin spravidla zvýšená produkcia aldosterónu, je vhodné ako druhý liek zvoliť do kombinácie antagonisty blokátory aldosterónu (spironolakton alebo eplerenon), avšak pre riziko hyperkaliémie pri podávaní spolu s ACE-I alebo ARB je nutná častejšia kontrola hladiny draslíka.

Indapamid patrí medzi nízкодávkové tiazidové diuretiká, jeho účinok podporujúci vylučovanie draslíka je vhodnou protiváhou RAAS inhibítorov, ktoré draslík zadržiavajú.

Poradie antihypertenzív je teda u pacienta s DM 2. typu nasledovné:

1. Blokátory RAAS

Ako už bolo uvedené vyššie, u všetkých diabetikov (s výnimkou žien v prípade gravidity, resp. pri príprave na graviditu) sa odporúča započat' liečbu ACE-I alebo ARB. U pacientov s DM 1. typu sú vhodné skôr ACE-I, zatiaľ čo u pacientov s DM 2. typu sú z pohľadu spomalenia progresie nefropatie obe skupiny rovnocenné.

Ak však dôjde k zníženiu GFR a k zvýšeniu hodnoty kreatinínu nad 160 mikromol/l, je potrebné prejsť na ARB, avšak nad hodnotou 240 mikromol/l je nutné vynechať aj túto skupinu liekov. Pri intolerancii ACE-I alebo ARB môže byť použitý liek z tej druhej skupiny. Pri liečbe ACE-I alebo ARB je potrebné sledovanie hladiny sérového kreatinínu a draslíka.

2. Blokátory kalciových kanálov dihydropiridínového typu a/ alebo ľahké diuretiká (miesto hydrochlorotiazidu je pri DM preferovaný indapamid). Tiazidové diuretiká však vo vyšších dávkach znižujú citlivosť na inzulín, hladinu draslíka v sére, zhoršujú toleranciu glukózy a

dyslipidémiu, môžu spôsobovať impotenciu a dnu. Pri malých dávkach sú ich metabolické vedľajšie účinky menej výrazné. Indapamid je vhodný pri kombinovanej liečbe rezistentnej hypertenzie, pretože významne zvyšuje účinnosť väčšiny antihypertenzív a má ďalšiu výhodu v tom, že bráni hypertrofii ľavej komory a mikroalbuminúrii. Pri oboch diuretikách je nutná častejšia kontrola hladiny sodíka, pretože môžu spôsobiť cestou rozvoja SIADH hypoosmolárnu hyponatriémiu.

Často sa stáva, že esenciálna hypertenzia sa zlieči kombinovaným prípravkom s obsahom vyššej dávky tiazidového diuretika (hydrochlorotiazid 12,5-50 mg), niekedy v kombinácii s neselektívnym beta-blokátorom, čo takmer zdvojnásobuje riziko rozvoja DM, podľa niektorých prác reverzibilita poruchy metabolizmu glukózy závisí od dĺžky expozície danému lieku. Nemožno zabudnúť ani na to, že takéto kombinácie zhoršujú aj dyslipidémiu. Voľbou je zámena hydrochlorotiazidu za indapamid (1,5-2,5 mg), resp. liečba betablokátorom bez nepriaznivých účinkov (carvedilol, nebivolol) na metabolizmus sacharidov, pozri ďalej.

3. Beta-blokátory

Ak má diabetik v anamnéze aj infarkt myokardu alebo srdcové zlyhanie, je potrebné doplniť liečbu beta-blokátorom (BB), a to bez ohľadu na hodnoty TK a liečbu započat' minimálnou dávkou BB a neskôr ju vytitrovať podľa hodnoty TK a pulzovej frekvencie. U tých diabetikov, ktorí už prekonali IM alebo NCMP, je vysoká pravdepodobnosť, že majú aj ochorenie periférnych artérií, predovšetkým PAOO, preto je potrebné zvoliť si taký beta-blokátor, ktorý tieto komorbidity nezhoršuje, výhodný je carvedilol alebo nebivolol.

4. Centrálne pôsobiace lieky alebo alfa1-blokátory

(rilmenidín, moxonidín, urapidil)

5. Priame vazodilatátory (dihydralazín)

Ich častým nežiadúcim účinkom je ortostatická hypotenzia.

6. Kľúčové diuretikum (furosemid)

Ako antihypertenzívum sa podáva len vo výnimočnom prípade, a síce ak dôjde pri renálnom zlyhaní k zadržiavaniu objemu (retencii tekutín).

16 Liečba dyslipidémie pri DM

Pri DM 2. typu, metabolickom syndróme aj pri prediabetických stavoch sa typické poruchy lipidového metabolizmu spojené so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom vyskytujú vyše 90% pacientov.

Pri DM 1. typu sa tieto typické poruchy vyskytujú hlavne pri zle kontrolovanej glukózovej homeostáze, pri normoglykémii je dyslipidémia prítomná s podobnou frekvenciou ako je v bežnej populácii.

Tieto typické poruchy zahŕňajú:

1. Vysokú hladinu triglyceridov
2. Nízku hladinu HDL-cholesterolu
3. Prítomnosť „Malých denzných“ LDL častíc
4. Postprandiálnu hyperlipoproteinémiu
5. Takmer normálnu hladinu LDL-cholesterolu

V pozadí týchto zmien stojí inzulínová rezistencia / hyperinzulinémia. Vzhľadom na to, že sú spojené s vysokým rizikom aterosklerózy, zaužívaný je pojem aterogénna dyslipidémia.

Malé denzné LDL častice sú náchylnejšie na oxidáciu, kvôli svojej modifikovanej štruktúre sa nemôžu viazať na LDL-receptory, preto cirkulujú dlhší čas v krvnom obeh a následne vstupujú do endotelu cievnej steny. Môžu byť preto eliminované len prostredníctvom alternatívnych scavenger-receptorov.

Pred začatím liečby dyslipidémie u diabetika je potrebné zhodnotiť celkové kardiovaskulárne riziko pomocou tabuľky SCORE DIA (Systemic Coronary Risk Evaluation for patients with DM), pomocou ktorej zistíme riziko fatálnych kardiovaskulárnych udalostí v priebehu nasledujúcich 10 rokov na základe pohlavia, veku v čase diagnózy DM, systolického krvného tlaku, fajčenia a hodnôt celkového a HDL cholesterolu, eGFR a HbA1c. Pri hodnotách nad 5 % hovoríme o vysokom riziku, pri hodnotách nad 10 % o veľmi vysokom riziku. DM (typ 1 aj 2) predstavuje sám osebe vysoké riziko, zatiaľ čo prítomnosť dvoch alebo viacerých pridružených rizikových faktorov a/alebo prítomnosť poškodenia cieľových orgánov (už prítomné kardiovaskulárne ochorenie) predstavuje veľmi vysoké riziko.

Odporúčaná terapeutická intervencia na základe hodnôt LDL cholesterolu v jednotlivých rizikových skupinách podľa konsenzu Európskej Kardiologickej Spoločnosti (ESC) z roku 2019 a poslednej úprave z roku 2025 je tabuľke 5:

Tabuľka 5

Celkové KVS riziko	LDL $\leq$ 1,4 mmol/l ($\leq$ 55 mg/dL)	LDL 1,4 až 1,8 mmol/l (55 až 70 mg/dL)	LDL 1,8 až 2,6 mmol/l (70 až 100 mg/dL)	LDL 2,6 až 3,0 mmol/l (100 až 116 mg/dL)	LDL 3,0 až 4,9 mmol/l (116 až 190 mg/dL)	LDL $\geq$ 4,9 mmol/l (190 mg/dL)
Nízke	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Zvážiť pridanie farmakoterapie	-
Stredné	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Zvážiť pridanie farmakoterapie	Zvážiť pridanie farmakoterapie	-
Vysoké	Úprava životného štýlu	Úprava životného štýlu	Zvážiť pridanie farmakoterapie	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu
Veľmi vysoké – primárna prevencia	Zvážiť pridanie farmakoterapie	Zvážiť pridanie farmakoterapie	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu
Veľmi vysoké – sekundárna prevencia	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu	Pridať farmakoterapiu

Cieľové hodnoty LDL cholesterolu na základe týchto odporúčaní uvádzame v Tabuľke 6:

Tabuľka 6

Úroveň dôkazov	Cieľová hodnota LDL cholesterolu	Miera rizika podľa SCORE 2	
Trieda IIb.	Pod 3,0 mmol/l (116 mg/dL)	Nízke riziko	SCORE 2/ SCORE 2 staršie osoby s rizikom □ 2%
Trieda IIa.	Pod 2,6 mmol/l (100 mg/dL)	Stredné riziko	*
Trieda I.	Pod 1,8 mmol/l (70 mg/dL)	Vysoké riziko	**
Trieda Ia □	Pod 1,4 mmol/l (55 mg/dL)	Veľmi vysoké riziko	***
Trieda IIb.	Pod 1,0 mmol/l (40 mg/dL)	Extrémne vysoké riziko	****

- & Trieda IIa pre pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou s veľmi vysokým rizikom

*

- SCORE2/SCORE2-staršie osoby $\geq 2\%$ a $< 10\%$
 - Mladí pacienti (DM1 < 35 rokov; DM2 < 50 rokov) s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov

**

- SCORE2/SCORE2-OP $\geq 10\%$ a $< 20\%$
- Výrazne zvýšené jednotlivé rizikové faktory, najmä celkový cholesterol > 8 mmol/L (310 mg/dL) alebo LDL cholesterol $> 4,9$ mmol/L (190 mg/dL) alebo TK $\geq 180/110$ mmHg
- Familiárna hypercholesterolémia bez iných hlavných rizikových faktorov
- Stredne ťažké postihnutie obličiek (CKD) (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²)
- DM bez poškodenia cieľových orgánov, s trvaním DM ≥ 10 rokov alebo iný dodatočný rizikový faktor

Aterosklerotické postihnutie (dg. klinicky/zobrazovacími metódami)

- SCORE2/SCORE2-OP $\geq 20\%$
- Familiárna hypercholesterolémia s aterosklerotickým postihnutím alebo s iným hlavným rizikovým faktorom
- Ťažká CKD (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²)

- DM a poškodenie cieľových orgánov: ≥ 3 hlavné rizikové faktory; alebo skorý nástup DM1 s dlhým trvaním (>20 rokov)

.....

- Pacienti s aterosklerotickým postihnutím, ktorí majú opakujúce sa cievne príhody napriek užívaniu maximálne tolerovanej liečby založenej na statínoch
- Pacienti s viacnásobným cievny postihnutím (napr. ochorenie koronárnych aj periférnych artérií súčasne)

Vzhľadom na to, že veľké klinické štúdie preukázali úzku lineárnu súvislosť medzi hodnotami LDL cholesterolu a rizikom kardiovaskulárnych príhod, alebo celkovou mortalitou, primárnym cieľom antilipidemickej liečby je zníženie hladiny LDL cholesterolu. Podľa novších štúdií sú hodnoty lipoproteínu apoB a non-HDL cholesterolu lepším markerom rizika než LDL cholesterol.

Sekundárnym cieľom liečby je hladina non HDL cholesterolu, ktorá by nemala byť vyššia ako LDL + 0,8 mmol/l.

Výpočet non-HDL cholesterolu: Celkový cholesterol – HDL cholesterol.

Hladinu LDL cholesterolu je možné stanoviť v laboratóriu, ale na základe Friedewaldovej rovnice je možné ju aj odhadnúť, ale iba pokiaľ hodnota triglyceridov neprekročí hladinu 4,5 mmol/l, nie je prítomná chylomikronémia a nejde o dysbetalipoproteinémiu (typ III podľa Fredricksona).

Výpočet LDL cholesterolu = (celkový cholesterol – HDL cholesterol – triglyceridy) / 2,2 (mmol/l).

Pri aterogénnej dyslipidémii pridanie fibrátu k statínu prináša ďalšie zníženie rizika fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, ide o tzv. redukcii reziduálneho rizika.

Zmena životného štýlu – vrátane zvýšenej fyzickej aktivity - a úprava stravovacích návykov je základom liečby porúch lipidového metabolizmu. Normalizácia hladiny glukózy je primárna aj z pohľadu zlepšenia dyslipidémie, ale aj napriek dosiahnutiu normoglykémie môžu pretrvávajúť odchýlky v lipidograme, preto je zvyčajne potrebná aj liečba antilipidemikami.

Väčšina pacientov má nadváhu alebo obezitu, preto je vhodné obmedziť aj energetický príjem v strave. Každým kilogramom telesnej hmotnosti, ktorý pacient stratí, sa znižuje hladina non-

HDL cholesterolu o 0,06 mmol/l, zatiaľ čo zvýšenie fyzickej aktivity vedie k zníženiu non-HDL cholesterolu o 4-5 %. Odporúča sa prestať s fajčením.

Dietetické opatrenia: Strava by mala byť zameraná na zníženie príjmu cholesterolu, nasýtených a trans-nenasýtených mastných kyselín. Príjem cholesterolu by nemal presiahnuť 200 mg denne a príjem nasýtených tukov by nemal presiahnuť 7 % celkového energetického príjmu. Príjem sacharidov s vysokým glykemickým indexom je nevýhodný nielen z pohľadu metabolizmu sacharidov, ale zvyšuje aj hladinu triglyceridov, preto by sa mal obmedziť, podobne ako konzumácia alkoholu (aj v malom množstve), ktorý tiež zvyšuje hladinu triglyceridov. Odporúča sa strava bohatá na zeleninu, ryby (omega-3 mastné kyseliny), s nízkym obsahom neutrálnych tukov a obsahujúca komplexné sacharidy. Ako doplnok stravy je odporúčané podávanie olivového oleja.

Farmakologická liečba: Ak majú pacienti počiatočnú hladinu LDL cholesterolu medzi 2,6-3,3 mmol/l a nemajú pridružené kardiovaskulárne ochorenie, prvým krokom je úprava životného štýlu. Avšak, ak je hladina LDL cholesterolu vyššia ako 3,4 mmol/l alebo je prítomná kardiovaskulárna komplikácia, odporúča sa začať farmakologickú liečbu súčasne so zmenou životného štýlu. Liekom prvej voľby na zníženie LDL cholesterolu je inhibítor HMG-CoA reduktázy (statín), ktorý môže podľa dávky znížiť hladinu LDL cholesterolu o 30-50 %. Počas liečby je potrebné dosiahnuť cieľové hodnoty, pri veľmi vysokom riziku je potrebné znížiť počiatočnú hladinu LDL cholesterolu aspoň o 50 %. Statíny majú vďaka svojmu pleiotropnému efektu tiež mierny účinok aj na zvýšenie HDL cholesterolu a zníženie hladiny triglyceridov.

Kvôli minimalizácii rizika nežiadúcich účinkov, predovšetkým myopatie, sa liečbu odporúča iniciovať stredne účinnou počiatočnou dávkou niektorého statínu (simvastatín 40 mg, atorvastatín 20 mg, rosuvastatín 10 mg). Zdvojnásobenie dávky statínu vedie k ďalšiemu 6 % zníženiu hladiny LDL-cholesterolu („pravidlo 6%“). Ak ani zvýšením dávky nedosiahneme cieľovú hodnotu celkového a LDL cholesterolu, liečbu možno doplniť selektívnym inhibítorom vstrebávania cholesterolu v čreve ezetimibom, ktorý umožňuje ďalšie 20–25 % zníženie hladiny LDL-cholesterolu. Pri intolerancii statínov sa odporúča liečbu započat' ezetimibom. Ak sa ani takto nepodarí dosiahnuť cieľové hodnoty, voľbou sú PCSK9 inhibítory alebo inkilisiran (pozri ďalej), liečba nimi v SR však zatiaľ podlieha schváleniu zdravotnou poisťovňou na základe žiadosti špecialistu.

Ak je hladina HDL-cholesterolu nízka, okrem úpravy životného štýlu – zanechania fajčenia, zvýšenia fyzickej aktivity, zníženia telesnej hmotnosti – možno zvoliť fibráty (majú PPAR- α agonistický účinok) alebo deriváty kyseliny nikotínovej.

Ak je hladina triglyceridov $>2,3$ mmol/l a hladina LDL-cholesterolu $<2,5$ mmol/l, môže byť prvou voľbou fenofibrát. Fenofibrát tiež znižuje výskyt mikrovaskulárnych komplikácií DM. Ak hladina triglyceridov presahuje 10 mmol/l, je vysoké riziko rozvoja akútnej pankreatitídy, musí sa okamžite začať s farmakologickou liečbou súčasne s prísnejšími opatreniami životného štýlu. Denný príjem tuku sa zníži na menej než 10 % celkového energetického príjmu a iniciuje sa liečba fenofibrátom.

Kombinovaná liečba: Na zníženie hladiny LDL-cholesterolu je vhodná kombinácia statín + ezetimib, zatiaľ čo pre lipidogram s črtami aterogénnej dyslipidémie sa používa kombinácia statín + fibrát + (Ω -3 mastné kyseliny). Kombinovaná liečba je bezpečná za podmienok, že sa dôslednejšie a častejšie kontrolujú hladiny enzýmov hepatocelulárnej aktivity a kreatínkinázy).

Ďalšie možnosti farmakologickej liečby lipidov:

Kyselina bempedoová - mechanizmus jej účinku je inhibícia ATP-citrát lyázy, čím podobne ako statíny znižuje syntézu cholesterolu v pečeni, čo vedie k zvýšenej expresii LDL receptorov na povrchu hepatocytov a má takto za následok zvýšené vychytávanie LDL cholesterolu. Hlavnou indikáciou je teda zvýšená hladina LDL cholesterolu. Je voľbou u pacientov s intoleranciou statínov, nakoľko nepôsobí vo svaloch a takto nevedie k myalgii. Oproti statínom má však slabší účinok. Vhodná je kombinácia s ezetimibom. Podáva sa perorálne.

Monoklonálne protilátky PCSK9: Alirokumab (Praluent), Evolokumab (Repatha) - Mechanizmus účinku je inhibícia väzby regulačného proteínu proproteín-konvertázy-subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) na internalizované LDL receptory v hepatocytoch, čím umožnia ich návrat na bunkovú membránu a takto zvyšujú koncentráciu LDL receptorov na povrchu hepatocytov. Má to za následok zvýšené vychytávanie LDL cholesterolu v pečeni a jeho následnú degradáciu. Pokles hladiny LDL cholesterolu predstavuje až 60% a súčasne dochádza aj vychytávaniu mimoriadne aterogénneho Lp (a). Sú voľbou u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hladiny LDL cholesterolu ani pri maximálnych dávkach statínov v kombinácii s ezetimibom a dodržiavaní životosprávy alebo netolerujú režimy s vysokými dávkami statínov. Ide najmä o pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou v homozygotnej aj heterozygotnej forme. Aplikujú sa subkutánne 1-2 x mesačne.

Inklisiran (Leqvio): Je malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA – small interfering RNA), ktorá zabraňuje samotnej produkcii PCSK9 v hepatocytoch tak, že sa viaže na špecifickú mRNA kódujúcu tvorbu PCSK9, mechanizmus poklesu hladiny LDL cholesterolu je následne podobný ako pri monoklonálnych protilátkach. Indikácia je rovnaká ako pri PCSK9. Aplikuje sa subkutánne po 3 mesiacoch po prvej dávke, následne 1x 6 mesiacov.

Evinacumab (Evkeeza): Je monoklonálna protilátka proti angiopoetin-like proteínu 3 (ANGPTL3), ktorý blokuje lipoproteínovú lipázu a endoteliálnu lipázu, Evinacumab znižuje hladinu LDL cholesterolu nezávisle od prítomnosti LDL receptora tým, že podporuje štiepenie a clearance lipoproteínu VLDL ešte pred vytvorením samotnej častice LDL. V SR ešte nie je registrovaný, má indikáciu na homozygotnú formu familiárnej hypercholesterolémie.

Olpasiran: Je malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA – small interfering RNA) proti špecifickú mRNA kódujúcej tvorbu Lipoproteínu (a), dokáže znížiť jeho hladinu až o 95%. V SR ešte nie je registrovaný.

Pelacarsen: Je antisense oligonukleotid, ktorý sa viaže na špecifickú mRNA kódujúcu tvorbu Lipoproteínu (a), dokáže znížiť jeho hladinu až o 73%. V SR ešte nie je registrovaný.

Muvalaplin: Je perorálne podávaná malá molekula, ktorá inhibuje tvorbu Lipoproteínu (a) blokovaním interakcie Apo(a)-Apo B100, tak že zároveň sa vyhýba interakcii s plazminogénom, ktorý je jeho homologickým proteínom. V SR ešte nie je registrovaný.

Icosapent ethyl (Vazkepa): Je odvodený od omega-3 mastnej kyseliny eikozapentaénovej (EPA). Preparát je indikovaný u pacientov s pretrvávajúcou miernou až stredne ťažkou hypertriglyceridémiou pri vysokom kardiovaskulárnom riziku napriek liečbe statínom; jeho hlavný prínos spočíva v redukcii kardiovaskulárnych príhod, nie v prevencii pankreatitídy. V SR ešte nie je registrovaný.

17 Typy antidiabetík a kardiovaskulárne riziko

Okrem cieľového rozsahu antidiabetickej liečby výber typu používaného antidiabetika tiež ovplyvňuje kardiovaskulárne (CV) riziko.

Sulfonylurey

Sú najdlhšie používané antidiabetiká. Závažným rizikovým faktorom je pri nich ich nedostatočná selektivita voči pankreasu, pretože receptory pre sulfonylureu sa nenachádzajú len na beta-bunkách pankreasu, ale napríklad aj na kardiomyocytoch a bunkách cievnej steny, čo znamená, že nekardioselektívne deriváty sulfonylurey môžu zhoršiť myokardiálnu ischémiu a tým zvyšovať mortalitu. Okrem toho ich výrazný hypoglykemizujúci účinok môže prostredníctvom generovania arytmií tiež zvýšiť kardiovaskulárne riziko.

Z tohto dôvodu je dôležité voliť menej hypoglykemizujúci a rovnomernejšie účinkujúci prípravok sulfonylurey. Podľa meta-analýzy sulfonylurey v porovnaní s metformínom predstavovali vyššie kardiovaskulárne riziko, výnimkou je gliklazid, a to tak u pacientov, ktorí už prekonal kardiovaskulárnu príhodu aj u tých, ktorí ju ešte nemali.

Metformín

Ako už bolo spomenuté, v rozšírení štúdie UKPDS bol metformín účinnejší z hľadiska CV rizika v porovnaní s konvenčnou liečbou. Výsledky meta-analýz nie sú úplne konzistentné: podľa údajov viacerých štúdií je metformín účinnejší než iné antidiabetiká pri znižovaní CV rizika, avšak menšia časť štúdií to nepotvrdila, z pohľadu CV však neboli preukázané žiadne nežiadúce účinky.

Akarbóza

V jednej štúdii s akarbózou použitie akarbózy viedlo k signifikantne nižšiemu CV riziku v porovnaní s placebom, avšak vzhľadom na malý počet CV udalostí má tento výsledok obmedzenú hodnotu.

Tiazolidíndióny

Kardiovaskulárna bezpečnosť antidiabetík je obzvlášť dôležitá odvtedy, ako v roku 2007 vyšla metaanalýza týkajúca sa rosiglitazónu, ktorá preukázala, že rosiglitazón zvyšuje kardiovaskulárne riziko. Napokon bol predaj lieku pozastavený. Na druhej strane na základe toho regulačné orgány stanovili prísne kritériá kardiovaskulárnej bezpečnosti pre každý ďalší novoregistrovaný liek. Na základe viacerých porovnávacích štúdií je pioglitazón bezpečnejší

ako roziglitazón; avšak pre skupinový efekt jeho nežiadúcich účinkov sa musí predpisovať s mimoriadnou obozretnosťou.

Glinidy (postprandiálne regulátory glukózy)

Na základe štúdií a retrospektívnych analýz týkajúcich sa glinidov je táto skupina liekov považovaná za kardiovaskulárne neutrálnu.

Inhibítory DPP-4

Čo sa týka inhibítorov DPP-4, máme k dispozícii predovšetkým retrospektívnu analýzu dát zo štúdií o účinnosti, ktoré neboli primárne navrhnuté pre kardiovaskulárne (CV) koncové body; tieto údaje zatiaľ naznačujú CV bezpečnosť pre celú skupinu aj pre jednotlivé lieky. Výnimkou je saxagliptín, ktorý zvyšuje riziko srdcového zlyhania.

Agonisty GLP-1 receptorov

Čo sa týka agonistov GLP-1 receptorov, k dispozícii sú retrospektívne hodnotenia a retrospektívne metaanalýzy zo štúdií, ktoré neboli primárne zamerané na CV bezpečnosť; na ich základe je táto skupina považovaná za CV bezpečnú. Kardioprotektivita sa v multicentrickej placebom kontrolovanej štúdii potvrdila zatiaľ u pacientov s BMI nad 27, ale bez anamnézy DM, Hazard ratio 0,8 (95% CI 0,72-0,90). (Lincoff, NEJM, 2023; 389: 2221-32).

SGLT inhibítory

Viacero multicentrických randomizovaných štúdií potvrdilo nielen non-inferioritu, ale vyslovene superioritu tejto skupiny liekov voči porovnávaným liekom na CV riziko, prelomovou boli závery štúdie EMPA-REG OUTCOME publikované v roku 2015. Liečba empagliflozínom preukázala signifikantnú redukciu relatívneho rizika v primárnom kombinovanom ukazovateli, ktorý pozostával z úmrtia z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu (IM) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP). Keď sa efekt hodnotil na jednotlivé zložky, ukázalo sa, že kľúčovým parametrom výsledku je redukcia úmrtia z KV-príčin, a to s redukciou kumulatívnej miery rizika až o 38 %, s vysokou štatistickou významnosťou. Nečakané výsledky priniesli aj sekundárne analýzy, ktoré preukázali, že liečba empagliflozínom sa spájala s významnou redukciou potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (-35 %), ako aj hospitalizácií alebo úmrtia z dôvodu srdcového zlyhávania (-39 %). V súčasnosti sa empagliflozín využíva aj z kardiologickej indikácie u pacientov s chronickým

srdcovým zlyhaním, má indikáciu na srdcové zlyhanie s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF) aj zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF).

Inzulín

V štúdií švédskeho registra inzulín – predovšetkým v kombinácii so sulfonylureou – zvyšoval CV riziko, čo však bolo možné znížiť pridaním metformínu. Dánska metaanalýza porovnávajúca inzulín v monoterapii a kombináciu inzulínu s metformínom našla mierny nárast CV rizika, avšak vzhľadom na veľmi nízky počet udalostí je jeho štatistická hodnota vysoko otázna.

18 Akútne komplikácie DM

18.1 Hypoglykémia a jej liečba

Hypoglykémia je z patofyziologického pohľadu dôsledkom absolútnej alebo relatívnej prevahy inzulínu (ako jediného hormónu s hypoglykemizujúcim účinkom), ktorý nie je vyrovnaný účinkami kontraregulačných hormónov, ktorými sú glukagón, adrenalín, rastový hormón a kortizol. Vďaka tejto rovnováhe sa za fyziologických okolností udržiava glykémia v rozmedzí 3,9-5,6 mmol/l.

Pojem „hypoglykémia“ môže byť poňatý buď ako biochemická hodnota alebo ako klinický pojem podľa prítomnosti typických príznakov. Pri poklese hladiny glykémie v rozsahu hodnôt medzi 2,9-3,5 mmol/l sa už uplatňujú kontraregulačné účinky glukagónu a adrenalínu, v poradí nasleduje rastový hormón a kortizol, a v závislosti od toho, či je táto odpoveď dostatočná sa začínajú prejavovať klinické príznaky hypoglykémie. Z tohto pohľadu ako prahovú hodnotu niektorí autori uvádzajú plazmatickú hladinu glykémie 3 mmol/l, avšak môže sa stať, že príznaky hypoglykémie sa objavujú už pri vyššej hladine a rovnako je možné, že sa ešte neprejavia ani pri nižšej hodnote (najmä pri dlhšom priebehu DM a rozvinutej diabetickej neuropatii, resp. po opakovaných hypoglykémiiach).

Ako prvé sa objavujú symptómy dôsledkom stimulácie autonómneho nervového systému (potenie, tachykardia, palpitácie, anxieta), pri poklese glykémie pod 2,8 mmol/l však už dochádza k deficitu glukózy ako substrátu v bunkách CNS a objavujú sa tzv. neuroglykopenické príznaky. Príznaky hypoglykémie sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7

Rozdelenie príznakov hypoglykémie

Autonómne	Neuroglykopenické neurologické	Neuroglykopenické psychické
Potenie	Zmätenosť	Eufória
Palpitácie	Bolesti hlavy	Depresia
Tremor	Poruchy videnia	Zmeny povahy
Pocit hladu	Poruchy koordinácie	
	Kŕče	
	Periorálne parestézie	

Elektrofyzologické zmeny v myokarde sa prejavujú predĺžením QT intervalu a jeho variabilitou, čo môže spúšťať supraventrikulárne poruchy rytmu, napr. fibriláciu predsiení a malígne komorové poruchy rytmu, ktoré môže byť príčinou náhlej srdcovej smrti najmä v noci, tzv. „dead in bed syndróm“.

Z klinického pohľadu rozlišujeme miernu, stredne ťažkú a ťažkú (vyžadujúcu vonkajšiu pomoc) hypoglykémiu.

Klasifikácia		hypoglykémie		podľa		ADA:	
Stupeň 1	Glykémia	v	sére<3,9	mmol/L	a	≥3,0	mmol/l
Stupeň 2	Glykémia v sére		<3,0		mmol/l		
Stupeň 3	Závažný stav charakterizovaný zmenou stavu vedomia alebo fyzického stavu a vyžadujúci pomoc pri liečbe hypoglykémie, bez ohľadu na hladinu glykémie v sére.						

Mechanizmom hypoglykémie môže byť z patofyziologického pohľadu buď znížený príjem glukózy (dôsledkom zníženej glukoneogenézy alebo glykogenolýzy) alebo zvýšená utilizácia glukózy kvôli zvýšenému účinku inzulínu v cieľových tkanivách.

Na základe toho sú najčastejšie príčiny hypoglykémie u diabetika:

1. Nadmerná dávka inzulínu alebo prípravkov sulfonylurey oproti aktuálnemu perorálnemu príjmu, resp. zvýšenej miere fyzickej aktivity (pri kombinovanej liečbe viacerými PAD je hypoglykemizujúci účinok SU ďalej potencovaný.
2. Porucha kontraregulačnej odpovede kvôli dlhšie trvajúcemu DM, najmä vo vyššom veku.
3. Príjem alkoholu (jeho inhibičný efekt na glykogenolýzu a glukoneogenézu v pečeni)
4. Prítomnosť renálneho zlyhania, kedy potreba inzulínu klesá kvôli nižšej utilizácii inzulínu
5. Cirhóza pečene pre znížené zásoby glykogénu v pečeni
6. Liečba maskujúca symptómy hypoglykémie a kontraregulačnú odpoveď zo strany autonómneho nervového systému (napr. beta-blokátory)
7. Liekové interakcie (napr. pri väzbe na albumín a zmeny rýchlosti metabolizácie liekov).

Ľahkú a mierne závažnú hypoglykémiu dokáže pacient zvládnuť aj sám. Odporúča sa príjem rýchlo vstrebateľného ľahko rozpustného sacharidu (glukóza, sacharóza) spolu s pomaly vstrebateľným komplexným sacharidom a následné opakované stanovenie hladiny glykémie v krvi asi po 15 minútach. Niektorí pacienti sa veľmi obávajú epizód hypoglykémie, preto aj jej

najľahšiu formu liečba veľkým množstvom sladených potravín a nápojov a následne si zaznamenajú pretrvávajúcu hyperglykémiu. V takýchto prípadoch lekár často ďalej zvýši dávku PAD alebo inzulínu, čím môže pacienta uvrhnúť do začarovaného kruhu hyperglykémií nasledovaných hypoglykémiami. Predchádzať tomu je jednoduché ak si dôkladne preštuduje záznam glykémií pacienta.

V prípade rozvoja ťažkej hypoglykémie s poruchou vedomia sa vyhnime perorálnemu podávaniu glukózy vo forme tekutín, pretože u pacienta hrozí aspirácia; v takýchto prípadoch je potrebné podať intravenóznú infúziu glukózy a pacienta hospitalizovať. Aj po glukózovej infúzii sa u starších ľudí obnovuje vedomie pomalšie, najmä pri proťahovanej hypoglykémii, preto je spočiatku potrebné kontrolovať hladinu glykémie každých 15–20 minút. Pacientovi s DM 1. typu možno podať aj dávku glukagónu (GlucaGen HypoKit 1 mg ®), ktorý sa aplikuje intramuskulárne; jeho aplikáciu by si mali osvojiť aj osoby žijúce s pacientom v spoločnej domácnosti. Alternatívou je jeho prášková forma aplikovaná do nosovej sliznice (Baqsimi 3 mg ®). U pacientov s nedostatočnými zásobami glykogénu v pečeni však reakcia na jeho podanie nebude dostatočná. V prípade hypoglykémie spôsobenej prípravkom sulfonylurey, najmä ak je táto dôsledkom zníženej funkcie obličiek, sa očakáva pretrvávajúca a niekedy až recidivujúca hypoglykémia, preto sa odporúča sledovanie pacienta v nemocnici aspoň po dobu 48–72 hodín a kontinuálne i.v. podávanie 10% roztoku glukózy. S týmto účinkom sa najčastejšie stretávame u starších diabetikov v situáciách kedy dôjde k akútne poklesu GFR dôsledkom dehydratácie pri interkurentnom ochorení (hnačka, horúčka) alebo z iných príčin (napr. prerenálne akútne poškodenie obličiek spôsobené dehydratáciou pri vysokých vonkajších teplotách). Je tiež dôležité upozorniť na to, že značná časť hypoglykémii, najmä nočných, zostáva nerozpoznaná. Ďalším dôležitým aspektom je, že po závažnej epizóde hypoglykémie je väčšie riziko jej opakovania, preto by sme mali pacienta ponechať v ľahko vyššom rozmedzí hodnôt glykémii ešte počas niekoľkých týždňov.

Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie (angl. „impaired awareness of hypoglycaemia“ – IAH) je závažnou komplikáciou najmä DM 1. typu. IAH niekoľkonásobne zvyšuje riziko vývoja závažnej hypoglykémie, zhoršuje kvalitu života a zvyšuje morbiditu aj mortalitu. V pozadí stojí zoslabenie kontraregulačnej odpovede na hypoglykémiu v dôsledku opakovaných a častých hypoglykémii. Z klinického pohľadu je dôležité, že IAH je potenciálne reverzibilný stav, ktorého liečba si vyžaduje striktné vyhýbanie sa hypoglykémii po určitú dobu, a zahŕňa optimalizáciu inzulínovej liečby inzulínovými analógmi nasledovanú využitím technológií CGM a CSII.

Tabuľka 8 Diferenciálna diagnostika klinických príznakov pri hypoglykémii a hyperglykémii

	Hypoglykémia	Hyperglykémia
Koža	Bledá, spotená	Suchá, teplá, nižší turgor
Krvný tlak	Normálny alebo vyšší	Nízky
Pulz	Plný a zrýchlený	Nitkovitý
Dych	Normálny	Acetónový zápach, ale iba pri DKA
Dýchanie	Normálne alebo mierne zrýchlené	Normálne alebo Kussmaulovo, ale iba pri DKA

18.2 Diabetická ketoacidóza, Hyperglykemický hyperosmolárny stav a ich liečba

Diabetická ketoacidóza (DKA) a hyperglykemický hyperosmolárny stav (HoHG) sú krajnou formou dekompenzácie DM a stále predstavujú významnú príčinu mortality pacientov s DM. Spoločným menovateľom oboch stavov je absolútny alebo relatívny nedostatok inzulínu.

Pri DKA je v popredí obraz MAC kvôli vystupňovanej ketogenéze a najčastejšie sa vyskytuje pri DM 1. typu, ale pri dlhšom trvaní DM, keď je už endogénna tvorba inzulínu výrazne znížená, sa môže objaviť aj pri DM 2. typu, prípadne v kombinácii s HoHG.

V klinickom obraze oboch akútnych stavov dominuje závažná dehydratácia kvôli osmotickej diuréze navodenej hyperglykémiou, ktorá je ďalej komplikovaná dôsledkami elektrolytových porúch. Pokiaľ pri DKA hyperglykémia pri zachovaných renálnych funkciách nemusí byť výrazná, dokonca ani glykémia okolo 12-15 mmol/l nevyklučuje ketoacidózu, pri HoHG je hyperglykémia extrémna, väčšinou presahuje hladinu 35 mmol/l. Pacient má pri oboch poruchách polyúriu, polydypsiu, dôsledkom dehydratácie dochádza k rozvoju hypotenzie, tachykardie a môže sa vyvinúť prerenálne akútne poškodenie obličiek sprevádzané svalovými kŕčmi, poruchou vedomia, tromboembolickými komplikáciami a infekciami. Metabolická acidóza pri DKA spôsobuje periférnu vazodilatáciu a zhoršuje tak hypotenziu. Má negatívne inotropný vplyv na myokard a zvyšuje riziko malígnych komorových arytmií. Na periférii ďalej zhoršuje inzulínovú rezistenciu a týmto ďalej klesá schopnosť využitia glukózy. Z pohľadu klinického nálezu pacienta je medzi oboma stavmi rozdiel v tom, že pri DKA môžeme kvôli kompenzačným mechanizmom v záujme nastolenia acidobázickej rovnováhy cestou zvýšených strát CO₂ (nakolko je deficit HCO₃) niekedy pozorovať Kussmaulovo dýchanie a pacient má spravidla nauzeu, často vracia, čo ďalej zhoršuje jeho dehydratáciu. Niekedy sa môže objaviť

aj abdominálna bolesť s pseudoperitoneálnymi príznakmi. Tieto varovné príznaky pri HoHG spravidla chýbajú, straty vody a elektrolytov sú preto napokon výraznejšie ako pri DKA. Preto kým pri DKA sú sérové koncentrácie sodíka znížené alebo normálne, pri HoHG sa rozvíja závažná hyperosmolárna hypernatriémia. Čo sa týka hladiny draslíka, pri DKA dochádza kvôli MAC a osmotickej diuréze k prestupu kálie do extracelulárneho priestoru, preto pozorujeme hyperkaliémiu. Pri HoHG je hladina draslíka spravidla v norme. Pravidelným nálezom pri oboch stavoch je zvýšená hladina triglyceridov.

Súbor klinických príznakov DKA je v tabuľke 9.

Tabuľka 9

Dôsledky hyperglykémie, dehydratácie a strát elektrolytov	Dôsledky ketoacidózy
Polydypsia	Nauzea a zvracanie
Polyúria	Bolesti brucha až paralytický ileus
Suché sliznice a znížený turgor kože	Hyperventilácia (Kussmaulovo dýchanie)
Tachykardia	Acetónový zápach dychu
Malátnosť, poruchy vedomia až kóma	Malátnosť, poruchy vedomia až kóma
Srdcové arytmie	Srdcové arytmie
Svalové kŕče	Svalové kŕče

Najčastejšie vyvolávajúce faktory DKA a HoHG sú nasledovné:

- Zvýšená sekrécia kontraregulačných hormónov pri:
 - Infekciách (respiračné infekcie, zvracanie, hnačka, močové infekcie)
 - Vaskulárnych príhodách (IM, NCMP, Pľúcna embólia) a traume
 - Operáciach
 - Diétnych chybách
 - Kortikoliečbe
- Absolútny alebo relatívny nedostatok inzulínu pri:
 - Novodiagnostikovanom dekompenzovanom DM
 - Chybách v dávkovaní inzulínu (iatrogénne alebo pri non compliance pacienta)
 - Poruchách dávkovača alebo ihly pri inzulínovej pumpe

Pri oboch stavoch si pacient vyžaduje hospitalizáciu na JIS s kontinuálnym monitoringom stavu vedomia, frekvencie dýchania, krvného tlaku, frekvencie srdca, telesnej teploty a Ekg.

Kvôli odlišným precipitujúcim faktorom je potrebné vykonať tieto vyšetrenia s nasledovnou frekvenciou:

1. Plazmatická glykémia – á 1 hod.
2. ASTRUP – á 2 hod.
3. Na, K, Cl – á 4 hod.
4. Urea, kreatinín, osmolalita - á 4 hod.
5. Krvný obraz – á 24 hod.
6. Kvantitatívne vyšetrenie moča – á 24 hod.
7. Prijem a výdaj tekutín – á 1 hod.
8. Centrálny venózný tlak – á 1 hod.
9. Rtg hrudníka – na začiatku hospitalizácie, potom podľa ostatných nálezov opakovane
10. Triacylglyceroly – á 24 hod.

Na stanovenie diagnózy je aj tu potrebné zohľadniť anamnézu, výsledok fyzikálneho vyšetrenia a laboratórne výsledky. Laboratórne diagnostické kritéria pre DKG a HoHG sú zhrnuté v tabuľke 8. Približne tretina pacientov môže mať hodnoty parametrov spĺňajúce obidva stavy, nakoľko DKG a HoHG sa líšia predovšetkým v miere deficitu inzulínu. Pri HoHG množstvo inzulínu síce postačuje na to, aby nedošlo k tvorbe ketolátok, nepostačuje však k potlačeniu glukoneogenézy a glykogenolýzy v pečeni dôsledkom zvýšenej hladiny kontraregulačných hormónov, resp. k dostatočnej miere využitia glukózy v periférnych tkanivách.

Tabuľka 10

Ukazovateľ	DKA	HOHG
Glykémia v sére	> 11 mmol/l	> 33 mmol/l
Arteriálne pH	< 7,3	> 7,3
Deficit báz	> 5	> 5
Bikarbonát v sére	< 18 mmol/l	> 15 mmol/l
Osmolalita séra	< 320 mOsm/l	> 320 mOsm/l
Anion gap	> 12	Variabilná
Ketolátky v moči	2+ a viac	Max 1+
β-OH butyrát v sére	> 3 mmol/l	< 3 mmol/l

Osmolalitu séra zohľadňujúcu hyperglykémiu vypočítame podľa vzorca:

$$\text{Osm} = 2 \times \text{Na} + \text{glykémia} + \text{urea},$$

Tzv. osmolárny gap je rozdiel medzi laboratórne nameranou a nami vypočítanou hodnotou osmolality. Čím vyššia je hladina sodíka a glukózy, tým vyšší bude osmolárny gap. Normálna hodnota je $< 10 \text{ mosm/l}$.

Aniónovú medzeru vypočítame podľa vzorca:

$$\text{Aniónová medzera (mmol/l)} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3).$$

Pozn. Podľa niektorých autorov sa hladina draslíka nemusí brať do úvahy.

Čím vyššia bude hladina kyselín (napr. laktát, ketóny) alebo alkoholov (napr. metanol, etylénglykol) správajúcich sa ako ióny s negatívnym nábojom, tým vyššia bude aniónová medzera. Normálna hodnota je 8-16 mmol/l.

Keďže bežne používaný test (reakcia s nitroprusidom sodným) na meranie ketolátok v moči je špecifický len pre acetoacetát (nereaguje s 3beta-hydroxybutyrátom a acetónom), môže dôjsť k falošnej negativite testu, a paradoxne, počas liečby inzulínom dôjde k paradoxnej pozitivite ketolátok. Prístroje na princípe elektromechanického merania už túto falošnú negativitu nespôsobujú.

Pri oboch stavoch je v KO prítomná leukocytóza, ktorá však nemusí byť prejavom infekcie. MAC je sprevádzaná aj vzostupom hladiny amyláz a kreatínkinázy v sére.

Podľa závažnosti sa delí DKA na ľahkú, stredne závažnú a závažnú, ich charakteristika je podľa hodnotených parametrov v tabuľke 11, na zadelenie pacienta do závažnejšej skupiny postačuje ak sa naplní ktorýkoľvek z uvedených parametrov.

Tabuľka 11

	Ľahká DKA	Stredne závažná DKA	Závažná DKA
Glykémia v sére	$\square > 11 \text{ mmol/l}$	$\square > 11 \text{ mmol/l}$	$\square > 11 \text{ mmol/l}$
$\square$ -OH butyrát v sére	3,0-6,0 mmol/l	3,0-6,0 mmol/l	$\square\square\square\square\square \text{ mmol/l}$
Arteriálne pH	7,25-7,30	7,0-7,25	$\square\square\square\square\square$
Bikarbonát v sére	15-18 mmol/l	10-15 mmol/l	$\square\square\square\square\square\square \text{ mmol/l}$
Stav vedomia	Plné vedomie	Somnolencia	Sopor/ kóma

V prípade MAC treba vylúčiť aj laktátovú acidózu (LA), preto vyšetrenie hladiny laktátu je povinnou zložkou laboratórneho vyšetrenia, pretože LA môže byť súčasne prítomná pri DKA aj HoHG. LA je MAC so zvýšenou aniónovou medzerou, ktorá vzniká dôsledkom hromadenia laktátu v krvi buď dôsledkom nadprodukcie alebo zvýšeného odbúravania laktátu. Pokiaľ LA typu A vzniká pri stavoch sprevádzaných tkanivovou hypoxiou akým je infarkt myokardu, kardiogénny šok alebo sepsa, LA typu B je dôsledkom hromadenia laktátu pri otravách metformínom, alkoholom alebo salicylátmi. Dochádza k nej najmä pri nerešpektovaní kontraindikácií metformínu, predovšetkým pri jeho kombinácii s alkoholom. V klinickom obraze sa môžu objaviť všetky vyššie menované klinické príznaky typické pre DKA aj HoHG (Tab. 7), ťažká MAC s pH hodnotou často pod 6,8, koncentrácia laktátu prevyšuje 5 mmol/l, hladiny glykémie však nie sú rozhodujúce.

Liečba diabetickej ketoacidózy a hyperglykemického hyperosmolárneho stavu

Kvôli dehydratácii treba liečbu začať intenzívnou infúznou rehydratáciou, počas prvej hodiny má pacient dostať 1–1,5 l fyziologického roztoku (FR) alebo Ringerovho roztoku, následne 500-1000 ml/ hod., infúzna rehydratácia pokračuje až do úpravy stavu počas 24-36 hodín pri kontrole TK, srdcovej frekvencie a bilancie tekutín. Už samotná infúzna rehydratácia zníži glykémiu v sére približne o 3-4 mmol/l/ hod. Fyziologický roztok sa podáva, ak má pacient hyperkaliémiu alebo hladina sérového draslíka ešte nie je známa. V ostatných prípadoch je prvou voľbou Ringerov roztok, nakoľko fyziologický roztok môže kvôli nadbytku chloridov pri vysokých objemoch navodiť hyperchloremickú acidózu. Pri šokových stavoch je nutné na úvod podať koloidný roztok s plazmaexpanzívnym účinkom. Pri stave s kómou alebo pri slabšom žilovom prístupe (nutné sú aspoň dva periférne prístupy) je potrebná katetrizácia za účelom získania centrálného venózneho prístupu. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a u starších pacientov je nutné po úvodných 2 hodinách spomaliť rýchlosť rehydratácie asi o polovicu.

Inzulínová liečba sa začína v prvej hodine infúznej terapie intravenóznym kontinuálnym podávaním krátko účinkujúceho inzulínu rýchlosťou 0,1 j./ kg hmotnosti pac. / hod. cez infúznou pumpu, pri jej nedostupnosti rýchlosťou 4-6 j. i.v. v 100 ml FR/ hod., počas kontroly glykémie každú hodinu. Postup sa opakuje až pokiaľ glykémia v plazme neklesne na úroveň okolo 14 mmol/l, kedy sa prechádza na roztok 10% glukózy krytej inzulínom, zníženou rýchlosťou 0,05 j./ kg hmotnosti pac. / hod. a s pridaním draslíka, aby sa glykémia udržiavala na hladine okolo 10 mmol/l až do úplnej úpravy ketoacidózy. Pri ľahkej alebo stredne ťažkej DKA môže byť alternatívou podávanie bolusov krátkopôsobiaceho inzulínového analógu s.c. Rýchlosť poklesu

glykémie nesmie prevýšiť 5-6 mmol/l/ hod. a osmolality séra o 6-8 mOsm/ hod., aby sa predišlo rozvoju edému mozgu, platí to najmä v prípade HoHG. Podobne, rýchlosť poklesu hladiny sodíka nesmie prevýšiť 10 mmol/l / 24 hod. Edém mozgu nemusí mať klinicky badateľné prejavy, často je ho možné preukázať iba zobrazovacími vyšetreniami, ale stále má vysokú mortalitu.

Intravenózna inzulinová terapia znižuje hladinu sérového draslíka jeho vstupom do intracelulárneho priestoru, preto je nutné ju systémovo monitorovať každé 2 hodiny a už pri hladine 5,0 mmol/l hladiny draslíka začať jeho suplementáciu, pretože hypokaliémia môže byť príčinou fatálnych komorových arytmií. Na každý liter i.v. podávaných tekutín je potrebné pridať 20-30 mmol draslíka. Pri nižších úvodných hladinách draslíka sú potrebné vyššie dávky.

Okrem doplnenia tekutín a draslíka je potrebné kontrolovať aj hladiny fosfátov a horčíka, fosfát je potrebné hradiť iba pri hladine pod 1,0 mmol/l a v prípade respiračnej insuficiencie pre slabosť dýchacích svalov, nakoľko môže navodiť hypokalciémiu.

Pri DKA podávame infúziu bikarbonátu iba vtedy, ak je úvodné pH <7,0 a pri intenzívnom monitorovaní pH v nej pokračujeme len dovtedy, kým sa nedosiahne hodnota pH 7,0-7,1, pretože pri vyššej hodnote pH môže liečba bikarbonátom spôsobiť edém mozgu a znížený príjem kyslíka tkanivami. V prípade nutnosti ho podávame rýchlosťou 100 mmol 8,4% NaHCO₃ v 400 ml roztoku / 2 hod., pokiaľ pH nevystúpi nad hodnotu 7,0. Pri podávaní bikarbonátu starostlivo kontrolujeme hladinu draslíka v sére, pretože bikarbonát ju tiež znižuje.

Euglykemická ketoacidóza (EKA) je charakterizovaná rozvojom acidózy pri glykémii nižšej ako 11,0 mmol/l, predisponujúcimi faktormi sú hladovanie, diéty s extrémnym deficitom sacharidov, napr. ketogénna diéta, deficit zásob glykogénu v pečeni, abúzus alkoholu, gravidita a liečba SGLT2 inhibítormi pri vyššie uvedených stavoch. Pri rozvoji EKA liečebná stratégia je rovnaká ako pri liečbe DKA, pred zákrokmi v celkovej anestéze a pri stavoch s prerušením perorálneho príjmu je nutné vysadiť SGLT2 inhibítory 72 hodín vopred, resp. sledovať acidobázickú rovnováhu.

Akonáhle sme úspešne eliminovali faktor vyvolávajúci DKA alebo HoHG (napr. začali sme ATB liečbu infekcie s klinickou odozvou), po prehodnotení indikácie a rizika opätovných komplikácií doterajšej liečby iniciujeme návrat k obvyklej dlhodobej liečbe pacienta s 2-4 hodinovým prekrytím parenterálnou liečbou. Celková denná dávka inzulínu u doposiaľ inzulínom neliečeného pacienta je asi 0,5-0,6 j / kg hmotnosti / 24 hod., u pacientov s CKD alebo s vyšším rizikom hypoglykémie je to 0,3 j / kg hmotnosti / 24 hod.

19 Chronické komplikácie DM

19.1 Diabetická neuropatia

Môže byť prítomná už v štádiu porušenej glukózovej tolerancie. Diabetická neuropatia (DN) predstavuje funkčné a/alebo štrukturálne poškodenie periférneho a/alebo autonómneho nervového systému a morfológicky je zvyčajne prítomná demyelinizácia aj poškodenie axónov. Patomechanizmus je dvojitý: na jednej strane sú to priamo metabolické procesy poškadzujúce nervové vlákna v dôsledku hyperglykémie, resp. alternatívne cesty metabolizmu glukózy a oxidačný stres, na druhej strane je to nepriame poškodenie nervových vlákien spôsobené poškodením vasa nervorum, teda mikrovaskulárneho zásobenia nervov. Hlavným spojníkom medzi oboma systémami je endotelová dysfunkcia.

V progresii neuropatie zohrávajú významnú úlohu aj iné rizikové faktory, ako je fajčenie, nefropatia a ďalšie zložky metabolického syndrómu, teda obezita, porušený lipidový metabolizmus, hypertenzia, ktoré majú rovnako rozhodujúci význam. Epidemiologické štúdie svedčia o tom, že pri sledovaní rôznych skupín pacientov s diabetom a odlišnými prejavmi nervového poškodenia sa jej prevalencia pohybuje medzi 10-50 %. Pri DN môže byť prítomné symetrické aj asymetrické poškodenie autonómnych, senzitivných aj motorických nervov; poškodenie nervov môže vzniknúť pomaly alebo náhle a môže, ale nemusí sa prejavovať bolesťami. Rôzne typy neuropatie sú zhrnuté v tabuľke 12.

Tabuľka 12

<u>Autonómna neuropatia</u>	<u>Senzitívna neuropatia</u>	<u>Motorická neuropatia</u>	<u>Zriedkavejšie formy</u>
Kardiovaskulárna AN	Zánikové príznaky	Svalová slabosť	Akútna bolestivá forma DN
Ortostatická hypotenzia	Iritačné príznaky	Atrofia svalov	Mononeuropatia alebo jej viacnásobná forma
Porušené vnímanie hypoglykémie		Neistota pri chôdzi	Diabetická amyotrofia
Erektálna dysfunkcia		Deformity palca (Kladivkový palec)	Radikulopatia
Retencia moča			
Gastrointestinálna AN			
Porucha sudomotorickej funkcie			

Formy prejavov autonómnej neuropatie

Autonómna neuropatia (AN) vedie ku komplikáciám postihujúcim väčšinu orgánových systémov. Porucha parasympatika predchádza sympatikovému poškodeniu, čo vysvetľuje kľudovú tachykardiu, táto zase zvyšuje riziko fibrilácie predsiení a ischémie myokardu. Poškodenie nervového zásobenia myokardu môže viesť k diastolickej aj systolickej dysfunkcii ľavej komory, hypertrofii ľavej komory, predĺženému QT intervalu, zníženej variabilite srdcovej frekvencie, malígnym komorovým arytmiám, „tichej angíne“, asymptomatickému infarktu myokardu alebo náhlej srdcovej smrti.

V dôsledku poruchy regulácie cievneho tonusu môže vymiznúť cirkadiánnny rytmus krvného tlaku (tzv. non-dipper fenomén), ďalej ako následok sympatikovej poruchy sa môže objaviť ortostatická hypotenzia, a hypertenzia v ľahu a pri fyzickej záťaži, a to nezávisle od mechanizmu sprevádzajúceho aterosklerotické postihnutie tepien (vascular aging). V dôsledku AN sa znižuje uvedomovanie si hypoglykémie, v reakcii na hypoglykémiu sa dostatočne neaktivuje kontraregulačná odpoveď, preto sa objavujú závažné a často fatálne hypoglykemické epizódy.

Erektálna dysfunkcia ako prejav AN, okrem porúch sexuálnej funkcie môže byť aj prediktorom neskôr vznikajúcich makrovaskulárnych komplikácií, napríklad infarktu myokardu a je rizikovým faktorom kardiovaskulárnej mortality.

V dôsledku AN môže byť postihnutá ktorákoľvek časť GIT-u, preto poruchy motility pažeráka a dysfunkcia zvieračov môžu viesť k gastroezofageálnemu refluxu, diabetická gastroparéza môže spôsobiť rýchly pocit sýtosti po jedle, nauzeu a zvracanie, a kvôli dlhšiemu vstrebávaniu sacharidov sú časté aj hypoglykémie. Porušená motorická a sekretorická funkcia čriev sa môže prejavovať zápchou, hnačkou alebo dokonca fekálnou inkontinenciou. Znížená kontrakcia žľčníka zvyšuje predispozíciu k tvorbe žlčových kameňov. Porucha inervácie močového mechúra môže spôsobiť dilatáciu mechúra a paradoxnú ischúriu s prítomnosťou rezídua, čo môže viesť k častejším močovým infekciám, pričom vnímanie zápalových príznakov môže byť znížené.

Poruchy sympatikovej inervácie potných žliaz sa najprv objavujú na dolných končatinách a prejavujú sa stratou potenia, čo môže spôsobiť vyschnutie a praskanie pokožky, zatiaľ čo na hornej časti tela sa často prejavujú nepríjemným potením vo forme kompenzačnej hyperhydrózy.

Senzomotorická neuropatia a zriedkavé formy ochorenia

Senzomotorická polyneuropatia spôsobuje tzv. klasické príznaky diabetickej neuropatie. Na jednej strane sa môžu objaviť iritačné prejavy (súbor príznakov). Kvôli postihnutiu dlhých nervových vlákien sa ako prvé objavujú parestézie (necitlivosť, pocit mravenčenia alebo pálenia) symetricky na oboch dolných končatinách, v oblasti predkolenia alebo rúk a zápästia, najmä v noci.

Typickým prejavom je „alodýnia“, kedy bežne nebolestivé podnety (napr. dotyk prikrývky) spôsobujú pálenie, pichanie alebo kŕčovitú bolesť. Na druhej strane strata vnímania dotyku, polohy, vibrácií, bolesti alebo tepla vedie k zánikovým prejavom neuropatie: Pacient necíti podlahu, môžu sa vytvoriť abnormálne otlaky na chodidlách, následne sa môže vyvinúť hyperkeratóza kože. Pacient nevníma traumatické poškodenia, môže vzniknúť nebolestivý vred, chôdza sa stáva neistou a zvyšuje sa riziko pádu.

Motorická neuropatia môže na dolných končatinách v dôsledku nerovnomernej inervácie viesť k prevládaniu flektorov, a takto k vzniku kladivkových prstov, svalovej atrofii a v súvislosti so zníženými reflexmi aj k deformáciám nôh, poruchám chôdze, v závažných prípadoch až k obmedzeniu pohyblivosti. Atrofia malých svalov rúk môže spôsobiť motorickú neobratnosť. Klasické formy autonómnej a senzomotorickej neuropatie majú progresívny charakter a vyvíjajú sa počas niekoľkých rokov, postihujú končatiny symetricky a rovnakou mierou obe pohlavia; ich závažnosť úzko súvisí s porušeným metabolizmom glukózy a ich súčasťou môžu byť aj ďalšie chronické komplikácie.

Menej časté formy sa vyskytujú predovšetkým u mužov, v ktoromkoľvek štádiu DM, nezávisle od aktuálneho stavu kompenzácie DM, objavujú sa akútne a príznaky sa môžu zlepšiť liečbou. Pri akútnej bolestivej forme neuropatie je typický náhly vznik symptómov podobných klasickej senzorickej polyneuropatii. Pri mononeuropatii a jej viacnásobnej forme sa zistí bolestivé poškodenie jedného alebo viacerých vzdialených periférnych alebo hlavových nervov. Počas diabetickej amyotrofie sa v rámci motorickej neuropatie môže okrem svalovej atrofie, bolesti a svalových zásklbov vyvinúť aj kachexia. Radikulopatia spôsobuje jednostrannú segmentálnu bolesť, pričom u starších pacientov je prítomná súčasne aj periférna neuropatia.

Diagnostika diabetickej neuropatie

Stanovenie diagnózy DN sa zakladá predovšetkým na anamnéze a fyzikálnom vyšetrení, pričom pri autonómnej, senzorickej aj motorickej forme sú nám nápomocné aj prístrojové vyšetrenia.

Na skríning AN je čiastočne vhodný Neurotest (modrý prúžok nasiaknutý kobaltom položený na chodidlo pri dobrej sudomotorickej funkcii zmení farbu po 10 minútach na ružovú), ďalšou možnosťou je pri bežnom EKG zázname počas hlbokého nádychu sledovanie respiračnej arytmie, ktorej prítomnosť znamená, že závažná AN je málo pravdepodobná. Kardiovaskulárne reflexné batérie testov podľa Ewinga prostredníctvom záznamu zmien srdcovej frekvencie a krvného tlaku na rôzne podnety (dýchacie manévry, zmena polohy tela, napínanie svalov rúk) poskytujú kvantitatívny výsledok o prítomnosti parasympatikovej a sympatikovej neuropatii a sú vhodné aj na sledovanie efektivity terapie. Vyšetrenie sa však nedá vykonať pri arytmií (fibrilácia predsiení, časté extrasystoly), neliečenej hypertenzii, akútnych srdcovo-pľúcnych ochoreniach alebo pri prítomnosti závažnej retinopatie.

Na skríning senzitivnej neuropatie je vhodná tzv. kalibrovaná ladička podľa Rydel-Seifferra a vyšetrenie Semmes-Weinsteinovým monofilamentovým vláknom. Pri prvej metóde testujeme vnímanie vibrácií, ktoré odzrkadľujú pomocou rozvibrovanej ladičky funkciu silných senzorických nervov na hrote palca, vnútorného členka a na dorzálnej strane II. metatarzu; vnímanie vibrácií na $\leq 5/8$ bodov vždy naznačuje patológiu. Pri druhej metóde prítomnosť alebo absencia vnímania tlaku spôsobeného ohnutým monofilamentovým vláknom na viacerých miestach chodidla odzrkadľuje protektívne vnímanie. Invazívne a elektrofyzikálne vyšetrenia, napr. elektromyografiu vykonáva neurológ.

Diferenciálna diagnostika diabetickej neuropatie

Neuropatia môže vzniknúť dôsledkom rôznych interných a iných ochorení alebo toxických účinkov; najčastejšie stavy sú uvedené v tabuľke 13

Tabuľka 13

Interné ochorenia	Iné príčiny
Diabetes mellitus	Chronický alkoholizmus
Hyper-/hypotyreóza	Paraneoplázie
Chronické alkoholové a nealkoholové (napr.: chronická hepatitída C) ochorenia pečene	otravy – ťažké kovy; oxid uhoľnatý; lieky napr.: sulfamid, metronidazol, gentamicín, atď.
Chronické poškodenie obličiek, urémia	Infekcie (napr.: Borelióza, HIV, ovčie kiahne, pásový opar, sepsa, atď.)
Hematologické ochorenia, porfýrie	priame poškodenie periférnych nervov (napr.: tuberkulóza)
Zápalové ochorenia čriev, malabsorpcia – nedostatok vitamínu B/kyseliny listovej	alergia (napr. po očkovaní proti tetanu, lieky, atď.)
Systémové autoimunitné choroby (napr.: SLE, vaskulitída)	genetické príčiny

Najčastejšou príčinou polyneuropatie v SR je bezpochybné DM, pričom jej bolestivú formu je potrebné odlišiť predovšetkým od ischemickej choroby DKK (PAOO). Kým pri diabetickej polyneuropatii sú typické bolesti aj v pokoji, poruchy citlivosti, znížené reflexy šliach, trofické poruchy zistené na suchých nohách s teplým povrchom v miestach vystavených tlaku, dobre hmatný periférny pulz a pozitívne testy signalizujúce senzorickú/motorickú/sudomotorickú dysfunkciu, pri diabetickej makroangiopatii sú nohy studené, pulz nie je hmatný, bolesť sa spočiatku objavuje iba pri chôdzi, neuropatické testy sú negatívne a nekróza postihuje skôr končeky prstov. V mnohých prípadoch je neuropatia a PAO prítomná súčasne, čo vysvetľuje prečo je syndróm diabetickej nohy najčastejšou príčinou netraumatických amputácií končatín u dospelých.

Terapia diabetickej neuropatie

Primárnym cieľom pri liečbe všetkých typov diabetickej neuropatie je zabezpečenie dlhodobu dobrej kontroly sacharidového metabolizmu a liečba ostatných faktorov, ktoré ovplyvňujú jej progresiu.

Ako pri autonómnej neuropatii, tak aj pri senzomotorických neuropatiách je dôležitá nefarmakologická liečba: pri ortostatickej hypotenzii nosenie kompresných pančúch, dostatočný príjem tekutín, vyhýbanie sa náhlým zmenám polohy tela, vysadenie diuretík a liekov s periférnym vazodilatačným účinkom, ak ich užívanie nie je nutné, pretože zhoršujú

hypotenziu, primeraná hydratácia, prevencia traumy a pravidelná sebakontrola.

Okrem uvedeného je pri autonómnej aj senzomotorickej neuropatii k dispozícii liečba na viacerých úrovniach patomechanizmu, ktorá môže spomaliť progresiu, vrátane kauzálnej a symptomatickej liečby. U jednotlivých skupín pacientov závisí forma a intenzita liečby od typu a závažnosti ochorenia, pričom môže ísť o parenterálnu infúziu alebo sekvenčnú liečbu. Najdôležitejšie lieky používané pri kauzálnej a symptomatickej liečbe diabetickej neuropatie uvádzame v Tabuľke 14.

Tabuľka 14

Kauzálna liečba	Symptomatická liečba
Kyselina alfa-lipoová	Pregabalín
Benfotiamín	Gabapentín
	Duloxetín

Kyselina alfa-lipoová pôsobí predovšetkým prostredníctvom svojich antioxidačných vlastností, zatiaľ čo benfotiamín účinkuje blokovaním alternatívnych metabolických dráh glukózy aktivovaných pri hyperglykémii. Pri liečbe bolestivej neuropatie máme k dispozícii dve antiepileptiká, ktoré znižujú uvoľňovanie neurotransmiterov na nervových zakončeníach prenášajúcich bolesť (pregabalín, gabapentín), zatiaľ čo duloxetín, ktorý má zároveň aj antidepresívny účinok, aktivuje zostupné dráhy zmiernujúce spinálnu bolesť. Pri symptomatickej liečbe bolestivej formy senzitívnej neuropatie je chybou aplikácia NSAID, pretože sú neúčinné a pacienta potenciálne vystavujeme ich závažným nežiadúcim účinkom. Medzi mnohými symptomatickými liekmi AN sa okrem liekov používaných na ortostatickú hypotenziu, hnačku alebo zápchu, resp. v liečbe erektilnej dysfunkcie používajú inhibítory fosfodiesterázy-5, ktoré zmiernujú endotelovú dysfunkciu.

Význam diabetickej neuropatie spočíva v tom, že včasným rozpoznaním a vhodnou liečbou môžeme výrazne zlepšiť kvalitu života a životné vyhliadky pacienta.

19.2 Diabetická nefropatia

Diabetická nefropatia (v súčasnosti sa preferuje názov „chronická choroba obličiek pri DM“) sa týka tých pacientov, u ktorých okrem zrýchleného poklesu glomerulárnej funkcie obličiek pretrváva aj patologická proteinúria alebo albuminúria, alebo u ktorých dochádza k strate glomerulárnej funkcie obličiek aj napriek dlhotrvajúcej inhibícii renín-angiotenzín-

aldosterónového systému a súčasnej normoalbuminúrii. Súčasne platí, že nie je podozrenie na iné ochorenie obličiek, resp. pri histologickom vyšetrení obličiek sa potvrdia zmeny typické pre diabetickú nefropatiu.

Epidemiológia diabetickej nefropatie

Diabetická nefropatia je prítomná u 20-40 % diabetikov a v krajinách so západným životným štýlom je najčastejšou príčinou terminálneho štádia chronického ochorenia obličiek (CKD).

Patogenetické zmeny pridiabetickej nefropatii

Genetická predispozícia: Zdá sa, že polymorfizmy RAAS môžu zohrávať dôležitú úlohu vo vývoji ako aj v progresii diabetickej nefropatie. Diabetici, ktorí sú súčasnými nositeľmi určitých variantov aldózreduktázy a receptora GLUT1, majú deväťnásobne vyššie riziko rozvoja diabetickej nefropatie. Expresia niektorých variantov eNOS môže tiež podporovať vznik DN ako faktor nezávislý od krvného tlaku. Podľa humánnych štúdií jeden z týchto variantov v interakcii s polymorfizmom enzýmu metylén-tetrahydrofolátreduktázy (MTHFR) tiež zvyšuje riziko mikroalbuminúrie. Je známe, že tento génový polymorfizmus je spojený s metabolizmom homocysteínu, čo súvisí s hypotézou oxidačného stresu.

Riziko diabetickej nefropatie u nositeľov apolipoproteínu E4 je 2,25-násobné v porovnaní s ostatnými alelami apoproteínu E.

Oproti tomu nedávno publikovaná meta-analýza zistila, že jeden z polymorfizmov enýmu SOD2 znižuje riziko diabetickej nefropatie až o 20 %.

Epigenetické faktory: Za epigenetickými zmenami môže stáť acetylácia a deacetylácia aminokyseliny lyzínu ako aj metylácia a demetylácia lyzínu a arginínu na históne DNA. Obidva procesy (acetylácia, metylácia) v oboch smeroch (acetylácia-deacetylácia, metylácia-demetylácia) katalyzujú odlišné enzýmy. Oba procesy, acetylácia aj metylácia, vedú k aktivácii génov, ale metylácia predstavuje dlhšie trvajúcu a stabilnejšiu modifikáciu. Metylácia sa nevyskytuje len na histónoch, ale aj na samotnom vlákne DNA, a pri DM alebo chronických ochoreniach obličiek je možné pozorovať hypometyláciu DNA. Chronická hyperglykémia môže viesť cez epigenetické procesy k uplatňovaniu sa tzv. „metabolickej pamäti“, ktorá sa prejavuje rozvojom chronických komplikácií DM, napr. vznikom diabetickej nefropatie.

Patogenéza:

Hemodynamický pohľad: Hodnotenie miery hyperfiltrácie ako najdôležitejšieho hemodynamického faktora komplikujú metodologické problémy. Neistá je kinetika vzťahu medzi zväčšením objemu obličiek a hyperfiltráciou, ale obidva javy sú pri patogenéze prítomné. Medzi príčiny hyperfiltrácie patrí oxidačný stres, zvýšená sekrécia VEGF, účinok inzulínu a zvýšená expresia SGLT2. Keďže v súčasnosti ešte nemáme k dispozícii dostatočne silné závery prospektívnych klinických štúdií, ktoré by spoľahlivo dokumentovali GFR a albuminúriu, zatiaľ nie je odôvodnené zahájenie liečby cielenej na redukcii hyperfiltrácie. Predpokladá sa, že hyperfiltrácia môže byť priaznivo ovplyvnená inhibíciou RAAS, podobne ako je to v prípade albuminúrie, ale na jej potvrdenie sú potrebné ďalšie štúdie.

Metabolický pohľad: Hyperglykémia spôsobuje glukotoxicitu v bunkách, čo čiastočne priamo poškodzuje bunky glomerulov a čiastočne spôsobuje inzulínovú rezistenciu. Inzulínová rezistencia môže modifikovať funkciu podocytov, ktoré sú tiež dôležité ako filtračná bariéra, avšak je tu aj možnosť, že vplyv inzulínovej rezistencie na podocyty môže mať za následok aj také zmeny, ktoré sa priamo nepovažujú za diabetickú nefropatiu (napr. poškodenie obličiek spojené s obezitou, prípadne sekundárna fokálna segmentálna glomeruloskleróza alebo progresia IgA nefropatie).

Oxidačný stres: Poškodenie voľnými radikálmi a narušenie redoxnej regulácie postihuje každú bunku obličky. Podľa schopnosti danej bunky aklimatizovať sa môže oxidačné poškodenie vyvolať rôzne patologické procesy. DM je typickým príkladom poruchy redoxnej regulácie, ktorej základ tvoria redukčné vlastnosti glukózy, v dôsledku ktorých sa neviazané elektróny prenášajú na rôzne molekuly, čím sa ich reaktivita extrémne zvyšuje a tým poškadzujú bunky. Účinky voľných radikálov a ďalšie faktory vedú súčasne k tubulointersticiálnej hypoxii obličiek a tým k deficitu tvorby aktívnej formy vitamínu D a erytropoetínu. Aktivácia RAAS, účinok cytokínov a AGE vedú na subcelulárnej úrovni k aktivácii voľných radikálov. Inhibícia RAAS na subcelulárnej úrovni vedie preto k normalizácii redoxnej rovnováhy.

Neenzymatická glykácia: Neenzymatická glykácia poškodzuje všetky časti obličky, čo vedie k proteinúrii a strate GFR. Je to jeden z hlavných patofyziologických faktorov vzniku diabetickej nefropatie. Bohužiaľ, v súčasnosti nemáme k dispozícii účinný priamy inhibítor, ktorý by sa dal využiť aj v klinickej praxi.

Cytokíny: Pri subklinickom zápale je pozorovaná zvýšená produkcia cytokínov. Pri diabetickej nefropatii majú najvýznamnejší účinok TNF-alfa a profibrotický TGF-beta.

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém: Na tkanivovej úrovni dominuje aktivácia RAAS. V pozadí RAAS aktivácie stojí inzulínová rezistencia, oxidačný stres, neenzymatická glykácia, hypoxia, hyperfiltrácia a účinky cytokínov. Hyperglykémia a produkty neenzymatickej glykácie môžu RAAS aktivovať aj sami.

Histologický nález pri diabetickej nefropatii

Pri vysokej pravdepodobnosti diabetickej nefropatie v pozadí renálneho poškodenia sa biopsia nevykonáva, diagnóza by mala byť stanovená klinicky. Glomerulárne poškodenie pri diabetickej nefropatii zahŕňa zhrubnutie GBM, expanziu mezangia, nodulárne glomerulosklerotické lézie typu Kimmelstiel-Wilson a výraznú glomerulosklerózu. Môžu byť prítomné aj tubulointersticiálne lézie.

Diagnóza diabetickej nefropatie

Klinická diagnóza diabetickej nefropatie je založená na troch hlavných pilieroch: prítomnosť DM, mikroalbuminúria/proteinúria a redukcia GFR. Podľa definície napriek absencii histologického nálezu môžeme stanoviť diagnózu aj per exclusionem.

Absencia mikroalbuminúrie/proteinúrie nevylučuje diagnózu diabetickej nefropatie, ak sa pri USG vyšetrení u pacienta s DM zistí hyperfiltrácia alebo zväčšenie objemu obličiek.

Diferenciálna diagnóza diabetickej nefropatie

Renálna biopsia sa odporúča (okrem všeobecných indikácií na biopsiu obličky), ak má pacient glomerulárnu hematúriu a/alebo má len veľmi miernu retinopatiu v kontraste s poškodením obličiek, ako aj v prípade skoro sa objavujúcej (do 5 rokov od diagnózy DM) proteinúrie s rysmi nefrotického syndrómu a rýchlym poklesom funkcie obličiek. Hematúriu môžu spôsobiť aj často sa vyskytujúce komplikácie pri DM, napr. močové infekcie, nádory, arteriálna a venózna trombóza/embólia a papilárna nekróza tubulov.

V týchto prípadoch však vždy nachádzame normálnu morfológiu erytrocytov v močovom sedimentu a biopsia obličky takmer nikdy nie je potrebná.

Tabuľka 15

Štádia diabetickej nefropatie podľa glomerulovej filtrácie

Štádium	Európske rozdelenie GFR	GFR rozdelenie (ml/min/1,73 m ²)
1. štádium	Normoalbuminúria, hyperfiltrácia	>90
2. štádium	Normoalbuminúria, klesajúca filtrácia	60-89
3. štádium	Albuminúria (30-300 mg/deň)	30-59
4. štádium	Albuminúria (>300 mg/deň)	15-29
5. štádium	Terminálne zlyhanie obličiek	<15

Tabuľka 16

Kategoríe CKD na základe glomerulovej filtrácie podľa rozdelenia KDIGO

GF kategória	GF (ml/ min/ 1,73 m ²)	Terminológia
G1	>90	Normálna alebo zvýšená
G2	60-89	Mierne znížená
G3a	45-59	Mierne až stredne znížená
G3b	30-44	Stredne až výrazne znížená
G4	15-29	Výrazne znížená
G5	<15	Renálne zlyhanie

Tabuľka 17

Kategoríe CKD na základe albuminúrie

A Kategória	Albuminúria mg/24 hod.	ACR ekvivalent v mg/ mmol	ACR ekvivalent v mg/g	Terminológia
A1	<30	<3	<30	Normálna až mierne znížená
A2	30-300	3-30	30-300	Stredne znížená
A3	>300	>30	>300	Výrazne znížená *

- Vráťane Nefrotického syndrómu (exkrécia albumínu je zvyčajne $> 2200 \text{ mg/24 hodín}$ (ACR $> 2220 \text{ mg/g}$ alebo 220 mg/mmol)

Nové prejavy v priebehu diabetickej nefropatie: Hyperfiltračný prah (125, 130, 135 ml/min) sa kvôli vekom determinovanému poklesu GF po 40. roku života, ktorý predstavuje ročný pokles GFR približne o $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, odporúča vypočítať nasledovne: $125(130,135) - (\text{vek} - 40)$.

Stále nemáme dostatočné množstvo údajov o tom, aká je prognóza ochorenia obličiek u pacientov s normoalbuminúriou, ale so zníženou alebo normálnou funkciou obličiek pri liečbe blokátormi RAAS a statínmi. Avšak táto otázka nadobúda čoraz väčší klinický význam, pretože pokiaľ sa predtým tvrdilo, že u DM nemôže byť pokročilé poškodenie obličiek bez patologickej albuminúrie alebo proteinúrie, dnes vidíme, že v dôsledku širšieho využitia blokátorov RAAS a statínov sa stále častejšie objavuje diabetická nefropatia bez proteinúrie a albuminúrie.

Screening patologickej albuminúrie:

Jedno meranie albuminúrie nepostačuje kvôli veľkej intraindividuálnej variabilite, preto o zvýšenej albuminúrii hovoríme iba ak sú z troch meraní pozitívne aspoň dve merania. Existujú príčiny, ktoré môžu spôsobiť jej dočasnú pozitivitu a po ich odstránení možno diagnózu patologickej albuminúrie potvrdiť alebo vylúčiť. Ak pacient s DM nemá zvýšenú albuminúriu, odporúča sa jej kontrola každoročne. U pacientov s DM 1. typu je potrebné vykonať skrining albuminúrie 5 rokov po stanovení diagnózy DM, u pacientov s DM 2. typu ihneď po stanovení diagnózy DM.

O normoalbuminúrii hovoríme, ak je množstvo albumínu v 24-hodinovom zbieranom moči $<30 \text{ mg}$, resp. v jednorazovom moči pomer albumín/kreatinín (UACR) $<3,0 \text{ mg/mmol}$. Ak pacient nezbiera moč, použije sa hodnota pomeru albumín/kreatinín (UACR).

Mechanizmus vzniku proteinúrie a albuminúrie:

V obličke sú prítomné anatomicke štruktúry, ktoré zabraňujú strate bielkovín – endotel, glomerulárna bazálna membrána, podocyty a tzv. „slit membrána“ medzi výbežkami podocytov. Bielkoviny sa do definitívneho moča prefiltrujú len v prípade ak je vyčerpaná resorpčná kapacita proximálnych tubulárnych buniek.

U pacienta so zvýšenou albuminúriou by sme okrem stanovenia renálnych funkcií mali pátrať po dyslipidémií, obezite, hypertenzii, ďalej po mikro- a makrovaskulárných komplikáciach.

Meranie albuminúrie: V súčasnosti sa miera albuminúrie stanovuje rutinnými imunologickými metódami, napr. imunonefelometriou a imunoturbidimetriou.

Faktory ovplyvňujúce albuminúriu:

Pomerne malý význam má polohovo závislá (ortostatická) proteinúria. Prechodnú proteinúriu môže vyvolať močová infekcia sprevádzaná klinickými príznakmi, väčšina zápalových ochorení, akútne horúčkovité stavy, fyzická aktivita, srdcové zlyhanie a nadmerný príjem proteínov. Pri stanovení albuminúrie z moča, ktorý sa odosiela do laboratória až na ďalší deň, je potrebné rátať s tým, že získame jej zníženú hodnotu.

Faktory ovplyvňujúce progresiu albuminúrie:

Vysoká hladina albumínu, hodnota HbA1c a stredný arteriálny tlak (MAP), prítomnosť kardiovaskulárnych ochorení v rodinnej anamnéze, hypertenzia, fajčenie, vyššia telesná hmotnosť.

Vzťah medzi albuminúriou a kardiovaskulárnymi ochoreniami: U diabetikov sa ochorenie obličiek a kardiovaskulárne komplikácie vyvíjajú súčasne, najmä preto, lebo majú rovnaké rizikové faktory (fajčenie, jednotlivé zložky metabolického syndrómu).

Na posúdenie rizika kardiovaskulárnej úmrtnosti a zlyhania obličiek je potrebné použiť súčasne hodnoty albuminúrie aj GFR. Táto metóda má dobrú prediktívnu hodnotu, je ľahko dostupná a lacná.

Liečba diabetickej nefropatie

Odporúčania sa jednomyselne zhodujú v tom, že snaha o optimálnu glykemickú kompenzáciu spomaľuje progresiu albuminúrie. Pri pokročilom štádiu nefropatie však už ani dobrá metabolická kompenzácia neprináša očakávaný efekt, aj vzhľadom na otázky metabolickej pamäte. Pri snahe o dosiahnutie euglykémie nesmieme zabúdať na to, že z hľadiska mortality je možné určiť optimálny rozsah HbA1c, pretože mortalita sa zvyšuje tak pod, ako aj nad týmto rozsahom. Použitie perorálnych antidiabetík je potrebné posudzovať individuálne podľa GFR, gluiquidon, pioglitazón, linagliptín a inzulín možno využiť v ktoromkoľvek štádiu ochorenia obličiek.

Inhibítory RAAS, SGLT inhibítory a finerenón patria dnes už do základného armamentária liečby diabetickej nefropatie.

Inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS): pozri kapitolu „Liečba hypertenzie u diabetika“

SGLT inhibítory: Zníženie intraglomerulárneho tlaku, vďaka zlepšeniu tubuloglomerulárnej spätnej väzby.

Finerenón (Antagonista mineralokortikoidného receptora) znižuje albuminúriu a redukuje aj pokles GFR. Je nutná kontrola hladiny draslíka na začiatku liečby aj 4 týždne po začatí liečby.

Hypolipidemická liečba:

Statíny (okrem rosuvastatínu) spomaľujú progresiu albuminúrie, ale niektoré štúdie opísali aj ich priaznivý účinok pri redukcii GFR. Fenofibrát významne znižuje albuminúriu, účinok je výraznejší u pacientov s hypertriglyceridémiou.

Úloha diéty: Vo všetkých štádiách CKD by mal byť príjem sodíka < 2,3 g/deň, príjem tukov by mal predstavovať < 30 %, príjem nasýtených mastných kyselín < 10 %, príjem cholesterolu < 200 mg/deň, a príjem sacharidov 50-60 % celkového denného energetického príjmu. Príjem bielkovín pri CKD by mal byť 0,8 g/deň.

Úbytok na hmotnosti: Chudnutím je možné redukovať proteinúriu u obéznych pacientov, u diabetikov aj nediabetikov, súčasne sa však zníži aj GFR (ak má pacient hyperfiltráciu).

Odvyskanie si od fajčenia: Hoci z etických dôvodov neboli vykonané randomizované, kontrolované štúdie, dostupné údaje naznačujú, že vzdanie sa fajčenia prináša významné benefity z hľadiska vzniku aj progresie diabetickej nefropatie.

Z prípravkov vitamínov D a jeho analógov bolo u paricalcitolu (Zemplar) preukázané, že znižuje albuminúriu a nespôsobuje významnejšie vedľajšie účinky. Glitazóny sa z pohľadu poklesu albuminúrie potvrdili aj v metaanalýze.

Pentoxifylín sa v randomizovaných, kontrolovaných štúdiách preukázal ako významný z pohľadu zníženia albuminúrie iba u pacientov s albuminúriou >300 mg/deň.

19.3 Oftalmologické komplikácie pri DM

Oftalmologické komplikácie DM sa neobmedzujú iba na diabetickú retinopatiu, ale môže byť postihnutá ktorákoľvek anatomická štruktúra oka. Očné komplikácie môžeme rozdeliť na extraokulárne a intraokulárne komplikácie.

Medzi extraokulárne očné komplikácie patrí zápal okrajov viečok (blefaritída), žltohnedé zafarbenie kože (xanthelasma), paréza vonkajších okohybných svalov (predovšetkým nervus abducens (VI.) a nervus oculomotorius, (III.) a rozšírenie kapilár spojovky.

Medzi komplikácie patrí aj znížená citlivosť rohovky, kvôli čomu sú časté povrchové poranenia epitelu, patrí sem ďalej glaukóm, zmeny korekcie pre anatomické zmeny šošovky, napr. krátkozrakosť a katarakta, diabetická retinopatia a ochorenia zrakového nervu, medzi ktoré patrí predná ischemická optická neuropatia.

Spojovka a rohovka:

U 80-90 % diabetikov sa v priebehu ochorenia vyskytne bakteriálny zápal spojovky, počet kalichových buniek v spojovke sa následne znižuje, čo môže viesť ku keratóze. Často sa pozorujú v spojovke rozšírené kapiláry. Zloženie slzného filmu sa tiež mení, čo vedie k zníženej citlivosti rohovky a tým aj k jej poraneniám. Takzvaný „breakup time“, teda čas počas ktorého zostáva bez žmurknutia stabilný slzný film, ktorý je u zdravých ľudí minimálne dvadsať sekúnd, sa výrazne skracuje, pretože jeho distribúcia a stabilita na povrchu rohovky je narušená. Povrchový zápal rohovky (keratitis punctata) a opakujúce sa erózie rohovky sú vysvetliteľné zníženou citlivosťou rohovky a zníženou adhéziou medzi epitelovými bunkami a bunkami bazálnej membrány. Nosenie kontaktných šošoviek často u diabetikov spôsobuje ďalšie problémy, môže dôjsť k edému rohovky a k poškodeniu endotelu.

Jedným z najzávažnejších dôsledkov DM je novotvorba drobných ciev na dúhovke (neovaskularizácia dúhovky), ktorá sa často pozoruje najmä okolo okraja zrenice, ale môže postihnúť celú plochu dúhovky, ako aj oblasť komorového uhla. Jej príčinou je hypoxia spôsobená poškodením kapilár sietnice. V prípade tzv. proliferatívnej retinopatie bola zaznamenaná u 60 % pacientov. U pacientov s diabetom je zrenica zúžená (mióza) a menej reaguje na kvapky rozširujúce zrenicu, čo je spôsobené zníženou inerváciou svalu musculus dilatator pupillae v dôsledku diabetickej neuropatie.

Uveitída (zápal dúhovky alebo riasnatého telieska) sa u pacientov s DM tiež vyskytuje častejšie. Glaukóm je v tomto prípade dôsledkom neovaskularizácie dúhovky, kedy novovzniknuté cievy mechanicky bránia odtoku komorovej vody v oblasti komorového uhla, čo vedie k zvýšeniu vnútroočného tlaku.

Zrenice nadobúdajú nepravidelný tvar, oko je červené a bolestivé, a bez liečby (normalizácie vnútroočného tlaku) dochádza k strate zrakovej ostrosti. Kolísavá schopnosť korekcie je

u diabetikov tiež častá, pretože pri výrazných výkyvoch hladiny glukózy v krvi sa v komorovej vode mení obsah glukózy, čo spôsobuje opuch šošovky. Glykozylácia proteínov šošovky znižuje jej priehľadnosť. U diabetikov je preto pravdepodobnosť vzniku katarakty 2 až 4 krát vyššia. Typicky sa šedý zákal vyvíja u diabetikov v nižšom veku, toto riziko zvyšujú ochorenia obličiek, vek, dĺžka trvania DM a zle kontrolovaný DM.

Na sietnici asi v 5-10 % prípadov vidíme centrálny **edém makuly**. Podľa epidemiologických údajov je hlavným dôvodom zhoršenia zraku u diabetikov práve edém makuly a nie závažnosť retinopatie. Pri liečbe je dôležité eliminovať systémové rizikové faktory (hyperglykémia, hypertenzia a hyperlipidémia) a okrem toho vykonať argónovú laserovú fotokoaguláciu. Rozsiahla laserová liečba však môže mať aj komplikácie, ktorými sú centrálny a paracentrálny skotóm (straty zorného poľa), zhoršenie alebo strata farebného videnia a niekedy sekundárna novotvorba ciev v chorioidei. V takýchto prípadoch sa uvažuje o terapii ratovým faktorom (VEGF), do sklovca sa môžu podávať monoklonálne protilátky, napr. bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib alebo aflibercept, resp. do sklovcového priestoru (intravitreálne) kortikosteroidy (triamcinolon, fluocinolon a dexametazón).

Diabetická retinopatia

Štádiá diabetickej retinopatie; Pri pre-retinopatii nie sú ešte na funduse oka viditeľné žiadne zmeny. Pri miernej alebo stredne závažnej backgroundovej retinopatii sú na sietnici a cievach sietnice viditeľné mikroaneurizmy, krvácania, tvrdé a mäkké exsudáty a môže sa pozorovať aj edém sietnice. So zhošovaním ischémie sa zvyšuje aj počet a rozsah príznakov. Pri progresii do štádia proliferatívnej retinopatie dochádza k novotvorbe ciev smerom ku sklovcu buď z oblasti papily alebo zo samotnej plochy sietnice. Následkom toho môžeme pozorovať aj krvácanie do sklovca alebo môže vzniknúť trakčné odchlípenie sietnice (amotio retinae).

Pri neproliferatívnej retinopatii väčšinou postačuje kontrola u oftalmológa raz ročne, pri proliferatívnej retinopatii môže byť potrebná aj každé 2–4 mesiace. U žien s diabetom je pri gravidite potrebné očné vyšetrenie v prvom trimestri a následne podľa závažnosti stavu aj neskôr.

Rizikové faktory diabetickej retinopatie:

- Dĺžka trvania DM
- Mladší vek
- Vysoké hodnoty HbA1c

- Hypertenzia
- Fajčenie
- Alkoholizmus
- Gravidita

Fundus kamera s AI softvérom umožňuje presnejšiu diagnostiku mikrovaskulárnych zmien sietnice pri DR na základe analýzy digitálnych snímok.

Závery štúdie LENS z r. 2024 potvrdili, že pacienti s DM 1. aj 2. typu, ktorí dostávali fenofibrát počas štyroch rokov, mali o 27 % nižšie riziko diabetickej retinopatie v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Liečba fenofibrátom tiež znížila riziko vzniku makulárneho edému.

Zoznam literatúry:

1. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
2. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022 Dec;65(12):1925-1966.
3. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, Klonoff DC, McCoy RG, Misra S, Gabbay RA, Bannuru RR, Dhatariya KK. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2024 Aug 1;47(8):1257-1275. doi: 10.2337/dci24-0032. PMID: 39052901; PMCID: PMC11272983.
4. Pragati G, Paolo P. Divergence in prediabetes guidelines - A global perspective. Diabetes Res Clin Pract. 2025 Nov;229:112370.
5. Dravecká I. et al. Vyšetrovacie metódy v diabetológii. Vysokoškolský učebný text lekárskej fakulty UPJŠ, 2015
6. Doničová V. a spol. Technológie využívané v špecializačnom odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy. Štandardné postupy. Ministerstvo zdravotníctva SR. 2023
7. Marx N, et . Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):46-52.
8. Jacob S, Krentz AJ, Deanfield J, Rydén L. Evolution of Type 2 Diabetes Management from a Glucocentric Approach to Cardio-Renal Risk Reduction: The New Paradigm of Care. Drugs. 2021 Aug;81(12):1373-1379.

9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48
10. The Diabetes Textbook. Clinical Principles. Patient Management and Public Health Issues, Springer 2023
11. Textbook of Diabetology for students of medicine. Wittmann et al. 2023, University of Pecs, 441.C13/1. KONV 2023-0001
12. Upadhyay P, Kumar S. Diabetes and Bone Health: A Comprehensive Review of Impacts and Mechanisms. *Diabetes Metab Res Rev*. 2025;41. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70062>
13. Mokán M., Martinka E., Galajda P. a kol.: Diabetes mellitus a metabolické ochorenia, P+M, 2008
14. Muniyappa R, Madan R, Varghese RT. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. 2024 Oct 16. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, , editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905189.
15. González-González JG, Violante-Cumpa JR, Zambrano-Lucio M, HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022 Nov;29(6):547-564.
16. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004 Mar;47(3):357-366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.

20. Nové terapeutické modality a budúcnosť v manažmente diabetes mellitus: Od technológií k bunkovej transplantácii

Súčasná diabetológia prechádza zásadným paradigmatickým posunom smerom k precíznej medicíne a kuratívneho prístupu, ktorý integruje pokročilé biotechnológie, imunológiu a regeneratívnu medicínu do jednotného klinického rámca. Kľúčovým prvkom tejto transformácie je digitalizácia manažmentu prostredníctvom algoritmov automatizovaného podávania inzulínu, ktoré slúžia ako funkčný surogát endokrinného pankreasu a optimalizujú metabolickú stabilitu v reálnom čase. Zároveň sa hranica klinickej intervencie posúva do presymptomatických štádií, kde cielená imunomodulácia umožňuje oddialiť deštrukciu beta-buniek zachovaním vnútornej imunitnej tolerancie. Paralelne sa otvárajú možnosti biologickej náhrady funkcie pankreasu využitím ostrovčekov derivovaných z kmeňových buniek a génového inžinierstva, ktoré cieľi na vytvorenie hypoimúnnych buniek a elimináciu potreby systémovej imunosupresie. Pri diabete 2. typu dominuje metabolocentrický prístup využívajúci multireceptorový agonizmus na dosiahnutie kardiorenálnej ochrany a hmatateľnej klinickej remisie. Táto integrácia pokročilej biológie a technológií predstavuje vedeckú realitu, ktorá radikálne mení terapeutické ciele a dlhodobú kvalitu života pacientov.

2.1 Technologická revolúcia: Kontinuálne monitorovanie glykémie a automatizované podávanie inzulínu

Manažment diabetes mellitus prešiel v posledných desaťročiach zásadnou transformáciou, od reaktívneho modelu založeného na izolovaných hodnotách glykémie k proaktívnemu prístupu zameranému na metabolickú optimalizáciu. Historicky sa lekári spoliehali takmer výlučne na glykovaný hemoglobín ako primárny indikátor dlhodobého liečebného úspechu. Hoci však poskytuje cenný trojmesačný priemer glykémií, maskuje denné fluktuácie – vrcholy a prepady – ktoré prispievajú k akútnym komplikáciám aj dlhodobému cievnemu poškodeniu.

Podstatou tejto revolúcie je integrácia **kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM)** a systémov **automatizovaného podávania inzulínu (AID)**, ktoré nanovo definujú štandard starostlivosti vo všetkých populáciách pacientov.

Evolúcia monitorovania a podávania inzulínu

História monitorovania glukózy postúpila od prvých meraní glykozúrie cez vývoj testovacích prúžkov až po prípadný vznik self-monitoringu glukózy v krvi (SMBG). Hoci sa SMBG stalo

na dlhé roky štandardom starostlivosti, jeho obmedzenia sú značné: vyžaduje viacnásobné denné vpichy do prsta, ktoré sú bolestivé a často vedú k nízkej adherencii pacientov. Navyše, SMBG poskytuje len okamžitú informáciu; chýbajú mu trendové údaje potrebné na zistenie, či glukóza stúpa alebo klesá, a neponúka žiadne prediktívne varovania pred hypoglykémiou počas spánku.

Systémy kontinuálneho monitorovania glukózy tieto obmedzenia riešia meraním hladiny glukózy v intersticiálnej tekutine namiesto krvi. Keďže senzor zostáva v podkožnom tkanive niekoľko dní, poskytuje dátový tok každých pár minút. Tieto zariadenia sa širšie delia na:

- **Real-time CGM (rtCGM):** Automaticky prenáša dáta do prijímača alebo smartfónu.
- **Intermitentne skenované CGM (isCGM):** Vyžaduje od používateľa manuálne naskenovanie senzora.

Jedným z najdôležitejších konceptov pre ošetrojúceho mladého lekára je porozumenie „**lag time**“ (časovému oneskoreniu). Nakoľko CGM meria intersticiálnu tekutinu, dochádza k niekoľkominútovému oneskoreniu v porovnaní s kapilárnou glukózou v krvi. Toto oneskorenie je najvýraznejšie pri rýchlych zmenách hladiny glukózy, napríklad po jedle alebo počas intenzívneho cvičenia.

Integrácia s inzulínovými pumpami

Klinický úžitok CGM sa výrazne zvyšuje pri integrácii s inzulínovými pumpami. Moderné systémy sa vyvinuli z jednoduchých púmp s „otvoreným okruhom“, kde používateľ rozhoduje o všetkých dávkach, na **hybridné systémy s uzavretým okruhom (HCL)**. Tieto HCL systémy – často nazývané „umelý pankreas“ – využívajú sofistikované matematické algoritmy na moduláciu podávania inzulínu. Dokážu pozastaviť podávanie, keď je predikovaná hypoglykémia, a zvýšiť bazálnu dávku pri stúpajúcej hladine glukózy, čím napodobňujú homeostatické funkcie zdravého pankreasu.

Integrácia umelej inteligencie (AI) a inteligentných zariadení

Príchod umelej inteligencie (AI) tieto technológie ďalej zdokonalil. AI algoritmy už nie sú len reaktívne; stávajú sa prediktívnymi. Pomocou hlbokého učenia (*deep learning*) a neurónových sietí dokážu tieto systémy analyzovať rozsiahle súbory údajov a identifikovať jemné glykemické vzorce spojené s výberom stravy, hormonálnymi zmenami a psychickým stresom.

Pre pacientov, ktorí uprednostňujú viacnásobné denné injekcie pred pumpou, dnes „**inteligentné inzulínové perá**“ poskytujú prístup k najmodernejšej starostlivosti. Tieto zariadenia zaznamenávajú čas a dávku každej injekcie a synchronizujú sa s CGM dátami cez aplikáciu v smartfóne. Táto integrácia umožňuje AI odporučiť bolusovú dávku so zohľadnením „aktívneho inzulínu“ (*insulin on board*), čím sa predchádza bežnej klinickej chybe z kumulovania inzulínovej dávky, ktorá často vedie k závažnej hypoglykémii.

Stratifikácia podľa populácií pacientov

Deti a dospievajúci

Najmä pre pediatrických pacientov pôsobia tieto technológie ako záchranná sieť. Hlavnou výzvou v tejto skupine je zvládanie extrémnej fyziologickej variability spôsobenej rastovými hormónmi, nepravidelnými stravovacími návykmi a nepredvídateľnou fyzickou aktivitou. Automatizované systémy podávania inzulínu sú tu obzvlášť prínosné, nakoľko dokážu podávať aj minimálne dávky a nepatrné navýšenia inzulínu vyžadované malými deťmi. Táto technológia tiež znižuje psychickú záťaž opatrovníkov – funkcie zdieľania údajov umožňujú rodičom monitorovať hladiny glukózy dieťaťa na diaľku cez vlastné smartfóny. Klinický benefit používania tejto technológie sa tu presúva k včasnej iniciácii; ukázalo sa, že nasadenie technológie v čase diagnózy dlhšie zachováva zvyškovú funkciu beta-buniek (tzv. fázu „medových týždňov“).

Tehotné ženy

Udržiavanie prísnej kontroly glykémie počas tehotenstva je nevyhnutné na prevenciu komplikácií, ako sú vrodené anomálie, makrozómia plodu a neonatálna hypoglykémia. Fyziologické zmeny v tehotenstve, vrátane zvyšujúcej sa inzulínovej rezistencie v druhom a treťom trimestri, sťažujú tradičný manažment. CGM v tejto populácii zásadne mení situáciu, nakoľko identifikuje postprandiálne špičky a nočné fluktuácie, ktoré sa pri testovaní z prsta často prehliadnu. Súčasné usmernenia zdôrazňujú klinický cieľ dobrej kompenzácie „**Time in Tight Range**“ (čas v prísnom rozmedzí), čo je cieľové okno špeciálne navrhnuté pre metabolické potreby plodu. Technológia umožňuje rýchlu titráciu inzulínových dávok potrebnú na udržanie tempa s meniacimi sa požiadavkami gravidity.

Dospelí s diabetom 1. a 2. typu

V populácii dospelých slúži CGM ako terapeutický nástroj aj silný vzdelávací inštrument. Okrem zlepšenia poskytuje okamžitú **biologickú spätnú väzbu**: pacienti môžu v

reálnom čase vidieť, ako jedlo s vysokým obsahom sacharidov alebo svižná chôdza ovplyvňujú ich stabilitu glukózy. Tento efekt osobného monitoringu často vedie k udržateľnejším zmenám životného štýlu než všeobecné výživové rady. U dospelých s DM2, ktorí ešte nie sú na inzulíne, môže intermitentné používanie CGM odhaliť tiché glykemické výkyvy, čo môže podnietiť skoršiu intervenciu neinzulínovými terapiami na prevenciu progresie ochorenia.

Starší pacienti

U starších dospelých sa pozornosť presúva na bezpečnosť a vyhýbanie sa „preliečeniu“. Táto populácia je vystavená vysokému riziku závažnej hypoglykémie, ktorá môže viesť k pádom, zlomeninám a zrýchlenému kognitívnemu úpadku. Mnohí starší pacienti navyše trpia **syndrómom neuvedomovania si hypoglykémie**, kedy nepocitujú autonómne varovné signály. Systémy CGM s prispôsobiteľnými prediktívnymi výstrahami sú v tomto kontexte život zachraňujúce. Sú obzvlášť užitočné pre pacientov s poruchami pamäti, nakoľko môžu upozorniť rodinných príslušníkov alebo personál, keď je potrebný zásah. Cieľom je udržiavať „bezpečné rozmedzie“, ktoré zachováva kvalitu života.

Hospitalizovaní a kriticky chorí pacienti

Nemocničná dysglykémia je hlavným motorom zvýšenej morbidity, mortality a dĺžky hospitalizácie. Tradične sa manažment v nemocnici spoliehal na časté vpichy do prsta ošetrovateľským personálom a následné podanie hypoglykemizujúcej liečby. Prechod na CGM ponúka nepretržitý dohľad bez potreby bolestivých odberov, šetrí čas personálu aj náklady na laboratórne analýzy. Lekári si však musia byť vedomí obmedzení: v podmienkach JIS môžu faktory ako edém, hypotenzia a niektoré lieky (napr. vysoké dávky acetaminofénu/paracetamolu) ovplyvňovať presnosť podkožných senzorov. Na boj proti tomu sa vyvíjajú *bedside* systémy, ktoré využívajú merania z venóznej krvi, čím znižujú výskyt infekcií v mieste chirurgického zákroku.

Výhody a klinické využitie

Primárnou výhodou týchto pokrokov je zlepšenie „**Time in Range**“ (**TIR**) – percentuálneho vyjadrenia času, počas ktorého glukóza pacienta zostáva v terapeutickom okne (terapeutickým oknom je glykémia v rozmedzí 6–10 mmol/l). TIR je dnes uznávaný ako dôležitejší parameter oproti , pretože vo vedeckých štúdiách priamo koreloval s rizikom mikrovaskulárnych komplikácií.

Z hľadiska klinického využitia poskytujú tieto zariadenia lekárovi množstvo údajov. Namiesto listovania v denníku s roztrúsenými číslami si ošetrojúci personál môže pozrieť „**Ambulantný glukózový profil**“ (AGP). Tento štandardizovaný report vizualizuje glukózové vzorce, čím uľahčuje identifikáciu potreby úpravy dávok inzulínu (napr. pri raňajkách alebo po cvičení). To posúva kontrolu nad glykémiami pacienta od dohadov k presnej, individualizovanej úprave terapie a to aj bez potreby osobnej návštevy ambulancie.

Budúcnosť diabetickej technológie

Budúcnosť diabetickej technológie smeruje k „**plne uzavretému okruhu**“. Zatiaľ čo súčasné hybridné systémy stále vyžadujú od pacienta oznámenie jedál a cvičenia, ďalšia generácia AI riadených zariadení sa zameriava na automatizáciu týchto procesov. Tento pokrok nielen zlepšuje biologické zdravie, ale rieši aj významný „diabetický stres“ a psychickú únavu spojenú s nepretržitým chronickým ochorením. Pre lekára je už zručnosť v interpretácii týchto dát základnou požiadavkou pre efektívnu liečbu ochorenia.

20.2 Imunoterapia: Oddialenie nástupu autoimunitného diabetu

Počas uplynulého storočia bol klinický prístup k diabetu 1. typu (T1D) takmer výlučne kompenzačný – zameraný na nahradenie inzulínu, ktorý telo už nedokáže produkovať. V súčasnosti sa však objavil zásadný posun v terapeuticknej paradigme: ochorenie sa začína vnímať ako chronická autoimunitná deštrukcia a nie ako akútna metabolická udalosť. Imunoterapia dnes ponúka možnosť zasiahnuť v „pre-symptomatických“ štádiách ochorenia s cieľom oddialiť alebo potenciálne zabrániť úplnej deštrukcii pankreatických beta-buniek.

Vedecký základ: Autoimunitná inzulitída

Diabetes 1. typu je charakterizovaný selektívnou, T-lymfocytmí sprostredkovanou deštrukciou inzulín-produkujúcich beta-buniek v Langerhansových ostrovčekoch. Tento proces, známy ako **inzulitída**, zvyčajne začína roky predtým, než sa objavia klinické príznaky polyúrie alebo ketoacidózy. Vedecké zdôvodnenie imunoterapie spočíva v povahe „kontrolných bodov“ (*checkpoints*) imunitného systému. U geneticky náchylných jedincov zlyhanie autotolerancie umožňuje autoreaktívnym T-lymfocytom rozpoznať antigény beta-buniek ako cudzorodé. Tieto T-bunky infiltrujú pankreas, kde spúšťajú kaskádu zápalových cytokínov a priamu celulárnu toxicitu. V čase, keď sa u pacienta prejaví hyperglykémia, je už väčšina jeho funkčnej masy beta-buniek stratená.

Imunoterapia sa snaží „re-edukovať“ imunitný systém alebo vyvolať stav prechodného vyčerpania týchto patogénnych T-buniek, čím sa zachovávajú zvýšené beta-bunky a ich schopnosť vylučovať endogénny inzulín.

Štádiá diabetu 1. typu

Pre použitie preventívnej imunoterapie využívajú klinickí lekári štandardizovaný systém štádií, ktorý identifikuje osoby s vysokým rizikom:

- 1. Štádium: Jedinec má prítomné dve alebo viac autoprotilátok súvisiacich s diabetom, ale zostáva normoglykemický a asymptomatický.
- 2. Štádium: Jedinec má prítomné dve alebo viac autoprotilátok a vyvinula sa u neho dysglykémia (porucha tolerancie glukózy), ale ešte nespĺňa diagnostické kritériá pre klinický diabetes.
- 3. Štádium: Manifestné klinické ochorenie charakterizované hyperglykémiou a potrebou exogénneho inzulínu.

Primárnou cieľovou populáciou pre súčasnú preventívnu imunoterapiu sú jedinci v 2. štádiu. V tomto bode je autoimunitný proces vysoko aktívny, no stále zostáva zachovaná dostatočná funkcia beta-buniek na udržanie takmer normálnej metabolickej stability, ak by sa podarilo zastaviť imunitnú deštrukciu. Skrining autoprotilátok u príbuzných prvého stupňa pacientov s T1D je v súčasnosti najbežnejšou metódou identifikácie tejto cieľovej populácie.

Schválené molekuly a mechanizmy účinku

Najvýznamnejším prielomom v tejto oblasti je schválenie **Teplizumabu**, humanizovanej monoklonálnej protilátky.

Teplizumab (Anti-CD3)

Teplizumab cieľi na epsilon reťazec CD3, čo je zložka receptora T-buniek na povrchu T-lymfocytov. Na rozdiel od tradičných imunosupresív, ktoré spôsobujú plošnú depléciu imunitného systému, je Teplizumab „**modulátor**“. Viaže sa na receptor T-buniek a vysiela signál, ktorý vedie k efektu parciálneho agonistu. To vedie k zníženiu proliferácie efektorových T-buniek a zvýšeniu podielu regulačných T-buniek (Tregs). V podstate liek vyvoláva stav „nereaktivity“ alebo vyčerpania v patogénnych T-bunkách, ktoré útočia na pankreas. Posunom rovnováhy z prozápalového prostredia na regulačné poskytuje liek zvýšeným beta-bunkám potrebný oddych.

Klinický prínos a trvanie účinnosti

Klinickým cieľom preventívnej imunoterapie je poskytnúť „časové okno“, počas ktorého pacient zostáva inzulín-nezávislý. Klinické štúdie preukázali, že jediný 14-dňový cyklus Teplizumabu môže oddialiť diagnózu klinického (3. štádium) T1D v priemere o **dva roky**. Pre pediatrického pacienta alebo mladého dospelého má toto oddialenie obrovskú klinickú hodnotu. Umožňuje dlhšie obdobie fyziologického rastu bez fluktuácií exogénneho inzulínu, znižuje bezprostredné riziko život ohrozujúcej diabetickej ketoacidózy a potenciálne znižuje dlhodobé riziko mikrovaskulárnych komplikácií zachovaním hoci aj malého množstva endogénneho C-peptidu.

Úskalia a klinické výzvy

Napriek sľubným výsledkom imunoterapie existuje niekoľko klinických úskalí, na ktoré musia byť lekári pripravení:

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS):** Počas infúzie monoklonálnych protilátok môže aktivácia T-buniek viesť k systémovému uvoľneniu cytokínov. U pacientov sa môžu prejaviť „chrípkové“ príznaky, vrátane horúčky, bolesti hlavy a vyrážky. Hoci sú zvyčajne mierne a prechodné, vyžadujú si starostlivé sledovanie počas hospitalizácie.
- **Hematologické účinky:** Prechodná lymfopénia (pokles počtu bielych krviniek) je bežným vedľajším účinkom anti-CD3 terapie. Hoci sa počty zvyčajne zotavia v priebehu niekoľkých týždňov, je nevyhnutné monitorovať výskyt oportunistických infekcií.
- **Vírusová reaktivácia:** Keďže terapia moduluje funkciu T-buniek, existuje teoretické riziko reaktivácie latentných vírusov, ako je Epstein-Barrovej vírus (EBV) alebo cytomegalovírus (CMV).
- **Náklady a prístup:** Tieto biologické terapie sú drahé a vyžadujú si špecializovanú infraštruktúru pre 14-dňové intravenózne podávanie, čo môže obmedziť ich dostupnosť na veľké akademické zdravotnícke centrá.

Odporúčania pre časovanie skríningu

Podľa aktuálnych odborných usmernení (najmä konsenzu **ADA/EASD 2024** a štandardov **ADA 2025**) je časovanie skríningu autoprotilátok kľúčové pre včasnú identifikáciu pre-symptomatických štádií diabetu 1. typu (T1D). Odporúčania sú nasledovné:

Cieľová skupina a začiatok skríningu

- **Príbuzní prvého stupňa:** Skrínung sa odporúča predovšetkým súrodencom, deťom a rodičom pacientov s T1D, nakoľko ide o najčastejšiu metódu identifikácie rizikovej populácie.
- **Vek začatia:** Väčšina usmernení (napr. TrialNet alebo programy v rámci EÚ) odporúča vykonať prvý skrínung v ranom detstve, zvyčajne **medzi 2. a 3. rokom života**. Ak je výsledok v tomto veku negatívny, riziko vzniku T1D je u týchto detí v nasledujúcich rokoch nižšie, ale nie nulové.

Frekvencia a opakovanie (Intervaly)

Ak sú počiatočné výsledky negatívne, odporúča sa skrínung opakovať v kľúčových vývojových obdobiach, kedy dochádza k najčastejšiemu vzniku autoimunity:

- **Opakované testovanie:** Často sa odporúča opakovanie vo veku **6 rokov** a následne okolo **10. až 12. roku života**.
- **Pravidelnosť:** U vysoko rizikových jedincov môžu lekári zvážiť skrínung každých pár rokov až do dosiahnutia dospelosti (cca 18 – 21 rokov), nakoľko proces inzulinídy (autoimunitného zápalu) môže začať roky pred objavením sa klinických symptómov.

Postup pri pozitivite (Staging)

Ak sa pri skrínungu zistia **dve alebo viac autoprotílátok**, pacient vstupuje do intenzívnejšieho monitorovacieho režimu, ktorý určuje jeho štádium:

- **Štádium 1 a 2:** Pacient je sledovaný v pravidelných intervaloch (zvyčajne každých 6 až 12 mesiacov) pomocou testov glukózovej tolerancie (OGTT) na zistenie prípadnej dysglykémie.
- **Intervencia v 2. štádiu:** Identifikácia pacienta v 2. štádiu je kritická, pretože práve v tomto bode je autoimunitný proces vysoko aktívny a je možné nasadiť preventívnu liečbu (napr. Teplizumab).

Prínos správneho časovania

Včasné vykonanie skrínungu a pravidelné sledovanie prináša pacientovi zásadné výhody:

- **Zníženie rizika DKA:** Včasná detekcia dramaticky znižuje riziko život ohrozujúcej diabetickej ketoacidózy (DKA) pri manifestácii ochorenia.
- **Možnosť preventívnej liečby:** Umožňuje podanie imunoterapie, ktorá môže oddialiť potrebu inzulínu v priemere o dva roky.
- **Zachovanie funkcie beta-buniek:** Skorá identifikácia a zásah pomáhajú zachovať zvyškovú sekréciu C-peptidu, čo zlepšuje dlhodobú stabilitu ochorenia.

Tento proaktívny prístup mení priebeh diabetes 1. typu z nevyhnutného osudu závislosti na inzulíne na cestu, ktorú možno včasným skríningom a intervenciou efektívne riadiť.

Budúci potenciál rozvoja

Budúcnosť prevencie diabetu spočíva v „precíznej imunoterapii“. Výskumníci sa teraz pozerajú za hranice univerzálneho prístupu k cielenejším intervenciám:

- **Kombinované terapie:** Budúce protokoly môžu spájať anti-CD3 protilátky s inými látkami, ako je anti-CD20 (Rituximab) na zacielenie na B-bunky, alebo inhibítory TNF-alfa na vytvorenie viacstrannej blokády autoimunitnej odpovede.
- **Antigénovo-špecifická imunoterapia:** Zahŕňa „očkovanie“ pacienta špecifickými proteínmi beta-buniek (ako je proinzulín) spôsobom, ktorý indukuje toleranciu namiesto imunity. Toto by bol „svätý grál“ terapie, pretože by ovplyvnil iba T-bunky útočiace na pankreas, pričom zvyšok imunitného systému by zostal nedotknutý.
- **Hypoimúnne kmeňové bunky:** Ako uvádza nedávny výskum, genetická modifikácia ostrovčiekov derivovaných z kmeňových buniek tak, aby boli pre imunitný systém „neviditeľné“, môže nakoniec úplne eliminovať potrebu systémovej imunoterapie.
- **Perorálne imunomodulátory:** Prebieha výskum malých molekúl, ktoré sa môžu užívať perorálne na udržanie stavu imunitnej tolerancie počas mnohých rokov, čo by potenciálne mohlo predĺžiť oddialenie nástupu ochorenia na neurčito.

Záver ku kapitole

Imunoterapia zmenila diabetes 1. typu z nevyhnutného osudu celoživotnej závislosti na exogénnom inzulíne na zvládnuteľnú cestu. Výzva stále spočíva v identifikácii rizikových jedincov prostredníctvom screeningu autoprottilátok a v pochopení rovnováhy medzi prínosmi oddialenia inzulínovej závislosti a vedľajšími účinkami imunitnej modulácie.

20.3 Náhrada funkcie beta-buniek: Od transplantácie Langerhansových ostrovčekov po bunkové inžinierstvo

Konečnou ambíciou v klinickom manažmente diabetu 1. typu (T1D) je obnovenie **endogénnej sekrécie inzulínu reagujúcej na prísun glukózy**. Hoci exogénna inzulínová terapia, vrátane najnovších hybridných systémov s uzavretým okruhom, dramaticky predĺžila očakávanú dĺžku života, zostáva nedokonalou náhradou za zložité, sekundu po sekunde prebiehajúce metabolické ladenie vykonávané natívnym endokrinným pankreasom. Táto kapitola skúma biologické hranice nahradenia stratenej masy beta-buniek prostredníctvom transplantácie, xenotransplantácie a špičkovej vedy v oblasti bunkového inžinierstva a imunoprotekcie.

Vedecký podklad bunkovej terapie

Fyziologické zdôvodnenie náhrady beta-buniek je založené na snahe o „**funkčné vyliečenie**“. Na rozdiel od mechanickej pumpy, ktorá sa spolieha na externé senzory a matematické algoritmy na aproximáciu potrieb inzulínu, biologické Langerhansove ostrovčeky disponujú vnútornou senzoricko-efektorovou slučkou. Tieto mikro-orgány nielenže vylučujú inzulín, ale integrujú aj signály z okolitých koncentrácií glukózy, parakrinnú spätnú väzbu od susedných alfa a delta buniek (vylučujúcich glukagón a somatostatín) a hormonálne vstupy z čreva (inkretíny).

Klinickým cieľom bunkovej terapie je dosiahnutie metabolickej stability. Pre pacienta to znamená elimináciu život ohrozujúcich hypoglykemických udalostí a obnovenie ustáleného glykemického profilu. Aj keď sa nedosiahne úplná inzulínová nezávislosť, prítomnosť funkčných transplantovaných beta-buniek poskytuje biologický „rezervoár“ – meraný prítomnosťou **C-peptidu** – ktorý zabraňuje rýchlym a nebezpečným glykemickým výkyvom charakteristickým pre „labilný“ diabetes.

Alogénna transplantácia ostrovčekov (ľudské zdroje)

Alogénna transplantácia zahŕňa izoláciu ostrovčekov z pankreasu mŕtveho ľudského darcu a ich následnú infúziu príjemcovi. Tento postup prešiel od experimentálneho úsilia k uznávanej klinickej terapii.

- **Nedostatok darcov a proces izolácie:** Primárnym úskalím v alogénnej terapii je nedostatok vysokokvalitných darcovských orgánov. Proces začína enzymatickým

trávením darcovského pankreasu na „oslobodenie“ ostrovčiek od okolitého exokrinného tkaniva. Tieto ostrovčeky sa potom čistia pomocou centrifugácie v hustotnom gradiente.

- **Klinické indikácie a aplikačná cesta:** Súčasným zlatým štandardom starostlivosti je infúzia purifikovaných ostrovčiek do **portálnej žily** pečene. Ostrovčeky sa usadia v malých pečňových sínusoidoch, kde začínajú proces neovaskularizácie – rast nových krvných ciev na príjem kyslíka a živín.
- **Združovanie (Pooling) z viacerých darcov:** Na dosiahnutie terapeutického prahu, ktorý sa zvyčajne definuje ako >10 000 **ostrovčkových ekvivalentov** na kilogram hmotnosti príjemcu, je často nevyhnutné pristúpiť k sekvenčnej transplantácii alebo pooling ostrovčiek od 2 až 3 darcov.
- **Kumulatívny efekt:** Pooling zvyšuje celkovú metabolickú kapacitu štepu, čo vedie k stabilnejšej kontrole glykémie a vyššej pravdepodobnosti úplného vysadenia exogénneho inzulínu.

Cieľová populácia: Tento zákrok zostáva vyhradený pre dospelých s T1D, ktorí trpia: syndrómom neuvedomovania si hypoglykémie, labilným diabetom s nepredvídateľnou metabolickou odozvou alebo zlyhaním konvenčnej inzulínovej liečby napriek použitiu najpokročilejších smart systémov automatickej aplikácie inzulínu.

Imunologická bariéra: Zásadným úskalím zostáva požiadavka na doživotnú systémovú imunosupresiu. Nevýhodou združovania viacerých darcov je zvýšená expozícia príjemcu rôznym HLA antigénom, čo zvyšuje riziko alosensibilizácie a sťažuje následnú imunosupresívnu liečbu.

Regulačné míľniky: Donislecel (Lantidra)

V roku 2023 sa klinická prax natrvalo zmenila schválením lieku **Donislecel (Lantidra)** úradom FDA (*Food and Drug Administration*). Išlo o vôbec prvé schválenie alogénnej bunkovej terapie pre T1D. Lantidra je indikovaná špeciálne pre pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť glykemické ciele kvôli opakovaným závažným hypoglykémiam. Toto schválenie poskytuje štandardizovanú cestu pre bunkovú terapiu v rutínnej klinickej praxi.

Regulačný status EMA: K dnešnému dňu (január 2026) Lantidra (Donislecel) nemá udelenú centralizovanú registráciu Európskou liekovou agentúrou (EMA). V EÚ sa transplantácia ostrovčiek realizuje predovšetkým v rámci špecializovaných akademických centier pod

schémou „**Hospital Exemption**“ alebo ako súčasť klinických skúšaní. Podobne ako v USA je táto terapia rezervovaná výlučne pre dospelých pacientov so závažnou nestabilitou glykémie, bez možnosti liečby detí.

Edmontonský protokol

Edmontonský protokol predstavuje prelomovú metodiku transplantácie Langerhansových ostrovčekov, ktorú vyvinul tím pod vedením Dr. Jamesa Shapira na University of Alberta koncom 90. rokov 20. storočia. Tento protokol transformoval transplantáciu ostrovčekov z experimentálneho postupu na uznávanú klinickú terapiu pre vybranú skupinu pacientov s diabetom 1. typu (T1D).

Kľúčové inovácie protokolu: Pred Edmontonským protokolom bola úspešnosť inzulínovej nezávislosti po roku len približne 8 %. Shapiro a jeho tím zaviedli zásadné zmeny:

- **Imunosupresia bez steroidov (Steroid-free):** Najdôležitejšia inovácia. Tradičné protokoly používali glukokortikoidy, ktoré sú však pre beta-bunky toxické a vyvolávajú inzulínovú rezistenciu. Edmontonský režim ich nahradil kombináciou liekov **sirolimus**, **takrolimus** a monoklonálnou protilátkou **daclizumab**.
- **Dostatočná masa ostrovčekov (Pooling):** Na dosiahnutie inzulínovej nezávislosti sa zistilo, že je potrebná transplantácia veľkého množstva buniek (zvyčajne nad 10 000 IEQ/kg). To si vyžaduje izoláciu ostrovčekov z dvoch až troch darcovských pankreasov pre jedného príjemcu.

Ostrovčeky derivované z kmeňových buniek

S cieľom riešiť chronický nedostatok darcov sa regeneratívna medicína zamerala na pluripotentné kmeňové bunky – embryonálne kmeňové bunky (ESCs) aj indukované pluripotentné kmeňové bunky (iPSCs).

- **Programovanie beta-buniek:** Vedeckým prelomom je schopnosť „naprogramovať“ tieto nediferencované bunky na plne funkčné beta-bunky reagujúce na glukózu. Pomocou transkripčných faktorov výskumníci vedú bunky cez štádiá definitívneho endodermu a pankreatických progenitorov až k zrelým endokrinným bunkám.
- **Zimislecel (VX-880):** Jedným z najsľubnejších kandidátov je Zimislecel (VX-880). Na rozdiel od starších pokusov využíva VX-880 plne diferencované alogénne

ostrovčeky. Klinické štúdie preukázali úspešné prihojenie a obnovu fyziologickej sekrecie inzulínu, pričom niektorí účastníci dosiahli úplnú inzulínovú nezávislosť.

Xenotransplantácia: Bravčové zdroje

Využitie zvieracieho tkaniva je ďalšou stratégiou na vyriešenie problému nedostatku darcov, pričom hlavným zvieracím zdrojom sú ošípané.

- **Prečo bravčový zdroj?** Ošípané sú ideálnymi darcami, pretože bravčový inzulín sa od ľudského líši len jednou aminokyselinou. Historicky bol bravčový inzulín základom liečby diabetu po celé desaťročia. Ošípané je navyše možné chovať v kontrolovaných prostrediach bez patogénov.
- **Prekonanie imunologickej bariéry:** Hlavným úskalím xenotransplantácie je agresívna rejekcia. Ľudia majú prirodzené protilátky proti sacharidovým markerom na prasacích bunkách (napr. alfa-1,3-galaktóza), čo spúšťa „hyperakútnu rejekciu“. Riešenie spočíva v genetickom inžinierstve; pomocou genetického inžinierstva výskumníci vytvárajú geneticky modifikované línie ošípaných, ktoré postrádajú tieto markery a tým obchádzajú ľudské imunologické „ochranné“ proteíny.

Mezenchýmové kmeňové bunky (MSCs): Duálna úloha

Mezenchýmové kmeňové bunky, odvodené z kostnej drene alebo tkaniva pupočníka, sa skúmajú nielen ako zdroj beta-buniek, ale aj ako silná podporná imunoterapia.

- **Reprogramovanie a podpora:** MSCs môžu byť naprogramované na bunky podobné ostrovčekom pomocou faktorov ako PDX1 a NGN3. **PDX1** (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1) a **NGN3** (Neurogenin 3) sú transkripčné faktory esenciálne pre reguláciu embryonálneho vývoja pankreasu, ale aj v bunkovom inžinierstve pri liečbe diabetu.
- Najvýznamnejším klinickým prínosom MSCs sú však imunomodulačné a trofické vlastnosti. Pri ko-transplantácii s ostrovčkami vylučujú faktory (ako VEGF a IL-10), ktoré: podporujú angiogézu (rýchlejšie vytvorenie krvného zásobenia), potláčajú zápal a chránia štep pred okamžitou zápalovou reakciou sprostredkovanou krvou, a inhibujú autoimunitu posunom imunitného profilu príjemcu na regulačný.

Stratégie pre imunoprotekciu

Veľké úskalie: Závažná doživotná imunosupresia

Najvýznamnejšou bariérou masového rozšírenia transplantácie beta-buniek je požiadavka na doživotnú systémovú imunosupresiu. Vzhľadom na riziká sú tieto zákroky vyhradené len pre malú časť pacientov so život ohrozujúcim labilným diabetom; pre väčšinu ostatných diabetikov nie je výmena inzulínu za denné užívanie imunosupresív klinicky opodstatnená.

- **Systémové riziká:** Štandardné režimy (takrolimus, mykofenolát mofetil) zvyšujú riziko oportunistických infekcií, malignít (rakovina kože, lymfoproliferatívne poruchy) a sú nefrotoxické.
- **Diabetogénna povaha imunosupresív:** Unikátnym úskalím je, že samotné lieky chrániace štep môžu byť „diabetogénne“. Inhibítory kalcineurínu sú toxické pre beta-bunky, znižujú sekréciu inzulínu a indukujú ich apoptózu. Vzniká klinický paradox: liek potrebný na ochranu štepu môže nakoniec spôsobiť jeho zlyhanie.

Dve hlavné stratégie zamerané na elimináciu tejto požiadavky sú enkapsulácia a genetické „maskovanie“.

Enkapsulácia a bioarteficiálny pankreas (BAP)

Bioarteficiálny pankreas predstavuje vrchol integrácie biológie a inžinierstva v snahe o funkčné vyliečenie diabetu 1. typu. Ide o implantovateľné zariadenie, ktoré uchováva inzulín-produkujúce tkanivo (natívne alebo derivované z kmeňových buniek) vo vnútri imunoprotektívnej komory. Základom technológie je fyzická **enkapsulácia** (zapuzdrenie) buniek do polopriepustnej polymérovej membrány, ktorá funguje ako molekulárne sito:

- **Selektívna priepustnosť:** Bunky sú umiestnené v polopriepustnej polymérovej membráne (často alginát). Membrána umožňuje voľnú difúziu glukózy (pre senzoring), kyslíka (pre prežitie buniek) a živín dovnútra zariadenia, zatiaľ čo inzulín voľne prúdi von do krvného obehu.
- **Imunologická bariéra:** Póry sú navrhnuté tak, aby boli príliš malé na prienik T-lymfocytov hostiteľa alebo veľkých protilátok (imunoglobulínov), ktoré by inak cudzie bunky identifikovali a zničili.
- **Mikro- vs. makroenkapsulácia:** Mikroenkapsulácia (tisíce malých guľôčok) maximalizuje pomer povrchu použitej kapsuly k objemu pre difúziu. Makroenkapsulácia (jedno

väčšie puzdro) má výhodu v tom, že je chirurgicky vyberateľná, ak transplantát stratí funkciu.

Biologické výhody oproti mechanickým systémom: Na rozdiel od inzulínovej pumpy (tzv. mechanického umelého pankreasu), ktorá sa spolieha na externé senzory a matematické algoritmy, bioarteficiálny pankreas disponuje **vnútornou senzoricko-efektorovou slučkou**: integruje signály z okolitých koncentrácií glukózy v reálnom čase, reaguje na parakrinnú spätnú väzbu od susedných alfa a delta buniek a zohľadňuje hormonálne vstupy z čreva (inkretíny), čím dosahuje oveľa jemnejšie a presnejšie metabolické ladenie.

Genetické „maskovanie“ (hypoimúnne bunky)

Novším pokrokom je použitie **CRISPR/Cas12b** na vytvorenie „hypoimúnnych“ buniek. V kontexte liečby diabetu sa CRISPR/Cas12b využíva na prekonanie najväčšej prekážky bunkovej transplantácie – imunitnej rejekcie bez potreby systémovej imunosupresie.

- Odstránením molekúl HLA I. a II. triedy sa bunky stávajú pre T-bunky príjemcu neviditeľnými.
- Proti útokom NK buniek sú bunky upravené tak, aby nadmerne vyjadrovali markery ako CD47 („don't eat me“ signál).

Štúdie ukázali, že takéto bunky môžu v človeku fungovať niekoľko mesiacov bez systémovej imunosupresie. Nedávne klinické štúdie (publikované v roku 2025 v *The New England Journal of Medicine*) potvrdili úspech tejto technológie u pacientov s diabetom 1. typu: pacienti boli transplantované ostrovčeky upravené technológiou **CRISPR/Cas12b** bez akejkoľvek sprievodnej imunosupresívnej liečby. Tieto upravené bunky úspešne prežili, produkovali funkčný inzulín (potvrdený hladinami C-peptidu) a nevyvolali žiadnu imunitnú reakciu ani po 12 týždňoch od zákroku.

Anatomické miesta pre transplantáciu

Hoci je portálna žila tradičným miestom, spája sa s vysokou stratou buniek v dôsledku zápalu a nízkej hladiny kyslíka. Skúmajú sa alternatívne miesta transplantácie:

- **Omentum:** Vaskularizované tukové tkanivo v bruchu, ktoré poskytuje veľkú plochu.
- **Subkutánny priestor:** Najpohodlnejšie miesto pre pacienta s jednoduchou implantáciou a odberom, vyžaduje však riešenia na zabezpečenie dostatku kyslíka.

Úskalia a budúce výzvy

Napriek pokroku pretrvávajú úskalia ako **hypoxia** (odumieranie centra ostrovčeka pri nedostatku kyslíka), **fibróza** (rast jazvovitého tkaniva okolo enkapsulácie) a **dlhodobá trvácnosť** (pokles inzulínovej nezávislosti po niekoľkých rokoch).

Klinická účinnosť: Inzulínová nezávislosť a životnosť transplantátu

Klinický úspech transplantácie ostrovčiek sa hodnotí nielen úplnou inzulínovou nezávislosťou, ale aj elimináciou závažných hypoglykémií a stabilizáciou C-peptidu.

- **Očakávaná miera inzulínovej nezávislosti:** Podľa údajov z veľkých registrov (napr. *Collaborative Islet Transplant Registry* - CITR) sú výsledky nasledovné:
 - **1. rok po transplantácii:** Inzulínovú nezávislosť dosahuje približne 50 % až 70 % pacientov pri optimalizovanom protokole.
 - **5. rok po transplantácii:** Miera úplnej nezávislosti od inzulínu klesá na približne 25 % až 50 % v závislosti od centra a použitej imunosupresie.
- **Trvácnosť štepu:** Aj pri strate úplnej nezávislosti pretrváva funkcia štepu (merateľný C-peptid) u viac ako 80 % pacientov po dobu 5 rokov. Prítomnosť funkčných buniek funguje ako „buffer“, ktorý zabraňuje labilnému diabetu a chráni pacienta pred fatálnou hypoglykémiou. Dlhodobá trvanlivosť je však ohrozená chronickým vyčerpaním štepu, fibrózou a nefrotoxitou imunosupresív.

Záver ku kapitole

Budúcnosť smeruje k biologickým riešeniam. Mladí lekári by si mali predstaviť klinickú budúcnosť, kde namiesto mechanickej inzulínovej pumpy pacient dostane subkutánnu injekciu kmeňových, geneticky upravených ostrovčiek bez potreby imunosupresie. Biologická náhrada pankreasu sa tak presunie z liečby poslednej inštancie na primárnu terapeutickú možnosť pre všetkých s T1D.

20.4. Inkretínová liečba a metabolický prístup k manažmentu diabetu

Manažment diabetu 2. typu (T2D) prešiel transformatívnym posunom. Historicky bol terapeutický prístup „glukocentrický“ a zameriaval sa primárne na dosahovanie cieľových hodnôt glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) s cieľom predchádzať mikrovaskulárnym komplikáciám. Súčasná odporúčania, ako napríklad konsenzus ADA/EASD, však v súčasnosti presadzujú

„metabolocentrický“ prístup alebo prístup orientovaný na pacienta. Táto stratégia prioritizuje manažment hmotnosti a zmiernovanie kardiorenálneho rizika ako základné piliere starostlivosti o diabetika, pričom uznáva, že obezita je primárnym motorom patofyziologických defektov pri T2D. Vychádzame pritom z predpokladu, že strata 10 % a viac z celkovej telesnej hmotnosti môže viesť k úplnému vyliečeniu z T2D a to najmä u novodiagnostikovaných pacientov.

Inkretínový efekt a ďalšie súvislosti

„Inkretínový efekt“ popisuje fenomén, pri ktorom perorálny príjem glukózy vyvoláva výrazne vyššiu inzulínovú odpoveď v porovnaní s ekvivalentnou dávkou intravenózne glukózy. Tento proces je sprostredkovaný hormónmi odvodenými z čreva, nazývanými inkretíny, predovšetkým inzulínotropným polypeptidom závislým od glukózy (GIP) a glukagónu podobným peptidom-1 (GLP-1).

GLP-1 a GIP: Duálna synergia

GLP-1 je secernovaný L-bunkami distálneho čreva. Medzi jeho primárne účinky patrí stimulácia sekrécie inzulínu závislej od glukózy, potlačanie postprandiálneho uvoľňovania glukagónu, spomaľovanie vyprázdňovania žalúdka a zvyšovanie pocitu sýtosti prostredníctvom dráh centrálného nervového systému. Pri T2D je inkretínový efekt výrazne oslabený.

GIP, secernovaný K-bunkami v proximálnom tenkom čreve, bol kedysi považovaný za hormón s minimálnym významom pre manažment T2D. Nedávny výskum však ukázal, že GIP pôsobí ako silný potenciátor účinkov receptora GLP-1. Zatiaľ čo GLP-1 sa zameriava predovšetkým na sýtosť a spomalenie vyprázdňovania žalúdka, GIP zrejme pôsobí na centrálny nervový systém s cieľom zlepšiť toleranciu GLP-1 a hrá priamu úlohu v metabolizme tukového tkaniva, čím potenciálne uľahčuje „zdravšie“ ukladanie lipidov a zvyšuje inzulínovú senzitivitu.

Nástup agonizmu glukagónu

Najnovšiu hranicu v terapii predstavuje trojitý (*triple*) agonizmus hormonálnych receptorov (GIP, GLP-1 a glukagón). Hoci je glukagón tradične vnímaný ako antagonist inzulínu, jeho terapeutická aktivácia – ak je vyvážená s inkretínmi – môže zvýšiť energetický výdaj a rýchlosť metabolizmu. Tento prístup „trojitého zásahu“ (*triple-hit*) sa zameriava na maximalizáciu úbytku hmotnosti potlačením chuti do jedla pri súčasnom zvýšení kalorického spaľovania tela.

Cieľová populácia a schválené liečebné protokoly

Cieľová populácia pre tieto pokročilé terapie sa rozšírila z pacientov s refraktérnou hyperglykémiou na širšiu kohortu pacientov s „diabezitou“ – prienikom T2D a obezity.

Klinické indikácie:

- **Vysoké kardiovaskulárne riziko:** Pacienti s etablovaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (ASCVD) alebo indikátormi vysokého rizika.
- **Chronické ochorenie obličiek (CKD) a srdcové zlyhávanie:** Najmä v prípadoch, kde môžu byť SGLT2 inhibítory nedostatočné alebo netolerované.
- **T2D podmienený obezitou:** Jedinci, u ktorých je úbytok hmotnosti primárnym cieľom na dosiahnutie remisie diabetu.
- **Nealkoholová steatohepatitída (NASH/MASH):** Rozvíjajúce sa dôkazy naznačujú, že tieto lieky významne znižujú obsah tuku v pečeni.

Schválené protokoly: Súčasný štandardný protokol zahŕňa prístup „začať nízko, postupovať pomaly“ (*Start Low, Go Slow*). Keďže primárne vedľajšie účinky sú gastrointestinálneho charakteru, titrácia dávky je nevyhnutná. Pri duálnych agonistoch, ako je tirzepatid, sa liečba začína subterapeutickou dávkou, aby sa črevo aklimatizovalo, po čom nasleduje mesačná eskalácia až po dosiahnutie udržiavacej dávky. Tento protokol minimalizuje nevoľnosť a vracanie, čím zabezpečuje dlhodobú adherenciu.

Inovatívne molekuly: Tirzepatid a Retatrutid

- **Tirzepatid (duálny agonista):** Tirzepatid je dlhodobo pôsobiaca molekula, ktorá pôsobí ako duálny agonista receptorov GIP/GLP-1. Súčasnou aktiváciou týchto dvoch dráh dosahuje glykemickú stabilitu a redukciu hmotnosti, ktorá často prevyšuje výsledky pozorované pri selektívnych agonistoch GLP-1.
- **Retatrutid (trojitý agonista):** Retatrutid je novšia molekula, ktorá sa momentálne nachádza v neskorých fázach klinického skúšania. Pridaním agonizmu glukagónového receptora k základu GIP/GLP-1 rieši stranu energetického výdaja v metabolickej rovnici. V klinických pozorovaniach tento trojitý agonista preukázal schopnosť dosiahnuť výsledky v úbytku hmotnosti porovnateľné s bariatrickou chirurgiou, spolu so značným zlepšením lipidových profilov a deplécie pečeneového tuku.

Pleiotropné účinky: Viac než kontrola glukózy

Jedným z najzaujímavejších aspektov týchto liekov pre mladých lekárov je ich „pleiotropný“ prínos pre viaceré orgány. Tieto účinky prebiehajú cestami nezávislými od znižovania glykémie.

- **Kardiovaskulárna a renálna ochrana:** Terapie na báze inkretínov vykazujú protizápalové účinky na vaskulárny endotel a znižujú oxidačný stres. Znižovaním viscerálnej adipozity a systémového zápalu znižujú riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE). V obličkách znižujú albuminúriu a spomaľujú pokles glomerulárnej filtrácie (GFR) moduláciou intrarenálnej hemodynamiky a znižovaním lokálneho zápalu.
- **Neuroprotektia a sýtosť:** Centrálné receptory GLP-1 v hypotalame a zadnom mozgu regulujú odmenu z jedla a chuť. Okrem vplyvu na hmotnosť prebieha výskum zameraný na to, či tieto molekuly dokážu znížiť „neurozápal“, čo by mohlo ponúknuť prínos pri neurodegeneratívnych stavoch.
- **Zdravie pečene:** Vplyv na pečeň je významný. Znižovaním prísunu voľných mastných kyselín do pečene a zvyšovaním ich oxidácie môžu tieto lieky zvrátiť hepatálnu steatózu, ktorá je hlavnou komorbiditou u diabetickej populácie.

Úskalia a klinické výzvy

Hoci sú tieto pokroky revolučné, musíme brať do úvahy aj niekoľko praktických úskalí:

- **Gastrointestinálna tolerabilita:** Počas titračnej fázy sú bežné nevoľnosť, vracanie, hnačka a zápcha. Pacienti musia byť poučení o kontrole porcií, pretože prejedanie sa počas užívania týchto liekov môže viesť k výraznému nepohodliu v dôsledku oneskoreného vyprázdňovania žalúdka.
- **Ochorenie žlčníka:** Rýchly úbytok hmotnosti a účinky inkretínov môžu zvýšiť riziko cholelitiázy a cholecystitídy.
- **Sarkopénia:** Hlavnou obavou u staršej populácie je strata svalovej hmoty súbežne s tukom. Spolu s terapiou inkretínmi by sa mala odporúčať strava s vysokým obsahom bielkovín a rezistenčný tréning.
- **Cena a dostupnosť:** Napriek ich účinnosti sú tieto lieky drahé a často čelia bariéram zo strany poisťovní, čo vytvára nerovnosti v prístupe k „najlepšej“ metabolickej starostlivosti.

- **Riziko pankreatitídy:** Hoci definitívna kauzálna súvislosť zostáva predmetom diskusií, anamnéza pankreatitídy sa vo všeobecnosti považuje za kontraindikáciu alebo dôvod na extrémnu opatrnosť.

Budúci potenciál

Budúcnosť inkretínovej liečby smeruje k väčšiemu pohodliu a ešte účinnejším kombináciám.

- **Perorálne formulácie:** Výskum sa zameriava na nízkomolekulárne agonisty GLP-1, ktoré si nevyžadujú injekcie, čo by výrazne zvýšilo záujem pacientov.
- **Kombinácia s amylínovými mimetikami:** Pridanie amylínu (ďalší hormón podporujúci sýtosť a spomaľujúci vyprázdňovanie žalúdka) k inkretínovému základu by mohlo ďalej zvýšiť úbytok hmotnosti.
- **Personalizovaný metabolizmus:** Vyvíjajú sa modely riadené AI na predpovedanie toho, ktorí pacienti budú najlepšie reagovať na duálny verzus trojitý agonizmus na základe ich východiskového metabolického a genetického profilu.

Záver ku kapitole

Je potrebné si uvedomiť, že diabetes 2. typu už nie je len „problémom s cukrom“ – je to komplexné metabolické ochorenie. Používanie multireceptorových inkretínových agonistov predstavuje posun k liečbe modifikujúcej ochorenie. Riešením základnej obezity a poskytovaním kardiorenálnej ochrany sa približujeme k budúcnosti, kde je „remisia“ diabetu hmatateľným klinickým cieľom pre mnohých pacientov.

Zoznam literatúry:

1. Kwon SY, Moon JS. Advances in Continuous Glucose Monitoring: Clinical Applications. *Endocrinol Metab.* 2025;40:161-173.
2. Pinsker JE, et al. Clinical Evaluation of a Novel CGM-Informed Bolus Calculator with Automatic Glucose Trend Adjustment. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(1).
3. Prasad-Reddy L, et al. Use of Continuous Glucose Monitoring in Older Adults: A Review of Benefits, Challenges and Future Directions. *touchREVIEWS in Endocrinology.* 2022;18(2):116-21.
4. Li A, Brackenridge A. The role of continuous glucose monitoring in pregnancy. *Obstet Med.* 2022;15(1):6-10.

5. Mihai DA, et al. Continuous glucose monitoring devices: A brief presentation (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23:174.
6. Lundgrin EL, Kelly CA, Bellini N, et al. Diabetes Technology Trends: A Review of the Latest Innovations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110:S165-S174.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S146-S166.
8. de Klerk E, Hebrok M. Stem Cell-Based Clinical Trials for Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol*. 2021;12:631463.
9. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, et al. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392:10-21.
10. Carlsson PO, Hu X, Scholz H, et al. Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2025;392.
11. Parums DV. Editorial: First Regulatory Approval for Allogeneic Pancreatic Islet Beta Cell Infusion for Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit*. 2023;29:e941918.
12. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, et al. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392:10-21.
13. Lacík I. Treatment of diabetes by transplantation of pancreatic islets and insulin-producing cells protected from the immune system by encapsulation. *Diab Obez*. 2024;24(48):112-119.
14. Carlsson PO, Hu X, Scholz H, et al. Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2025;392.
15. Berney T, Wassmer CH, Lebreton F, et al. From islet of Langerhans transplantation to the bioartificial pancreas. *Presse Med*. 2022;51:104139.
16. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000;343:230-238.
17. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the ADA and the EASD. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786.
18. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-515.

19. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:514-526.
20. Lundgrin EL, Kelly CA, Bellini N, et al. Diabetes Technology Trends: A Review of the Latest Innovations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110:S165-S174.
21. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;18:3-14.

21. Diabetes mellitus a osteoporóza

Diabetes mellitus a osteoporóza Predstavujú významné chronické ochorenia, ktoré sa často vyskytujú súčasne a majú komplexnú vzájomnú patofyziologickú súvislosť. Pacienti s diabetes mellitus (DM), najmä s dlhodobým trvaním ochorenia, majú zvýšené riziko osteoporózy a zlomenín, pričom riziko je prítomné u oboch typov diabetu, avšak mechanizmy sa líšia medzi typom 1 a typom 2. [1]

Patofyziológia U DM1 je zvýšené riziko zlomenín najmä v dôsledku zníženej kostnej denzity - kostnej minerálovej hustoty (BMD), ktorá súvisí s deficitom inzulínu a IGF-1, čo vedie k zníženej aktivite osteoblastov. U DM2 je paradoxne BMD často normálna alebo zvýšená, avšak kvalita kosti je zhoršená v dôsledku akumulácie produktov pokročilej glykácie (AGEs), chronického zápalu, oxidačného stresu a mikroangiopatie, čo vedie k zvýšenej krehkosti kosti. [2] Kľúčovú úlohu zohrávajú aj poruchy v remodelácii kosti, kde je narušená rovnováha medzi aktivitou osteoblastov a osteoklastov. [3]

Klinické aspekty U diabetikov je riziko zlomenín vyššie aj pri normálnych hodnotách BMD, pretože štandardné denzitometrické vyšetrenia podhodnocujú skutočnú krehkosť kosti. Ďalšími rizikovými faktormi sú neuropatia, retinopatia, sarkopénia a poruchy chôdze, ktoré zvyšujú riziko pádov. [4] U DM2 je riziko zlomenín najmä v oblasti bedrového kĺbu a vertebrálnych stavcov. [2]

Najviac ohrozené skupiny diabetikov[4,5]

- Pacienti s dlhodobým trvaním diabetu (najmä >10 rokov).
- Starší pacienti (vek ≥ 65 rokov).
- Pacienti s mikro- a makrovaskulárnymi komplikáciami (neuropatia, retinopatia, nefropatia).
- Pacienti s častými hypoglykémiami, poruchami mobility, sarkopéniou a vyšším rizikom pádov.
- U DM1 je riziko zlomenín vyššie už v mladšom veku, u DM2 najmä v starobe.

Diagnostika

Postup je analogický ako pri hodnotení poklesu BMD vo všeobecnej populácii z akejkoľvek inej príčiny. [6] Okrem denzitometrie (DXA) je vhodné stanovovať biochemické markery kostného obratu, avšak ich prediktívna hodnota je u diabetikov limitovaná. Hodnota HbA1c

koreluje s rizikom zlomenín. Pri hodnotení rizika je potrebné zohľadniť aj komorbiditu a liečbu diabetu. [7]

Odporúčania na skrining osteoporózy u diabetikov [2,5–7]

Podľa American Diabetes Association (ADA) je odporúčané:

- Hodnotiť riziko zlomenín u všetkých starších diabetikov v rámci rutinného vyšetrenia.
- Realizovať denzitometriu (DXA) každé 2–3 roky u diabetikov ≥ 65 rokov a mladších s viacerými rizikovými faktormi.
- Pri DM2 je vhodné zahájiť antiporotickú intervenciu už pri T-skóre $\leq -2,0$ (nie až $-2,5$), keďže DXA podhodnocuje skutočné riziko.
- Skrining zahŕňa aj hodnotenie komorbidít, rizika pádov, biochemických markerov.
- Štandardný diagnostický a terapeutický postup Ministerstva zdravotníctva SR (ŠDTP MZ SR, Payer a kol. – Osteoporóza 1. revízia) odporúča u diabetikov postupovať rovnako ako u všeobecnej populácie, avšak s dôrazom na individuálne rizikové faktory, pravidelný skrining a prevenciu pádov.

Všetky odporúčania zdôrazňujú nutnosť individualizácie skriningu a liečby podľa rizikového profilu pacienta, komorbidít a schopnosti adherencie k liečbe.

Liečba a prevencia

Podľa odporúčaní American Diabetes Association je základom prevencie a liečby osteoporózy u diabetikov optimalizácia glykemickej kontroly, prevencia hypoglykémii, dostatočný príjem vápnika (600–800 IU vitamínu D), pravidelná fyzická aktivita, ukončenie fajčenia a prevencia pádov. [5] Farmakologická liečba osteoporózy (bisfosfonáty, denosumab, teriparatid, romosozumab) je u diabetikov indikovaná podľa rovnakých kritérií ako u všeobecnej populácie, pričom účinnosť týchto liekov je podobná ako u pacientov bez diabetu. [3,5]

Pri výbere antidiabetickej liečby je vhodné preferovať metformín, DPP-4 inhibítory, GLP-1 agonisty, pričom sa treba vyhýbať thiazolidíndiónom a kanagliflozínu pre ich potenciálne negatívny vplyv na kostnú hmotu. U hospitalizovaných pacientov s DM a zlomeninou je preferovaná inzulínová terapia. [8,9]

Farmakologická liečba - prehľad

Lieky s antiresorpčným efektom zahŕňajú bisfosfonáty (alendronát, risedronát, zoledronát), denosumab, selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM, napr. raloxifén). Osteoanaboliká zahŕňajú teriparatid a romosozumab. Výber liečby závisí od renálnej funkcie, rizika pádov, adherencie a komorbidít. [2,5,10–12]

Bisfosfonáty sú najviac prebádané liečivá; metaanalýzy a post-hoc analýzy ukazujú významné zvýšenie BMD v oblasti drierkovej chrbtice, krčku femuru aj trochantera, pričom redukcia rizika vertebrálnych aj nevertebrálnych zlomenín je podobná u diabetikov aj nediabetikov. Do spektra možných najfrekvencnejších NÚ patria gastrointestinálne ťažkosti, myalgia, zriedkavo osteonekróza čeľuste; sú kontraindikované pri GFR <30–35 ml/min/1,73 m². Celková bezpečnosť je u diabetikov porovnateľná s nediabetikmi.

Denosumab v post-hoc analýzach (FREEDOM štúdia) znížil riziko vertebrálnych zlomenín u diabetikov o 80 %, avšak v prvých troch rokoch bol pozorovaný nárast nevertebrálnych zlomenín, ktorý sa v dlhodobom horizonte nepreukázal. Celkovo je účinnosť denosumabu na BMD a vertebrálne zlomeniny u diabetikov porovnateľná s nediabetikmi. Pri nedostatočnom zohľadnení stavu fosfokalciového metabolizmu môže vyvolať hypokalciémiu (najmä pri CKD - chronická choroba obličiek), infekcie, kožné reakcie; po vysadení hrozí rebound efekt so zvýšeným rizikom zlomenín.

Teriparatid zvyšuje BMD a zlepšuje kvalitu kosti, čo je výhodné pri nízkom obrate kosti typickom pre diabetes. Účinnosť bola potvrdená v post-hoc analýzach, avšak chýbajú špecifické RCT pre diabetikov. Môžu navodiť hyperkalciémiu, nevoľnosť, závraty.

Romosozumab je perspektívny najmä u pacientov s nízkym obratom kosti, avšak je spojený so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, čo je dôležité zohľadniť u diabetikov. Je kontraindikovaný u pacientov po infarkte myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Vplyv na glykemickú kontrolu

Väčšina antiporotických liekov nemá klinicky významný vplyv na glykemickú kontrolu. [8,13] Bisfosfonáty, denosumab, teriparatid ani SERM neovplyvňujú hladiny glukózy. Niektoré antidiabetiká majú vplyv na kostné zdravie: metformín a GLP-1 RA majú neutrálny alebo pozitívny vplyv, SGLT2i (najmä kanagliflozín) a thiazolidindióny (TZD) môžu zvyšovať riziko zlomenín. [5,8,13] ADA odporúča vyhýbať sa TZD u postmenopauzálnych žien a starších mužov s DM2.

Vedľajšie účinky liekov na osteoporózu u diabetikov [5]

- Bisfosfonáty: najčastejšie gastrointestinálne ťažkosti, myalgia, zriedkavo osteonekróza čeľuste; kontraindikované pri GFR <30–35 ml/min/1,73 m².
- Denosumab: riziko hypokalcémie (najmä pri CKD - chronická choroba obličiek), infekcie, kožné reakcie; po vysadení riziko rebound zlomenín.
- Teriparatid: hyperkalciémia, nevoľnosť, závraty.
- Romosozumab: riziko kardiovaskulárnych príhod, preto kontraindikovaný u pacientov po IM alebo CMP v poslednom roku.
- Selektívne modulátory estrogénových receptorov (raloxifén): zvýšené riziko tromboembolizmu.

Odporúčania pre výber liečby a skrining

Výber liečby má byť individualizovaný podľa renálnej funkcie, rizika pádov, komorbidít a schopnosti adherencie. Skrining osteoporózy u diabetikov zahŕňa denzitometriu (DXA) každé 2–3 roky u rizikových skupín, pričom u DM2 je vhodné zvažovať antiporotickú liečbu už pri T-score $\leq -2,0$ (farmakologickú podľa platných odporúčaní Slovenskej republiky). Suplementácia vitamínu D (600–800 IU denne) a vápnika (1000 – 1200 mg denne) je odporúčaná, ak je príjem nedostatočný. Odporúča sa pravidelné hodnotenie rizika zlomenín (napr. FRAX) a prevencia pádov.

Záverom Diabetes mellitus významne zvyšuje riziko osteoporózy a zlomenín prostredníctvom komplexných mechanizmov ovplyvňujúcich kvalitu kosti, remodeláciu a riziko pádov. Prevencia a liečba vyžaduje multidisciplinárny prístup, individualizovanú stratégiu a pravidelné monitorovanie kostného zdravia. Chýbajú randomizované štúdie špecificky pre diabetikov; väčšina údajov pochádza z post-hoc analýz a observačných štúdií. Aktuálne dôkazy naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť väčšiny antiporotických liekov je u diabetikov porovnateľná s nediabetikmi, avšak výber liečby musí byť individualizovaný s ohľadom na komorbidity, renálnu funkciu a riziko kardiovaskulárnych príhod.

Zoznam literatúry:

1. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48:S59–85. <https://doi.org/10.2337/dc25-S004>
2. Hofbauer LC, Busse B, Eastell R, Ferrari S, Frost M, Müller R, et al. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:207–20. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00347-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00347-8)
3. Payer J, Killinger Z, Jackuliak P, Kužma M. Štandardný diagnostický a terapeutický postup 1. revízia – Osteoporóza. Bratislava; 2023
4. Saadi MSS, Das R, Mullath Ullas A, Powell DE, Wilson E, Myrtziou I, et al. Impact of Different Anti-Hyperglycaemic Treatments on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7988. <https://doi.org/10.3390/ijms25147988>
5. Zhang X, Xu D, Zhang R, Wang H, Yang G. Interaction between diabetes and osteoporosis: imbalance between inflammation and bone remodeling. *Osteoporosis International*. 2025;36:2401–9. <https://doi.org/10.1007/s00198-025-07636-5>

Zoznam použitých skratiek

ADA	American Diabetes Association
AGI	Inhibitor alfa-glukozidázy
AN	Autonómna neuropatia
CKD	chronic kidney disease
DCCT	Diabetes control and complications trial
DN	diabetická neuropatia
DPP-4	dipeptidylpeptidáza 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
CGM	continuous glucose monitoring
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion
GCG	Glukagón
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1	Glucagon-like peptide
GDM	Gestačný Diabetes mellitus
HF _r EF	Heart Failure with reduced ejection fraction
HF _p EF	Heart Failure with preserved ejection fraction
HOMA-IR	homeostasis model assessment estimated insulin resistance
HoHG	Hyperosmolar hyperglycaemia
IAH	impaired awareness of hypoglycaemia
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IL-6	Interleukín-6

IIT	intensive insuline therapy
IRS	insulin receptor substrate
MAP	mean arterial pressure
MASLD	Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease
MODY	Maturity-onset diabetes of the young
NADPH	nikotínamidadenínindinukleotidfosfát
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome
PAD	perorálne antidiabetiká
PAOO	periférne artériové obliterujúce ochorenie
PCOS	polycystic ovary syndrome
PGT	Porušená glukózová tolerancia
PIO	Pioglitazón
RAAS	renín-angiotenzín-aldosterónový systém
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone synthesis
SGLT-2	sodík-glukózový kotransportér-2
SMBG	self-monitoring of blood glucose
TNF α	Tumor Necrosis Factor alfa
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Vybrané kapitoly z diabetológie

Skriptum

Autori: MUDr. Emil Fraenkel, PhD., MPH
MUDr. Martin Kaško, PhD.
MUDr. Jana Deptová, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2026
Počet strán: 123
Rozsah: 6,77 AH
Vydanie: prvé



DOI: <https://doi.org/10.33542/VKD-0505-4>
ISBN 978-80-574-0505-4 (e-publikácia)