

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je choroba velmi častá, její postiženo až 4-7% populace ve vyvinutých zemích. V České republice byla vykázaná prevalence (výskyt) v r. 1999 6,6%, skutečně však bude pohybovat okolo 9%. Ve vyšších věkových skupinách je to více. U osob mezi 65–75 lety je udávána prevalence 18%, ve věkových skupině nad 80 let až 40%. Každý třetí nemocný hospitalizovaný na kardiochirurgii má diabetes, ze všech hospitalizovaných v nemocnicích má každý 3-4 pacient diabetes.

Osoby trpící diabetem mají nedobrou životní prognózu, o čekávaná doba života po diagnóze diabetu 2. typu je cca 8–10 let, pokud není zásadně změněna životní správa. Závažnost nemoci vyplývá nejen z její častosti, ale z důvodů ekonomických - léčba choroby a jejích komplikací je velmi drahá, a z důvodů individuálních, neboť často ve svých důsledcích vede k invaliditě. DM je v zemích západní Evropy a severní Ameriky nejčastější příčinou vzniku slepoty u dospělých, je jednou z nejčastějších příčin amputací dolních končetin. Nemocní s DM tvoří až jednu třetinu z těch, kteří jsou zařazeni do chronického dialyzačního programu.

Definice

Definice DM je mnoho, neboť se nejedná o jednu chorobu, ale o syndrom (soubor příznaků). Ta, která snad nejlépe vystihuje podstatu zní: DM je syndrom, který se rozvíjí na základě nedostatku inzulínu, jehož základním společným rysem je hyperglykémie. Toto nedostatečné působení inzulínu může být způsobeno buď absolutním nedostatkem či jeho chybou funkce při relativním nadbytku inzulínu. Nebo také lze jedno dušěji říci, že diabetes je stav chronické hyperglykémie vznikající jako následek řady faktorů uvevních genetických, které působí současně.

Fyziologie

Pro pochopení DM a jeho léčby je nutno zopakovat několik základních informací z biochemie a fyziologie.

Glukóza

Glukóza (G) je jednoduchý cukr, který je pro existenci našeho organismu nezbytný. Zapojuje se do celé řady reakcí, pro další výklad je však důležitá metabolická cesta, kterou získává organismus energii. Zaběhů fyziologických podmínek získává organismus G

a) při řísunem z vnějšího prostředí - potravou, v podobě buď samotné glukózy, či z disacharidů nebo případně polysacharidů (škrob),

b) z vlastních zásob - glykogenu, je uložen zejména v játrech a liposněpruhovaném svalstvu. Tyto zásoby jsou omezené, činí od 150 do 400 g, podle situace, ve které se organismus nalézá.

c) glukoneogeneze z aminokyselin. Bude-li žít úrazně, žetentozdroje je síce organismus v dispozici, ale je velmi nevýhodný, protože bílkoviny jsou v organismu v podstatě jako strukturální látky, které mají svou pevně stanovenou funkci, a organismus má velmi malou, prakticky mizivou, zásobu proteinů, které by nebyly funkční jinak, než jako zásoba. Proto jakákoliv situace, kdy organismus tvoří glukózu z aminokyselin je pro něj výrazně nevýhodná.

Proč si organismus nevezme energii z jiných zdrojů - například tuků? Protože za běžných podmínek jsou některé tkáně získávají z více než 90% energii pouze z glukózy - mozek, červené krvinky, některé tkáně ledvin. Tyto tkáně spotřebují za 24 hodin cca 150 g glukózy. To je tedy minimum, které musí zdravý člověk (ale i diabetik) přijmout, aby zabránil rozvoji katabolizmu - získávání glukózy glukoneogenezí. Glukóza se netvoří z tuků (vyjma velmi malého množství, které vzniká z glycerolu).

Organismus se snaží zachovat **glykémii** (t.j. koncentraci glukózy v krvi) v poměrně úzkém rozmezí. Zdravý člověk má glykémii v průměru 4-5 mmol/l (venózní plazma, jiná je koncentrace v kapilární případně arteriální krvi či plazmě) - po zátěži běžným jídlem roste glykémie max. o 1-2 mmol/l.

Proč organismus reguluje takto úzké rozmezí glykémie? Při poklesu se odstaví energie CNS, funkce mozku selhává a je ohrožena integrita organismu. Poklesu glykémie říkáme hypoglykémie. Při zvýšení glykémie (hyperglykémii) se jedná o závažnější osmotický poměr, ale co je důležitější, při dlouhodobém zvýšení glykémie se projevují toxické efekty glukózy. Tato je totiž schopna navazovat se na NH skupiny bílkovin, čímž ruší jejich strukturu, zhoršuje jejich funkční schopnost, což může vést k závažnému orgánovému poškození.

Inzulín

Inzulín je proteohormon, tj. bílkovina, tvořená v buňkách Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, které se označují jako B buňky. První je syntetizován preproinzulín, které po odštěpení krátkého řetězce dá vzniknout proinzulínu - tento je uložen v zásobních granulích čekánasekreční podnět, aby dal vzniknout inzulínu. Odtržením částimolekuly, která se nazývá C-peptidu (z angl. connecting peptide, spojovací peptid), vznikne molekula vlastního inzulínu. C-peptid inzulínu se uvolňuje do krve v poměru 1:1. Poločas inzulínu v krvi je okolo 5 minut, poločas jeho metabolického efektu (třeba nového) je cca 20 minut.

Účinek inzulínu

Účinek inzulínu je široký. Obecně je inzulín hormonem anabolickým, který je uvolňován v době, kdy organismus přijímá potravu, buduje a opravuje své tkáně. Základním účinkem je to, že **umožňuje vstup glukózy do buněk**. Z hlediska tohoto efektu však můžeme rozlišit tkáně u nichž vstup glukózy do buněk zprostředkován inzulínem (příčně pruhané svalstvo a tuková tkáň) a tkáně, u nichž glukóza vstupuje do buněk na inzulínu nezávisle (zejména mozek).

Další důležitý účinek je **inhibice lipolýzy** (rozkladu tuků s následným uvolňováním volných mastných kyselin (VMK) do krve) v tukové tkáni - to je celkem logický spřažený účinek. Po jídle je dostatek energie přijímané z vnějšího prostředí (resp. ze živacího traktu), je tedy účelné šetřit energii uloženou v zásobách v podobě tuků. Chybí-li však tento účinek inzulínu, dochází k přemrštěnému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk (je totiž odbrzděna lipolýza, triacylglyceroly jsou štěpeny na mastné kyseliny a glycerol).

Z hlediska diabetologie je velmi důležitý účinek inzulínu na jaterní buňky, k nimž se dostává, v maximální koncentraci.

Vedle těchto základních efektů inzulín **umožňuje vstup draslíku do buněk**, umožňuje **transport některých aminokyselin** přes buněčnou membránu, obecně **podporuje proteosyntézu** (anabolický efekt). Vedle toho **zvýšuje aktivitu sympatiku** (centrálně), zvyšuje reabsorpci sodíku v distální tubulu, je silně proaterogenním činidlem.

Základní účinek inzulínu je zprostředkován receptory. Inzulínový receptor je tvořen 4 podjednotkami, po navázání inzulínu na tento receptor dojde k autofosforylaci receptoru a aktivuje se enzym tyrosinkinaza. Dále se rozběhne celá řada reakcí - kaskáda - v jejíchž důsledku se pak realizují výše zmíněné účinky. Do nitra buněk se dostává glukóza prostřednictvím zvláštního mechanismu - jedná se o tzv. facilitovanou difúzi. Glukóza je přenášena tzv. glukózovými transportéry, jichž je známo několik druhů, označují se zkratkou GLUT. GLUT4 je svojí aktivitou vázána na účinek inzulínu, je umístěn v sálcích tukové tkáni, ostatní jsou na inzulín nezávislé a jsou přítomny v ostatních tkáních.

Fenomén inzulínové resistance/inzulínové senzitivity

Inzulínová senzitivita/resistence vyjadřuje kvantitativní aspekt inzulínového účinku, kdežto výše popsané efekty jsou vyjádřeny kvalitativního aspektu účinku inzulínu. U zdravého člověka vyvolá definované množství inzulínu relativně standardní odpověď. V případě, že je tato odpověď podstatně snížena, mluvíme o tzv. inzulínové rezistenci resp. snížené senzitivitě tkání k inzulínu. (! Neplést s starším pojmem inzulínová rezistence - klinický popis situace, kdy nemocný nebyl dobře kompenzován dávkou do 200 m.j. zaden). V posledních desetiletích bylo prokázáno, že inzulínová rezistence je velice důležitým fenoménem, nejen z hlediska vzniku DM2. typu, ale svým dopadem zasahuje i do jiných oblastí vnitřního lékařství a mění názírání na řadu chorob (hypertenze, ateroskleróza a další). Příčina inzulínové rezistence může být lokalizována buď v inzulínových receptorech - jejich špatné funkci, či sníženém počtu, nebo tzv. postreceptorově - na jakémkoliv místě kaskády, která by se měla rozvést po aktivaci receptoru. Inzulínová rezistence vede ve svém důsledku k hyperinzulinémii (zvýšené koncentraci inzulínu v krvi).

Proč se u lidí rozvíjí inzulínová rezistence není zcela úplně jasné. Předpokládá se že se rozvíjí na základě zděděné vlohypoté, což je organizmus zatížen obezitou vzniklou v důsledku dlouhodobě trvajícího neúměrně vysokého příjmu energie (přejídání) a nedostatku pohybu. Proto tuto poruchu řadíme k tzv. civilizačním chorobám. Některé teorie předkládají důkazy o tom, že inzulínová rezistence pomáhala v minulých dobách přežít v období hladomoru.

Patofyziologie metabolických poruch při DM

Chybějící účinek inzulínu vede ke vzestupu glykémie. Zvyšuje se i osmolalita vnitřního prostředí, jednak dochází k tomu, že je překročen renální práh pro glukózu - následně se rozvíjí osmotická diuréza. Polyurie a zvyšující se osmolalita vedou k žízní resp. dehydrataci, selželkové korekce říjmeme tekutin (typicky u osob vyššího věku).

Při absolutním nedostatku inzulínu je zablokováno vstupu glukózy do periferních tkání, odbržděna lipolýza a zvýšena glukoneogeneze a glykogenolýza. V krvi dochází k vzestupu lipidů. Když v okolí je hyperglykémie, buňka svalové a tukové tkáně mají nedostatek glukózy. Základní klinické příznaky jsou koreláté výše uvedených poruch metabolismu. Typicky polyurie, polydipsie, dehydratace, ztráta hmotnosti, únava, poruchy vidění.

Pokud hovoříme o dekompenzaci diabetu, můžeme mít na mysli dva základní stavy - nemocný má všechny či pouze některé klinické příznaky dekompenzace, nebo, diabetik má glykémii vyšší, než považujeme za ideální, ale nemá vyvinuté klinické příznaky.