

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

# EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*



**CESTA DIABETOLOGIE  
ANEB JAK VŠE ZAČÍNÁ A KONČÍ?**

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



Merck Serono



*Lilly*

Aliance v diabetologii

SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 12

**Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA**

# **CESTA DIABETOLOGIE**

**aneb**

**Jak vše začíná a končí?**

## AUTOR

■ Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Jan Škrha, CESTA DIABETOLOGIE aneb Jak vše začíná a končí?

© Jan Škrha, 2014

© Maxdorf, 2014

Illustrations © Maxdorf, 2014

Cover layout © Maxdorf, 2014

Cover photo © iStockphoto.com / konkrete

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;  
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka  
[No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 12

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: Dr. Jan Hugo

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-385-5**

---

# OBSAH

Předmluva editora .....	9
<b>1 Úvod .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Od prvních pozorování k inzulinu .....</b>	<b>14</b>
2.1 Počátky na cestě za poznáním diabetu – od nálezů k experimentu .....	14
2.2 První inzulin v Československu .....	17
2.3 Počáteční zkušenosti s léčbou inzulinem ve světě .....	20
<b>3 Od akutních stavů k chronickým komplikacím .....</b>	<b>22</b>
3.1 Klinické poznatky jako zdroj zkoumání .....	22
3.2 Formování teorií k výkladu příčin komplikací .....	24
3.3 Endotelová dysfunkce jako časný projev cévního poškození .....	26
<b>4 Cestou k porozumění diabetu .....</b>	<b>30</b>
4.1 Jeden mechanismus vývoje apoptózy B-buněk .....	35
4.2 Klíčová úloha oxidačního stresu v rozvoji apoptózy B-buněk .....	39
<b>5 Jak zaměřit léčebné úsilí? .....</b>	<b>42</b>
5.1 Od inzulinu k počátkům perorálních antidiabetik .....	42
5.2 Léčebné cesty v proměnách diagnostiky diabetu .....	45
5.3 Změnila spleťtá cesta klasifikace diabetu terapeutické rozhodování? .....	49
5.4 Cesta za kompenzací – cesta prvních velkých klinických studií .....	54
<b>6 Úskalí současných poznatků v terapii .....</b>	<b>61</b>
6.1 Přináší léčba hyperglykemie výhody nebo má i omezení? .....	62
6.2 Je některá terapie účinnější či výhodnější? .....	65
6.3 Jak v současnosti zaměřovat léčebné úsilí u diabetu 2. typu? .....	74
6.4 Současné trendy v léčbě diabetu 1. typu a indikátory kompenzace .....	84
<b>7 Další perspektivy očima současnosti .....</b>	<b>88</b>
<b>8 Poznámka na závěr .....</b>	<b>100</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>101</b>
<b>Přehled použitých zkratk .....</b>	<b>108</b>
<b>Medailonek autora .....</b>	<b>110</b>
<b>Rejstřík .....</b>	<b>112</b>

---

# PŘEDMLUVA EDITORA

Dříve (a v případě historie *diabetologie* můžeme říci, že donekdávna) jsme my lékaři s ohledem na nejvyšší cíl našeho zájmu kráčeli na diabetologické cestě spíše „od konce na začátek“.

Éru moderní diabetologie si můžeme pro přehlednost rozdělit na pět období.

## 1. období

Terapeutické úsilí, výzkum, hledání příčin apod. bylo zaměřeno především na *akutní komplikace* diabetu (hypoglykemie, hyperglykemická a ketoacidotická kómata).

## 2. období

Později se ukázalo, že nemocní s diabetem nejsou na svém zdraví i na svém životě ohroženi pouze akutními komplikacemi, ale během života s diabetem jim hrozí riziko chronických následků: *mikroangiopatických komplikací* (diabetická retinopatie, nefropatie) a neuropatie.

Cíle léčby se postupně zaměřovaly na trvale uspokojivé hladiny krevního cukru a na včasné odhalování těchto mikroangiopatických komplikací spolu s hledáním jejich léčebných možností.

## 3. období

Když epidemiologické studie a vlastní klinické zkušenosti diabetologů a ostatních lékařů ukázaly, že nemocní s diabetem (DM1 i DM2) mají ve srovnání s nediabetickou populací vyšší incidenci a prevalenci také *makroangiopatických komplikací*, začaly se hledat příčiny a vztahy mezi glukózou v krvi a cévními změnami.



---

Vyvstávaly otázky:

- Je příčinou skutečně hyperglykemie?
- Jsou příčinou jiné faktory u diabetu?
- Máme špatné (nedostatečné) cílové hodnoty glykemií i jiných zvýšených parametrů u nemocných cukrovkou?

#### 4. období

Rostoucí životní úroveň, změny životního stylu, rozvoj průmyslu, technické vymoženosti do všech kanceláří a továren i do domácností znamenají méně a méně fyzické aktivity na jedné straně a více a více dostupného jídla („nezdravého“ jídla) na straně druhé. S následnou obezitou (centrálního typu) a zvyšující se inzulinovou rezistencí se také ruku v ruce významně zvyšovala incidence i prevalence DM2 a s ní související vysoká prevalence především *kardiovaskulárních onemocnění*.

Měnila se i *strategie a ideologie léčby* těchto nemocných s DM2. Na mysl mám především:

- včasnou léčbu (brzy po odhalení DM2)
- „agresivnější“ způsob léčby
- postupně se snižující cílové hodnoty glykemií jako jedno z možných preventivních opatření rozvoje cévních diabetických komplikací

DM1 se vyčlenil jako skupina onemocnění s jasnější etiologií (snížení sekrece inzulinu kvůli destrukci pankreatických B-buněk ve slinivce břišní). Etiologie DM1, průběh a rizika se významněji nemění (pouze lékaři mají dnes lepší možnosti, jak se přibližovat přirozenějšímu a pro nemocné snadnějšímu dodávání chybějícího inzulinu do organismu).

Pokud jde o DM2 – došlo k jakémusi „přesmyku“ v zaměření léčebného úsilí z intenzivní léčby diabetiků v období komplikací na úplný začátek, a to *ihned* po manifestaci diabetu 2. typu!

Pohled na DM a přístup k léčbě se významně mění i díky dalším skutečnostem:

- stále se zvyšuje incidence a prevalence nemocných s DM2
- jsou již známé některé souvislosti s ostatními symptomy *metabolického syndromu*

- 
- výrazně se rozšiřují terapeutické farmakologické možnosti i přes trvajících negování nefarmakologických nezbytných opatření ze strany nemocných (nebo i lékařů?)

### 5. období

V posledních letech jsme se dostali ještě dál / nebo vlastně ještě níže (pokud jde o stupnici hodnot glykemií) – objevil se nový pojem a diagnóza: *prediabetes*.

Ukázalo se, že i mírně zvýšené hladiny krevní glukózy, které ještě nedosahují dolní hranice pro diagnózu diabetu, jsou již rizikové pro rozvoj cévních komplikací.

A také hypertenze a hyperlipoproteinemie, další dva významné rizikové faktory metabolického syndromu, již mají svoji „rizikovou formu“ v podobě *prehypertenze* a *prehyperlipidemie*.

A proto se naskýtají otázky:

- Kam bude nyní směřovat diabetologie?
- Jak „hluboko“ budeme pátrat a chtít (potřebovat) nacházet odpovědi z metabolické, celulární i subcelulární úrovně, abychom mohli *správně léčit* diabetes (1. a 2. typu i prediabetes)?
- Co potřebujeme vědět, abychom mohli *úspěšně předcházet* diabetu?

Tyto a další otázky jsem položila profesoru MUDr. Janu Škrhovi, DrSc., MBA, a požádala jej o jeho odborný pohled na tuto širokou problematiku.

A nyní se spolu s vámi všemi potencionálními čtenáři těším na autorovy odpovědi.

Vaše Jindra Perušičová

## 2.3 POČÁTEČNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU INZULINEM VE SVĚTĚ

Uvedená vzpomínka na počátky léčby inzulinem v Československu zároveň dokumentuje, že zavedení inzulinu do léčby diabetiků bylo epochálním činem. Inzulin vedl k záchraně života pacientů, kteří byli do té doby odsouzeni k smrti. Nicméně již první zkušenosti s aplikací inzulinu ukázaly, že léčba nebude jednoduchá.

Aplikace větší dávky inzulinu, než odpovídalo aktuální potřebě organismu, vedlo k rychle se rozvíjícímu hypoglykemickému stavu, který mohl vyústit až do bezvědomí a akutně tak ohrozit pacienta na životě. Pacient, který prodělal těžkou hypoglykemií, nesl takový stav velmi negativně a snažil se mu vyhnout. Proto nepřekvapí, že diabetik si snižoval dávku inzulinu tak, aby hypoglykemií nedostal. Pokud si prováděl kontroly, šlo o vyšetření moči a nikoli krve. Stanovení glykosurie bylo značně nepřesné, neboť šlo o semikvantitativní metody a navíc často nespecifické pro glukózu. Diabetik si raději ponechával určitou pozitivitu cukru v moči, při níž se cítil bezpečnější. Navíc brzy poznal, že zvýšená glykemie mu nepřináší subjektivní obtíže. O skutečné kompenzaci diabetu, jak ji známe dnes, se tehdy nic nevědělo. Inzulin sice pomohl a zabránil vzniku ketoacidózy, ale glykemie byla dlouhodobě zvýšená mimo pásmo normálních hodnot. Pacient se na ni adaptoval a cítil se bez větších obtíží, dokud se nezačaly objevovat komplikace.

Život diabetika se výrazně odlišoval od denních zvyklostí zdravého jedince. Zpočátku omezená dostupnost inzulinu v prvních letech po jeho zavedení se upravila. Potřeba pravidelné aplikace inzulinu, která byla navíc bolestivá, dietní opatření a denní režim vedly diabetika k podřízení života potřebám nemoci. S omezujícími podmínkami se diabetik více či méně vyrovnával, ale často se životní handicap promítal i do jeho psychiky. Samozřejmě se uplatňovaly mezi pacienty velké rozdíly v přístupu k diabetu podobně jako k samotnému životu. To je obecný jev, s nímž se setkáváme u pacientů i v současnosti.

Únik od hypoglykemie a dlouhodobá dekompenzace, které často úzce souvisely, vedly ve třicátých letech minulého století k prvním zkušenostem s chronickými komplikacemi. Byly to jednak projevy diabetické mikroangiopatie, z nichž zejména neuropatie a retinopatie začaly zhoršovat stav pacienta a jeho psychiku, jednak to byly vlekoucí se a špatně se hojící záněty. Je to období, kdy vedle rychle působících inzulínů, které se aplikovaly ve dvacátých letech, se ve třicátých letech přešlo na inzuliny s prodlouženým efektem s představou, že diabetik dostane potřebnou dávku inzulínu v jedné nebo ve dvou dávkách místo dřívějších tří až čtyř dávek rychle působícího inzulínu. Při použití jen depotních inzulínů byla dlouhodobá kompenzace horší, a to často s větším kolísáním glykemie. Po řadě let léčby se u pacienta rozvinula i další komplikace, např. klasická glomeruloskleróza s postupným selháním funkce ledvin, kterou popsali již ve třicátých letech Paul Kimmelstiel a Clifford Wilson [3]. Postižení velkých tepen s patologickým obrazem aterosklerózy se hodnotilo jako součást diabetu, který urychloval a zintenzivňoval aterosklerotické změny.

Dostalo se do povědomí, že dlouho léčený diabetes souvisí s rozvojem komplikací, a tak to vnímal i sám pacient. Přítomnost komplikací, jejichž efektivní léčba nebyla možná, znamenala i zkrácení života diabetika. *Pro první etapu léčby diabetu inzulínem je tudíž příznačný rozpor podmíněný na jedné straně záchranou života diabetika inzulínem a na druhé straně prodlouženým přežitím spojeným s komplikacemi a zhoršenou kvalitou života.* Tato situace však současně podnítila intenzivní výzkum ve snaze zmírnit následky, které diabetes přinášel. Vystala řada otázek zasluhujících řešení. Na čem závisí rozvoj chronických komplikací diabetu? Jak objektivizovat kompenzaci diabetu? Je glykosurie dostatečným indikátorem kompenzace diabetu nebo je jen důsledkem změn glykemie? Vede dlouhodobá lepší kompenzace diabetu k nižšímu výskytu komplikací? Jakým způsobem zlepšit kompenzaci diabetu? Jak zlepšit kvalitu života diabetika? Tyto a mnohé další otázky se staly zdrojem bádání a nastartování dalšího tematického okruhu diabetologie.

---

## **3 OD AKUTNÍCH STAVŮ K CHRONICKÝM KOMPLIKACÍM**

Zavedení léčby inzulinem vedlo k výraznému poklesu, i když ne k úplné eliminaci, diabetických prekomatózních a komatózních stavů. Úspěšnost terapie byla závislá nejen na aplikaci inzulinu, ale i na systému zdravotní péče o populaci. Pozdní diagnostika diabetického ketoacidotického či hyperosmolárního stavu nebo až kómatu vedla k vysoké mortalitě. Postupné nahromadění poznatků o změnách vnitřního prostředí a potřebné léčbě zvyšovalo úspěšnost léčebných opatření. Měnila se doporučení. Ještě počátkem sedmdesátých let se doporučovala vysoká dávka inzulinu kolem 100 jednotek při zahájení terapie diabetického kómatu. Teprve včasné a dostatečně účinné provádění rehydratace, kontinuální infuze inzulinu, systematické sledování koncentrace iontů, zejména kalia, a intenzivní monitorování vedly ke kvalitní terapii těchto komatózních stavů. Navíc zvyšování kvality péče v terénu se projevilo jejich výrazným poklesem.

### **3.1 KLINICKÉ POZNATKY JAKO ZDROJ ZKOUMÁNÍ**

Diabetici žili proti dřívějšímu podstatně déle a při tom se objevovaly oční a nervové komplikace, selhávání ledvin, byla častější akutní i chronická forma ischemické choroby srdeční, cévní mozková příhoda a postižení dolních končetin. Epidemiologie těchto stavů ukázala zřetelně vyšší zastoupení u diabetiků v porovnání s nediabetiky a vedla k jejich intenzivnímu studiu.

Období výzkumu patogeneze chronických komplikací nelze přesně časově ohraničit, neboť nejde o uzavřené období. Nástup těchto komplikací ve třicátých letech sice znamenal

impuls k zahájení bádání, které však nutně odpovídalo úrovni vědění v dané době. Každý nový poznatek vedl k řadě otázek. Je proto pochopitelné, že výzkum pokračuje i do současnosti a jistě bude pokračovat ještě řadu let. Je to dáno stále novými poznatky, a to zejména v oborech, které zpočátku nebyly ani představitelné, jako např. využití metod molekulární biologie či stanovení nových a dříve neznámých biochemických ukazatelů. Vhodnější je tudíž vymezit jen počátek období, který znamenal zahájení určitého myšlenkového proudu.

Již ve třicátých letech minulého století začíná úsilí hlouběji pochopit, proč u diabetiků nastávají komplikace mnohem častěji než u nediabetiků. Vztah neuspokojivé kompenzace diabetu k rozvoji komplikací nebyl v této době ještě zřejmý tak, jak o tom víme nyní. Hodnocení glykosurie neposkytovalo informaci o změnách glykemie, která se stala důležitějším ukazatelem stavu diabetu teprve v šedesátých letech. Poznatky vycházely z empirických dat z popisu jednotlivých případů. Pozorování byla proto uvedena v kazuistikách za použití tehdy dostupných metod, které měly především deskriptivní charakter. Množily se patologické nálezy včetně histologických změn zobrazených klasickou mikroskopií. Vedle Kimmelstielovy-Wilsonovy glomerulosklerózy byly zachyceny porušené cévy i v jiných orgánech (sítnice, myokard) a samostatně byly popsány i změny velkých cév. Ztluštění kapilár pozorované při běžném barvení bylo později rozlišeno na ztluštění bazální membrány kapilár a depozita fibrinu. Teprve elektronová mikroskopie umožnila hlubší analýzu včetně průkazu úbytku pericytů či úseků tzv. acelulárních kapilár. Elektronová mikroskopie též odhalila morfologické změny nervů, segmentární demyelinizaci a změny ve vasa nervorum, které se podílely na ischemii nervu. Teprve po roce 1936, kdy byla popsána interkapilární glomeruloskleróza, se začal používat pojem mikroangiopatie pro abnormality cévní stěny kapilár, prekapilár a postkapilár a později makroangiopatie jako výraz pro aterosklerózu u diabetiků.

Vedle morfologických nálezů se začaly registrovat i změny ve funkci orgánů a tkání. Selhání ledvin u diabetiků přispělo k intenzivnímu studiu změn funkce ledvin, které byly popsány jako první. Studium glomerulární filtrace, resp. clearance

kreatininu vedlo k odhalení časových změn funkce ledvin v závislosti na trvání onemocnění. Zároveň však ukázalo na individuální rozdíly v rychlosti progresu selhání ledvinných funkcí. Později k tomu přibylo sledování albuminurie, kterou jako významný marker popsal poprvé Harry Keen v r. 1964 [4] a později se jí dlouhodobě věnoval i Carl Erik Mogensen [5]. V druhé polovině sedmdesátých let se začal používat termín mikroalbuminurie pro malé množství albuminu v moči zjištěného u některých diabetiků, které však bylo již vyšší než jeho obsah v moči zdravých jedinců. Stanovení albuminu v moči bylo závislé na použití citlivých radioimunoanalytických metod, neboť v té době běžně používané metody na průkaz bílkoviny v moči toto množství nemohly prokázat. Postupně se pak ukázaly změny albuminurie v průběhu diabetu, které se použily při stanovení stadií diabetické nefropatie, a současně byla mikroalbuminurie hodnocena jako marker časného poškození ledvin.

### 3.2 FORMOVÁNÍ TEORIÍ K VÝKLADU PŘÍČIN KOMPLIKACÍ

Funkční změny pozorované v ledvinách diabetiků se použily v šedesátých letech jako základ pro první teorii vysvětlující patogenезi chronických komplikací označovanou jako **hemodynamická teorie**. Teprve v sedmdesátých letech byla vysvětlena úloha enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) a následně byly zavedeny jeho inhibitory (ACEI) [6]. Úkolem tohoto textu není podrobná informace o jednotlivých změnách, na něž se odkazuje v jiných monografiích [7,8], ale spíše jejich časové zařazení ve vztahu k současnému pohledu na problematiku patogenезe komplikací.

V r. 1968 byl poprvé detegován glykovaný hemoglobin, který otevřel novou éru v hodnocení kompenzace diabetu [9]. Zároveň položil základ k výzkumu změn vznikajících vlivem hyperglykemie. Intenzivní studium neenzymové glykace od sedmdesátých let minulého století jako obecného děje probíhajícího v organismech ukázalo její význam nejen při změnách mezibuněčné hmoty ale též i uvnitř buněk v sou-

vislosti s diabetem. Výzkum glykace různých proteinů přinesl nový pohled na chronické komplikace a stal se základem tzv. **glykační teorie**. Další posun byl zaznamenán při poznání úlohy pokročilých produktů glykace (advanced glycation end-products, AGE), které vedly nejen k morfologickým změnám (např. vazbám mezi proteinovými řetězci vedoucími k obrazu ztlušťování kolagenu), ale i k funkčnímu ovlivnění buněk (aktivaci endotelu a makrofágů s následnou expresí růstových faktorů či cytokinů). Průkaz receptorů pro AGE na buňkách zároveň umožnil studovat různé jak endogenní ligandy (molekuly vázající se na tyto receptory), tak exogenní AGE obsažené v potravě. Ukázalo se, že tepelná příprava pokrmů, zejména smažením či grilováním, zvyšuje obsah AGE v potravě, což se může následně projevit u konzumujícího jedince vyšší aktivací receptorů na buňkách a tím i zvýšenou expresí proteinů potencujících aterosogenezi. Dochází přitom k vystupňování oxidačního stresu a aktivaci zánětlivých faktorů včetně následného rozvoje inzulinové rezistence, které se ukázaly významnými předpoklady vzniku diabetu 2. typu [10]. Konzumace potravin s vysokým obsahem AGE tudíž vytváří podmínky rozvoje jak diabetu samotného, tak následných chronických cévních komplikací.

Vedle glykace byla studována, zejména v osmdesátých letech, i přeměna glukózy na sorbitol a fruktózu a úloha enzymu aldózoreduktázy. Tato **teorie polyolové cesty** byla určitou dobu příslibem při výkladu patogeneze chronických komplikací, zejména u diabetické neuropatie, neboť experimentální práce na zvířatech prokazovaly velmi dobré výsledky. Terapeutické využití inhibitorů aldózoreduktázy (např. sorbinilu či statilu) u člověka však bylo zklamáním, neboť nemělo požadovaný účinek, takže se klinicky neuplatnilo. Vlastní děj však přispěl k dalším poznatkům v experimentálních studiích.

Chronické komplikace při diabetu se však od osmdesátých let staly centrem pozornosti z hlediska dalších biochemických dějů týkajících se **oxidačního stresu**. Právě sama molekula glukózy, která je poměrně reaktivní, se může vedle již zmíněné glykace proteinů také oxidovat. Tato skutečnost je poměrně známá biochemikům, ale v klinické praxi se moc nevnímá. Glukóza je pak zdrojem zvýšené tvorby reaktivních



forem kyslíku (ROS), přičemž vznikají reaktivní meziprodukty (glyoxal a methylglyoxal). Zvýšená úroveň oxidačního stresu prokázaná při diabetu vedla v osmdesátých letech k podrobnému studiu prooxidačních i antioxidačních mechanismů. Tím se ukázaly změny účastníci se jak tvorby ROS, tak postihující i tzv. scavengerové enzymy, které se podílejí na úklidu, resp. odstraňování ROS. Intenzivní výzkum vedl Michaela Brownleeho v USA v r. 2001 k objasnění úlohy ROS v mitochondriích. Vysvětlil, že právě zvýšená tvorba ROS v mitochondriích je spojovacím článkem ke stimulaci ostatních dosud uvažovaných mechanismů vedoucích ke komplikacím diabetu (glykace, polyolová cesta, **hexosaminová cesta** či **aktivace proteinkinázy C**, podrobně viz [7]). Význam Brownleeho objevu spočívá v integraci předchozích teorií, neboť právě jeho vysvětlení ukazuje, že diabetes sám o sobě zvyšuje oxidační stres, který je příčinou vystupňovaných změn popsanych v jednotlivých teoriích [11].

### 3.3 ENDOTELOVÁ DYSFUNKCE JAKO ČASNÝ PROJEV CÉVNÍHO POSTIŽENÍ

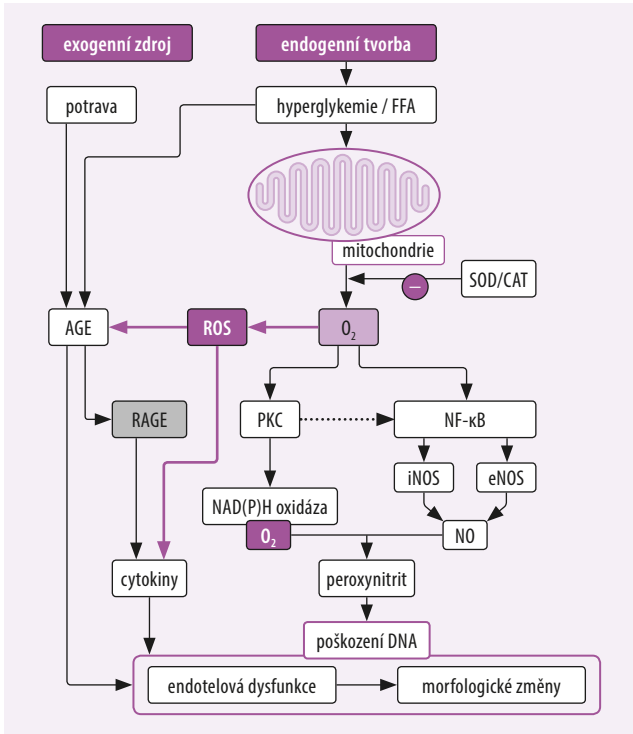
Biochemické změny zároveň umožnily objasnit, jak dochází k rozvoji **endotelové dysfunkce**. Již samotná hyperglykemie podmiňuje po několika hodinách trvání sníženou vazodilatační schopnost endotelu, která souvisí se sníženou biologickou dostupností oxidu dusnatého. Tato velmi aktivní vazodilatačně působící molekula se vytváří vlivem hyperglykemie, která stimuluje její syntetizující enzym (endotelovou NO-syntázu), ale současně vytváří podmínky i pro její zánik, neboť oxid dusnatý se přeměňuje na peroxynitritový radikál. Oxid dusnatý je pouze jednou z molekul, jejíž regulace je porušena vlivem hyperglykemie. Současné poznatky svědčí pro působení celého souboru dějů, které se podílejí na změnách tonu cév, a vedle nich se uplatňuje i zvýšená exprese některých molekul (kolagenu, fibronektinu aj.), které pak vedou ke zvýšené rigiditě cévní stěny. Je však zřejmé, že spojujícím mechanismem při rozvoji endotelové dysfunkce je právě zvýšený oxidační stres, který vychyluje rovnováhu mezi vazodilatačními a vazokon-

strikčními mechanismy v neprospěch vazodilatace. V první fázi jde o funkční a vesměs reverzibilní změny, které jsou pak umocněny změnami struktury cévní stěny, tedy i poruchou fyziologické architektiky cévy.

Uvedené poznatky ještě nevysvětlují některá starší pozorování pokročilejšího stadia angiopatie u pacientů s dobrou kompenzací proti případům, u nichž horší kompenzace byla provázena relativně menší progresí změn. Již tehdy se usuzovalo na **genetické vlivy**, aniž by byly doloženy určité geny účastníci se procesu rozvoje angiopatie. Nález z posledních let svědčí o poměrně komplikované účasti alel některých genů, které vytvářejí obraz polygenní podmíněnosti. Přitom některé alely mohou působit ochranně (protektivně), jiné naopak zvyšují sklon k cévním změnám. V souvislosti s postižením tepenné stěny s obrazem aterosklerózy se studují polymorfismy genů, které mohou souviset s endotelovou dysfunkcí. Jako perspektivní se jeví např. geny pro endotelovou syntázu oxidu dusnatého (eNOS) či angiotenzin konvertující enzym (ACE). Dále jde o geny týkající se zánětlivých ukazatelů (např. cytokiny, cytoadhezivní molekuly – E-selektin či ICAM-1, MCP-1, metaloproteinázy aj.).

Pokud se vyjde z mechanismů rozvoje komplikací, kam se významně zařadil oxidační stres, pak je velmi pravděpodobné, že geny pro ochranné (scavengerové) enzymy mohou ovlivňovat nejen jejich expresi, ale určité alely mohou podmiňovat i jejich aktivitu v daném antioxidačním řetězci. Proto určité alely superoxidodismutázy, katalázy či glutathionperoxidázy mohou oslabovat míru oxidačního stresu, a tedy působit protektivně, jiné se naopak mohou podílet na snížení anti-oxidační aktivity enzymu a tím i nedostatečně chránit před vystupňovaným oxidačním stresem [12]. U enzymu para-oxonázy, který chrání HDL lipoproteiny před oxidací, byl zjištěn polymorfismus v lokusu PON1-192, v němž přítomnost aminokyseliny argininu místo glutaminu podmiňuje třikrát vyšší výskyt aterosklerózy karotických tepen. Také při vysoké koncentraci HDL se uplatňuje varianta s argininem častějším výskytem aterosklerózy [13].

Genů, které se účastní dalších pochodů v rámci rozvoje chronických komplikací, je řada a zatím nelze předpovědět,



**Obr. 3.1** Patogeneze cévních komplikací diabetu; AGE – produkty pokročilé glykace, CAT – kataláza, eNOS – endotelová syntáza oxidu dusnatého, FFA – volné mastné kyseliny, iNOS – indukibilní syntáza oxidu dusnatého, NF-κB – nukleární faktor kappa B, PKC – proteinkináza C, RAGE – receptor pro produkty pokročilé glykace, ROS – reaktivní formy kyslíku, SOD – superoxidodismutáza

jak dlouho bude trvat tato cesta za objasněním genetické podmíněnosti a zda bude i schůdná. Podle aktuálních poznatků jsou hlavní změny kombinací mnoha vlivů jak exogenních, tak endogenních shrnuty na obr. 3.1.

V současnosti zatím neumíme předpovědět, jak bude vypadat vývoj chronických komplikací u určitého diabetika. Jistě jsme na cestě k informaci, kdy genetická analýza přinese

zprávu o určitém stupni ohrožení cévními komplikacemi, neboli zda konkrétní kombinace alel bude mít spíše protektivní charakter, či bude predikovat sklon k výraznějším změnám. Zatím nejsme připraveni s podobnou informací pracovat, a zjistit, co z ní bude dále vyplývat. Bude to snaha dosáhnout lepší kompenzace u pacienta s větší genetickou zátěží? A jakou cestou? Bude informace o vyšším riziku rozvoje komplikací silnějším argumentem pro diabetika ke zvýšení compliance? Jak naložíme s informací, pokud by u pacienta bylo naopak celkové genetické riziko nižší? Zatím nás tyto otázky nemusí trápit, neboť jistě potrvá ještě řadu let, než bychom je mohli zodpovědět. K tomu totiž budou zapotřebí ještě mnohé široce koncipované genetické studie.