

Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.

a kolektiv

PRAKTICKÁ DIABETOLOGIE

7. vydání

2 FYZIOLOGIE GLUKOREGULACE

Terezie Pelikánová

MINIMUM PRO PRAXI

- Hladina glykemie je u zdravého jedince udržována v relativně úzkém rozmezí 3–8 mmol/l a závisí na rovnováze mezi přísunem a odsunem glukózy z plasmy.
- Zdrojem glukózy je potrava a v podmínkách na lačno je přísun glukózy zajištěn její produkcí v játrech a v ledvinách.
- Odsun glukózy je zprostředkován glukózovými transportéry. Po příjmu potravy se uplatňuje zejména inzulin-dependentní transport do svalů, jater a tukové tkáně, zatímco na lačno hraje roli non-inzulin dependentní transport do mozku a dalších tkání, které využívají glukózu jako primární zdroj energie.
- Rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukózy zajišťuje řada hormonálních, autoregulačních a neuroregulačních mechanismů.

Hladina glykemie je u zdravého jedince udržována v relativně úzkém rozmezí 3–8 mmol/l řadou hormonálních,

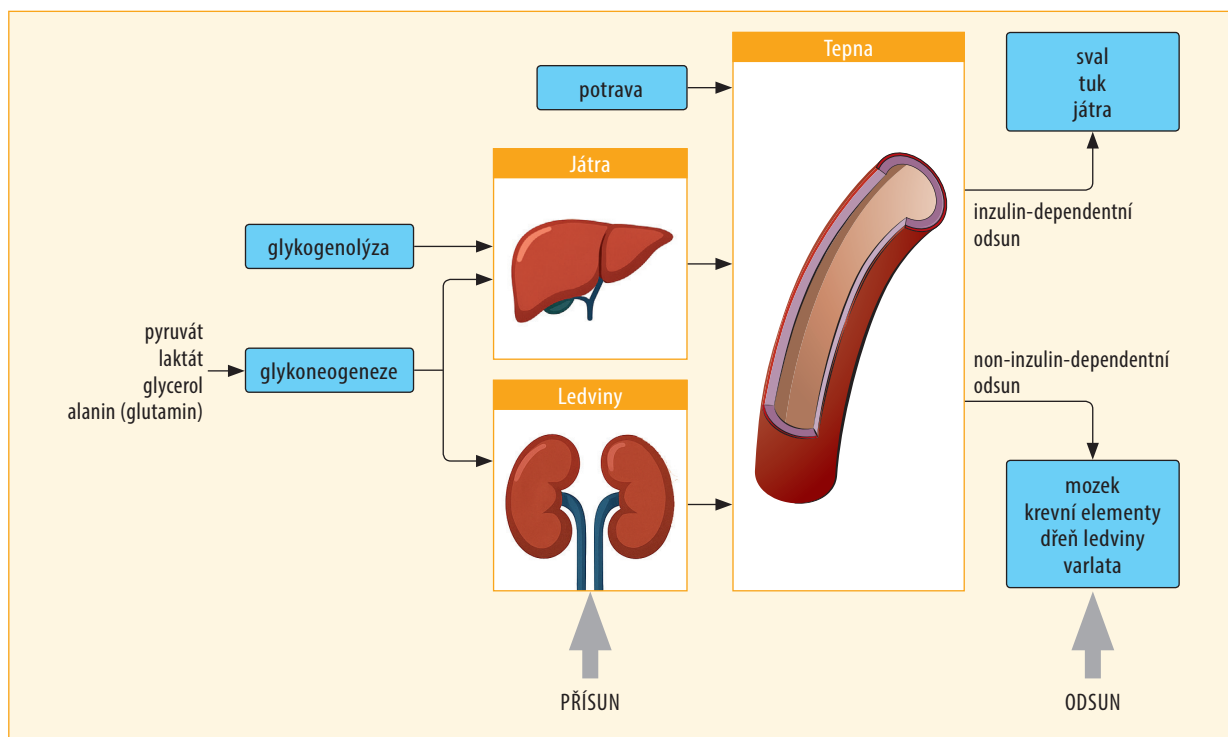
autoregulačních a neuroregulačních mechanismů, které zajišťují rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukózy z plasmy (obr. 2.1).

2.1 PŘÍSUN A ODSUN GLUKÓZY

Přísun glukózy

Protože **příjem glukózy potravou** není kontinuální a její potřeba k udržení energetického metabolismu je trvalá, je přísun glukózy v podmínkách na lačno zajištěn její tvorbou v organismu. Tkáněmi, které jsou schopné produkovat glukózu, jsou **játra a kůra ledvin**.

Zdrojem glukózy v játrech je glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkových prekurzorů vznikajících



Obr. 2.1 Přísun a odsun glukózy z plasmy

odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalového proteinu (aminokyseliny – alanin, glutamin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol). Protože v ledvinách jsou zanedbatelné zásoby glykogenu, je zdrojem produkce glukózy pouze glukoneogeneze. Pro glukoneogenezi jsou v kůře ledviny využívány obdobné substráty jako v játrech, pouze místo alaninu je ve větší míře využíván glutamin.

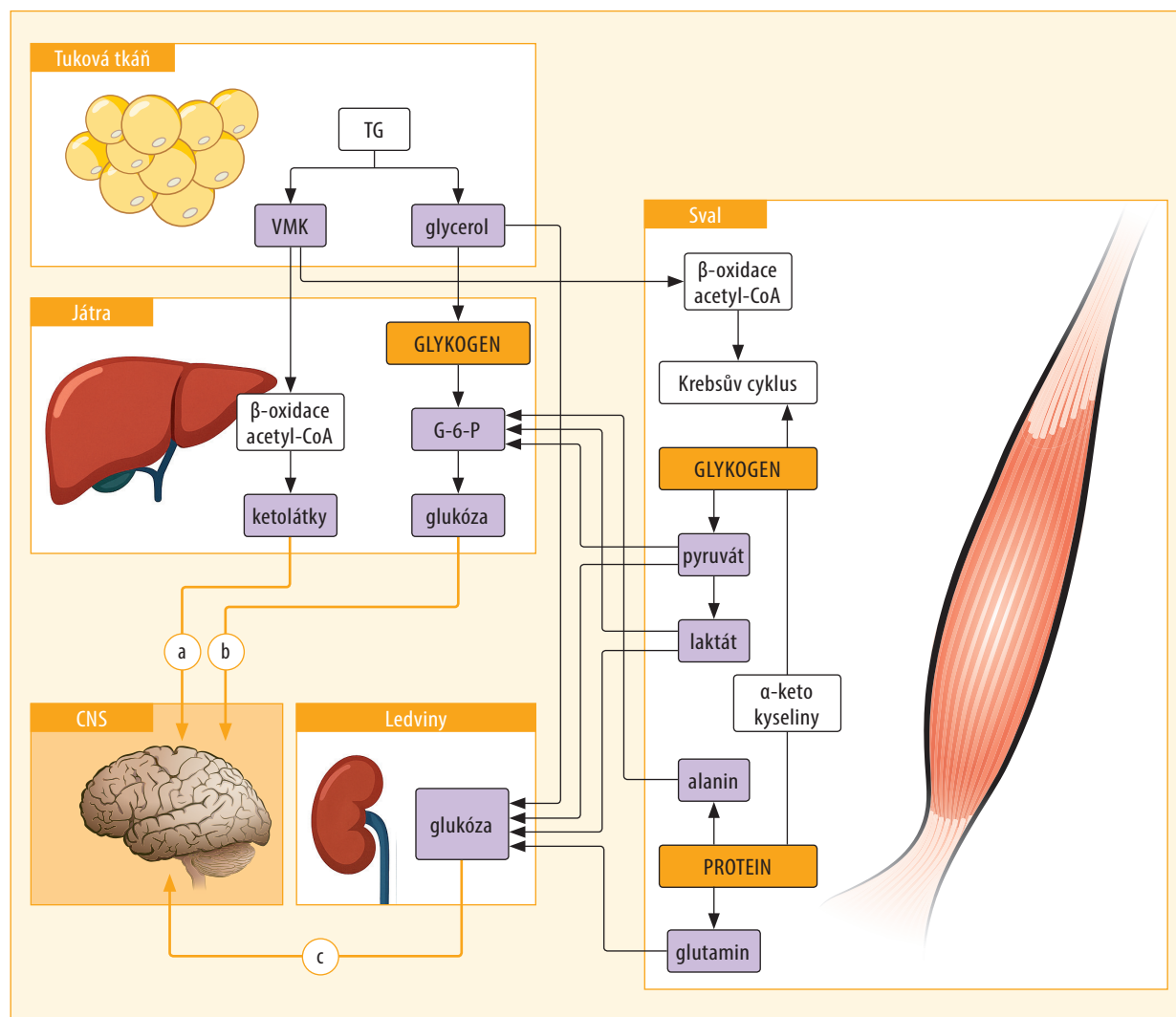
Odsun glukózy

Molekuly glukózy jsou hydrofilní, a proto nemohou volně difundovat buněčnou membránou. **Odsun glukózy** z plasmy a její vstup do buněk je proto zprostředkovaný

proteiny (glukózové transportéry – GLUT), které recirkulují mezi buněčnou membránou a cytoplasmou. V současné době je známo sedm typů těchto přenašečů. Jejich zastoupení se v různých tkáních liší. Jsou stimulovány nejrůznějšími podněty, jako je hyperglykemie, fyzická aktivita či pokles adenosintrifosfátu (ATP) v buňce. Pouze GLUT4 je stimulován inzulinem.

Podle odpovědi na inzulin rozlišujeme dva základní typy odsunu (transportu) glukózy:

1. **Inzulin-dependentní transport.** Uplatňuje se zejména po příjmu potravy. Je zprostředkovaný výhradně glukózovými transportéry GLUT4 a podmínkou je



Obr. 2.2 Katabolická fáze. Cílem je uvolnit energetické substráty (volné mastné kyseliny – VMK, ketolátky, glukózu) z vlastních zásob; a) VMK se uvolňují při lipolýze triglyceridů (triacylglycerolů) tukové tkáně a jsou buď přímým zdrojem energie ve svalu, nebo jsou v játrech přeměňovány na ketolátky, které představují náhradní zdroj energie pro mozek; b) glukóza se tvoří v játrech glykogenolýzou jaterního glykogenu a glukoneogenezí z prekurzorů vznikajících odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalových proteinů (alanin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol); c) glukózu produkuje i ledvina, avšak pouze glukoneogenezí; TG – triglyceridy

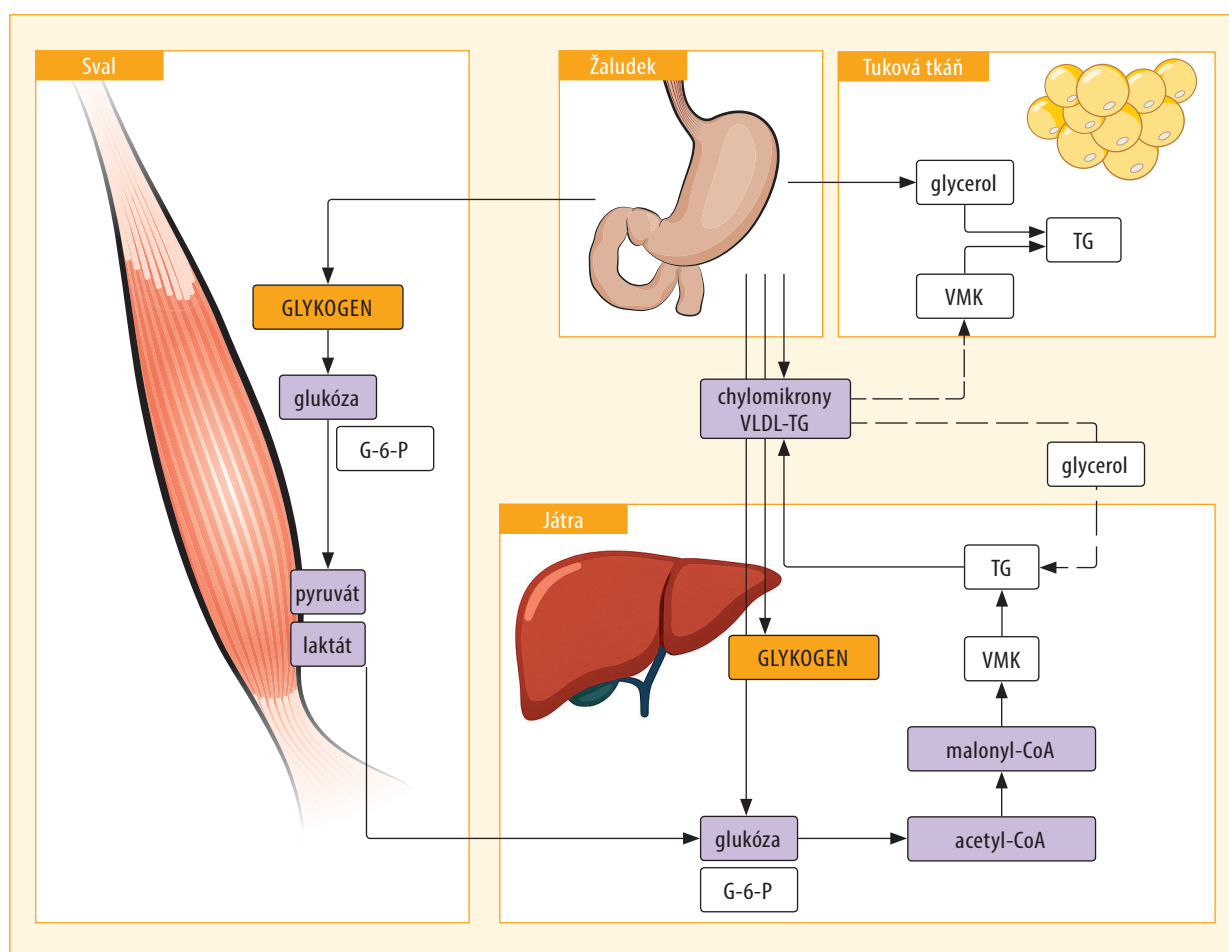
přítomnost inzulinových receptorů v cílových tkáních. Hlavními představiteli inzulín-senzitivních tkání jsou svalová a tuková tkáň, ale také játra a střevo.

2. **Non-inzulín-dependentní transport.** Glukóza vstupuje do buněk facilitovanou difúzí, která není energeticky podmíněna, závisí pouze na koncentračním spádu. Non-inzulín-dependentní transport probíhá ve všech tkáních a je zprostředkován glukózovými transportéry GLUT1, 2, 3, 4, 5. Významně se uplatňuje v tkáních, jako je centrální nervový systém (CNS), krevní elementy, imunokompetentní buňky, endotelové buňky, varlata či sítnice oka. Glukóza pro ně představuje prakticky jediný energetický substrát, pouze při protrahovaném hladovění mohou využívat ketolátky. Tyto tkáně a buňky neobsahují GLUT4 a z hlediska energetického metabolismu o nich hovoříme jako

o tkáních nezávislých na inzulínu (inzulín-insenzitivní tkáně). Non-inzulín-dependentní transport existuje i v tkáních závislých na inzulínu. Zvyšuje se např. při postprandiálním vzestupu glykémie nebo při fyzické aktivitě, která přímo aktivuje GLUT4. Dalším transportem nezávislým na inzulínu je energeticky podmíněný kotransport sodíku a glukózy v proximálních tubulech ledvin, daný aktivitou Na^+/K^+ -ATPázy.

Po vstupu glukózy do buněk je glukóza fosforylována na glukózo-6-fosfát glukokinázou nebo hexokinázou a metabolizována:

- oxidativně (oxidace v Krebsově cyklu)
- neoxidativně (tvorba glykogenu, glykolýza a vznik tříuhlíkových prekurzorů)



Obr. 2.3 Anabolická fáze. Cílem je vytvořit zásoby energie ve formě glykogenu a triglyceridů (TG) tukové tkáně a syntetizovat stavební proteiny. Z přijaté glukózy vzniká ve svalích a játrech zásobní glykogen, který pak slouží jako zdroj pyruvátu a acetyl-CoA pro syntézu mastných kyselin v játrech (glukózový paradox). V tukové tkáni jsou mastné kyseliny, získané hydrolýzou sérových TG, reesterifikovány na zásobní TG. Reesterifikace je vázána na tvorbu glycerol-3-fosfátu, který vzniká přímo v tukové buňce z glukózy při anaerobní glykolýze

Tabulka 1.1 Fáze intermediárního metabolismu

Lokalizace	Anabolické pochody	Katabolické pochody
játra	syntéza glykogenu	glykogenolýza
		glukoneogeneze
	syntéza MK	beta-oxidace MK ketogeneze
tuk	lipogeneze	lipolýza
sval	proteosyntéza	proteolýza

MK – mastné kyseliny

Katabolická fáze (na lačno)

V podmínkách na lačno využívá většina tkání jako zdroj energie mastné kyseliny. Pro některé tkáně je však prakticky jediným energetickým substrátem glukóza, event. při protrahovaném hladovění ketolátky.

Bazální potřeba glukózy činí asi 2 mg/min na 1 kg tělesné hmotnosti. Z toho 50 % je vychytáváno mozkem, 15 % ve dření ledviny, 15 % v játrech a ve střevě a pouze kolem 20 % je zadrženo typickými inzulin-dependentními tkáněmi, jako je kosterní sval, myokard a tuková tkáň.

Po 8–12h lačnění se asi 75 % glukózy tvoří jaterní glykogenolýzou, na zbylých 25 % se rovnoměrně podílí glukoneogeneze v játrech a v ledvinách. Při pokračujícím hladovění (> 12–16 h) a vyčerpání zásob glykogenu podíl glukoneogeneze roste. Vystupňovaná katabolická situace je znázorněna na obr. 2.2.

Anabolická fáze (postprandiálně)

Po příjmu potravy je zablokována produkce glukózy. Vlivem inzulinu je stimulován inzulin-dependentní odsun a vlivem hyperglykemie non-inzulin-dependentní odsun glukózy. Po p.o. příjmu glukózy je asi 30–40 % vychytáno játry a 50–60 % svalovou tkání. Po i.v. podání odpovídá za 90 % odsunu svalová tkáň. Metabolismus glukózy v anabolické fázi znázorňuje obr. 2.3. Hrubé shrnutí metabolických pochodů během anabolické a katabolické fáze uvádí tab. 2.1.

2.2 REGULACE GLYKEMIE

Řízení glykemie je těsně spjata s metabolismem tuků a bílkovin. Uplatňují se vlivy hormonální, autoregulační (hyperglykemie, hypoglykemie) a nervové (sympatikus, parasympatikus), zajišťující přesmyk z anabolické do katabolické fáze a opačně.

Hormonální regulace

Má pravděpodobně největší význam. Jediným kompletně anabolickým a nezastupitelným hormonem je inzulin. Jeho účinky antagonizují kontraregulační hormony: v játrech zejména glukagon a adrenalin, v tukové tkáni adrenalin a růstový hormon, ve svalu kortizol a v ledvinách adrenalin.

Autoregulace (substrátová regulace)

Hyperglykemie stimuluje non-inzulin-dependentní odsun glukózy do tkání a blokuje produkci glukózy v játrech a ledvinách, zatímco hypoglykemie má opačné účinky.

Nervové vlivy

Mechanismus, jímž se CNS uplatňuje v regulaci glykemie, je pravděpodobně zprostředkován vegetativním nervstvem a ovlivněním hormonální odpovědi. Informaci o koncentraci glukózy v periferních tkáních dostává mozek cestou aferentních vláken parasympatiku (nervus vagus). V játrech jsou nervová zakončení parasympatiku přítomna v Disheho prostorech, membránách hepatocytů a v portální žíle. Neurony v laterálním hypothalamu (centrum parasympatiku) tak bezprostředně reagují na změny glykemie v portální krvi. Přímou v CNS jsou další dva glukózové senzory:

- ve ventromediálním hypothalamu (sympatikus)
 - v laterálním hypothalamu (parasympatikus)
- Aktivace parasympatiku má hypoglykemizující účinek, naproti tomu účinky sympatiku jsou hyperglykemizující.

PAMATUJ

Nejdůležitějšími faktory, které zodpovídají za normální toleranci glukózy, jsou:

- » normální sekrece inzulinu
- » normální účinek inzulinu v cílových tkáních
 - v játrech (suprese produkce glukózy)
 - ve svaích (stimulace odsunu glukózy)
- » normální non-inzulin-dependentní transport glukózy

LITERATURA

1. Ferrannini E, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes*. 1985;34(6):580–8.
2. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo R. Glucose kinetics: an update and novel insights into its regulation by glucagon and GLP-1. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(4):300–9.
3. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, editors. *Textbook of diabetes*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2017.
4. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*. 2022;129:155142.
5. Wat LW, Svensson KJ. Novel secreted regulators of glucose and lipid metabolism in the development of metabolic diseases. *Diabetologia*. 2024;67(12):2626–36.

3 STRUKTURA LANGERHANSOVÝCH OSTRŮVKŮ

Jan Kříž, Vladimír Bartoš

MINIMUM PRO PRAXI

- Langerhansovy ostrůvky (LO) představují 1–2 % objemu celé žlázy, ale spotřebují cca 15–20 % krve protékající pankreatem.
- LO jsou organizované mikroorgány velikosti 30–350 mikrometrů rovnoměrně rozptýlené v tkáni pankreatu.
- LO obsahují endokrinní buňky, které přiléhají na specificky uspořádané, bohatě fenestrované kapiláry, což umožňuje účinné parakrinní ovlivňování endokrinních buněk mezi sebou.
- Endokrinní buňky pankreatu produkují hormony: inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatický polypeptid a některé další.

Langerhansovy ostrůvky – endokrinní složka pankreatu – zaujímají 1–2 % objemu žlázy, ve které jsou roztroušeny. V dospělém pankreatu jich je kolem jednoho milionu. Dřívější údaje o větším podílu v kaudě pankreatu se dnes nepotvrzují. Jejich velikost kolísá od několika buněk po 350–400 μm , což odpovídá až cca 3000 endokrinních buněk v jednom ostrůvku, které jsou specificky uspořádány a od exokrinní tkáně pankreatu odděleny tenkým kolagenním pouzdrzem, které se stává kompaktnějším v průběhu stárnutí. Hustá kapilární síť ostrůvků zajišťuje přímý kontakt každé endokrinní buňky se stěnou fenestrováných kapilár, jejichž organizace umožňuje parakrinní působení endokrinních buněk a endotelu navzájem. Byly popsány tři hlavní způsoby organizace kapilárního řečiště (obr. 3.1). Výsledkem je mimořádná intenzita prokrvení ostrůvků, které při objemovém podílu 1–2 % tkáně spotřebovávají cca 15–20 % veškeré arteriální krve přitékající do pankreatu. Toto uspořádání poskytuje endokrinním buňkám prakticky okamžitou informaci o změnách koncentrace glukózy v krvi. Kapiláry se slévají ve venuly s odtokem žilní krve přes exokrinní tkáň pankreatu do vena portae, což vede k promptní distribuci uvolněných hormonů do portální krve. Krátkodobě dosahuje koncentrace inzulinu v ostrůvcích 1000× vyšších hodnot, než kterých dosahují pacienti podkožními injekcemi inzulinu. Podél krevních cév vstupují do ostrůvků sympatická i parasympatická nervová vlákna. Končí slepě v perikapilárním prostoru v blízkosti endokrinních buněk.

Geneze a neoformace ostrůvků – ostrůvky se diferencují z epitelu vývodů podobně jako acinózní buňky pankreatu. Embryonální vývoj pankreatu vychází z duktulů, které proliferují, větví se, a pak se z nich odlišují specifické typy buněk. Ostrůvky jsou nejprve ve formě samostatných buněk mezi exokrinními buňkami při terminálních duktulech, potom jako chomáče buněk bez oddělení od exokrinní tkáně a nakonec se od ní oddělují jako samostatné ostrůvky. Jsou obklopeny pouzdrzem z fibroblastů a kolagenních vláken. Různé buňky ostrůvků se nevyvíjejí současně.

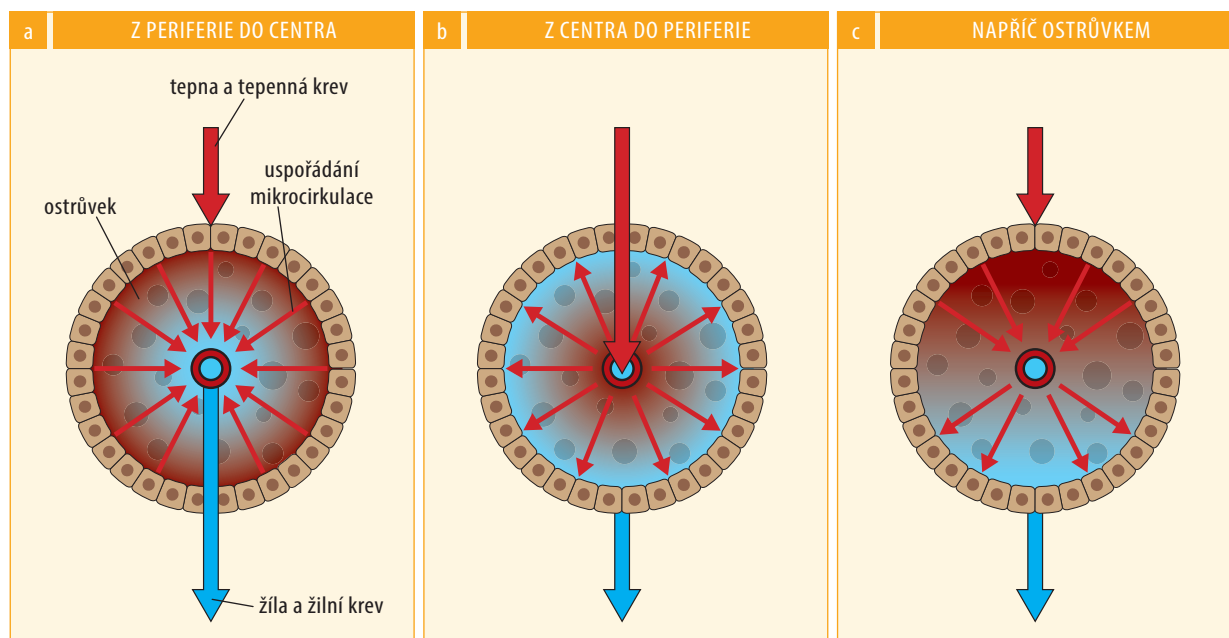
Na základě rozdílné struktury a funkce se v ostrůvku až dosud rozeznávají čtyři typy endokrinních buněk:

- **A buňky** (alfa) produkující glukagon
- **B buňky** (beta) produkující inzulin
- **D buňky** (delta) produkující somatostatin
- **PP buňky** produkující pankreatický polypeptid

Mezi další buněčné typy zastoupené v ostrůvcích patří endotelie, pericyty, fibroblasty, makrofágy a další krevní buňky. Samostatnou a dosud ne dokonale charakterizovanou skupinu představují pankreatické progenitory.

Vedle D buněk Langerhansových ostrůvků je somatostatin produkován i v jiných tkáních, hlavně v hypothalamu. Je to hormonální neurotransmitter se širokým spektrem biologických funkcí s důležitou rolí v neuroendokrinním systému. Inhibuje sekreci růstového hormonu a prolaktinu v hypofýze, inhibuje sekreci gastrointestinálních hormonů, tlumí exokrinní sekreci pankreatu a také inzulinu. Stimuluje resorpci v tenkém střevě a moduluje kontraktilitu hladké svaloviny.

A buňky vznikají dříve než B a PP buňky. Nakonec se vyvíjejí D buňky. Organizace buněk v ostrůvku s centrálním uložením B buněk je ukončena kolem 20. fetálního dne. Masa ostrůvků se zvětšuje od embrya k dospělosti, ale objem ostrůvků ve vztahu k exokrinnímu pankreatu se zmenšuje od narození k dospělosti. U lidských novorozenců ostrůvky zahrnují 20 % pankreatické tkáně, u dětí mezi 2 a 11 lety 7,5 % a u dospělých kolem 2 %. Ke zvětšování masy ostrůvků dochází několika mechanismy:



Obr. 3.1 Schematické zobrazení mikrovaskulární struktury a uspořádání krevní perfuze v ostrůvcích (upraveno podle Muratore, 2021)

- neogenezí neboli neoformací buněk pučících z epitelu duktulu
- zvětšováním jednotlivých buněk
- replikací existujících buněk, která v malé intenzitě probíhá celoživotně, a to i u pacientů s diabetem 1. typu. Nicméně tyto buňky podléhají autoimunitní destrukci dříve, než mohou dosahovat významného počtu.

Neoformace je hlavní příčinou růstu ostrůvků ve fetálním a perinatálním období. Byla popsána i v dospělosti, např. v transplantovaném pankreatu, a připisuje se jí i možné vysvětlení remise recentního diabetu 1. typu. Po narození se však ostrůvky zvětšují hlavně replikací existujících buněk.

Jak ukazuje schéma ostrůvku (obr. 3.2), B buňky tvoří jeho jádro (dřeň), ostatní buňky jsou umístěny převážně při povrchu ostrůvku. Všechny endokrinní buňky obsahují sekreční granula, B buňky největší a nejčetnější; rozlišují se zralá (v elektronmikroskopickém obraze temná) a nezralá, která jsou místem konverze proinzulinu v inzulín. Buňky A, D, PP jsou menší než B buňky a obsahují méně sekrečních granul. Účinky inzulínu viz kap. 5. Toto schéma platí pro malé ostrůvky do 50 μm v průměru, větší ostrůvky se pak skládají z více takovýchto podjednotek.

Produkt A buněk, **glukagon**, je hlavní katabolický, kontraregulační hormon, který působí proti metabolickým účinkům inzulínu. Podle současného stavu poznání je sekrece glukagonu považována za druhý krok při re-

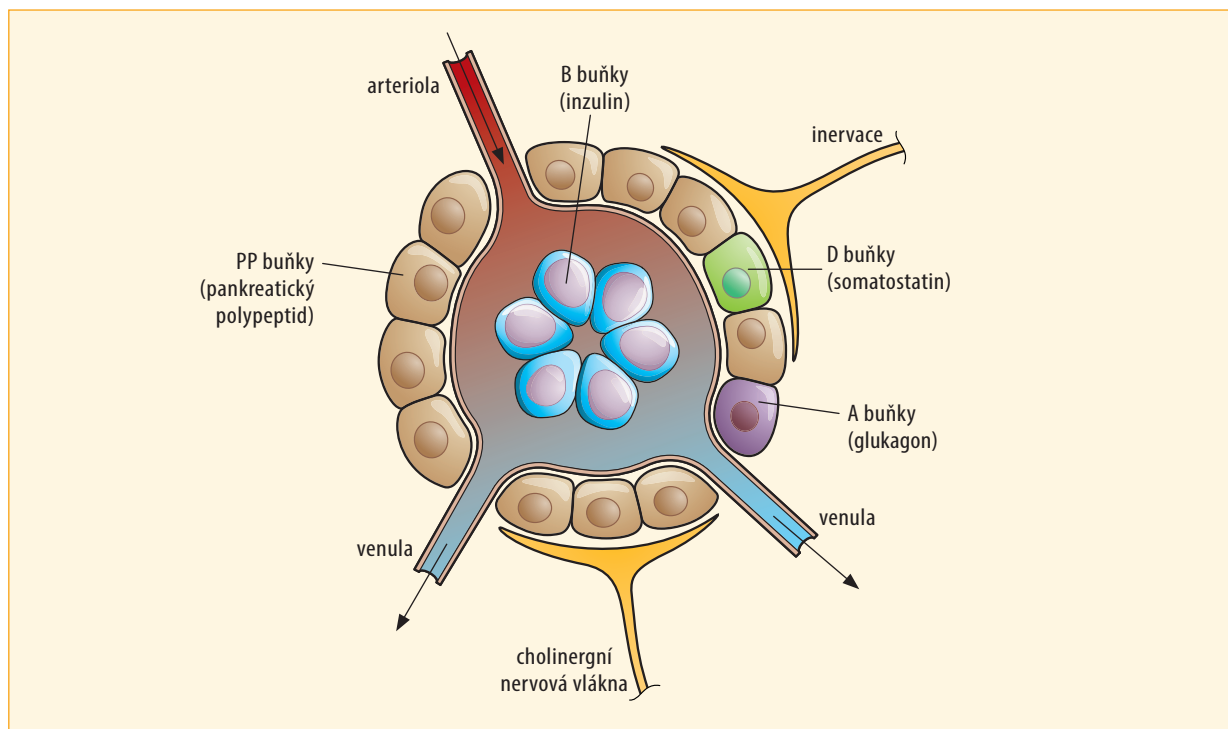
akci na hypoglykémii. Aktuálně jsou přijímány tři hlavní stimulační mechanismy sekrece glukagonu, a to:

1. přímé rozpoznání hypoglykémie A buňkou
2. modulace aktivity A buňky parakrinními působky v rámci ostrůvku
3. vliv CNS cestou autonomních nervů

Primárně působí na játra, kde zvyšuje produkci glukózy tak, že stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenezi. Současně v játrech brzdí syntézu mastných kyselin a tvorbu triglyceridů. Zvyšuje oxidaci mastných kyselin s následnou tvorbou ketolátů. Z diagnostického hlediska je důležité vědět, že glukagon stimuluje přímo sekreci inzulínu, a tedy i C-peptidu.

Produkt D buněk **somatostatin** je uvolňován v reakci na rostoucí glykémii stejně jako inzulín. Sekrece může být stimulována také aminokyselinami leucinem a argininem. Hormon má v cirkulaci velmi krátký poločas a D buňky pankreatických ostrůvků produkují pouze cca 5 % somatostatinu, který je v cirkulaci. Z toho vyplývá dominantně parakrinní efekt somatostatinu z D buněk v rámci ostrůvku. Efektem je útlum sekrece růstového hormonu, jak už napovídá jeho název. V rámci GIT jsou jeho účinky převážně inhibiční, a to jak tlumením sekrece inzulínu a glukagonu, tak tlumením sekrece žaludeční a pankreatické šťávy.

Pankreatický polypeptid neovlivňuje sekreci ani inzulínu, ani glukagonu. Jeho fyziologické působení není jasné, víme pouze, že jeho sekrece se zvyšuje po požití



Obr. 3.2 Schéma organizace prokrvení Langerhansova ostrůvku

bílkovin a při hypoglykemii. Připisuje se mu parakrinní účinek.

V posledních letech bylo objeveno několik dalších bioaktivních peptidů secernovaných endokrinními buňkami pankreatu. Z nich se největší zájem soustřeďuje na **amylin** neboli IAPP (islet amyloid polypeptid), který byl extrahován z amyloidních depozit lidských ostrůvků. Amylin nebo jeho prekurzor je syntetizován v B buňkách a je pravděpodobně monomermem amyloidu tvořícího depozita v ostrůvcích u nemocných s DM 2. typu. Amylin je secernován po stimulaci potravou spolu s inzulínem a účastní se postprandiální regulace plasmatické glukózy – redukuje postprandiální sekreci glukagonu a zpomaluje vyprazdňování žaludku, má anorektický účinek. Protože lidský amylin inhibuje syntézu glykogenu ve svalu, hledá se jeho patogenetický vztah k DM 2. typu. Základní údaje o endokrinním aparátu pankreatu udává tabulka 3.1. V tabulce jsou buňky a jejich sekreční produkty, které jsou nejlépe známy z lidské fyziologie. Přibývá však poznatků o tom, že endokrinní aparát pankreatu je místem produkce **dalších biologicky aktivních látek**. O B buňkách se referuje, že produkují řadu dalších peptidů. V ostrůvcích se popisuje i přítomnost dalších buněk zastoupených méně než 1 %:

Tabulka 3.1 Produkty buněk Langerhansových ostrůvků

Buňka	A	B	D	PP
hlavní produkovaný hormon	glukagon	inzulín	somatostatin	pankreatický polypeptid
molekulární hmotnost	3500	5800	1500	4200
počet aminokyselin	29	51	14	36
objemové procento v ostrůvku	15–20	70–80	5–10	15–25

- D1 buňky se sekrecí vazoaktivního intestinálního polypeptidu
- EC buňky se sekrecí substance P a serotoninu
- G1 buňky se sekrecí gastrinu. Ten se ovšem, stejně jako TRH (thyrotropin releasing hormone), nachází jen v perinatálních ostrůvcích

Za zmínku jistě stojí i specifické uspořádání kapilární sítě v pankreatických ostrůvcích. Je mimořádně hustá – endotelové buňky mají četné fenestrace (10× více než kapiláry v exokrinní části pankreatu) – a zajišťuje intimní kontakt prakticky všech endokrinních buněk. Arteriální krev u cca 80 % ostrůvků přitéká do centra ostrůvku

arteriolou a síť kapilár krev odvádí k periférii ostrůvku ve směru od B buněk k A buňkám. Koncentrace inzulínu je pak v rámci ostrůvku až 1000× vyšší než v periferní krvi. Přibližně po 10 % ostrůvků pak má organizaci průtoku opačnou (z periferie do centra), respektive polární (kapiláry procházejí ostrůvek napříč, od pólu k pólu) (viz obr. 3.2).

LITERATURA

1. Hillary A. Keenan, Jennifer K. et al.; Residual Insulin Production and Pancreatic β -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846–53.
2. Muratore M, Santos C, Rorsman P. The vascular architecture of the pancreatic islets: A homage to August Krogh. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2021;252:110846.

4 SEKRECE INZULINU

Terezie Pelikánová, Jan Kříž

MINIMUM PRO PRAXI

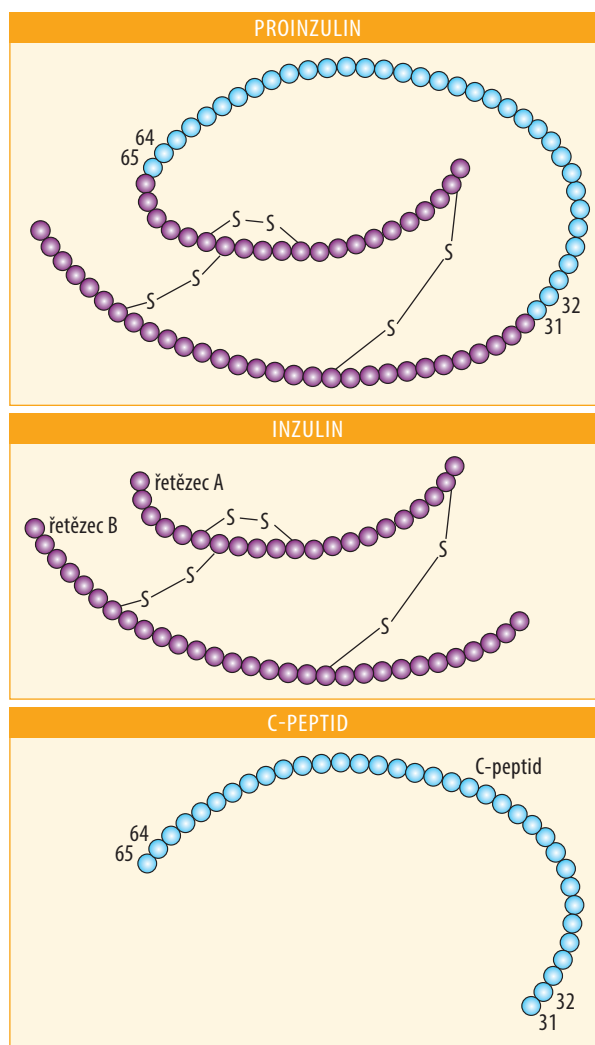
- Inzulin je hormon s anabolickými účinky, který má zásadní vliv na metabolismus glukózy.
- Molekula lidského inzulinu se skládá ze dvou polypeptidových řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky.
- Inzulin je syntetizován v B buňkách Langerhansových ostrůvků. Meziproduktem biosyntézy jsou preproinzulin a proinzulin, který je rozštěpen na C-peptid a inzulin v ekvimolárním poměru. Inzulin je pak uložen do sekrečních granúl B buněk.
- Sekrece inzulinu je řízena především koncentrací glukózy v krvi, ale uplatňují se i další živiny, hormony a vlivy nervové.
- Celková denní produkce inzulinu je u zdravého člověka asi 20–40 IU.
- Asi polovinu denní produkce tvoří bazální sekrece. Inzulin se uvolňuje trvale, nezávisle na příjmu potravy. V podmínkách na lačno zajišťuje blokádu nadměrné jaterní produkce glukózy a normální hodnoty lačné glykemie.
- Stimulovaná sekrece (prandiální) představuje inzulin vyplavovaný při příjmu potravy a hraje důležitou roli v regulaci postprandiální glykemie. Má časnou a pozdní fázi.
- Endogenní sekreci inzulinu posuzujeme podle plasmatických koncentrací imunoreaktivního inzulinu (IRI) nebo C-peptidu, které měříme na lačno a po stimulaci některým ze sekretagog.

Inzulin je specifický polypeptid, který má stěžejní úlohu v udržování glukózové homeostázy. Molekula lidského inzulinu se skládá ze dvou polypeptidových řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky. Řetězec A obsahuje 21 a řetězec B 30 aminokyselin.

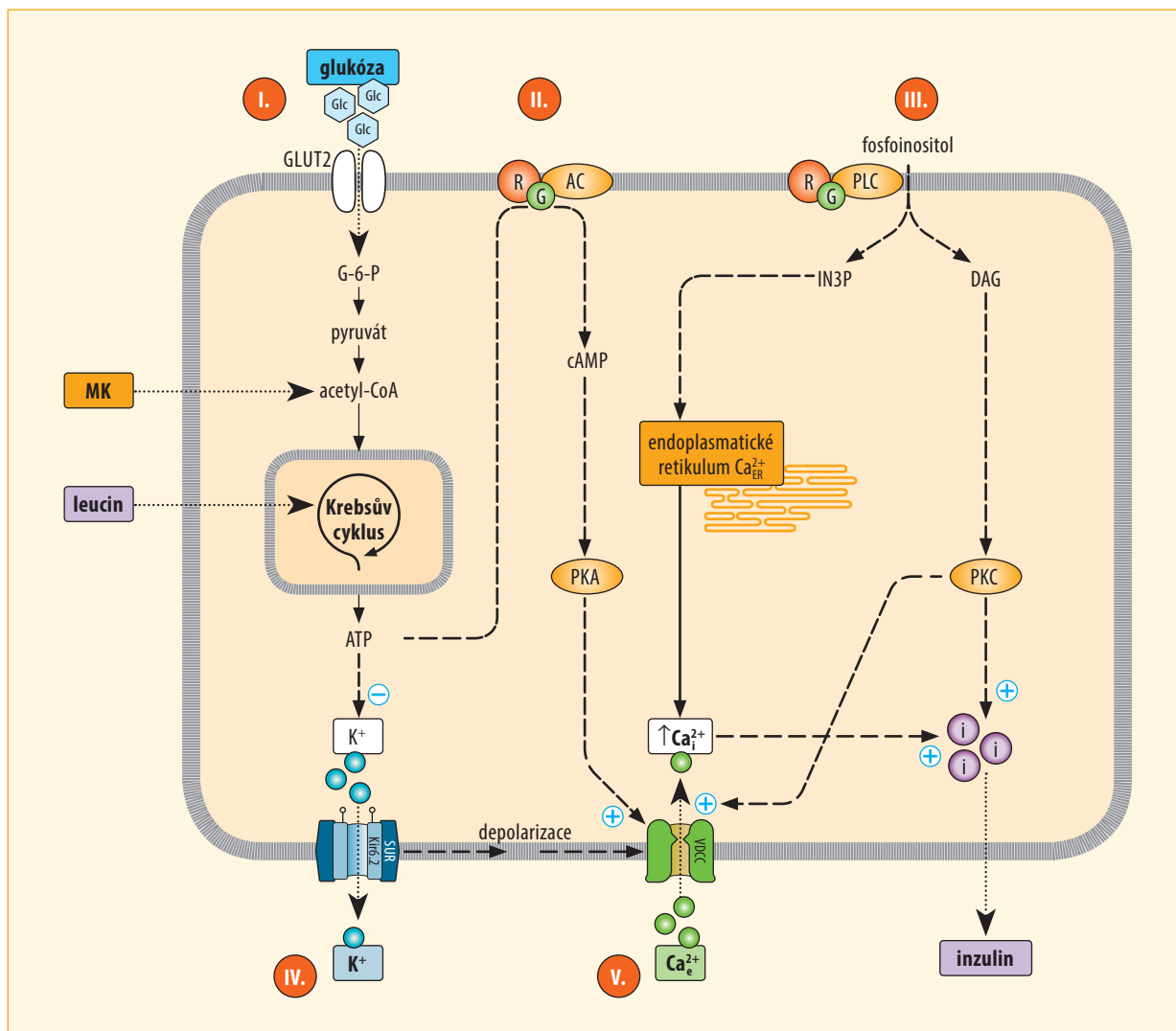
4.1 BIOSYNTÉZA INZULINU

Gen pro inzulin je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozomu a jeho exprese (tj. transkripce, translace a posttranslačními modifikacemi) vzniká v B buňkách Langerhansových ostrůvků inzulin. Prvním krokem v syntéze inzulinu je tvorba preproinzulinu v ribozomech endoplasmatického retikula. Při vstupu preproinzulinu do lumen endoplasmatického retikula je účinkem

proteáz odštěpen signální peptid a z preproinzulinu se stává proinzulin. Proinzulin je tvořen inzulinovými řetězci A a B spojenými spojovacím peptidem (connecting peptid, C-peptid). Proinzulin je transportními vezikulami přenesen do Golgiho aparátu, kde je rozštěpen proteázami na C-peptid a inzulin v ekvimolárním poměru



Obr. 4.1 Schéma proinzulinu, inzulinu a C-peptidu



Obr. 4.2 Přenos signálu vedoucího k sekreci inzulinu. Pohyb sekrečních granúl je aktivován přímo nebo vzestupem intracelulárního kalcia (Ca_i^{2+}). Ke zvýšení Ca_i^{2+} dochází buď přestupem extracelulárního kalcia (Ca_e^{2+}), ovlivněním voltáž-dependentních či jiných Ca^{2+} kanálů, nebo vyprázdněním intracelulárního poolu v endoplasmatickém retikulu ($\text{Ca}_{\text{ER}}^{2+}$). Přenos signálu je zajištěn následujícími systémy:

I. Akcentace metabolismu glukózy. Glukóza vstupuje do buněk pomocí glukózového transportéru (GLUT2), je fosforylována na glukóza-6-fosfát (G-6-P) a její následná oxidace cestou glykolýzy a Krebsova cyklu zvýší produkci adenosintrifosfátu (ATP). ATP uzavírá ATP-dependentní K^+ kanály (kterými draslík uniká z buňky), zvýšení nitrobuňkové koncentrace draslíku snižuje membránový potenciál, dochází k depolarizaci membrány provázené otevřením voltáž-dependentních Ca^{2+} kanálů a vzestupem intracelulárního Ca_i^{2+} . Tvorbu ATP potencují další nutrienty, které mohou vstupovat do děje na úrovni acetyl-CoA (mastné kyseliny) či Krebsova cyklu (aminokyseliny – leucin). Vzestup Ca_i^{2+} stimuluje sekreci inzulinu přímo, ale i aktivaci adenylátcyklázy (AC) a systému fosfolipázy C (PLC).

II. Aktivace adenylátcyklázy (AC) a vzestup cAMP. AC je stimulována výše uvedenou cestou (vzestup ATP a Ca_i^{2+}), ale také řadou dalších nezávislých mechanismů, například aktivací adrenergických receptorů či receptorů působících prostřednictvím G-proteinů (RG) (GTP-binding proteiny). Takto se při stimulaci sekrece inzulinu uplatňují katecholaminy, glukodependentní inzulinotropní peptid (GIP) či glukagon-like peptid – GLP-1. Vzestup cAMP aktivuje proteinkinázu A (PKA), která zvýší Ca_i^{2+} ovlivněním voltáž-dependentních Ca^{2+} kanálů.

III. Aktivace systému fosfolipázy C (PLC). PLC je stimulována Ca_i^{2+} , aktivací RG. PLC hydrolyzuje fosfoinositol za vzniku diacylglycerolů (DAG) a inositol-3-fosfátu (IN3P). Sekrece inzulinu ovlivňuje dvojím mechanismem: DAG vede k aktivaci proteinkinázy C (PKC), která zvyšuje sekreci inzulinu přímým ovlivněním mikrofilament sekrečních granúl a cestou zvýšení Ca_i^{2+} . Druhým mechanismem je mobilizace intracelulárního kalcia cestou IN3P.

IV. a V. Přímé ovlivnění kaliových či kalciových kanálů.

a uložen do sekrečních granúl B buněk. Inzulin má nižší rozpustnost, proto precipituje s ionty zinku a ve formě nerozpustných hexamerů tvoří krystaly. Odhaduje se, že v jedné B buňce může být uloženo 9000–13000 denzních sekrečních granúl, z nichž cca 20 % je uloženo v těsné blízkosti buněčné membrány (do 300 nm). Pozoruhodné na syntéze inzulinu je, že na rozdíl od jiných proteinů (cca 30 % nově vzniklých proteinů podléhá degradaci kvůli chybám v translaci a posttranslačních úpravách) pouze 1 % vytvořeného preproinzulinu neprojde úspěšně všechny úpravy do účinné molekuly inzulinu.

Proces biosyntézy inzulinu trvá přibližně 30–120 min. Podmínkou pro nastartování syntézy inzulinu je vzestup ATP, který je navozen glukózou a dalšími nutrieny. Koncentrace glukózy nutně ke stimulaci biosyntézy inzulinu jsou vyšší než hladiny potřebné k vyvolání sekreční odpovědi. Ta je za fyziologických podmínek zajištěna z pohotovostní zásoby inzulinu v granulech, která mohou být použita v prvních 30 min po příjmu potravy. Schéma molekulární struktury proinzulinu a inzulinu znázorňuje obr. 4.1.

4.2 SEKRECE INZULINU

Inzulin se uvolňuje z B buněk procesem exocytózy, při němž se sekreční granula přimknou k buněčné membráně a přes ni se vyprázdní. Průkaz cytoplasmatických granúl elektronovým mikroskopem je morfologickým dokladem sekreční kapacity B buněk. Pohyb sekrečních granúl je zprostředkován mikrotubuly a mikrofilamenty. Ty mohou být aktivovány buď přímo nebo vzestupem intracelulárního Ca^{2+} . Ke zvýšení koncentrace Ca^{2+} v B buňce může dojít buď přestupem extracelulárního kalcia ovlivněním voltáž-dependentních či jiných Ca^{2+} kanálů, nebo vyprázdněním intracelulárního poolu v endoplasmatickém retikulu.

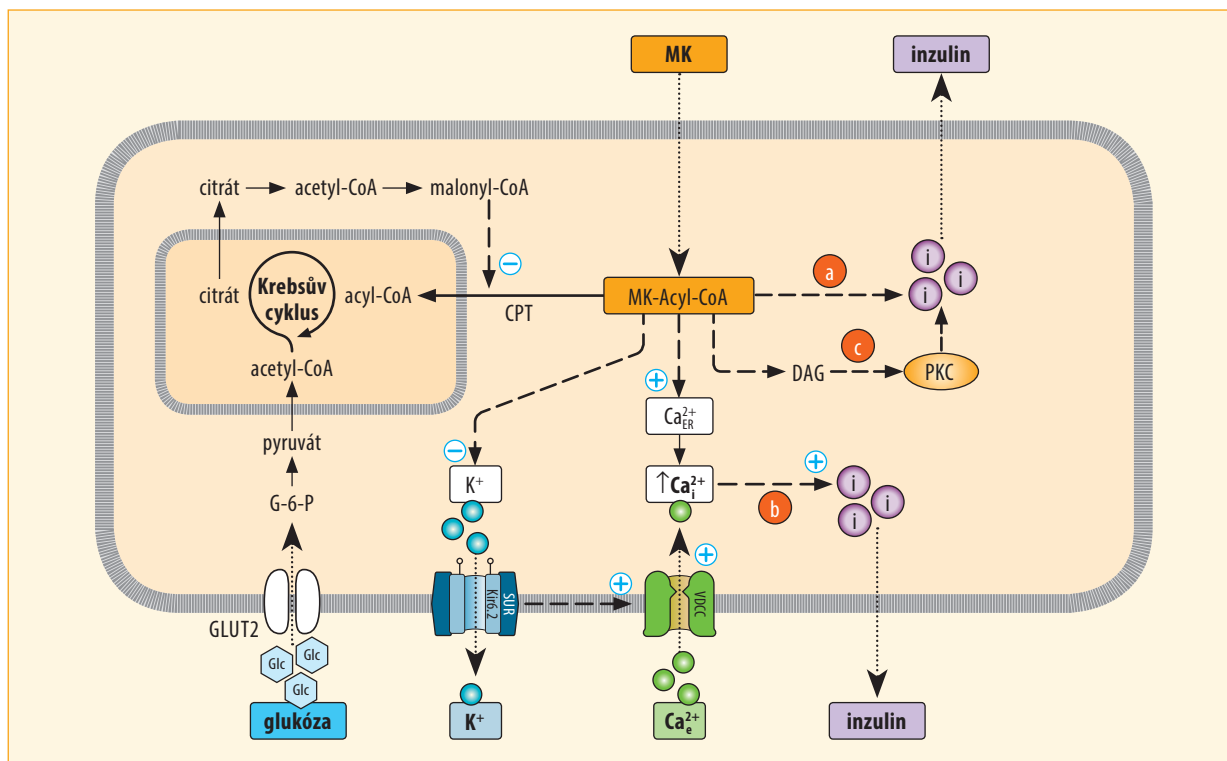
Nejdůležitější signální cesty jsou znázorněny na obr. 4.2. Základním mechanismem je akcentace metabolismu glukózy, která vede cestou zvýšení ATP k vzestupu intracelulárního kalcia. Během glykolýzy a Krebsova cyklu mohou do děje vstupovat a tvorbu ATP zvyšovat také aminokyseliny (leucin) a mastné kyseliny. Sekrece inzulinu může být nezávisle stimulována řadou dalších faktorů, např. cestou zprostředkovanou cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP), aktivací fosfolipázy C nebo přímým ovlivněním kaliových a kalciových kanálů.

Sekrece inzulinu je řízena především koncentrací glukózy v krvi, ale uplatňují se i další živiny, hormony

Tabulka 4.1 Hlavní faktory regulující sekreci inzulinu

Stimulace	Inhibice
NUTRIENTY	
glukóza	
ketolátky	
mastné kyseliny	
aminokyseliny	
HORMONY	
růstový hormon	somatostatin
glukagon	galanin
glukagon-like peptid 1 (GLP-1)	neuropeptid Y
glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP)	adrenalin
sekretin	noradrenalin
cholecystokinin	calcitonin-related peptide
gastrin	prostaglandin E
vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP)	enkefaliny
gastrin-releasing peptide	
NERVOVÉ VLIVY	
parasymptikus	
β -adrenergí	α -adrenergí
FARMAKA	
deriváty sulfonylurey	diazoxid
nesteroidní antirevmatika	glukokortikoidy
α -sympatolytika	β -blokátory
sulfonamidy	ethanol, fenytoin, diuretika

a vlivy nervové. Uvedené faktory zasahují na různých úrovních přenosu signálu v B buňce. Nejdůležitější stimulatory a inhibitory sekrece inzulinu uvádí tab. 4.1. Nutrienty jsou někdy označovány jako primární stimulatory, protože vedou k sekreci inzulinu nezávisle na ostatních faktorech. Nepochybná je stimulační role glukózy, ketolátek, některých aminokyselin a v poslední době i mastných kyselin. Mastné kyseliny mají významné postavení v regulaci sekrece inzulinu a mohou hrát roli i při prohlubování sekreční poruchy u diabetu (obr. 4.3). Hormonální a nervové faktory bývají označovány jako modulatory nebo sekundární stimulatory, neboť jsou účinné, pouze pokud jsou přítomny látky primární stimulace. Jednotlivým hormonům enteroinzulární osy se věnuje kap. 7.



Obr. 4.3 Role mastných kyselin (MK) v regulaci sekrece inzulinu. Acyl-CoA mastné kyseliny (MK-acyl-CoA) v B buňce zvyšuje sekreci inzulinu následujícími mechanismy: a) přímo stimuluje mikrofilamenta sekrečních granul, b) zvyšuje koncentraci intracelulárního kalcia (Ca_i^{2+}) ovlivněním kaliových a voltáž-dependentních kalciových kanálů, c) je prekurzorem diacylglycerolu (DAG), který aktivuje fosfokinázu C (PKC). Při zvýšení glykémie a zvýšení metabolismu glukózy dochází k tvorbě malonyl-CoA. Malonyl-CoA je silným inhibitorem karnitin-palmitoyl-acyl-transferázy (CPT-1), enzymu, který přenáší MK do mitochondrií, kde mohou být oxidovány. Logickým důsledkem je zvýšení MK-acyl-CoA v cytoplasmě a stimulace sekrece inzulinu. Uvedený mechanismus vysvětluje mnohonásobné zvýšení glukózou stimulované sekrece inzulinu po přidání MK

4.3 FYZIOLOGIE SEKRECE INZULINU U ČLOVĚKA

Ve zdravém organismu je inzulin uvolňován spolu s C-peptidem a malým množstvím proinzulinu do portálního řečiště v intervalech 5–15 min (pulzní sekrece). Asi 60 % inzulinu se vychytává již při první pasáži játry („first pass effect“), takže koncentrace v portální krvi je 2,5–3× vyšší než v periferní krvi. Dalších asi 40 % inzulinu, který prošel do systémového oběhu, je u zdravého jedince vychytáno ledvinami. Asi 50 % secernovaného C-peptidu je vylučováno ledvinami (proto můžeme naměřit falešně vysoké hodnoty C-peptidu v plasmě při renální insuficienci). Biologický význam C-peptidu není dostatečně znám, zato jeho hladiny v plasmě mají velký význam v posouzení reziduální funkce B buněk u diabetu 1. typu.

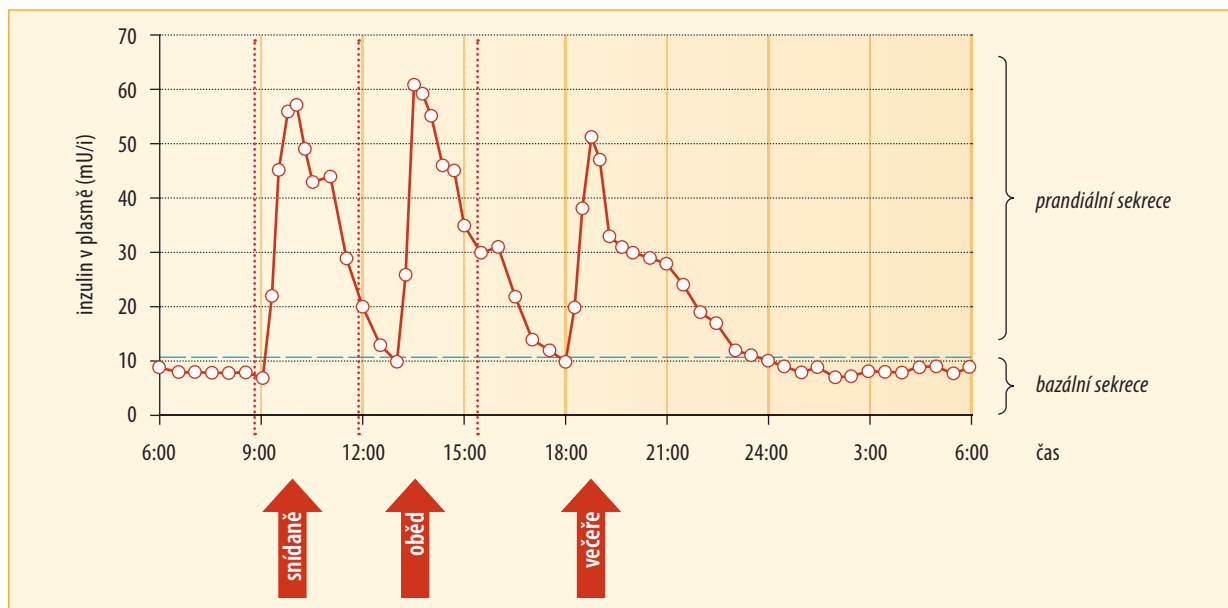
Celková denní produkce inzulinu je u zdravého člověka asi 20–40 IU. Z toho asi polovina připadá na bazální

sekreci a druhá polovina na stimulovanou sekreci inzulinu. Sekreci inzulinu v průběhu 24 h znázorňuje obr. 4.4.

Bazální sekrece inzulinu se u zdravého člověka pohybuje mezi 0,25 a 1,5 IU za hodinu. Inzulin se uvolňuje trvale, nezávisle na příjmu potravy. Prakticky důležité je, že se inzulin tvoří i během noci, kdy nemocný nepřijímá potravu a kdy bazální sekrece inzulinu zajišťuje blokádu nadměrné jaterní produkce glukózy a normální hodnoty glykémie na lačno. Bazální sekrece kolísá v souvislosti s rytmem kontraregulačních hormonů. Obvykle stoupá v časných ranních (od 3. až 4. h ranní) a v pozdních odpoledních hodinách.

Stimulovaná sekrece (prandiální) představuje inzulin vyplavovaný při příjmu potravy a hraje důležitou roli v regulaci postprandiální glykémie.

Při příjmu potravy se sekrece inzulinu mnohonásobně zvyšuje. Koncentrace inzulinu v plasmě dosahuje vrcholu zhruba za 30 min, potom pozvolna klesá a za 2–3 h se vrací k bazální hodnotě. Rychlost a míra vzestupu sekrece inzulinu závisí na součinnosti CNS, rychlosti



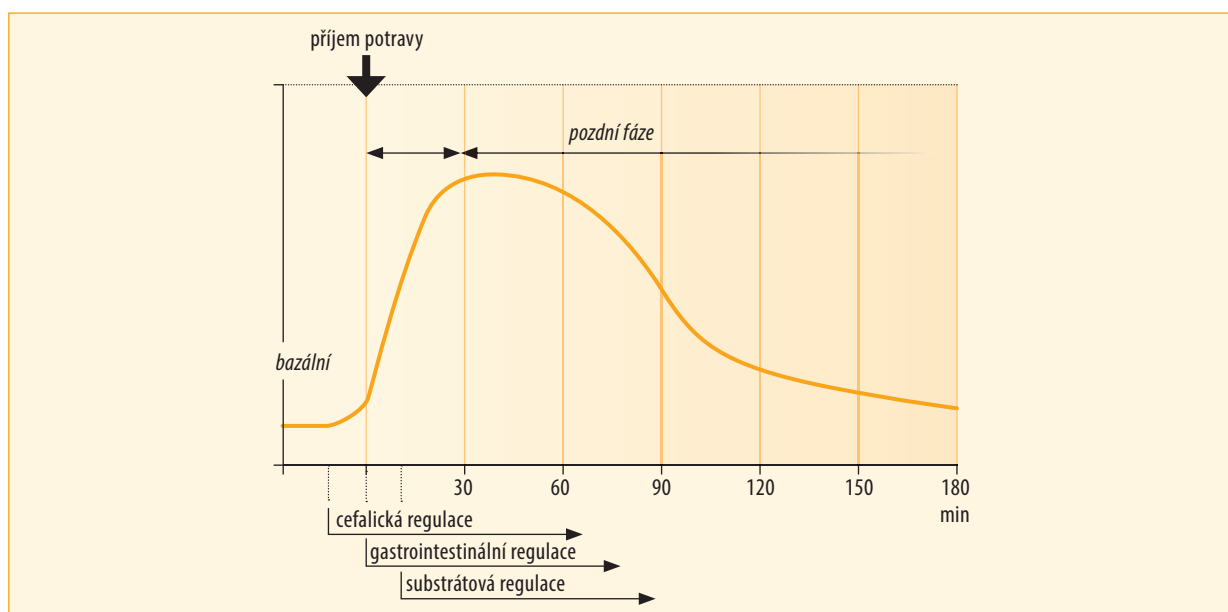
Obr. 4.4 Sekrece inzulinu v průběhu 24 h u zdravého člověka

vyprazdňování žaludku a funkci trávicího ústrojí, integritě enteroinzulární osy a konečně na změnách hladin nutrientů v plasmě. Průběh stimulované sekrece inzulinu při příjmu potravy můžeme rozdělit do několika fází podle mechanismu, který se nejvíce uplatňuje při regulaci vyplavovaného inzulinu v čase (obr. 4.5). Na základě experimentálních modelů se odhaduje, že přirozenou sekrecí bývá v ostrůvkách dosahováno až 1000× vyšší

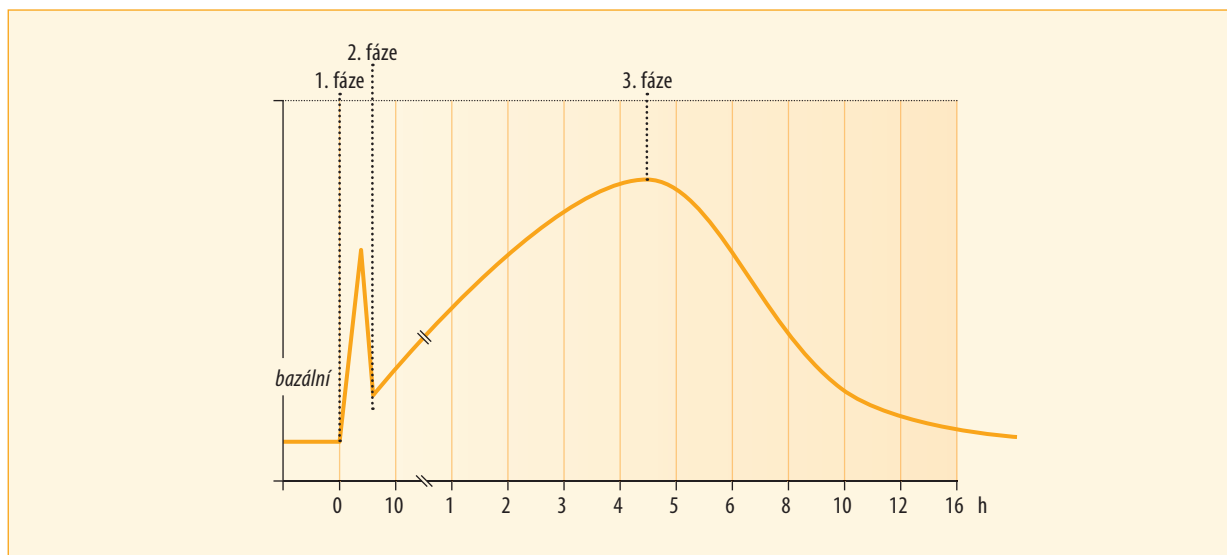
koncentrace inzulinu, než je možné dosáhnout u diabetiků 1. typu podkožními injekcemi, což má význam pro parakrinní regulaci v rámci ostrůvku.

A. Podle převažujícího **regulačního mechanismu** rozlišujeme následující období:

~ *Cefalické*. Lehký vzestup hladiny inzulinu v období, které předchází příjmu potravy, je zprostředkován CNS a je vyvolán pouhým pohledem na jídlo.



Obr. 4.5 Sekrece inzulinu po p.o. podání glukózy



Obr. 4.6 Fáze stimulované sekrece inzulínu při hyperglykemickém clampu, kdy je glykemie udržována na koncentraci 11 mmol/l kontinuální infuzí glukózy

~ *Gastrointestinální.* Vzestup sekrece inzulínu provází rozepětí stěny žaludku a proximálních úseků tenkého střeva a je zprostředkován sekrecí mediátorů enteroinzulární osy. Až 70 % sekreční odpovědi inzulínu je zprostředkováno GIP a GLP-1. K vzestupu hladin inzulínu dochází i při podání placeba, které neobsahuje žádné nutrienty.

~ *Substrátové.* Sekrece inzulínu je stimulována vzestupem koncentrací nutrientů v plasmě, zejména vzestupem glykemie.

B. Podle **průběhu v čase** hodnotíme během p.o. podání glukózy časnou a pozdní fázi sekrece inzulínu. Časnou fázi rozumíme sekreci během prvních 30 min po podání glukózy a odpovídá vyplavení zásobního inzulínu v sekrečních granulech. Během pozdní fáze sekrece je vyplavován zejména nově syntetizovaný inzulín a její trvání se řídí trváním hyperglykemie. Do 120 min po jídle se hladina inzulínu obvykle normalizuje. Při i.v. podání glukózy odpadá cefalická regulace a vlivy zprostředkované GIT. Je možné rozlišit časnou a pozdní fázi stimulované sekrece inzulínu (obr. 4.6):

~ *časná fáze* – prudký vzestup koncentrace inzulínu podmíněný jeho vyplavením z granul B buněk, který vrcholí za 3–5 min a trvá prvních 10 min po i.v. podání glukózy

~ *pozdní fáze* – pozvolný vzestup koncentrace inzulínu podmíněný přetrvávající hyperglykemií

Při hyperglykemii trvající několik hodin, obvykle déle než 4–5 h, dochází i u zdravého jedince k pozvolnému snížení sekrece inzulínu, nejspíše v souvislosti s vyčer-

páním B buněk (toxický efekt glukózy), které můžeme označit jako 3. fázi sekrece.

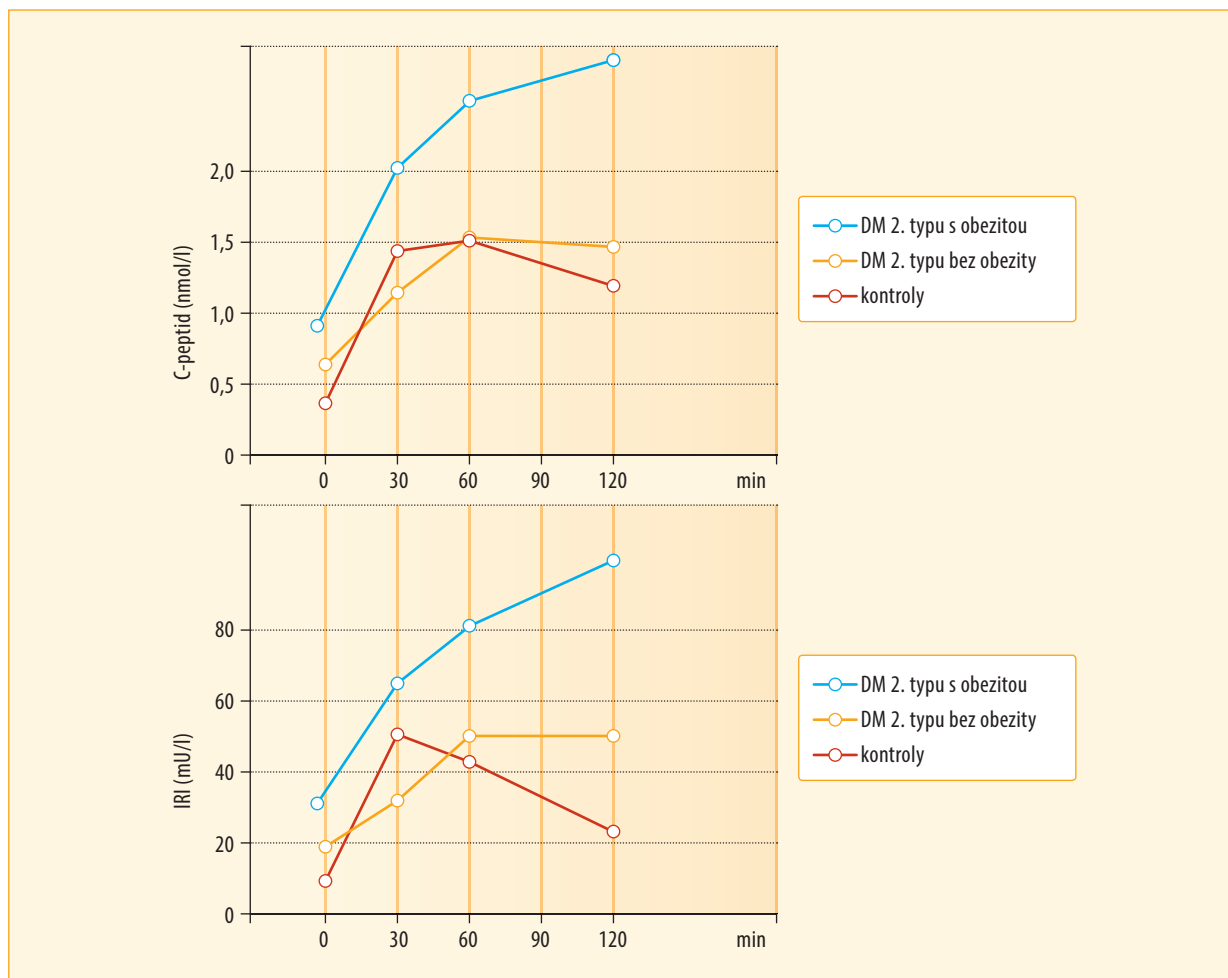
4.4 METODY TESTOVÁNÍ SEKRECE INZULINU

Endogenní sekreci inzulínu posuzujeme podle plasmatických koncentrací imunoreaktivního inzulínu (IRI) nebo C-peptidu, které měříme na lačno a po stimulaci některým ze sekretagog. V klinické praxi je nejčastěji užívaným testem stimulace glukózou při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) či smíšenou stravou během standardní snídani.

Průběh hladin C-peptidu a IRI při oGTT u zdravých osob a nemocných s DM 2. typu znázorňuje obr. 4.7. Normální hodnoty závisí na použité metodice a normách laboratoře. Je třeba vzít v úvahu i krátký poločas inzulínu v plasmě (cca 3–10 min).

Koncentrace IRI na lačno se obvykle pohybují v rozmezí 5–15 mIU/l a po stimulaci stoupají na troj- až pětinasobné hodnoty s maximem v 30.–60. min testu. Ve 120. min mají již výrazně klesající trend, ačkoli ještě nedosahují hladin na lačno. Známkou hyperinzulinemie jsou hodnoty na lačno nad 15 mIU/l a po stimulaci nad 60 mIU/l.

Hladiny C-peptidu na lačno jsou v rozmezí 0,2 až 0,6 nmol/l. Po stimulaci stoupají na troj- až pětinasobné hodnoty s maximem v 60. min testu a s klesajícím



Obr. 4.7 Koncentrace C-peptidu a IRI v plasmě při oGTT

trendem ve 120. min. Známkou hypoinzulinemie, která signalizuje potřebu podávat exogenně inzulin, jsou hodnoty pod 0,17 nmol/l na lačno a méně než dvojnásobný vzestup C-peptidu po stimulaci.

Dalším jednoduchým testem je vyšetření **C-peptidu, popř. IRI před intravenózním podáním 1 mg glukagonu a za 6 min po podání** (obr. 4.8). Výhodou je krátká doba trvání a pouze mírný vzestup glykemie během testu (o 1–2 mmol/l). Proto tomuto testu dáváme přednost při vyšetřování stimulované sekrece u nemocných s DM 1. typu či u osob se závažnější hyperglykemií na lačno. Stejně jako po stimulaci glukózou stoupají u zdravých osob koncentrace IRI a C-peptidu na dvoj- až trojnásobné hodnoty.

Jsou-li nemocní léčeni inzulinem, **vyšetřujeme pouze C-peptid**, který odráží množství endogenní sekrece inzulinu.

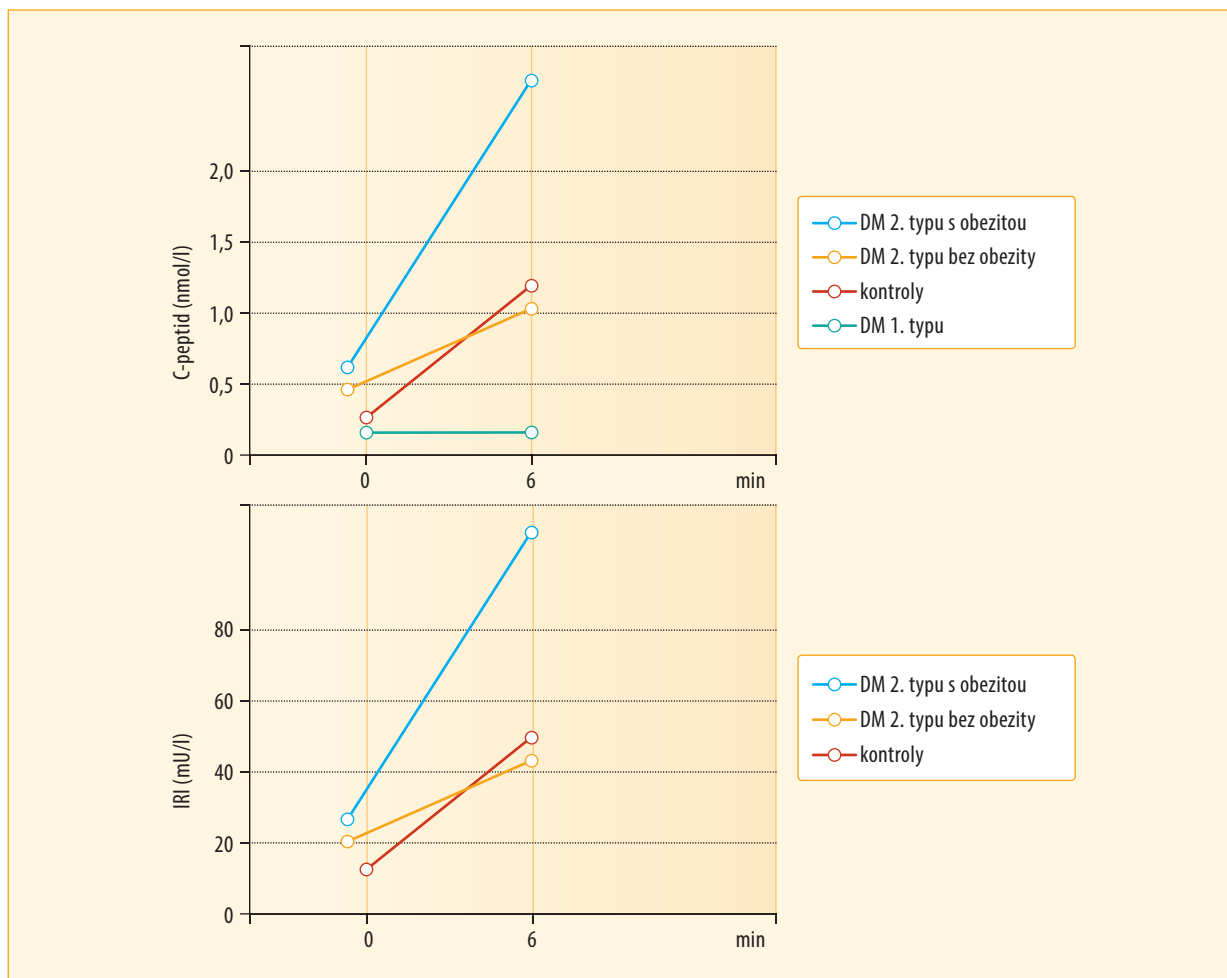
Přesnější sledování sekrece inzulinu pomocí náročnějších metod je rezervováno pouze pro výzkumné účely. Jde např. o intravenózní glukózový toleranční test (IVGTT) hodnocený minimálním modelem, hyperglykemický clamp, stimulaci tolbutamidem či argininem, event. kombinaci různých testů. Stanovení C-peptidu v moči jako indikátoru sekrece inzulinu se neosvědčilo.

Kdy může být vyšetření sekrece inzulinu přínosné

V naprosté většině případů se v klinické praxi omejdeme bez těchto vyšetření a léčbu vedeme na základě klinického obrazu a laboratorních známek kompenzace diabetu. Vyšetření sekrece inzulinu může být užitečné v následujících případech:

a) Klasifikace diabetu 1. a 2. typu

Neměřitelné hodnoty C-peptidu (< 0,02 nmol/l) na lačno a po stimulaci jsou jasnou známkou DM 1. typu a jejich znalost může být užitečná z forenzních



Obr. 4.8 Koncentrace C-peptidu a IRI v plasmě po stimulaci glukagonem

důvodů (např. jednání s pojišťovnou). Normální a vyšší hodnoty C-peptidu svědčí spíše pro DM 2. typu. Je však třeba vědět, že i u DM 1. typu můžeme v období těsně po manifestaci diabetu a někdy i první 2–3 roky průběhu choroby, dokud nedojde k úplné destrukci B buněk, nacházet normální i vyšší hodnoty sekrece inzulínu.

b) Převod DM 2. typu na inzulín

Na inzulínoterapii převádíme nemocné s DM 2. typu na základě klinického obrazu. Vyšetření C-peptidu však může pomoci, chceme-li objektivizovat vyhlídky na návrat k léčbě dietou či perorálními antidiabetiky (PAD) (viz kap. 21).

c) Vyhledávání rizikových osob s hyperinzulinismem

Obvykle uznávaným kritériem pro hyperinzulinismus jsou hodnoty IRI na lačno vyšší než 20 mIU/l a po stimulaci vyšší než 90 mIU/l.

d) Diferenciální diagnostika hypoglykemických stavů, včetně diagnostiky inzulinomů (viz kap. 30).

PAMATUJ

Při onemocnění ledvin ve stadiu chronické renální insuficience nejsou hodnoty C-peptidu validní!

LITERATURA

1. Jansson L, Barbu A, Bodin B, Drott CJ, Espes D, Gao X, Grapensparr L, Källskog Ö, Lau J, Liljebäck H, Palm F, Quach M, Sandberg M, Strömberg V, Ullsten S, Carlsson PO. Pancreatic islet blood flow and its measurement. *Ups J Med Sci.* 2016 May;121(2):81–95.
2. Vakilian M, Tahamtani Y, Ghaedi K. A review on insulin trafficking and exocytosis. *Gene.* 2019 Jul 20;706:52–61.

A

- abciximab 313
- A buňky (pankreatu) 22, 45, 84
- acanthosis nigricans 102, 104, 523
- acesulfam K 132
- aceton 58, 116, 285
 - selfmonitoring 236
 - zápach dechu 345
- acetyl-CoA 35, 345
- acetylsalicylová kyselina 204, 312
 - v antiagregační léčbě 312
 - v sekundární prevenci 311, 315
- acidotické dýchání 345
- acidóza 224
 - deficit draslíku 346
 - extrémní 349
 - ketoacidóza 345
 - laktátová 166, 352
 - metabolická 345
- Addisonova choroba 59, 340
- adenosintrifosfát 19
- adipocyty 37
- adipokiny 41
- adjustabilní bandáž žaludku 293
- adrenergní příznaky 335
- aferentní neurogenní signály 277
- agomelatin 673
- agonisté receptoru pro GLP-1 288
- akarbóza 111, 175, 179, 424, 659
- akromegalie 104, 590
- aktivita, fyzická 20
- akutní komplikace diabetu 194
- akutní koronární syndrom 426
 - bez elevací úseku ST 430
 - léčebný postup 429
- akutní pankreatitida 492
- alanin 78
- albiglutid 185, 191
- albumin 294
- albuminurie/proteinurie, vyšetření 365
- alergie na inzulin 525
- algináty 472
- alirocumab 372
- alkohol 132
 - galanin 48
 - hypoglykemie 335, 342
 - ketoacidóza 347
 - pankreatitida 492, 494
- alogliptin 182, 183, 184
- alrestatin 359
- Alzheimerova nemoc 453
- ambulantní kontroly, frekvence 124
- amenorea 286
- aminoglykosidy 374
- aminoguanidin 359
- amitriptylin 672
- amputace dolní končetiny 460
 - autoamputace 472
 - digitální 476
 - míra rizika 460
 - nízká 474
 - prognóza 476
 - transmetatarzální 476
- amylin 24, 82
- amyloid beta 454
- anabolická fáze 21
- anabolické steroidy 204
- angina pectoris 434
 - nestabilní 213
- angiopatické nohy 475
- anorexigenní neurony 277
- antacida 287
- antagonisté destičkového glykoproteinového receptoru IIb/IIIa 313
- antibiotika
 - antimykotická 536
 - nefrotoxická 378
 - průnik do místa infekce 534
 - u diabetické nohy 473
 - u infekcí močových cest 372
 - u periodontálních infekcí 536
 - u sepse 539
- antidepresiva 671
 - hmotnostní přírůstek 279
 - rozdělení 671, 672
 - v terapii deprese 671
- antidiabetika 120, 164, 369, 658
 - a lékové interakce 164
- anti-IA-2 75
- antikoagulační léčba 311
- antikoagulancia 316
- antiobezitika 178
- antipsychotika, hmotnostní přírůstek 279
- antivitaminy K 318
- anti-ZnT8 75
- antropometrické vyšetření 567
- anurie 374
- anxiozita 286
- Apidra 206
- arginin 200
- arteriální hypertenze 295
- arteriovenózní spojky 376
- artritida, revmatoidní 342
- asociační studie 97
- aspartam 132
- aspirinová rezistence 316
- ateroskleróza 90, 425
 - klinické projevy 424
 - makroangiopatie 424
 - patogeneze 422
 - prevence 424
 - při diabetu 422
- atrofická gastritida 609
- atypický renální práh 225
- autoamputace 472
- autoantigeny 70
- autoimunitní adrenalitida 604
- autoimunitní hypofyzitida 606
- autoimunitní hypoparatyreóza 606
- autoimunitní polyendokrinní (polyglandulární) syndrom 606
- autoimunitní
 - polyendokrinopatie 101
- autoimunitní tyreoiditida 603
- autonomní neuropatie 336
- autonomní selhání 335
- autoprotilátky 72
 - proti inzulinu 75
- autoregulace 21

B

barbituráty 180
 bariatrická chirurgie 290
 B buňky (pankreatu) 22, 84
 – inzulinová rezistence 82
 – novotvorba 82
 – poruchy 82
 – příčiny selhání 82
 bezoáry 129
 biguanidy 165
 – farmakodynamické vlastnosti 165
 – farmakokinetické vlastnosti 165
 – indikace 165
 – kontraindikace 166
 – léčba 168
 – léčebné přípravky 166
 – mechanismus účinku 165
 – nežádoucí účinky 166
 – rozdělení 166
 bikarbonát sodný 374
 biliopankreatická diverze 294
 bilirubin 115
 bílkoviny 131
 – snížení příjmu 368
 – v dietě 286
 bioelektrická impedance 281
 biomikroskopie 386
 biopsychosociální model diabetu 255, 662
 blokátory fosfodiesterázy 3 312
 blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARB) 303
 blokátory receptorů pro ADP, podtyp P2Y12 312
 body mass index 276, 567
 – výpočet 118
 – výživa diabetika 127
 brittle diabetes 665
 buformin 165
 bullosis diabetorum 524
 buňka
 – endotelová 356
 – pěnová 358
 bupropion 288, 328, 673
 Bydureon 187, 188
 Byetta 187

C

cefalické období 30
 celiakie 59, 488, 609

celoexomový/celogenomový screening 97
 celulóza 129
 centrální nervový systém 20
 – patogeneze diabetu 2. typu 85
 centrální obezita 60
 cerebrovaskulární onemocnění 447
 cerebrovaskulární příhoda 351
 cévní komplikace, prevence 109
 cévní mozková příhoda 280, 339, 447
 cévní trombóza 350
 ciglitazon 169
 cilostazol 312
 cirhóza 505
 cirkadiánní rytmicita 161
 citalopram 672
 clamp 42
 C-peptid 31, 194
 cukr v moči 118
 Cushingův syndrom 104, 592
 cyklamát 132
 cyklosporin A 578
 cystická fibróza pankreatu 62, 493
 cytosin 329
 cytoadhezivní molekuly 90, 356
 cytokiny 38
 – prozánětlivé 80

D

dark fenomén 207
 dawn fenomén 115, 207
 D buňky 22, 24
 dehydratace 286
 deklarace, saintvincentská 259
 demence 453
 deprese 286, 667
 deriváty sulfonylurey 111, 424, 456, 659
 – dávkování 174
 – farmakodynamické vlastnosti 171
 – farmakokinetické vlastnosti 171
 – indikace 172
 – kontraindikace 173
 – léčba 173
 – mechanismus účinku 171
 – nežádoucí účinky 173
 – rozdělení 172
 dermatózy 523, 524
 detemir 200, 201

diabetes 1. typu
 – dědičnost 68, 69
 – epidemiologie 52
 – etiologie 69
 – genetické riziko 69
 – genotyp 69
 – idiopatický 59
 – imunitně podmíněný 59
 – léčebný plán 120
 – patogeneze 68
 – stadia 68
 – vyšetření 72
 diabetes 2. typu 97
 – epidemiologie 55
 – léčebný plán 120
 – mechanismus vzniku 86
 – patogeneze 78
 – průběh 78, 86
 diabetes mellitus 1. i 2. typu 15
 – a fyzická aktivita 151
 – a nádorová onemocnění 111
 – dětský diabetik 629
 – diagnostika 65
 – důsledky pro kůži 522
 – epidemiologie 51
 – genetické vyšetření 97
 – gestační 552
 – glukokinázový 100
 – historický přehled 17
 – chronické komplikace 353
 – incidence 51
 – klasifikace 59
 – kompenzace 112
 – laktátová acidóza 352
 – léčba 109
 – manifestní 47
 – mitochondriální 103
 – monogenní 101
 – monogenní formy 98
 – novorozenecký 101
 – ostatní monogenní formy 100
 – ostatní specifické typy 104
 – postup při klasifikaci 62
 – prevalence 51
 – při chorobách exokrinního pankreatu 491
 – příprava k chirurgickému výkonu 555
 – psychopatologické stavy 662
 – psychosociální problémy 662
 – rizika rozvoje 65
 – screening 65

- těhotenství 548
 - typy 60
 - u dětí do šesti let věku 638
 - v dospívání 641
 - věk 71
 - ve stáří 647
 - diabetes transkripčních faktorů 99
 - diabetici
 - hospitalizace 258
 - léčení inzulinem 256
 - mortalita 56
 - neléčení inzulinem 256
 - diabetická angiopatie na dolních končetinách 463
 - diabetická dermatopatie 524
 - diabetická gastroparéza 484
 - diabetická keratopatie 401
 - diabetická ketoacidóza 344
 - diferenciální diagnostika 347
 - komplikace 349
 - příčiny vzniku 344
 - terapie 347
 - diabetická makroangiopatie 422
 - klinické projevy 424
 - patogeneze 422
 - diabetická makulopatie 213
 - diabetická nefropatie 378
 - diferenciální diagnóza 368
 - léčba 368
 - mechanismus vzniku 361
 - morfologické změny 363
 - péče 378
 - výskyt 361
 - vyšetřovací postupy 367
 - diabetická neuropatie 404
 - autonomní 416
 - elektromyografické vyšetření 411
 - léčba 412
 - nedostatečná reakce na stimulaci hypoglykemií 47
 - periferní 406
 - prevence 412
 - v patogenezi diabetické nohy 461
 - diabetická noha 460, 523, 536
 - diagnóza 465
 - etiologie a patogeneze 460
 - Charcotova neuropatická osteoartropatie 462
 - cheiroartropatie 463
 - klinický obraz 465
 - kouření 465
 - měření plantárního tlaku 470
 - organizace péče 479
 - orientační neurologické vyšetření 466
 - prevence 479
 - terapie 470, 471, 472, 473, 475, 476, 477
 - vyšetřovací metody 466
 - diabetická retinopatie 380
 - intravitreální terapie 393
 - laserová léčba 392
 - léčba 390, 391
 - pars plana vitrektomie 394
 - screening 389
 - diabetická thorakoabdominální neuropatie 409
 - diabetické průjmy 418
 - diabetický makulární edém 388
 - diabetický syndrom 58
 - diabulimie 669
 - diacylglycerol 356
 - dialyzátor 376
 - dieta 126
 - cíle 126
 - nízkosacharidová 144
 - nutriční doporučení 127
 - příčiny selhání 149
 - při hyperlipoproteinemiích 148
 - redukční 144, 283
 - se sníženým obsahem bílkovin 146
 - středomořská 144
 - u hypoglykemie 145
 - vegetariánská 145
 - dietní doporučení pro seniory 149
 - diferenciální diagnostika 63, 72
 - digitální dvojčata 254
 - digoxin 374
 - dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4) 49, 182, 456
 - inhibitory 182
 - disacharidy 127
 - diseminované intravaskulární koagulace 352
 - Disseho prostor 85
 - distální symetrická polyneuropatie 407
 - distální tubulus 38
 - dnavá artropatie 280
 - domácí měření krevního tlaku 299
 - doplňky stravy 131
 - dosulepin 672
 - draslík 132
 - deficit 346
 - suplementace 348
 - duální antitrombotická terapie 323
 - duální rentgenová absorpciometrie 281
 - dual-wave bolus 214
 - dulaglutid 185, 187, 190, 658
 - duloxetin 672
 - Dupuytrenova kontraktura 509
 - dyssestézie 125
 - dyslipidemie 60, 120, 261
 - léčba 110, 267
 - dyslipoproteinemie 65
 - dyspeptické obtíže 129
- E**
- EC buňky 24
 - edém mozku 350
 - edukace 255
 - dokumentace a hodnocení 259
 - forma 257
 - chyby a omyly 260
 - komplexní 256
 - metodika 255
 - náplň 256
 - nedostatečná 149
 - organizační zajištění 258
 - pokračující cílená 257
 - prostředky 258
 - význam 255
 - základní 256
 - zásady 255
 - edukační sestra 120, 258
 - edukační tým 256
 - eklampsie 280
 - ektodermální dystrofie 101
 - elektronické zdravotní záznamy 247
 - elektroretinografie 386
 - emfyzematózní cholecystitida 536
 - emoční jídlo 669
 - enalapril 204
 - endokrinopatie 590
 - endoplasmatické retikulum 83
 - endoteliální dysfunkce 60, 94, 280, 359
 - endotelin 354
 - endotel, patogeneze diabetu 2. typu 85

endotel sítnice 381
energetická homeostáza,
regulace 277
energetický příjem 127
englitazon 169
enterální výživa 566, 568
– cesty podání 568
– cíle 568
– definice 568
– indikace 568
– kontraindikace 568
– sipping 569
– složení roztoků 569
– sondou 569
– systémy pro aplikaci 569
– u diabetiků 570
enterocyty 50
enteropatie 608
enterostatin 48, 85
epigenetické vlivy 279
epilepsie 339
eptifibatid 313
erektilní dysfunkce 417, 419, 612,
676
eruptivní xantomy 524
erythrocyturie 368
erytrocyty 89
escitalopram 672
esketamin 673
ethylismus 494
euforie 286
evolocumab 372
exenatid 185, 186, 187
– dávkování 186, 187, 188, 189,
190, 192
– exenatid LAR 188
– indikace 185, 186
– kontraindikace 185
– léčebné přípravky 186, 187, 188,
189, 190, 192
– mechanismus účinku 186
exocytóza 28
extrapankreatické nádory 340
ezetimib 271

F

familiární
hypercholesterolemie 264
familiární
hypertriglyceridemie 266
fenfluramin 204

fenformin 352
feochromocytom 104, 340, 597
ferritin 294
fibráty 271
fibromata molle 524
fibronektin 357
flavonoidy 131
fluoxetin 672
fluvoxamin 672
fruktosamin 115
fruktóza 127
fyzická aktivita
– absolutní kontraindikace 153
– hypoglykemie 337
fyzologie glukoregulace 18

G

G1 buňky 24
GAD65 75
galaktóza 127
galanin 48
Galvus 184
gastrický inhibiční polypeptid 50
gastrinom 341
gastrofibroskopie 292
gastrointestinální období 31
gastroparéza 149, 484
gastropatie s urychlenou evakuací
žaludku 488
gen
– CTLA4 71
– FOXP3 101
– IFIH1 71
– KCNJ11 98
– PPARG 98
– PTPN22 71
– TCF7L2 98
genetické vyšetření 102
genetický defekt funkce B
buněk 60
genetika diabetu 1. typu 69
genom 69
geriatrie 647
gerontologie 647
gestační diabetes mellitus 62, 280,
552
– léčba a sledování 553
– screening a diagnostika 553
ghrelin 48
glargin 200
glibenklamid 172, 173

glicentin 45
glifloziny 176, 177
– a obezita 290
– léčebné přípravky 178
– mechanismus účinku 176
– rozdělení 178
Glifloziny 658
gluklazid 172, 173
glimepirid 172, 173
glinidy 174, 179
– dávkování 175
– farmakodynamické
vlastnosti 174
– farmakokinetické vlastnosti 174
– indikace 174
– kontraindikace 175
– mechanismus účinku 174
– nežádoucí účinky 175
glipizid 172, 173
gliptiny 176, 658
– dávkování 184
– farmakokinetika 183
– indikace 183
– kontraindikace 183
– lékové interakce 181, 184
– mechanismus účinku 182, 185,
191
– nežádoucí účinky 183
gliquidon 172, 173
glitazony 111, 169
– dávkování 171
– farmakologické vlastnosti 170
– indikace 170
– kontraindikace 170
– léčebné přípravky 171
– lékové interakce 181
– mechanismus účinku 169
– nežádoucí účinky 170
– rozdělení 171
glossodynne 584
Glucobene 172
glukagon 23, 32, 44
– a diabetes 47
– biosyntéza 45
– deficit 340
– hypoglykemie 338
– regulace sekrece 46
– účinky 46
glukagon-like peptid 49, 50, 182,
456
– agonisté 309

glukagonom 600
 glukometr 66, 230
 – chyby při selfmonitoringu 231
 – technické parametry 230
 glukoneogeneze 18
 glukopur 338
 glukotoxicita 82
 glukóza 18, 127
 – hypoglykemie 338
 – jaterní produkce 78
 – metabolismus 78
 – odsun 19, 79
 – příjem potravou 18
 glukózová tolerance 280
 glukózové senzory 231, 234
 glukózové transportéry 19, 50
 glulisin 195
 glutathion 358
 glycerol 78
 glykace 39
 glykemická nálož 130
 glykemický index 129
 glykemický práh 334
 glykemický profil 210
 glykemie
 – fluktuace 202
 – invazivní monitorování 231
 – náhodná 65, 341
 – na lačno 67, 115
 – neinvazivní monitorování 231
 – postprandiální 65, 115, 222
 – regulace 21
 – subkutánní monitorování 231
 glykogenolýza 18
 glykooxidace 358
 glykosurie 118
 – nediabetická 225
 glykovaný hemoglobin 112
 Golgiho aparát 26
 gonadální funkce
 – u mužů 612
 – u žen 610
 granuloma anulare 525
 Gravesova–Basedowova
 choroba 342
 guanethidin 204
 guar-gumy 129, 175

H

haplotyp 70
 Hashimotova tyreoiditida 59

HDL cholesterol 262
 – snížení 91
 – změny složení 91
 hemangiopericytom 340
 hemicelulóza 129
 hemodialýza 145, 376
 hemodynamika 354
 hemoglobin, glykovaný
 – definice 112
 – hodnocení 113, 114
 – stanovení 113
 – význam 112
 hemochromatóza 62, 493
 heparin 351
 hepatální nukleární faktory 62
 hepatocyt 44, 46
 hepatom 340
 hexamery 195
 hexosamin 359
 hexosaminová signalizační
 cesta 357
 hirsutismus 280
 HLA molekuly 69
 hmotnostní redukce
 – agresivní 285
 – pozvolná 283
 homeostasis model assessment 43
 homeostáza, glukózová 91
 hormonální regulace 21
 hormon(y)
 – gastrointestinální 48
 – hypofyzární 340
 – kontraregulační 21
 – růstový 21
 hořčík 132
 hospitalizovaný nemocný
 s diabetem 560
 Humalog Mix 207
 humorální signály 277
 Humulin N 207
 hybridní uzavřený okruh 236
 hydrogelové krytí ran 473
 hydrokoloidní krytí ran 473
 hydroxybutyrát 117
 hyperglykemické kóma 350
 – diferenciální diagnóza 351
 – klinický obraz 350
 – komplikace 352
 – léčba 351
 – patogenetické mechanismy 350
 – příčiny vzniku 350

hyperglykemie 38, 47, 122, 225,
 344
 – a diabetes 1. typu 110
 – a diabetes 2. typu 110
 – diabetická ketoacidóza 344
 – extrémní 351
 – léčba inzulinem 123
 – osoby s poruchou glukózové
 homeostázy 125
 – příčina 211
 – screening 123
 hyperhomocysteinemie 94
 hypericin 673
 hyperinzulinemie,
 hyperinzulinismus 86, 90, 280
 – endogenní 341
 – kompenzatorní 88
 – organický 341
 hyperinzulinový euglykemický
 clamp 42
 hyperkalemie 145
 hyperketonemie 44
 hyperlipoproteinemie 146
 hyperosmolarita 34, 38
 – sérová 351
 hyperostóza 510
 hyperparatyreóza 601
 hypertenze 60, 120
 – bílého pláště 299
 – esenciální 93
 – intraglomerulární 362
 – léčba 109
 – maskovaná 299
 hypertriglyceridemie 91, 346
 – terminologická poznámka 91
 hypertyreóza 601, 622
 hyperurikemie 93, 280
 hypnotika 180
 hypoaldosteronismus 599
 hypoglycaemia factitia 342
 hypoglykemické kóma 335
 hypoglykemie 46, 47, 120, 226
 – alimentární 342
 – autoimunitně podmíněné 342
 – definice 334
 – fyziologie a patofyziologie 335
 – komplikace 338
 – léčba 338
 – na lačno 339
 – po jídle (postprandiální) 342
 – prevence 338

- projevy 337
- symptomatická 342
- výskyt 335
- hypogonadismus 280
- hypopituitarismus 340
- hyposialie 581
- hypotenze, ortostatická 417
- hypothalamus 22
- hypotyreóza 601, 618
- neléčená 340
- hypotyreózní (myxedémové)
kóma 620

Ch

- Charcotova neuropatická
osteoartropatie 462, 509
- terapie 477
- v patogenezi diabetické
nohy 462
- cheiroartropatie 463, 508
- v patogenezi diabetické
nohy 463
- chirurgické výkony 555
- cholecystokinin 48
- cholecystolitiáza 280, 292
- cholesterol 92
- cholesterolester transfer protein 92
- chrom 132
- chronická pankreatitida 62, 492
- chronická žilní insuficience dolních
končetin 280
- chronické cévní komplikace 55
- chronické vaskulární
encefalopatie 451
- chronický koronární syndrom 432
- chronotyp 159
- chylomikrony 37
- chytrá zařízení v diabetologii 253

I

- IAPP 24
- ibuprofen 316
- IGF, sekrece z extrapancreatických
nádorů 341
- imipramin 672
- imunitní systém 69
- imunoderegulace 608
- imunokompetentní buňky 85
- imunoreaktivní inzulin 26, 31
- imunosupresivní léčba 578
- infarkt myokardu 280, 428
- infekce u diabetiků 213, 534
- maligní zánět zevního ucha 536
- močová 124, 535
- mykotická onemocnění 535
- periodontální 536
- predisponující faktory 534
- recidivující stafylokokové
infekce 536
- septické stavy 536
- syndrom diabetické nohy 536
- v patogenezi diabetické
nohy 463
- infertilita 280
- inhibitory
- ACE 303
- CTLA4 609
- cyklooxygenázy 1 312
- dipeptidyl peptidázy-4 182
- faktoru Xa 316, 319
- proteinkonvertázy subtilisin-
kexin 9 271
- střevních alfa-glukosidáz 175,
180
- trombinu 316, 319
- injekční stříkačky 206
- inklisiran 372
- inkretinová mimetika 185
- perspektivy 189, 192
- inkretinový systém 48, 182
- inkretiny 456
- Insulatard 207
- Insuman Basal 207
- interkurentní onemocnění 209
- intermediární metabolismus 285
- intermitentní hladovění 144
- intersticiální nefritida 280
- intracelulární signální proteiny 34
- intranukleární receptory 42
- invalidita 684
- inzulinom 341
- diagnostika 341
- léčba 341
- inzulinotropní polypeptid závislý na
glukóze 182
- inzulinová analoga 111, 197
- inzulinová deficiencie 336
- inzulinová léčba 33
- akutní stres 194
- alergie na perorální
antidiabetika 194
- chyby 219
- intenzifikovaná 209, 210

- interakce 204
- komplikace 203
- konvenční 207
- kožní komplikace 525
- nežádoucí účinky 203
- selhání perorálních
antidiabetik 193
- těhotenství 194
- inzulinová pera 204
- inzulinová pumpa 123, 212
- akutní komplikace léčby 217
- bazální dávkování 214
- bolusové dávky 214
- indikace 212
- perspektivy 217
- podmínky 213
- pokyny k léčbě 214
- racionálnost léčby 213
- rizika léčby 213
- technické zajištění 216
- výhody 213
- inzulinová rezistence 34, 38, 78
- morfologie 79
- primární 80
- příčiny vzniku 34, 38, 80
- sekundární 80
- inzulinová senzitivita 38
- inzulinová signalizační kaskáda 34,
89
- inzulinové edémy 526
- inzulinový gen 71
- inzulinový promotorový faktor 62
- inzulinový receptor 34
- inzulin(y) 103, 111, 424, 659
- abscesy v místě vpichu 526
- analoga 195
- a parenterální výživa 573
- aspart 193, 197
- biologické účinky 35
- biologický poločas 196
- biosyntéza 26
- celková dávka 119
- denní produkce 26, 29
- dlouze působící 200, 202, 203
- doba exspirace 204
- endogenní 196
- exogenní 196
- farmakodynamické
vlastnosti 196
- farmakokinetické vlastnosti 196
- fyziologie 29
- genetický defekt 62

- hyperglykemické kóma 351
- hypoglykemie 335
- imunoreaktivní 341
- indikace 63
- intenzifikované podávání 207
- kombinované 203
- konvenční podávání 207
- krátce působící 200, 210
- léčba DM 1. typu 217
- léčba DM 2. typu 217
- lente 197
- lispro 193, 197
- metody testování 31, 42
- modifikované molekuly 210
- porucha rezpozitivity 43
- porucha senzitivity 43
- sekrece 26, 31
- skladování 204
- středně dlouho působící 200
- supresní 341
- technika aplikace 204
- titrování 218
- účinek 34
- ultrakrátce působící 197, 199, 210
- únik 217
- vyšetření 32
- ionty 374
- ischemická choroba dolních končetin 280
- ischemická choroba srdeční 425
- izotonický roztok chloridu sodného 348

J

- Januvia 184
- jaterní insuficience 340
- jaterní testy 119
- játra 489
- jednotka intenzivní péče 351
- jehla 217
- jídelní lístek, rámcový 133

K

- kalcineurinové inhibitory 578
- kalcitriol 374
- kalikreinkininový systém 93
- kandidátní geny 359
- kandidóza 101, 583
- kangrelor 312
- kanyla 213, 217

- Kaplanův smrtící kvartet 88
- karbonyl-ester lipáza 100
- karbonylový stres 39
- karcinomy 280
 - močového měchýře 170
 - pankreatu 62, 493
- kardiální selhání 340
- kardiovaskulární mortalita 109
- kardiovaskulární příhody
 - aterosklerotického původu 261
- karoteny 131
- katabolická fáze 21
- katarakta 402
- katétr 377
- kazivost chrupu 582
- ketoacidóza, alkoholická 347
- ketoamin 355
- ketogeneze 47
- ketolátky 20
 - falešně negativní výsledky 117
 - falešně pozitivní výsledky 117
 - v krvi 116
 - v moči 116
 - způsoby měření 117
- ketonemie 221
- ketonurie 221
- klaudikace 58
 - u syndromu diabetické nohy 466
- klinický krevní tlak 298
- klofibrát 204
- kломipramin 672
- klopidoogrel 312
- kognitivně behaviorální terapie 282
- kognitivní funkce 457
- komorové arytmie 286
- komplikace diabetu 354
 - mikroangiopatické 86
- kontraregulační hormony 340
- kontraregulační mechanismy 335
- kortikoliberin 278
- kortizol 610
 - nadprodukce 592
- kostní sval 84
- kostní metabolismus 516
- kouření 88, 324
 - v patogenezi diabetické nohy 465
- kožní komplikace inzulinové léčby 525
- kožní léze 183
- kožní onemocnění 522
- Krebsův cyklus 20

- krevní tlak 119
- krevní tuky 126
- krvinky 355
- krystaly indukovaná artopatie 511
- kůže, dezinfekce 204
- kyselina
 - acetylsalicylová 204
 - alfa-lipoová 412
 - askorbová 115
 - asparagová 200
 - bempedoová 271
 - betahydroxymáselná 117
 - močová 115, 119, 287
 - nikotinová 271
 - obeticholová 504
 - ursodeoxycholová 503

L

- laktát 78
- laktátová acidóza 352
- laktóza 127
- Langerhansovy ostrůvky 22
 - autoimunita 340
 - geneze 22
 - hypoglykemie 339
 - neoformace 22
 - transplantace 576
- Lantus SoloSTAR 206
- larvální léčba rány 472
- látky s hypoglykemizujícím účinkem 180
- LDL aferéza 272
- LDL cholesterol 261
- lean body mass 567
- léčba diabetu 109
- léčebný režim, úpravy 221, 225
 - jednorázové 225
 - trvalé 225
- ledviny 376
 - asymetrie 368
 - transplantace 376, 575
- lékové interakce 164
- leptin 41
- leptogenní geny 278
- leucin 28
- leukocyty 89
- Levemir 205
- light nápoje 133
- lignin 129
- lichenoidní změny na sliznici 583
- lichen planus 525

linagliptin 182, 183, 184
 lipáza 36
 – hepatální 92
 lipemie, postprandiální 92
 lipidy
 – metabolismus 92
 – sérové 118
 lipodystrofie 526
 lipogeneze 37
 lipolýza 36
 lipoperoxidace 358
 lipoproteinová lipáza 265
 lipotoxicita 82, 83
 liraglutid 185, 187, 188, 288
 – a degludek 188
 lixisenatid 185, 187
 – a glargin 189
 lupus erythematosus 342
 lymfomy 280, 342
 Lyxumia 187

M

magnetická rezonance 281
 makroangiopatie 422
 – léčba 424
 – prevence 424
 – v patogenezi diabetické
 nohy 463
 makrozomie 280
 makulární edém 170
 makulopatie 213
 maligní nádorová onemocnění 280
 maligní zánět zevního ucha 536
 malnutrice 149
 – definice 566
 – kwashiorkorový typ 566
 – marantický typ 566
 – nutriční intervence 568
 – výskyt 566
 malonyl-CoA 35
 Maninil 172
 mastné kyseliny
 – omega-3 130
 – omega-6 130
 – plasmatické koncentrace 346
 mebendazol 204
 měď 132
 mediokalcinóza
 – diabetická nefropatie 376
 – v patogenezi diabetické
 nohy 463

menstruace 678
 měření palcových tlaků 468
 městnané srdeční selhání 280
 metabolická chirurgie 290
 metabolické signály 277
 metabolický syndrom 42, 67, 94,
 670
 – centrální obezita 93
 – diagnostika 94
 – dyslipidemie 91
 – esenciální hypertenze 93
 – hyperinzulinemie 90
 – hyperurikemie 93
 – chronický subklinický zánět 94
 – inzulinová rezistence 90
 – kardiovaskulární mortalita
 a morbidita 94
 – léčba 95
 – patogeneze 88
 – porucha glukózové
 homeostázy 91
 – porucha hemokoagulace 93
 – prevalence 95
 – projevy 89
 – screening 96
 – sledování 96
 metabolismus, vrozené vady 342
 metformin 111, 122, 165, 424, 445,
 456, 658
 methylropa 115
 mianserin 672
 miglitol 175
 mikroalbuminurie 94
 mikroangiopatie v patogenezi
 diabetické nohy 463
 mikroby a diabetes 73
 mikrofilamenty 28
 mikronutrienty 131, 294
 mikrotubulus 28
 mimořádné výhody pro těžce
 zdravotně postižené občany 685
 minerály 128
 – metabolismus 38
 mirtazapin 672
 mitochondrie, dysfunkce 83
 Mixtard 207
 mnohočetné dávky inzulínu 210
 mnohočetný metabolický syndrom
 X 88
 mobilní aplikace 247
 MODY 60, 98
 – vyšetření 102

moklobemid 673
 monomery 195
 monosacharidy 127
 motilin 48
 mucigeny 129
 muskuloskeletální manifestace
 diabetes mellitus 507
 myelom, mnohočetný 280, 342
 mykotická onemocnění 280, 535
 myoinositol 356
 myopatie 273

N

nádorová onemocnění 111, 280,
 340
 nádory 545
 Naltrexon 288
 nateglinid 174, 175
 nauzea 224
 neadhezivní obvazy 473
 necrobiosis lipoidica
 diabetorum 524
 nefroskleróza 368
 nefrotický syndrom 364
 nekroza ledvinných papil 368
 nekroza myokardu 427
 nenasyčené mastné kyseliny 130
 – monoénové 130
 – polyénové 130
 neovaskulární glaukom 401
 nervozita 286
 nervus vagus 85
 nespavost 286
 neuroendokrinní nádory 599
 neurofibrilární uzlíčky 454
 neurogení měchýř 418
 neuroglykopenie 47, 335
 neuropathic disability score 467
 neuropatické edémy 476
 neuropatie viz diabetická
 neuropatie
 nevidomost 403
 nezidiom 341
 nikotinová substituční terapie 328
 nízkomolekulární hepariny 318
 nízkosacharidová strava 144
 non-HLA geny 71
 nortriptylin 672
 Novomix 207
 NovoPen 205
 NovoRapid 205

NREM spánek 158

nutrice 566

nutriční expozice a diabetes

1. typu 74

nutriční terapeut 120

nutrienty 28

nykturie 63

O

obestatin 48

obezita 276

– centrální 93

– definice 276

– diagnostika 280

– chirurgická léčba 290

– léčba 281

– medikamentózní léčba 288

– patogeneze 277

– příčiny 278

– stupeň 277

– zdravotní rizika 280

obezitogenní geny 278

obstrukční spánková apnoe 527

obvod pasu 118

očkovaní 540

oční komplikace diabetu 390

oftalmoskopie 386

okluze malých mozkových

tepen 449

oligurie 374

omega-3 polynenasycené mastné

kyseliny 504

Onglyza 184

optická koherenční tomografie 386

optická neuropatie 402

orální glukózový toleranční test 67

orální komplikace diabetu 579

orexigenní neurony 277

orgánové komplikace diabetu 212,

559

orlistat 288

ortostáza 420

osteoartróza 512

osteoporóza 514

ostrůvkové autoprotilátky 74

ovoce 286

oxidační stres 39, 357

– preventivní opatření 359

oxid dusnatý 354

oxyntomodulin 45, 48, 85

oxytetracyklin 204

oxytocin 278

P

panhypopituitarismus 340

pankreas 84

– exokrinní 491

– karcinom 493

– patogeneze diabetu 2. typu 84

– transplantace 576

pankreatektomie 62, 493

pankreatický polypeptid 22, 23

pankreatitida 492

papilopatie 402

parathormon 294

parenterální výživa 566, 571

– a inzulin 573

– centrální 571

– dělení 571

– domácí 571

– doplňková 571

– indikace 571

– komplikace 572

– množství sacharidů 573

– periferní 571, 572

– roztoky 572

– totální 571

– u diabetiků 573

parestezie 125

parézy okohybných svalů 402

parodontitida 580

paroxetin 672

pektiny 129

pěnové polyurethanové hmoty 472

pentosidin 355

peptidy 69

– peptid YY 48

perfuzor 210

pericyty, úbytek v diabetických

kapilárách 356

periferní alfablokátory 307

periferní diabetická neuropatie 406

perioperační období 209

peritoneální dialýza 145, 376

permanentní novorozenecký

diabetes 62

perniciózní anemie 59

perorální antidiabetika 164, 176,

178

– hypoglykemie 338

– léčba hyperglykemie 180

– lékové interakce 180

– volba 180

peroxid vodíku 357

peroxynitrit 359

pioglitazon 111, 169, 171, 424,

456, 659

plantární tlak 470

pneumonie 349

počítačová tomografie 281

podiatrická sestra 120

pojiva 354

pokročilé produkty glykace 356

polydipsie 58, 345

polyendokrinopatie 608

polygenní

hypercholesterolemie 265

polyneuropatie 120

polyolová cesta 356

polyurie 58

pooperační péče 558

porucha glukózové homeostázy 58,

62

poruchy příjmu potravy 668

posthypoglykemická

hyperglykemie 226

potraviny, dietní 133

poziční klonování 97

PP buňky 22

pracovní zařazení diabetika 683

pramlintid 178, 179

preeklampsie 280

prekoncepční péče 549

prekoncepční příprava 212

preproinzulin 26

primární hyperaldosteronismus 598

proinzulin 341

proliferativní retinopatie 153

prostaglandiny 93

prostanoidy 354

proteinkináza C 356

proteiny, redukce 374

protidestičková léčba 311

– indikace 314

– operační výkony 316

– problémy 316

protahovaná žaludeční atonie 350

průjmy 129

pruritus 524, 525

předoperační a perioperační

opatření 555

přerušovaný půst 144

pseudohypoglykemie 343

Pseudomonas aeruginosa 536

psychopatologické stavy 662

psychosociální problémy 662

Purcherova retinopatie 400

pyomyozitida 536
pyruvát 78

Q

Queteletův index 276

R

radiační technologie 231
Randleův cyklus 41
reagenční proužky 236
reaktivní formy kyslíku 39
Reavenův syndrom 88
refrakce, porucha 402
rehabilitační pracovník 120
REM spánek 159
renální biopsie 368
renální insuficience 33, 340
– léčba 374, 375
repaglinid 174, 175
resmetirom 503
retence
– sodíku 362
– tekutin 170
retinální pigmentový epitel
sítě 382
retino-renální syndrom 399
retrográdní ejakulace 419
rezistence na podávání
klopidogrelu 316
rosiglitazon 169
Roux-en-Y žaludeční bypass 294
rovnováha, poruchy 681
rubeosis faciei 525
ruptura myokardu 432
růstový hormon 610
– nadprodukce 590
– reakce na hypoglykémii 340
– regulace glykémie 21

Ř

řízení motorových vozidel 689

S

sacharidový poměr 225
sacharidy 127
– jednoduché 127
– složené 127
– spotřeba 127
sacharin 132
sacharóza 127
salicyláty 235
sarkom 340
saxagliptin 183, 184
sedativa 180
sekrece inzulínu 81
– bazální 29, 81, 206
– prandiální 207
– stimulovaná 26, 29, 81
sekundární diabetes 104, 361
– diagnóza 105
sekretranty žlučových kyselin 271
selektiny 90
selen 131
selfmonitoring 140
– diabetes 221
– glykémie 222, 229
– glykosurie 223, 225, 235
– ketonémie 224
– ketonurie 224, 236
semaglutid 190, 289, 658
Semmesova-Weinsteinova
monofilamenta 466
senioři 647
septické a šokové stavy 340, 536
sertralin 672
sexuální funkce 675
SGLT2 inhibitory 309
Schiffova báze 355
sick euthyroid syndrome 610
sinusová arytmie 419
sipping 569
sitagliptin 182, 183, 184
sladidla 132
sluch, poruchy 680
smíšená demence 453
snížení libida 286
sociální jetlag 160
sociální pracovnice 120
sociální služby 687
somatostatin 23
somatostinom 600
sorbinil 359
sorbitol 356
spánek 158, 337
spánková hygiena 162
specifický distres u diabetu 663
spirometrie 292
srdeční arytmie 349
srdeční insuficience 431
srdeční selhání 440
– léčba 443

statil 359
statiny 270
– intolerance 273
steatotická nemoc jater
při metabolické dysfunkci
(MASLD) 495
stenokardie 58
stenózní tenosynovitida 509
stomatodynie 584
stopové prvky 286
stravovací podněty 282
střevo 85
subklinický zánět 280
substrátová regulace 21
substrátové období 31
sudomotorické poruchy 419
sůl 131
svalový infarkt 510
syndrom
– APECED 101
– Bardetův-Biedlův 279
– bolestivého ramene 509
– Cohenův 279
– Cushingův 104
– časného normoglykemického
zhoršení 398
– diabetické ruky 508
– IPEX 101
– metabolický 88
– nefrotický 145
– Pickwickův 280
– polycystických ovaríí 280, 611
– poruchy vnímání
hypoglykémie 336
– Praderův-Williho 279
– Schmidtův 340
– suchého oka 401
– ztlustění kůže u diabetiků 524

Š

šoková plíce 350
štěp ledviny, ochrana 212
štítná žláza 615
– karcinomy 625

T

tachykardie jako projev
hypoglykémie 337
takrolimus 578
těhotenství 548, 550
– gestační diabetes mellitus 552

– rizika pro matku 549
 technologie v diabetologii 229
 – u dětí 637
 tekutiny, příjem 132
 telemedicína v diabetologii 243
 tělesný tuk 118, 276
 terapie řízeným podtlakem 472
 testační pole 231
 test dlouhodobého hladovění 341
 tetramerní glykoprotein 34
 tetramery 195
 thiazolidindiony 82, 169, 659
 tianeptin 673
 ticlid 312
 tikagrelor 312
 tirzepatid 192, 288, 531
 tokoferol 131
 tolrestat 359
 tonometrie 386
 Trajenta 184
 transaminázy 183
 transkutánní kyslík 467
 transplantace 212, 376, 575
 – imunosupresivní léčba 578
 – jater 505
 – Langerhansových ostrůvků 576, 577
 – ledvin 575
 – pankreatu 576
 tranzitorní novorozenecký diabetes 62
 trazodon 672
 triglyceridy (triacylglyceroly) 91, 265
 – terminologická poznámka 91
 – vliv glukagonu 23
 – vliv inzulínu 35
 – význam pro inzulínovou rezistenci 81
 – zvýšení jako projev metabolického syndromu 91
 trijodtyronin 286
 troglitazon 169

trombocyty 89
 tromboembolická nemoc 280
 tromboxan 354
 Trulicity 187
 tubulizace žaludku 293
 tuky 130
 twinkretiny 191
 tyreoidální funkce 610
 tyreopatie 119
 tyrosinkináza 34

U

ukazatele kvality léčby diabetu 112
 ultrasonografie
 – endoskopická 341
 – pankreatu 341
 – peroperační 341
 umělá inteligence v diabetologii 252
 umělá ledvina 376
 umělý pankreas 254
 urátová nefrolitiáza 280
 úzkost a strach 668

V

vankomycin 374
 vareniklin 328
 vaskulární demence 453
 vaskulární komplikace 354
 vaskulární okluze 382
 vazače fosfátů 374
 venlafaxin 672
 venózní plasma 66
 very low calory diets 144
 vestibulární syndrom 682
 vibrační citlivost 410
 Victoza 187, 188
 vildagliptin 182, 183, 184
 Vipidia 184
 VIPom 601
 virilismus 104
 virtuální kontroly 245
 viscerální tuk 85

vitamin(y) 128
 – C 131
 – E 131, 503
 vitrektomie u diabetické retinopatie 394
 vláknina 128
 – nerozpustné součásti 129
 volné mastné kyseliny 92
 von Willebrandův faktor 356
 vortioxetin 673
 výměnné sacharidové jednotky 140
 výpočetní perimetrie 386
 vyšetření
 – funkce ledvin 366
 – genetické 72
 – laboratorní 119
 výživa
 – antropometrické vyšetření 567
 – enterální 566, 568
 – hodnocení stavu 566
 – koncept normoglykemie 573
 – kontinuální popíjení (sipping) 569
 – parenterální 566, 571
 – předoperační nutriční příprava u diabetiků 573
 vzdálený monitoring 245

W

warfarin 320

Z

zácpa 481
 zelenina 286
 zinek 132, 195
 zvracení 350

Ž

žaludek, poruchy vyprazdňování 418
 žilní trombóza 280