

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Současná diagnostika a terapie prediabetu

Veronika Součková

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Veronika Součková**
Osobní číslo: **C15274**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Současná diagnostika a terapie pre-diabetu**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Z dostupné literatury uspořádejte základní informace o současných možnostech včasné diagnostiky všech typů pre-diabetu.
2. Podrobněji se zaměřte také na veškeré momentálně dostupné možnosti léčby pre-diabetu.
3. Aktuální poznatky zpracujte a přehledně uspořádejte.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích 4. 6. 2019

Veronika Součková

Poděkování

Děkuji tímto vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Pavle Královcové, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a vstřícný přístup, který mi věnovala při zpracování této bakalářské práce. Velmi děkuji své rodině za podporu během celého mého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je věnovaná problematice prediabetu, který předchází diabetu mellitus. V práci je popsána definice a základní informace o prediabetu. Následují jednotlivé typy současné diagnostiky i ty, které nejsou prozatím používány v klinické praxi. V poslední části práce jsou i jednotlivé způsoby terapie této nemoci.

KLÍČOVÁ SLOVA

prediabetes, diabetes, diagnostika, terapie

TITLE

Current diagnosis and therapy of pre-diabetes

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the problem of prediabetes, which precedes diabetes mellitus. The following are the types of current diagnostics and those that are not yet used in clinical practice. In the last part of the thesis there are also individual methods of therapy for this disease.

KEYWORDS

prediabetes, diabetes, diagnosis, therapy

OBSAH

1	ÚVOD.....	11
2	Diabetes mellitus	12
2.1	Příznaky diabetu mellitus	12
2.2	Komplikace diabetu mellitus.....	13
2.3	Inzulin	14
2.4	Beta buňky	15
3	Prediabetes.....	16
3.1	Prevalence prediabetu	17
3.2	Onemocnění provázející prediabetes	18
4	Diagnostika prediabetu	21
4.1	Stanovení diagnózy	22
4.1.1	Test glukózy v plazmě na lačno.....	23
4.1.2	Orální glukózový toleranční test.....	24
4.1.3	Glykovaný hemoglobin.....	25
4.1.4	MikroRNA	27
4.1.5	Plazmatická glukóza v jedné hodině.....	29
4.1.6	Proteiny	29
4.1.7	8-oxo-2-deoxyguanosin a 8-iso-prostaglandin F _{2α}	31
4.1.8	6-sulfatoxymelatonin	32
5	Terapie prediabetu	33
5.1	Životní styl	34
5.2	Doplňky stravy	36
5.2.1	Potraviny obohacené o mandle	37
5.2.2	Kyselina lipoová	37
5.3	Farmakoterapie.....	37
5.3.1	Metformin	38

5.3.2	Thiazolidindiony	39
5.3.3	Inhibitory α -glukosidázy.....	40
5.3.4	Inkretiny.....	41
5.3.5	Inhibice systému renin-angiotensin aldosteron.....	42
5.3.6	Antiobezitika.....	43
6	ZÁVĚR.....	45
7	POUŽITÁ LITERATURA.....	46

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Patogeneze prediabetu v průběhu života [81]	17
Obrázek 2 Vývoj diabetu mellitus během lidského života [32]	18
Obrázek 3 Části těla, na které má glukagonu podobný peptid účinek [8].....	42
Tabulka 1 Zdravotní rizika podle BMI [10]	19
Tabulka 2 Kritéria diagnostiky [13]	21
Tabulka 3 Přehled proteinů u diabetu mellitus [72]	31
Tabulka 4 Úspěšnost léčby obezity [10]	34
Tabulka 5 Pokles rizika vzniku diabetu mellitus typu 2 [92]	44

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

WHO – Světová zdravotnická organizace

ADA – Americká diabetologická organizace

OGTT – orální glukózový toleranční test

HbA1c – glykovaný hemoglobin

NHANES – Národní kontrola zdravotního stavu a výživy

FPG – test glukózy v plazmě na lačno

miRNA – mikro RNA

DNA – deoxyribonukleová kyselina

BMI – index tělesné hmotnosti

CRP – C-reaktivní protein

TXNIP – protein interagující s thioredoxinem

HDL – lipoprotein s vysokou hustotou

LDL – lipoprotein s nízkou hustotou

1 ÚVOD

Prediabetes je onemocnění, o kterém se v dnešní době hodně mluví a lékaři se o něj velmi zajímají. Je totiž důležitým předchůdcem diabetu mellitus. Pokud bude toto onemocnění zavčas diagnostikováno, je možné zvrátit nebo hodně oddálit přechod k diabetu.

V dnešní době je na světě obrovské množství obyvatel s tímto onemocněním. Proto lékaři vynakládají tolik úsilí na léčbu prediabetu. Na druhou stranu je velmi důležité, jak se zachová pacient, jelikož závisí na něm, jestli bude dodržovat předepsanou terapii.

Prediabetem se zabývá velké množství autorů různých studií. Tato bakalářská práce obsahuje souhrn základních informací a závěrů z různých článků, které se touto problematikou zabývají.

Na začátku práce je popsáno, co je to prediabetes a jaké je jeho rozšíření ve světě. Hlavním tématem je diagnostika a terapie tohoto onemocnění.

2 Diabetes mellitus

Jedním z nejstarších a nejrozšířenějších onemocnění na světě je diabetes mellitus, označovaný také jako cukrovka. V 21. století se zařazuje mezi nejnáročnější zdravotní problémy, jelikož se velmi rychle zhoršuje. I přes obrovské pokroky v medicíně zůstává diabetes celoživotním nevyléčitelným problémem. [1, 2, 3] Jedná se o spojení metabolického, autoimunitního a genetického onemocnění, při kterém dochází k hyperglykémii, tedy ke zvýšení hladiny glukózy v krvi. Provází ho také porucha metabolismu tuků, sacharidů a proteinů, v důsledku nefungující sekrece inzulínu. Z důvodů těchto a mnoha dalších problémů provázející toto onemocnění, je podle mnoha autorů diabetes nejzávažnější příčinou nadměrné úmrtnosti ve světě. Za rok zemře kvůli komplikacím provázejícím diabetes asi 3 miliony lidí. [2, 3, 4]

Je velmi důležité, aby byla lidem s diabetem věnována velká pozornost a byli pravidelně kontrolováni. V dnešní době rozšíření této nemoci dosáhlo takových rozměrů, že lidstvo čelí epidemii. V současnosti trpí cukrovkou více než 250 milionů lidí a předpoklad je takový, že během 20 let se toto číslo zdvojnásobí. Pacienti trpící touto chorobou vyžadují dietu, změnu životního stylu a pravidelné sledování krve a moči u lékaře. Jen v USA tvoří léčba této nemoci 20% výdajů z celkové zdravotní péče, jelikož každý desátý je nemocný. [4, 5, 6, 7, 8]

Existují základní dva typy diabetu, a to diabetes mellitus typu 1 a diabetes mellitus typu 2. Příčinou diabetu typu 1 je destrukce beta buněk a dochází k absolutnímu nedostatku inzulínu. [9] Projevuje se kdykoli během života jedince. Může se lišit průběhem, intenzitou a rychlostí rozvoje klinických příznaků. Rozlišujeme pacienty s autoimunitním procesem, který může být spojen například s poruchou štítné žlázy, Addisonovou chorobou nebo celiakií, a také pacienty bez autoimunity. Na rozdíl od typu 1 je u typu 2 nepoměr mezi tvorbou a sekrecí inzulínu. Zde dochází k postupnému zhoršení funkce beta buněk. Nejčastěji vzniká po 40. roce života a onemocní jím asi 90% diabetiků. [1, 9]

2.1 Příznaky diabetu mellitus

Jednotlivé příznaky jsou v tomto onemocnění zastoupeny různou měrou a podle toho se pak projevují v klinickém obrazu. Mezi klasické příznaky patří močení v noci,

zvýšená žízeň a s tím spojený i vyšší příjem tekutin, únava a malátnost, poruchy vědomí, hubnutí i při normálním příjmu potravin, dech páchnoucí po acetonu a chvilkové poruchy zrakové ostrosti. Další projevy jsou například zvýšená kazivost zubů a předčasná parodontóza, opakující se záněty kůže, stenokardie, trvalé poškození zraku, průjmy, bolesti končetin nejčastěji v noci a poruchy potence u mužů. [1, 10]

Mezi nejdůležitější příznaky patří glykosurie. Hlavně pokud trvá delší dobu, přijde dehydratace a proto i zvýšená žízeň. Pocit žízně je u každého pacienta individuální a závisí na subjektivních pocitech jedince. Pokud nedojde k včasnému diagnostikování diabetu, může dojít i ke snížení hmotnosti a to o více než 10 kilogramů. Hmotnostní schodek způsobený sníženým příjmem potravy pozorujeme většinou pouze u diabetiků v pokročilém věku. [1, 9] Dalším problémem je pro muže i erektilní dysfunkce. Jedná se o trvalou neschopnost dosažení a udržení erekce, což způsobuje problémy při pohlavním styku. Ta se vyskytuje více u mužů, u kterých se vyvine diabetes. [11]

2.2 Komplikace diabetu mellitus

Při dlouhodobém onemocnění diabetem hrozí pacientům vážné komplikace, které mohou mít v některých případech až fatální následky. Hlavní příčinou je dlouhodobá hyperglykémie působící na buňky a tkáně v lidském těle. Mezi tyto komplikace patří například diabetická retinopatie, katarakta, diabetická nefropatie a neuropatie, syndrom diabetické nohy, cévní mozkové příhody a ischemická choroba srdeční. [1]

Diabetická retinopatie postihuje vysoké procento diabetiků, tito pacienti jsou mnohokrát náchylnější k oslepnutí. Nejzávažnější je to, že se projevuje až v posledních stádiích, proto je léčba velmi obtížná a někdy i nemožná. Oftalmologové provádí detekci retinopatie pomocí oftalmoskopu, což napomáhá při prevenci slepoty. Pravidelné vyšetření je důležité pro včasné zachycení tohoto onemocnění. Studie prokázaly, že je přímá spojitost mezi retinopatií a onemocněním prediabetem. Při léčbě se nejčastěji provádí zákrok pomocí laseru, který vede k zachování zrakové funkce u co největšího množství populace. [1, 12, 13]

Další komplikací může být diabetická noha. Tento jev je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) definován jako postižení tkáně nohy od kotníku spojené s diabetickou neuropatií a s různým stupněm ischemie dolních končetin. Diabetické vředy se vyskytují

nejčastěji na plosce nohy. Nejčastějšími faktory pro vznik problémů jsou popáleniny, malé úrazy, plísňové infekce a také špatná obuv. Ulcerace je hlavní příčinou pro vznik infekce, která může v akutním případě za ztrátu končetiny a v nejhorším i života. [10, 14, 15] Léčba musí být vždy komplexní, existují dvě základní součásti léčby. Za první léčba antibiotiky a za druhé odlehčení ulcerací. Další je například speciální kontraktilní fixace, principem je snížení plantárního tlaku, který působí na chodidla, a jeho rozmístění na celou plochu nohy, bérce a také snížení tření. [1]

2.3 Inzulin

Inzulin je peptidový hormon vylučovaný beta buňkami Langerhansových ostrůvků, který přímo nebo nepřímo ovlivňuje všechny orgány v lidském těle. Obsahuje dva řetězce, A a B, které obsahují 21 a 30 aminokyselin. Řetězce jsou navzájem spojeny disulfidovými vazbami. Lidský inzulin obsahuje 777 atomů o molekulové hmotnosti 5,808 Da. Může se vyskytovat jako monomer, dimer, tetramer a pokud je inzulin navázaný na zinek, tak se jedná o hexamer se šroubovou konformací. [16, 17, 60]

Některé strukturální znaky se zachovaly i během evoluce. Patří sem tři rysy, a to přesné polohy tří disulfidových vazeb, N- a C- koncové oblasti řetězce A a také hydrofobní zbytky C-koncové oblasti řetězce B. [60]

Jeho sekrece je podmíněna zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Po rozpadu sacharidů ve střevě často množství molekul glukózy přesáhne potřebné množství. Přebytké molekuly jsou vyloučeny do krevního řečiště, což stimuluje sekreci inzulinu. Inzulin se naváže na receptory v buňkách a umožní vstup glukózy do buňky. Ta využívá glukózu k výrobě energie. Tento proces zajišťuje snížení glukózy v krvi. [17] Inzulin zajišťuje také převod glukózy na glykogen a snižuje tvorbu glukózy jinými cestami. [18]

Na správné sekreci inzulinu z pankreatu a na citlivosti inzulinu v játrech závisí kontrola hladiny glukózy v těle. Pokud je produkce inzulinu snižena, vzniká hyperglykémie. Tento stav může nastat i v případě, pokud buňky neumí správně využít inzulin. Může nastat také opačný stav. Jedná se o hypoglykémii neboli sníženou hladinu glukózy v krvi v důsledku vyšší sekrece inzulinu. Hyperglykémie může vést k poškození některých vnitřních orgánů a ketóze, na druhou stranu hypoglykémie vede k smrti buněk. [17, 18, 19]

Podle WHO se spotřeba inzulínu od roku 1980 do roku 2004 zvýšila 4krát, a to ze 108 milionů na 422 milionů. [16]

2.4 Beta buňky

Pankreas je orgán složený přibližně z 1 milionu Langerhansových ostrůvků, které se skládají z alfa, beta, delta a pp buněk. Každý z ostrůvků obsahuje asi 80% beta buněk, což je 1000 buněk o celkové hmotnosti 0,9 g. Jsou to funkčně nejdokonalější buňky. Jejich hlavním úkolem je sekrece inzulínu. Produkce inzulínu je pevně svázána s aktuální potřebou organismu. Například obézní lidé, kteří ztratili po operaci větší množství své váhy, mají inzulínový výkon snížený až o 60%. Zdravý člověk potřebuje k odstranění 75g glukózy podané perorálně i méně než 0,5 jednotky inzulínu. Na rozdíl od toho obézní člověk ke stejnému procesu potřebuje až 100krát větší množství, to je 45 jednotek. Alfa buňky mají za úkol sekreci glukagonu, delta sekreci somatotropinu a pp sekreci pankreatických polypeptidů. [20, 21]

Nové beta buňky se tvoří buď diferenciací z kmenových buněk, nebo proliferací. Bylo zjištěno, že většina beta buněk u dospělého člověka vzniká právě proliferací, to znamená z již existujících beta buněk. [21]

I když je endokrinní pankreas malý, tak má velmi dobrou funkční zásobu. Předpokládá se, že rezerva pankreatického hormonu inzulínu je 200-250 jednotek. Toto množství představuje zásobu pro člověka na 10 dní. [20]

Beta buňky jsou zatěžovány již během prediabetu, což je předchůdce diabetu mellitus. Proto se ve většině případů nevyklučuje dostatek inzulínu a zhoršuje se glykémie. A pokud se funkce buněk dále zhoršuje, tak postupně nastane diabetes mellitus. [22, 23]

Z tohoto vyplývá, že je změna ve funkci beta buněk spojena s prediabetem a i pozdějším přechodem k diabetu. [20, 24]

3 Prediabetes

Jedná se o bezpříznakovou nemoc, jelikož funkce beta buněk není porušena. [25, 26] Poprvé byl tento termín používán Albertinem jako abnormalita v těhotenství nebo odkaz na rodinnou anamnézu diabetu typu 2. [27]

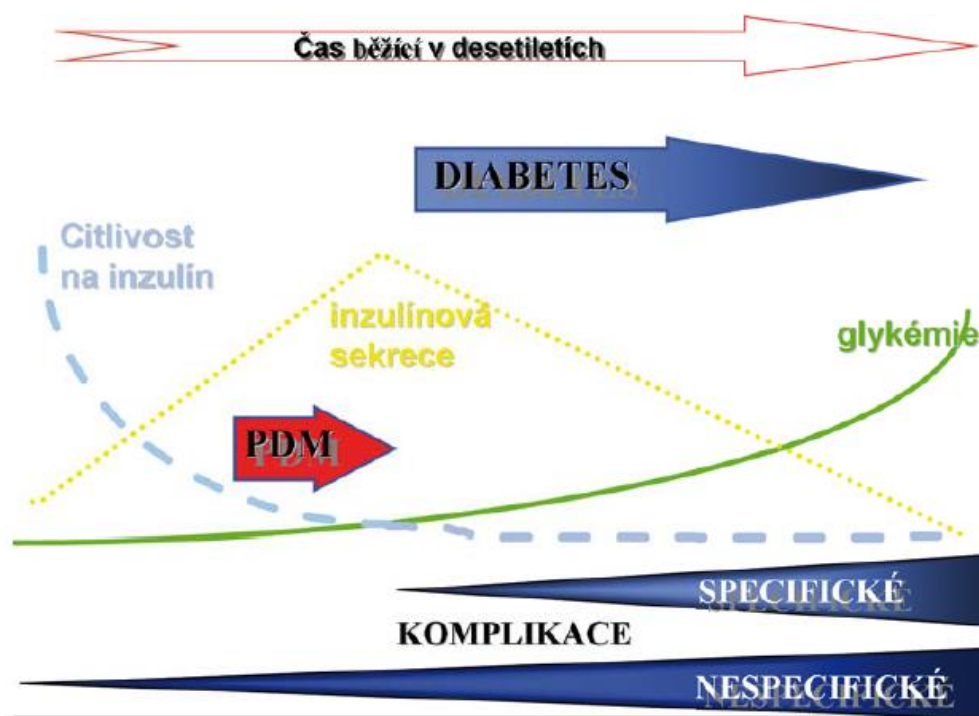
Podobně jako u diabetu je charakterizován nižší úrovní tvorby inzulinu a inzulinovou rezistencí, při níž tělo nedokáže správně využívat inzulin. [25] Je dán koncentrací glukózy, která je vyšší než normální hodnota, ale zároveň nižší než prahové hodnoty pro diabetes mellitus. (Obrázek č. 1) [13]

U prediabetu občas dochází k vyšší sekreci hormonu inzulinu z beta buněk. To je zapříčiněno zvýšenou hmotností beta buněk. K vyšší sekreci docházelo v reakci na perorální podání glukózy. K tomuto jevu dochází i během těhotenství, kdy tělo matky musí reagovat na vyvíjející se plod. Lidé se sníženou citlivostí na inzulin mají tendenci k vyšší sekreci hormonu. Vyšší sekrece je zřejmě řízena zvýšenou bazální intracelulární koncentrací vápníku. [20, 24]

Existují dva odlišné stavy prediabetu, a to zvýšená glykémie na lačno a porušená glukózová tolerance. [28] V obou případech se vyskytuje rezistence k inzulinu, ale místo této rezistence je odlišné. Pacienti se zvýšenou glykemií mají vysokou rezistenci jaterní, avšak glykémie kosterních svalů je téměř beze změny. Na druhou stranu lidé s porušenou glukózovou tolerancí mají vysokou rezistenci kosterních svalů a téměř normální jaterní, tito lidé jsou vždy zařazeni do prevence proti diabetu typu 2. Nemocní, kteří mají porušenou glukózovou toleranci, měli defekt ve vylučování inzulinu v časně i pozdní fázi. Proto lidé, kteří mají porušenou glukózovou toleranci i zvýšenou glykémii na lačno, projevují rezistenci inzulinu ve svalech i v játrech. Pro zhoršení glukózové tolerance a rozvoj diabetu je nutná dysfunkce beta buněk. Celkový nedostatek glukózy přejde nejdříve ke zvýšené glykémii na lačno, poté k porušené glukózové toleranci a naposledy k diabetu typu 2. [13, 29, 30]

Ahmadiéh zjistil, že citlivost na inzulin se snižuje již 13 let před vznikem diabetu. Dalším signálem je prudší snížení 5 let před nástupem a také zvýšení hmotnosti beta buněk 3 až 4 roky před nástupem onemocnění. Studie metabolismu San Antonio ukázala, že funkce beta buněk prudce klesá u jedinců, kteří onemocněli prediabetem. [30, 31]

Lidé s tímto onemocněním mají změněnou i koncentraci inkretinu. Inkretin je ve většině případů snížen u pacientů, kteří měli poruchu glukózové tolerance a u nichž je známá inzulinová rezistence. Inkretin zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje vylučování glukagonu. Proto by porucha sekrece této látky mohla vést k patogenezi prediabetu. [30]

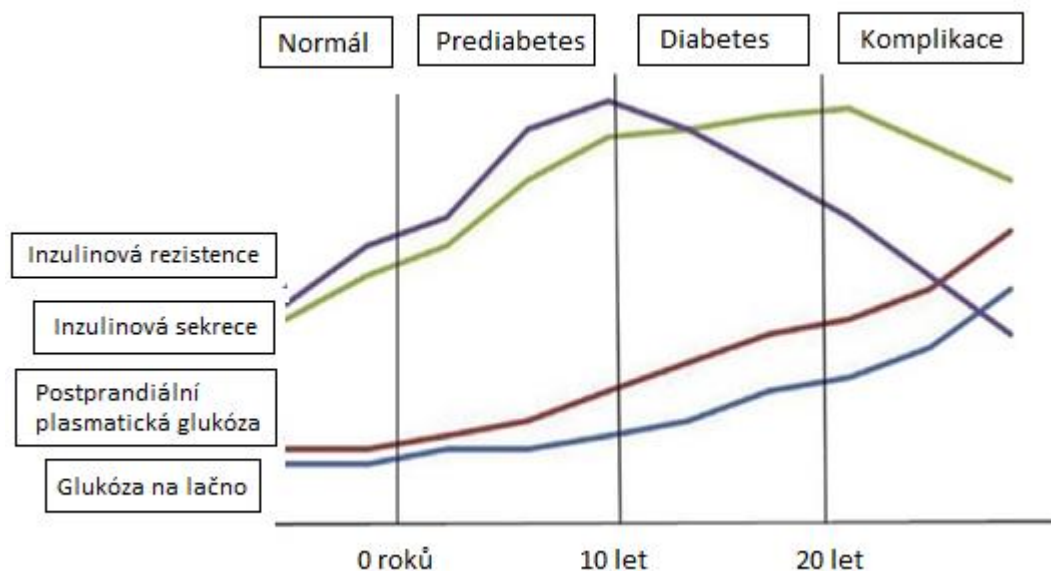


Obrázek 1 Patogeneze prediabetu v průběhu života [81]

3.1 Prevalence prediabetu

V roce 2015 postihl 415 milionů lidí na celém světě diabetes mellitus typu 2. Prediabetem je postiženo až 3krát více lidí. Všichni pacienti prochází až 10 let prediabetem a to může výrazně ovlivnit budoucí rozvoj diabetu typu 2. [32] Při zjišťování populace s prediabetem je nutné zohlednit definice WHO a Americké diabetologické asociace (ADA). Například ve Velké Británii bylo diagnostikováno podle WHO 1407 lidí, podle ADA 1610 lidí, ale jen 477 lidí bylo v obou skupinách. [33] Avšak bez jakéhokoli zásahu do života se u 15-30% prediabetiků rozvine diabetes. [34] Pacienti s chronickým srdečním selháním mají prevalenci prediabetu přibližně 40%. [35]

Odhaduje se, že do roku 2035 bude mít porušenou glukózovou toleranci 471 milionů lidí, což je přibližně 8% dospělé populace na světě. [31] Toto je velký problém v zemích, kde větší množství obyvatel nemá zdravotní pojištění, protože u nich není možné včas diagnostikovat diabetes. Takle situace pak vede k vyšší úmrtnosti. (Obrázek č. 2) [36]



Obrázek 2 Vývoj diabetu mellitus během lidského života [32]

Prediabetes je závažné onemocnění, které lze léčit. [27] Ne však všichni, kterým byla diagnostikována snížená glukóza na lačno a porušená glukózová tolerance, onemocní diabetem. Velká část se totiž nakonec vrátí k normoglykémii. Lze toho dosáhnout změnou stravování a zvýšením fyzické námahy. [27, 37]

3.2 Onemocnění provázející prediabetes

Prediabetes je projevem i dalších faktorů, ty můžeme rozdělit na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Do těchto skupin patří například metabolický syndrom, obezita, hypertenze, kardiovaskulární a koronární onemocnění, pohlaví, genetické faktory a kouření. Také je spojován s úmrtností z různých příčin. [19, 37, 38]

Celosvětově významným a rychle rostoucím problémem je obezita. V nedávné době byla zařazena jako chronické onemocnění, které je spojeno s vysokou úmrtností. [39] Obezita nebo centrální obezita se vyskytuje častěji u městského obyvatelstva a u pacientů s prediabetem na rozdíl od obyvatel z venkova. Zvýšený předpoklad obezity a následného

diabetu typu 2 mají i děti, jejichž matky prodělaly v těhotenství gestační diabetes. [33, 40, 41] Dva hlavní důvody nadváhy jsou sedavý životní styl a požívání potravy s vysokými energetickými hodnotami. [41] Po snížení hmotnosti pomocí menšího příjmu kalorií a větší fyzické námahy se zpomalil nástup diabetu. [40] Program Prevence diabetu provedl studii, která ukázala, že při snížení hmotnosti se přechod na diabetes snížil o 58% během 3 let. [42] Při i drobném následném zvýšení indexu tělesné hmotnosti (BMI) se rychle zvyšuje riziko cukrovky. (Tabulka č. 1) [40] Proto je pro pacienty s tímto onemocněním velice důležitá správná životospráva. [42]

Tabulka 1 Zdravotní rizika podle BMI [10]

BMI	Kategorie podle WHO	Zdravotní rizika
> 18,5	podváha	porušený příjem potravy
18,5 – 24,9	normální hodnota	téměř žádné
25,0 – 29,9	nadváha	< 27 lehce zvýšená ≥ 27 zvýšená
30,0 – 34,9	obezita I. stupně	středně vysoká úroveň
35,0 – 39,9	obezita II. stupně	vysoká úroveň
≥ 40	obezita III. stupně	velmi vysoká úroveň

Metabolický syndrom je soubor kardiometabolických stavů, který zvyšuje úmrtnost na nemoci srdce. Mezi hlavní faktory patří vyšší krevní tlak, zvýšená hladina triglyceridů a glukózy v krvi, nízká hladina HDL cholesterolu a také již zmíněná obezita. [43] Inzulinová rezistence a nízký stupeň zánětu jsou časté u pacientů s metabolickým syndromem, to vysvětluje zvýšené riziko prediabetu. [19] Předpokládá se, že 20-30% populace má v dnešní době tento syndrom. Pro pacienta s prediabetem je metabolický syndrom více nebezpečný. Protože přítomnost obou onemocnění může způsobit zhoršení nemoci. [44]

Mezi hlavní příčiny úmrtnosti patří kardiovaskulární onemocnění. Hlavní dva faktory jsou vysoký krevní tlak a diabetes mellitus, to znamená, že i jemu předcházející prediabetes. [45] Proto je velmi důležitá včasná identifikace prediabetu, aby nedocházelo k tak velkým množstvím úmrtí. Lidé s přetrvávajícím prediabetem mají až 2,6krát vyšší pravděpodobnost onemocnění srdce. U měření, kde byl použit i glykovaný hemoglobin, se ukázalo, že tento prediabetes je více spojen s možností onemocnění srdce. [46] Glykovaný hemoglobin je velmi

důležitým faktorem při diagnostice, jelikož jeho vyšší hladina o 1% zvýší riziko kardiovaskulárních příhod o 25%. Proto je prokázáno, že prediabetes a diabetes předvídají úmrtnost a větší kardiální příhody u pacientů se srdečním selháním. [35]

Hyperglykémie způsobuje stav označovaný názvem oxidační stres. Tento jev je definován jako nerovnováha produkce a eliminace reaktivních druhů kyslíku. Následné zvýšení hladin těchto reaktivních druhů narušují proteiny, lipidy a také deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Tyto komplikace se projevují právě ještě před vznikem diabetu. [47]

Dalším z faktorů je i gestační diabetes mellitus, což je intolerance glukózy, která se vyskytuje ve druhém nebo třetím trimestru těhotenství a nejedná se o již zjištěný diabetes mellitus. [41, 48, 49] Většina pacientek se však po porodu vrátí na normální hladinu glukózy. [48] Mnoho let byl tento jev definován jako jakýkoli stupeň nesnášenlivosti glukózy, který se poprvé projevil až v těhotenství. Vůbec se nebral zřetel na to, zda tento stav předcházel těhotenství nebo přetrvával ještě po něm. [49] Avšak u žen s tímto problémem se prediabetes vyskytuje ve vysoké míře. Bylo zjištěno, že se až 70% žen s předchozím gestačním diabetem nakazí během života diabetem typu 2. [41]

4 Diagnostika prediabetu

Prediabetes byl v roce 2010 ADA definován jako zvýšená glykémie na lačno, což je koncentrace glukózy v plazmě na lačno, jejíž hodnoty jsou 5,6-6,9 mmol/l, dále jako porucha glukózové tolerance, která je dána hodnotami $\geq 7,8$ a $< 11,1$ mmol/l měřenými po 2 hodinách při orálním glukózovém tolerančním testu (OGTT) a naposledy jako zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c), který je v rozmezí 39-46 mmol/mol. Bližší informace o OGTT, HbA1c a jednotlivých základních i dalších rozšiřujících testech jsou popsány v textu níže. [13, 50]

Diagnostická kritéria pro prediabetes se postupem času mění a to i v závislosti na institucích (Tabulka č. 2). [13]

Tabulka 2 Kritéria diagnostiky [13]

INSTITUCE	KRITÉRIA DIAGNOSTIKY
WHO, 1965	7,1-8,2 mmol/l
WHO, 1980	$< 8,0$ mmol/l (na lačno), $\geq 8,0$ mmol/l a $< 11,0$ mmol/l (po 2 hodinách)
WHO, 1985	$< 7,8$ mmol/l (na lačno), $\geq 7,8$ mmol/l a $< 11,1$ mmol/l (po 2 hodinách)
WHO, 1999 a 2006	IGT: $< 7,0$ mmol/l (na lačno), $\geq 7,8$ mmol/l a $< 11,1$ mmol/l (po 2 hodinách); IFG: $\geq 6,1$ mmol/l a $< 7,0$ mmol/l (na lačno), $< 7,8$ mmol/l (po 2 hodinách)
ADA, 1997	IGT: $< 7,0$ mmol/l (na lačno), $\geq 7,8$ mmol/l a $< 11,1$ mmol/l (po 2 hodinách), IFG: 6,1-6,9 mmol/l (na lačno)
ADA, 2003	IGT: $< 7,0$ mmol/l (na lačno), 7,8-11,0 mmol/l (po 2 hodinách), IFG: 5,6-6,9 mmol/l (na lačno)
ADA, 2010	IGT: $< 7,0$ mmol/l (na lačno), 7,8-11,0 mmol/l (po 2 hodinách), IFG: 5,6-6,9 mmol/l (na lačno); HbA1c: 5,7-6,4%

IGT-porušená glukózová tolerance
IFG-zvýšená glykémie na lačno
HbA1c-glykovaný hemoglobin

WHO uvádí jen zvýšenou glykémii na lačno a poruchu glukózové tolerance. ADA se rozhodla přidat do definice i hemoglobin HbA1c jako nový faktor pro vysoké riziko diabetu ve světě. HbA1c nám totiž ukazuje průměrnou hladinu cukru během 2-3 měsíců. [36] Lorenzo ve studii IRAS uvedl, že HbA1c je méně přesný faktor než hladina glukózy nalačno nebo porucha glukózové tolerance. [19]

Studie ukázaly, že pacienti s hodnotou HbA1c 6,0% mají 20krát vyšší pravděpodobnost přechodu k diabetu již během 5 let než osoby s HbA1c 5,0%. [36] Zvýšené riziko je i u osob, které mají kardiovaskulární onemocnění. [37] Podle definice WHO byla prevalence hladiny glukózy na lačno ve Spojených státech amerických 6,9%. Podle ADA vzrostla na 25,7%. Údaje Národní kontroly zdravotního stavu a výživy (NHANES) ukazují, že prevalence poruchy glukózové tolerance je 13,8%. [19]

4.1 Stanovení diagnózy

Diagnóza se stanovuje pomocí hodnot glykémie z venózní plazmy. Existují tři základní způsoby na potvrzení prediabetu, a to náhodná glykémie, glykémie na lačno a OGTT. Je možné použít i další testy, například HbA1c. [10]

Vyšetření na zjištění prediabetu se většinou provádí u praktického lékaře při preventivní prohlídce. Vyšetřováni jsou pacienti s obezitou a zvýšeným obvodem pasu, s různými příznaky aterosklerózy nebo metabolického syndromu. Dále také osoby, kde se v rodinné anamnéze vyskytl gestační diabetes nebo diabetes mellitus. Připravený postup screeningu může narušit právě pacient, který pravidelně nenavštěvuje lékaře. Ostatní lidé se poprvé vyšetřují ve věku nad 45 let. Pokud jsou testy negativní, opakují se každé 3 roky. [49, 28, 51]

Po diagnostikování prediabetu musí pacient na kontrolu každých 6 měsíců. Při nich se provádí měření krevního tlaku a pulsu, stanovení hodnot glukózy a BMI. Jednou za rok se také kontrolují například urea, kreatinin, močový sediment, elektrokardiografie, oči a cholesterol. [28] Studie potvrdily potřebu určování toho, který z markerů je vhodný pro diagnostiku prediabetu v jednotlivých populacích. [52] ADA doporučuje screening alespoň jednou ročně u pacientů s prediabetem. Požaduje kontrolu plazmatické glukózy na lačno, HbA1c a také OGTT. Vždy je nutné provést alespoň dva z těchto testů. [53]

Další diagnostické testy se stále zkoumají a prozatím se v nemocničních zařízeních nepoužívají. Proto by bylo dobré z nich použít tyto nové poznatky pro vývoj citlivějších diagnostických postupů, aby mohli být pacienti s prediabetem identifikováni ještě dříve, a aby se tak u nich zabránilo rozvoji cukrovky. [54] Rostoucí hladiny glukózy i ty, které jsou prozatím považovány za normální, se objevují docela pozdě vzhledem k vývoji diabetu. Již v tomto stádiu totiž mohou být poškozeny beta buňky. Z tohoto důvodu a i kvůli rychlému vzestupu počtu pacientů s prediabetem potřebujeme vyvinout nové biomarkery, které by byly založeny na hledání stavu, kdy již dojde k porušení hladin glykémie, a jednoduše dostupných materiálů, jako je například krev a moč. [53, 55]

4.1.1 Test glukózy v plazmě na lačno

Jedná se o velmi dobrou a výhodnou screeningovou metodu. Je i dobře automatizovatelná, což znamená, že se můžeme vyvarovat chyb. Indikuje hladinu glukózy v daném čase a nehodnotí dlouhodobé glykemické zatížení. [52, 56, 57] Glukóza je primárním zdrojem energie pro většinu tkání, proto je zajištěný konstantní odtok glukózy z krve a také úzce souvisí s nemocemi lidského těla, proto se musí hladina glukózy v krvi sledovat. [18]

Je citlivější než HbA1c test, ale méně citlivý než OGTT. Studie ukázaly, že test glukózy v plazmě na lačno (FPG) a HbA1c se většinou shodují v diagnostice diabetu. [52, 56, 57]

FPG test je lékaři používán k posouzení progresu a vývoje diabetu, nemůže nám však ukázat riziko vývoje diabetu mellitus typu 2 u pacienta s prediabetem. [58] Lidé se zvýšenou glykemií na lačno mají jiné hodnoty FPG testu i OGTT oproti těm s porušenou glukózovou tolerancí. Proto je možné od sebe tyto pacienty odlišit pomocí těchto testů. [13]

Provedení jen tohoto testu nám nemůže určit typ prediabetu. Spolehlivě odhalí zvýšenou glykémii na lačno, která je u prediabetu stanovena hodnotami 5,6-6,9 mmol/l. Studie prokázaly, že FPG test dává výsledky s vysokou platností a také je lépe proveditelný mimo nemocniční zařízení. Je dokonce dáno, že FPG je v terénu účinnější než HbA1c. Nemí ani nutná přítomnost lékaře, jelikož ho mohou provést i vyškolené zdravotní sestry. Společně s HbA1c patří mezi rychlé testy, které je výhodné provádět u obézních osob, jelikož dobře stanoví diagnózu prediabetu. Oba testy jsou důležité pro primární screening. [13, 91]

ADA doporučuje, aby byl screening omezen pouze na FPG, a to z důvodu snížení nákladů. [59]

FPG test vyžaduje od pacienta 8 až 12 hodinový půst, vynechání medikace ovlivňující glykémii, fyzický klid a poté testování v laboratoři. [1, 56] Půst znamená nepřijímat kalorie nejméně po dobu 8 hodin. [49] Po odběru je vzorek nestabilní, a proto je nutné jeho rychlé zpracování. Vzorek se musí zpracovat do 30 minut a být ihned dopraven z ordinace do laboratoře, aby mohl být správně otestován a nedošlo ke zkreslení výsledků. Je důležité zkontrolovat, že se jedná o plazmu, jelikož sérová glukóza není vhodná pro diagnostiku prediabetu. [56]

Výsledky tohoto testu mohou být ovlivněny užíváním drog, stresováním se, zvýšenou fyzickou aktivitou nebo slabostí spojenou s rychlými testy. Proto je hodně vysoká jeho preanalytická proměnlivost (4-14%). [57] Pro správnou diagnostiku je potřeba vyšetření glykémie opakovat a prověření symptomů. [1]

4.1.2 Orální glukózový toleranční test

V 60. letech existovalo nejméně 6 různých doporučení, která určovala zatížení glukózou při OGTT od 50 do 100 g odvíjející se od tělesných proporcí. [29]

Je nejcitlivější základní metodou a dokáže diagnostikovat větší množství případů než další testy. Obecně je používán k vyhodnocení tolerance glukózy, k odhadnutí inzulínové rezistence a při testování diabetu. [61] U dětí s předpokladem diabetu je spolehlivější než ostatní metody screeningu. [56] V rámci programu prevence diabetu se prokázalo, že pouze OGTT je možné použít k důkladnému preventivnímu vyšetření. [29]

Jen OGTT spolehlivě odhalí časný diabetes typu 2 a porušenou glukózovou toleranci, která je pro prediabetes dána hodnotami $\geq 7,8$ a $< 11,1$ mmol/l. Lidé s porušenou glukózovou tolerancí mají zhoršenou odpověď na inzulín během první i druhé fáze testu. Na druhou stranu jedinci se zvýšenou glykemií na lačno mají o hodně horší inzulínovou odpověď jen během první fáze, ve druhé fázi dochází k výraznému zlepšení. To je důkazem, že porušená glukózová tolerance a zvýšená glykémie na lačno mají rozdílné patofyziologické působení na lidský organismus. [13, 91]

Hodnota glykémie je při OGTT dána sekreční kapacitou inzulínu v beta buňkách a také inzulínovou senzitivitou. Platí, že čím více se blíží glykémie po 2 hodinách glykémii na lačno, tím nižší je sekrece inzulínu a vyšší rezistence inzulínu, a také čím rychleji se glykémie po zátěži sníží na hladinu glykémie na lačno, tím lepší je funkce beta buněk. [91]

Stres, změna životního stylu, některé léky, hormony, odpověď nervového systému na požití živin a také vyprazdňování žaludku mohou ovlivnit výsledky testu, jelikož variabilita u každého pacienta je velká. Všechny tyto vedlejší faktory mohou ovlivnit správnost měření a je jich příliš mnoho, aby bylo možné, je samostatně zohledňovat. Test může být ovlivněn také časem, kdy je proveden. Pokud je pacient vyšetřován odpoledne, vede to k vyšším hodnotám glukózy po 2 hodinách, které mohou způsobit falešné výsledky a proto zbytečné diagnostikování prediabetu nebo diabetu. [56, 29]

WHO stanovila dávku glukózy na 75g, která se podává perorálně ve 250-300 ml vody. Toto množství je upravováno pouze u dětí podle jejich hmotnosti. Jsou potřeba 2 vzorky krve, první odebraný po 8 hodinovém půstu a druhý 2 hodiny po podání glukózy. Glykémie je stanovována ze žilní plazmy. Je doporučeno požívat 3 dny před testem 150g sacharidů denně a neomezovat se v tělesné zátěži. [10, 56]

Podle WHO je dávka 75g glukózy správná, ale studie ukazují, že by se tato hodnota měla ještě přezkoumat. Někteří pacienti, kterým byl v nemocnici diagnostikován diabetes mellitus, vykazovali při kontrole glukózy v běžném životě normální nebo jen prediabetické hladiny glukózy. Proto těmto lidem nejsou zatím předepisovány antidiabetické léky. Proto by lékaři měli přistupovat k výsledkům s obezřetností. Množství podávané glukózy by mělo být stanoveno podle výšky a váhy každého pacienta. Zvýšené ředění 75g dávky glukózy může zlepšit toleranci tohoto testu a zmírnit některé nepříjemné pocity. [62, 63]

Dalším použitím OGTT je diagnostika gestačního diabetu mellitus ve druhém nebo třetím trimestru. Uspořádání tohoto testu je u těhotných jiné. Zjistíme hodnotu glykémie v 1 i ve 2 hodinách. [49]

4.1.3 Glykovaný hemoglobin

HbA1c byl roku 1958 izolován z izomerních forem hemoglobinu. O deset let později byl definován jako glykoprotein. [64]

HbA1c vzniká neenzymatickou glykosylací beta řetězců hemoglobinu a tím, že je hemoglobin vystaven plazmové glukóze neenzymatickou cestou. V HbA1c je glykosylován jeden nebo oba N-terminální valiny hemoglobinu. Glykace hemoglobinu je neenzymatický proces, ze které se přes meziprodukty vytvoří HbA1c. [64]

Jedná se o malý stabilní typ hemoglobinu, který představuje 4-6% celkového hemoglobinu zdravých dospělých jedinců. [64] Jde o velmi důležitý biomarker, který dokáže předpovědět makrovaskulární i mikrovaskulární komplikace. Proto když snížíme hladinu HbA1c, sníží se tím vaskulární komplikace u diabetiků. [49, 57] Je indikátorem stavu glykémie a ukazatelem komplikací spojených s diabetem typu 2 i u pacientů bez diagnostikovaného diabetu. [65]

Existuje více než 300 rozlišných metod testování HbA1c. Studie vydaná roku 1990 prokazuje, že pokud budeme znát hodnoty HbA1c, dojde ke zlepšení kontroly metabolismu. [64] Při tomto testu měříme podíl HbA1c, což nám ukazuje dlouhodobé zatížení glukózou, a to za poslední 2-3 měsíce. [65]

Jedná se o nepřímou míru průměrné hladiny glukózy v krvi. Hodnoty HbA1c, které mohou být uváděny v jednotkách mmol/mol a také v procentech, jsou definovány v rozmezí 5,7-6,4%. Toto testování je značně finančně náročné, proto v rozvojových zemích není moc dostupné. Výhodou však je preanalytická stabilita, jelikož vzorek je po odběru stabilní 8-12 týdnů. Dalšími výhodami jsou reprodukovatelnost a to, že není potřeba lačnění ani jiných přípravků. Provedení je jednoduché a rychlé. Analýza je mezinárodně standardizovaná a přesnost testu neustále sledovaná jako metoda Diabetes Control and Complications Trial. [19, 49, 56, 57]

HbA1c je méně citlivý, z toho důvodu detekuje méně případů prediabetu než testy zkoumající glukózu. Testy založené na glukóze jsou méně citlivé, ale přesto více specifické. Ve studii IRAS Lorenzo uvedl, že HbA1c je méně přesný ve zjištění inzulinové rezistence než hladina glukózy určená OGTT. [19, 56, 91]

Variabilita výsledků mezi lidmi je nízká, uvádí se méně než 2%. [57] Jeho výsledky neovlivňují jednorázové faktory, například stres nebo nemoc. Může je však ovlivnit například

dlouhodobější onemocnění jater nebo ledvin, krevní transfúze, silné krvácení, anémie z nedostatku železa a potravy, srpkovitá anémie a některé léky, například Aspirin. Výsledky testů se liší podle věku, pohlaví a prevalence diabetu. Údaje, které uvádí NHANES, ukazují, že hodnota HbA1c 6,5% identifikuje o jednu třetinu méně případů než hladina FPG testu. Vyskytují se také rasové a etnické rozdíly ve výsledku HbA1c. Tyto odchylky jsou dány geneticky u afrických, asijských, arabských a středomořských příslušníků. Rozdíly také souvisí s životním stylem a zdravotními problémy. Autoři z Detroitu a Indianapolis uvádějí ve své studii, že prediabetes nebyl identifikován u 31% nemocných arabské příslušnosti, která pobývá v USA. Dále autoři z Atlanty upozornili, že existují rozdíly pro screening prediabetu a diabetu u etnických skupin. Z toho důvodu nebude značná část Američanů diagnostikována. [49, 56, 57, 59, 61, 91]

Diagnostika prediabetu a diabetu u dětí tímto testem není stále dobře prostudována a proto je užitečnost v tomto případě sporná. Proto je vhodnější používat u dospívajících OGTT nebo FPG test. Kim ve své studii uvádí, že hodnota HbA1c 6,5% dokáže detekovat prediabetes, proto může předpovědět budoucí vznik diabetu mellitus u korejských dětí s obezitou nebo glykosurií. Dysfunkce beta buněk přispívá ke zvýšení HbA1c, další faktory ovlivňující HbA1c nebyly u dětí a dospívajících úplně prozkoumány. [49, 59, 66]

Prokázáno je, že kombinace testu HbA1c a OGTT je nejsilnější předpovědí vývoje prediabetu nebo diabetu u mladých rizikových pacientů. Proto by se neměl brát HbA1c jako jediný biomarker diagnostiky, ale měl by se kombinovat i s ostatními testy. To by mělo zaručit u dětí i dospívajících budoucí cíl pro dobré zjištění onemocnění. Děti by měly být testovány na prediabetes, pokud trpí nadváhou, jejich rodiče mají diabetes, matka během těhotenství trpěla gestačním diabetem nebo mají příznaky inzulinové rezistence. Diagnostika má započít v 10 letech věku a kontrolní testy by se měly provádět každé tři roky. [49, 54]

4.1.4 MikroRNA

Lee a jeho spolupracovníci objevili mikroRNA (miRNA) roku 1993, ale název mikroRNA je až z pozdějších let. MiRNA jsou malé, nekódující RNA, které se většinou skládají přibližně z 20 nukleotidů. Jelikož jsou takto malé nekódující, bylo těžké určit, co je a co není miRNA. [67, 68]

Jejich vznik není doposud zcela znám. Je však jasné, že probíhá ve vícestupňovém procesu. MiRNA pocházejí z oblastí RNA transkriptů, které se umí samy skládat a tvoří krátké části. [68, 69] Dvouvláknová pri-miRNA o délce 70 nukleotidů je syntetizována v jádru. Microprocessor komplex přeměňuje pri-miRNA na kratší vlásenkové pre-miRNA. Pre-miRNA jsou dále v cytoplazmě rozštěpeny na dvojřetězcové mi-RNA, které se spojují s proteiny Argonaute. V těchto komplexech jsou i jednovláknové mi-RNA. [70, 71]

Podílejí se na biologických procesech, jako na příklad vývoj, růst, buněčná smrt a regulují přibližně 30% genomu kódujícího lidský protein. Lidský genom může zakódovat přibližně 600 miRNA. Mezi další funkce patří např. diferenciace střevních epitelálních buněk a regulace homeostázy. [55, 67, 68, 69] Váží se na 3'konci cílových mRNA. Mohou být cíleny na více genů, a proto se podílejí na více funkcích v buňkách. [72] Inhibiční funkce miRNA je zajištěna dvěma hlavními cestami, a to degradací mRNA nebo represí translačního procesu. [69]

Už od jejich objevení se o miRNA diskutovalo ve spojitosti s lidským tělem a jeho nemocemi. Nejvíce se miRNA spojoval s rakovinou. [68] Malé extracelulární miRNA se vyskytují v různých tělesných tekutinách. [58] A v nedávné době bylo prokázáno, že tyto malé RNA mohou mít vliv na prediabetes a diabetes. Projevují se ještě před vznikem onemocnění diabetem, proto mohou být použity jako markery pro zjištění diabetu i prediabetu. Stále probíhají výzkumy a testování, které dokazují, že miRNA souvisí s diabetem, prediabetem a také s kardiovaskulárním onemocněním. [55, 71, 72]

Během testování byly identifikovány některé miRNA, které se projeví na počátku přechodu prediabetu na diabetes. Některé z těchto miRNA jsou ovlivněny tělesnou hmotností. Koncentrace miRNA byly vyšší u lidí s vyšší hodnotou BMI, než u pacientů s normálním BMI. [58]

Bylo prokázáno, že u prediabetu byly zvýšeny miRNA-192 a miRNA-193b. Mohou ovlivňovat snižování zánětu a ztukovatění jater. Cvičení má velmi dobrý vliv na snížení těchto miRNA. Během prediabetu musí existovat reverzibilní procesy, jelikož u miRNA-29a, miRNA-30d, miRNA-34a a dalších došlo ke zvýšení pouze u diabetu. K dalším zvýšeným miRNA patří například miRNA-210, miRNA-141, miRNA-200c a miRNA-155. Ke snížení dochází u miRNA-126, která je důležitá pro homeostázu, a u miRNA-15a, která zvyšuje

sekreci inzulínu. Tyto hodnoty byly nižší i u diabetu typu 2. Ke snížení došlo také u miRNA-200c a miRNA-144. [55, 71]

4.1.5 Plazmatická glukóza v jedné hodině

Studie prokázaly, že plazmatická glukóza v jedné hodině má hraniční hodnotu 8,6 mmol/l. Tato hodnota je lepším předpokladem pro prediabetes a následný diabetes typu 2 než OGTT. Glukóza v jedné hodině by mohla být levnější náhradou klasického OGTT, jelikož není tak náročná na poskytovatelské zdroje. Pro testovaného pacienta je menší zátěž než glukóza po 2 hodinách. Pacienti s plazmatickou glukózou v jedné hodině vyšší než 8,6 mmol/l mají horší funkci beta buněk nebo inzulínovou rezistenci. [73, 74]

Pacienti s hodnotou 8,6 mmol/l jsou náchylnější k chronickému onemocnění ledvin a zvýšené tukové jaterní nemoci. Při této hodnotě jsou zvýšeny i jaterní enzymy, nižší koncentrace vitamínu D a citlivost na inzulín. [75]

Glukóza v jedné hodině se používá k diagnostice gestačního diabetu u těhotných žen. Pacientky v druhém trimestru měly podobnou hodnotu glukózy jako při gestačním diabetu včetně inzulínové rezistence a vyšší porodní hmotnosti. [74]

4.1.6 Proteiny

Některé proteiny (Tabulka č. 3) byly identifikovány jako biomarkery prediabetu a diabetu. Jako nejlepší se ukázaly adiponektin, feritin, CRP, receptor interleukinu 2. Využity byly metody kapalinová chromatografie a hmotnostní spektrometrická analýza. K hledání byly použity plazmatické, sérové a jiné tělní tekutiny. [72]

Čím více je tuku v těle, tím je vyšší produkce leptinu, proto je u obézních adolescentů s diabetem o hodně vyšší koncentrace, než u dětí s normální hladinou glykémie. Koncentrace leptinu je spojena s citlivostí na inzulín u dětí nezávisle na množství tělesného tuku, také snižuje koncentraci triglyceridů v játrech a beta buňkách. Snížená hladina adiponektinu se spojuje s rozvojem a pozdější progresí diabetu typu 2 u rozličných populací. Souvisí také s vyššími hodnotami C-reaktivního proteinu (CRP) a nízkým HDL cholesterolem. Koncentrace adiponektinu se mohou u dospělých lišit podle etnické příslušnosti, ale spojitost s množstvím inzulínu je jasná. [54, 72]

Mezi další látky patří protein 4 vázající retinol, který se podle studií podílí na rezistenci k inzulinu. Je produkován játry a působí na svaly. Bylo prokázáno, že hladina tohoto proteinu byla vyšší u pacientů s obezitou a také diabetem typu 2. [72]

CRP je spojován se zánětem, zvýšením kardiovaskulárních chorob a propuknutím onemocnění. Je také hlavním markerem reakce akutní fáze. Zároveň má vliv i na prediabetes a postupný vznik diabetu typu 2. Vzniká v játrech a jeho produkce je závislá na interleukinu 6. Zvýšené hodnoty CRP jsou spojeny s vyšším rizikem postupného rozvoje diabetu, jelikož CRP vzrůstá z normálních hodnot glykémie na prediabetes, zejména u porušené glukózové tolerance. Jakmile došlo k úpravě hodnoty BMI, toto riziko bylo sníženo, ale i přesto byly výsledky stále pozitivní. To dokazuje, že i zánětlivý marker může být důležitý v identifikaci prediabetu a diabetu. Mohou se však vyskytovat rozdíly v CRP u žen a mužů. [55, 72]

Feritin je protein uvnitř buněk, který má schopnost vázat, ukládat a uvolňovat železo. Přetížení těla železem vyvolává porušení inzulinové aktivity. Železo způsobuje rezistenci k inzulinu prostřednictvím poškození DNA a buněčné membrány, oxidativním stresem, který vede k snížené sekreci inzulinu. [55, 76, 77] Oxidativní stres souvisí s větším množstvím železa v pankreatických beta buňkách, což by mohlo způsobit jejich trvalé poškození. Tento stav nutí pankreat produkovat více inzulinu, aby mohl regulovat hladinu glukózy v těle. [77] Zvýšené hodnoty sérového feritinu jsou pevně spojeny s prediabetem. Bylo prokázáno, že vzrůst FPG je spojen s vyšším feritinem. [55, 76]

V játrech jsou syntetizovány lipoproteiny, které taky mohou předpovědět prediabetes a později vznikající diabetes mellitus. Lipoproteiny se však musí podrobit dalšímu zkoumání, aby byla zjištěna přesná úměra mezi nimi a diabetem. [55]

Vyšší hodnoty triglyceridů jsou spojovány s dysfunkcí beta buněk a s tím spojenou nižší produkcí inzulinu u prediabetu. Mohou způsobit lipotoxicitu a to proto, že se hromadí uvnitř pankreatických beta buněk. Z cholesterolu vznikají malé částice HDL3. Ty se ve větším množství vyskytují u pacientů s prediabetem. HDL-C na rozdíl od HDL3 podporují sekreci inzulinu. Z toho důvodu mohou snížené HDL-C vést k progresi diabetu z prediabetu. Podtřídy HDL-C mohou hrát zásadní roli v patogenezi prediabetu. [55]

Protein interagující s thioredoxinem (TXNIP) reguluje funkci beta buněk a sekreci inzulínu. Inzulín TXNIP potlačuje a vysoká hladina glukózy aktivuje TXNIP. Potlačení TXNIP inzulínem je důležité pro ochranu beta buněk. Jsou prokázány změny hladin během prediabetu a ve vazbě na zvýšenou hladinu glukózy. Vyšší hodnoty se vyskytují u pacientů s prediabetem a později rozvinutým diabetem. [78]

Tabulka 3 Přehled proteinů u diabetu mellitus [72]

Močové bílkoviny v diabetu mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • α1-antitrypsin • komplement faktor H, C3, B, I, C7, 9 • prekursor α1-antichymotripsynu • antitrombin III • α-2-glykoprotein 1 • Ig Gama 1 oblasti C řetězce • prekursor α a β-2-antiplasminu • prekursor vicronektinu • prekursor ceruloplasminu • hemopexin • AMBP protein • prekursor haptoglobinu • α-18-glykoprotein • prekursor β-2-glykoprotein 1 • prekursor α-2-HS-glykoprotein • E-kadherin • prekursor dystroglykanu • prekursor β-řetězce fibrinogenu • prekursor kininogenu • properdin • angiotensinogen • sulfatovaný glykoprotein 2 • retinol vázající protein 4 • epidermální růstový faktor • prekursor lumicanu 	Zvýšení	<ul style="list-style-type: none"> • leptin • TNF-alfa • IL-6 • MCP-1 • PAI-1 • adipsin • ASP • lipoproteinová lipáza • apolipoprotein E • apolipoprotein B • NEFAs • C-reaktivní protein • protein cholesterol ester transferázy 	Bílkoviny v séru u diabetu mellitus
	<ul style="list-style-type: none"> • prekursor sérového transferinu • albumin • prekursor transtyretnu • VDBP • ApoA-I, prekursor ApoA-II, Apo-D • clusterin 		Snížení	

4.1.7 8-oxo-2-deoxyguanosin a 8-iso-prostaglandin F_{2α}

Oxidační stres se neobjevuje pouze při onemocnění diabetem mellitus typu 2, kde je zvýšený, ale také při prediabetu. Během oxidačního stresu reaguje hydroxylový radikál, jako nejreaktivnější volný radikál, s DNA přidáním dvojných vazeb a získáním atomů

vodíku z cukerné části. Reakcí hydroxylového radikálu s guaninem vznikne 8-oxo-2-deoxyguanosin a používá se pro identifikaci poškození DNA. Pokud není tato DNA opravena, vede to k patofyziologickým problémům. [47]

Bylo zjištěno, že k buněčnému poškození oxidačním stresem dochází již v prediabetickém stádiu a ne, až u diabetu, jak se do teď myslelo. Proto je možné využívat 8-oxo-2-deoxyguanosin i 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ při včasné diagnostice prediabetu. Jejich hodnoty zjistíme z odebrané pacientovy moči. [47]

4.1.8 6-sulfatoxymelatonin

Neurohormon melatonin je produkován a vylučován epifýzou během noci. V játrech se rychle metabolizuje. Účinky melatoninu zprostředkovávají dva receptory MT1 a MT2. Tyto receptory můžeme nalézt v mozkové tkáni, v periferních tkáních a také beta buňkách. Melatonin má silné protizánětlivé, antioxidační účinky, ovlivňuje také regulaci glukózy a spánek. Glukóza je regulována hlavním metabolitem melaninu, a to 6-sulfatoxymelatoninem. Množství metabolitu je ukazatelem produkce melatoninu. Sekrece melatoninu i jeho metabolitu s věkem klesá. Bylo také zjištěno, že receptor typu 1B je spojen s poruchou glukózy na lačno a diabetem typu 2. [79, 80]

Nižší vylučování 6-sulfatoxymelatoninu v noci inverzně souvisí s rezistencí na inzulin a hladinami inzulinu u pacientů, kteří mají prediabetes. [79]

5 Terapie prediabetu

Základním principem terapie prediabetu je vytvoření plánu, pomocí kterého dosáhneme normálních hodnot glykémie. Tím můžeme oddálit nebo zcela zabránit rozvoji diabetu mellitus. [81]

Po diagnostikování prediabetu je nutné, aby byla dlouhodobě normalizována hladina glykémie. Tím se snažíme o oddálení nástupu diabetu. Musíme i zajistit kompenzaci onemocnění, které souvisí s diabetem. Mezi ně patří hypertenze, obezita, kardiovaskulární choroby a metabolický syndrom. [28]

Léčba parodontózy je také důležitá, jelikož je jedním z ukazatelů diabetu. Tato dvě onemocnění se ovlivňují navzájem, což může zvýšit riziko komplikací. Parodontóza je chronické zánětlivé onemocnění, které je způsobeno bakteriálními biofilmy ovlivňujícími zuby a jejich okolí. Faktory spojené s diabetem, jako je obezita, zánětlivé markery, nízké hladiny adiponektinu, se vyskytují i u parodontózy. Většina lidí na první příznaky vůbec nereaguje, k zubaři jdou až ve velmi pokročilém stádiu, když přichází velká bolest a následné vypadávání zubů. [28, 82]

Základem terapie prediabetu je snižování hmotnosti, to znamená odstranění obezity a s ní spojené komplikace. (Tabulka č. 4) Mezi ně patří hypertenze, kardiovaskulární nemoci, onemocnění ledvin. Léčba obezity je složena ze zdravé stravy, cvičení, léků na hubnutí a v nejhorších případech také z bariatrické chirurgie. [83]

Tabulka 4 Úspěšnost léčby obezity [10]

Rizikové faktory	Úspěšnost léčby		
	minimální	střední	vysoká
Obvod pasu	drobný pokles	muži pod 102 cm, ženy pod 88 cm	muži pod 94 cm ženy pod 80 cm
Tlak krve	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 140/90 mmHg
Cholesterol v séru	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 5,5 mmol/l
Triglyceridy v séru	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 2,0 mmol/l
Glykémie na lačno	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 5,5 mmol/l
IRI na lačno	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 25 mmol/l
Kyselina močová	drobný pokles	pokles o 50% zvýšení nad normální hodnotu	pod 415 mmol/l

5.1 Životní styl

Studie z roku 1997 pod vedením Da Qingna byla první, která ukázala potřebu diety, zdravého životního stylu a pohybu v prevenci proti diabetu. Cílem intervence v oblasti zdravého životního stylu je oddálení rozvoje diabetu a jeho přidružených komplikací zaměřením se hlavně na obezitu a malou fyzickou zátěž pro tělo. To jsou totiž dva nejdůležitější rizikové faktory vzniku diabetu. [13, 32, 81]

Základním kamenem prevence proti diabetu je tedy fyzická aktivita. Cvičební plán by měl obsahovat vytrvalostní cvičení, například běh, chůzi, jízdu na rotopedu, a také silový trénink. Každá aktivita i ta, která se vykonává kratší dobu, má pozitivní účinek na naše tělo a tím i na vývoj nemoci. Pohyb a cvičení je to nejlepší, co může člověk pro prevenci udělat. Cvičení by mělo probíhat alespoň 5x týdně po dobu 30-40 minut. Optimálně by pacient měl cvičit každý den. Střední pohybová aktivita, to je alespoň 150 minut týdně, zlepšuje citlivost

na inzulin a snižuje glykémii. A také svalové kontrakce při cvičení mají vliv na transport glukózy. U obézních dětí a adolescentů se doporučuje cvičit alespoň 60 minut denně. Pacienti s prediabetem jsou vystaveni vyššímu riziku kardiovaskulárních onemocnění, proto je nutné brát na tuto skutečnost zřetel. [13, 56, 81, 84]

Podle Diabetické asociace by se měl každý pacient snažit snížit svoji hmotnost alespoň o 7%. Prediabetici by měli dodržovat stejná pravidla jako lidé s diabetem. Neexistuje žádná standardizovaná diabetická dieta. Stravovací plán by měl nařídít požívání zdravých potravin, kontrolu velikosti porcí a být připraven tak, aby vyhovoval nutričním požadavkům konkrétního jedince. Každému člověku by mělo být poskytnuto nutriční poradenství a výchova diabetologem. [56, 81, 85]

Omezení příjmu cukrem slazených nápojů, masa a živočišného tuku, například uzenin, mletého masa, paštik, vepřového masa, másla, tučného sýru a sádla, je velmi důležité pro redukci váhy. Na druhou stranu zvýšená konzumace ryb, rostlinných olejů, listové zeleniny, ovoce a malého množství alkoholu přispívá ke zdravějšímu životnímu stylu. Tato opatření v jídle snižují nebezpečí zvýšení hmotnosti a kardiometabolických poruch. Neexistují žádné důkazy, že by omezení jednoho druhu potravin bylo lepší, než přestat jíst jiné jídlo. Je však taky nutné, aby všichni kuřáci s prediabetem přestali úplně kouřit. [81, 85]

Cílené studie zabývající se zdravým životním stylem ukazují, že změny ve stravě, pohybu a tím i ve snížení hmotnosti způsobily 55% snížení rizika rozvoje diabetu z prediabetu. Pro toto zlepšení stačilo snížit hmotnost o 5 kilogramů. Pokud některý z pacientů nedosáhl této hranice hubnutí, snížil si riziko diabetu jen o 44%. Každý ztracený jeden kilogram váhy zajistí snížení rizika o 16%. Tato čísla dokazují, že hlavně člověk hodně ovlivní svůj zdravotní stav. Je také prokázáno, že změna životního stylu má vliv i na zlepšení citlivosti na inzulin a funkci beta buněk. Není to jen chvilkové zlepšení, ale zdravý život pomáhá ještě několik let poté. Došlo také ke snížení úmrtnosti z důvodu kardiovaskulárních onemocnění. [13, 32, 85]

Další studie také prokázaly, že účastníci intervence, kteří dosáhli věku 60 let nebo více, dosáhli pomocí úpravy životního stylu většího úbytku hmotnosti, a tím i vyššího snížení vzniku diabetu mellitus typu 2, než mladší jedinci. U studie pocházející z Kanady,

kde lidé docházeli na semináře a individuální konzultace, se většina nemocných prediabetem vrátila k normálním hladinám glykémie. [86, 91]

U lidí s BMI vyšším než 35 kg/m², kteří už nereagují na klasickou léčbu, je neefektivnější bariatrická chirurgie. [81] Je nejúčinnějším opatřením proti morbidní obezitě, což zahrnuje významné snížení hmotnosti. Tato léčba je založena na operačním snížení objemu žaludku, to je na žaludečním bypasu. Bariatrická chirurgie podle studií snižuje hladinu CRP, což je spojováno s úbytkem hmotnosti. Také faktory, které jsou spojeny s protizánětlivými účinky v této chirurgii, jako je hladina adipokinu a citlivost na inzulín. [83]

Hlavní zábranou a překážkou udržení si životního stylu je nedostatek vnější motivace člověka. Nejvíce motivují člověka koučové z oblasti zdravého životního stylu, kteří se věnují lidem s prediabetem individuálně. Jelikož po skončení cílené terapie pacientů došlo k poklesu dodržování zásad zdravého života, je nutné tuto individuální terapii provádět delší dobu, aby měla na jedince lepší a dlouhotrvající vliv. Pokud se lidé pravidelně dostavují hlásit své výsledky během nefarmakologické léčby, prokazují tím, že se více angažují v jejím dodržování. [86, 91]

Intervence zaměřené na životní styl, které zahrnují cvičení a úpravu jídelníčku, jsou velice účinné, bezpečné a nákladově dobré. Pacientům je během nich vysvětleno, jak snižovat a kontrolovat svou hmotnost, jak zvýšit fyzickou aktivitu a jak změnit stravování, na které byli doposud zvyklí. Patří mezi účinná opatření na snížení rizika progresu prediabetu na diabetes mellitu typu 2. Z důvodu, že se úprava života zdá jako nejúčinnější z přístupů k oddalování diabetu mellitus, měla by být schválena jako nejúčinnější metoda. Na druhou stranu může být problém zasadit tuto léčbu do klinické praxe, jelikož ji pacienti jen málokdy plně dodržují, protože nemají o aktivní zapojení do léčby prediabetu zájem. [86, 87, 91]

5.2 Doplnky stravy

Kromě farmaceutik a nutričních přípravků můžeme na snížení glykémie použít i doplňky stravy.

Často jsou různé doplňky stravy doporučovány reklamami a pomocí médií. U většiny z nich není žádnými testy prokázána jejich účinnost. Ale i přes to existují takové, u kterých byly provedeny studie a jejich působení na snížení glykémie je prokázáno. [91]

5.2.1 Potraviny obohacené o mandle

ADA doporučila používání potravin, které obsahují až 25% energie z mandlí. Účastníci s touto stravou vykazovali větší snížení hladiny glukózy než ti, kteří tyto potraviny neužívali. U dospělých s prediabetem došlo i ke snížení hladin LDL cholesterolu. Takže i tato strava nám může pomoci snižovat hladiny glukózy v těle. [91]

5.2.2 Kyselina lipoová

Patří mezi ve vodě rozpustné antioxidanty, které se podílejí na snížení hladiny glukózy a na léčbě inzulinové rezistence. Je to přírodní dithiolová sloučenina syntetizovaná z kyseliny oktanové. Testování této látky zjistilo, že může chránit beta buňky před škodlivou úlohou oxidačního stresu, pacienta před diabetickou neuropatií, poškozením ledvin. Má také schopnost modulace metabolismu glukózy ve svalech a regulovat metabolismus energie z mitochondrií. Větší účinek na inzulinovou rezistenci má R(+)-enantiomer v porovnání s S-enantiomerem. [84, 88]

Hlavní stimulace lipoové kyseliny ve vztahu s inzulinem je prozatím nejasná. Je prokázáno, že sulfan zprostředkovává účinek této kyseliny. Podání tohoto antioxidantu perorálně nebo injekčně zlepšuje citlivost na inzulin až o 30%, což by mohlo poskytnout novou prevenci a léčbu prediabetu a diabetu. [84, 88]

5.3 Farmakoterapie

Důležitou roli v zabránění přechodu na diabetes mellitus typu 2 hraje farmakoterapie. Ta přichází na řadu až tehdy, pokud nepomůžou některé z nefarmakologických prostředků. Samotná úprava životního stylu má totiž nízkou pravděpodobnost, že se onemocnění trvalelepší, pokud je pro člověka velmi obtížné ji dodržovat. Proto je někdy nutná léčba léky. Farmakoterapie je primární léčbou pro velice obézní pacienty. Existují léky, které jsou podávány dlouhou dobu a mají již 60-90 let používání v klinickém prostředí. Na druhou stranu jsou tu léčiva, jenž se musí stále testovat a zkoumat. V dnešní době se běžně podává

pouze metformin, použití ostatních antidiabetik a antiobezitik je prozatím na úrovni klinických testů. [8, 56, 81]

Farmakologická léčba prediabetiků zahrnuje kromě snížení inzulínu také inhibici jaterní glukoneogeneze. Většina těchto léků ovlivňuje i kardiovaskulární onemocnění. Není však ještě úplně prozkoumáno, jestli mají léky snižující hladinu glukózy vliv i na léčbu hypertenze. [35]

5.3.1 Metformin

Pokud není dosažena správná hladina glykémie pomocí změny životního stylu, na řadu přijdou biguanidy, mezi ně patří již zmíněný metformin. Ty jsou nasazeny jako první, jelikož jsou už dlouho podávány v nemocnicích, snižují hladinu glukózy a nemají závažné vedlejší účinky. [8]

Poprvé byl zkoumán v roce 2002, kdy se prokázalo, že je účinnější než placebo. Ve srovnání s ním snížil riziko diabetu o 31%. Působí v první řadě na zvýšení účinku inzulínu v játrech, aby se snížila rychlost tvorby glukózy v játrech. Na terapii působí i lepší účinek inzulínu v kosterním svalstvu, což způsobuje vyšší neoxidační likvidaci glukózy. Pozitivní vliv na hladinu glykémie má také zvýšení anaerobního metabolismu. Metformin má také vliv na střevní mikroflóru. [13, 32, 81]

Je prokázáno, že hlavně u lidí s HbA1c na horním konci rozsahu prediabetu může být metformin velice účinný. Proto by bylo dobré používat tento lék u lidí s prediabetem se zvýšeným rizikem diabetu. Vyskytuje se však i velká rozdílnost, protože matky s diagnostikovaným gestačním diabetem nebo obézní lidé měli vyšší riziko diabetu i při užívání léku. [7]

Lékař ho může předepsat, pokud se u pacienta vyskytuje alespoň jeden z rizikových faktorů. Mezi tyto faktory patří současný výskyt hraniční glykémie na lačno a porušené glukózové tolerance, onemocnění diabetem někoho z nejbližších příbuzných, snížený HDL cholesterol, hypertenze nebo vyšší HbA1c než 45 mmol/mol. U lidí s prediabetem a obezitou do 60 let věku je podání metforminu velmi dobrou cestou. Pro starší pacienty může být tento lék více nebezpečný, a proto musí lékař u každého člověka zvážit, zda lék předepsat nebo ne. [13, 81]

Metformin se začíná podávat v nejnižší dávce a postupně se zvyšuje podle toho, jak ho každý jednotlivec snáší. Většinou se u dlouhodobého podávání nepřekračuje 2000 mg metforminu denně. Pokud je nutno podat metformin akutně, zlepšuje periferní inzulinovou citlivost. Je prokázáno, že podávání těchto léků v dávce 850 mg dvakrát denně dobře účinkuje nejen na snížení hladiny inzulinu. Má blahodárné účinky také na BMI, lipidy a metabolický syndrom. Výhodou je to, že nebyly nalezeny žádné závažnější vedlejší účinky. Z toho vyplývá, že je bezpečný a dobře snášenlivý. Proto může být podáván lidem, kteří nejsou schopni dodržovat zásady zdravého životního stylu. Může mít pouze mírné až středně závažné účinky na gastrointestinální systém (většinou se jedná jen o průjem). Biguanidová antidiabetika jsou spojována také s laktátovou acidózou. K té však v případě metforminu téměř nedochází, je-li tedy předepsán ve správném dávkování. Princip působení je založen na snížení hladiny glukózy na lačno hlavně vlivem na její výstup z jater. U pacientů s porušenou glukózovou tolerancí dochází ke snížení rizika diabetu až o 45%. Účinek byl vyšší u jedinců s prediabetem, kteří měli vyšší základ BMI a také hodnoty FPG testu, než u štíhlejších pacientů. [13, 35, 56, 81, 91]

Desetileté pozorování skupiny pacientů prokázalo, že úprava životního stylu snížila prevalenci diabetu o 34% ve srovnání s použitím metforminu, kde došlo ke snížení jen o 18%. Lidé se zásahem do životního stylu prokazovali i nižší hladiny HbA1c, snížení krevního tlaku, hladiny lipidů a CRP. Největší prospěch z léčby měli jedinci ve věkové skupině 25-44 let a s BMI 35 kg/m². Tyto údaje o životním stylu jsou velmi důležité pro klinickou praxi. [85, 87]

5.3.2 Thiazolidindiony

Thiazolidindiony jsou již dlouho používány v souvislosti s inzulinovou rezistencí. Jejich účinek na inzulin byl rozpoznán teprve po téměř 20 letech zkoumání. Do této skupiny léků patří troglitazon, rosiglitazon a pioglitazon. Jejich účinek je založen na zvýšené citlivosti jater na inzulin a také na sekreci inzulinu z beta buněk. Jako další ovlivňují právě činnost beta buněk, jelikož při rezistenci periferních tkání na inzulin na ně působí hyperglykémie a tato skutečnost má neblahý vliv na jejich činnost. Troglitazon byl prvním lékem testovaným v této souvislosti, z toho ale rychle sešlo, jelikož měl hepatotoxické účinky. [13, 32, 91]

Rosiglitazon zajistil 60% snížení rizika vzniku diabetu při dávce 8 mg denně. Ve sledované skupině dokonce 50% jednotlivců dosáhlo normoglykémie. Byl ale spojován se zvýšením hmotnosti přibližně o 2 kilogramy, vyšším rizikem srdečního selhání a výskytem edému, což je z klinického hlediska nebezpečné. Studie však ukazují spíše na oddálení diagnózy diabetu než na preventivní účinek. Kvůli jeho vedlejším účinkům byl však stažen z prodeje v lékárnách. [13, 32, 87, 91]

Pioglitazon byl nejúčinnější u obézních osob s porušenou glukózovou tolerancí. Diabetické riziko bylo sníženo o více než 70%, a to hlavně u porušené glukózové tolerance. Léčba zlepšila diastolický krevní tlak a HDL cholesterol. Napomáhá také při kardiovaskulárních onemocněních, kdy při dávce 45 mg denně došlo ke snížení výskytu těchto problémů. Bylo také zjištěno, že tato dávka jednou denně u pacientů s mozkovou příhodou, kterým ještě nebyl diagnostikován diabetes mellitus, snížila ohrožení cévní mozkovou příhodou, infarktem a diabetem. Hmotnostní přírůstek byl však dokonce o 3 kilogramy vyšší. Nevýhodou tohoto léku je prokázaná spojitost s karcinomy močového měchýře, otoky a zlomeninami. Proto by tento lék neměli používat pacienti s rizikem nebo již probíhající rakovinou močového měchýře a hematurií. [13, 35, 87]

Použití těchto léků se musí ještě prozkoumat, jelikož mají nežádoucí účinky, jako je hepatotoxicita troglitazonu nebo způsobují zadržování tekutin v těle. [35]

5.3.3 Inhibitory α -glukosidázy

Tyto inhibitory snižují rychlost štěpení polysacharidů z proximálního tenkého střeva. Patří mezi ně akarbóza, orlistat a voglibosa. Hlavním účinkem je snižování glukózy, aniž by došlo až k hypoglykémii. Používají se jen málo přímo k léčbě diabetu mellitus typu 2, jelikož je jejich účinek na HbA1c menší než u jiných antidiabetik podávaných ústně. Studie však prokázaly jejich spojitost s účinkem na prevenci diabetu. [13, 32]

Díky nim dochází ke snížení rizika kardiovaskulárních nemocí, mezi něž patří srdeční selhání, onemocnění periferních cév, srdeční onemocnění. Snižují také riziko hypertenze u osob s porušenou glukózovou tolerancí. Riziko bylo sníženo o 25%, při podání buď akarbózy nebo placeba. Bylo zjištěno, že akarbóza je ještě o něco účinnější než placebo. Voglibosa, další z inhibitorů α -glukosidázy, udával dokonce 40% snížení rizika vzniku diabetu. U pacientů s poruchou glukózové tolerance a chronickým srdečním selháním zlepšila

funkci srdce, zvýšila obranu proti kardiovaskulárnímu onemocnění. Léčba akarbózou byla provázena větším množstvím návratů porušené glukózové tolerance k normální hladině glukózy. Orlistat společně s úpravou životního stylu snižuje hmotnost a také možnost onemocnění diabetem. A to o 37% u obézních pacientů s porušenou glukózovou tolerancí při kombinování s úpravou životního stylu. [13, 32, 35, 87]

Jedinou nevýhodou těchto léků je jejich neblahý účinek na gastrointestinální trakt, jako je např. nadýmání. Během jejich užívání totiž větší množství lidí trpí vedlejšími účinky, a to zvracením. Právě nežádoucí účinky a také doba trvání dávky omezují jejich použití. [13, 56]

5.3.4 Inkretiny

Terapie založená na inkretinu byla vyvinuta během roku 1960, kdy byl zachycen inkretinový signál vycházející ze střeva. Ten umí zvýšit odpověď beta buněk na příjem kalorií. [8]

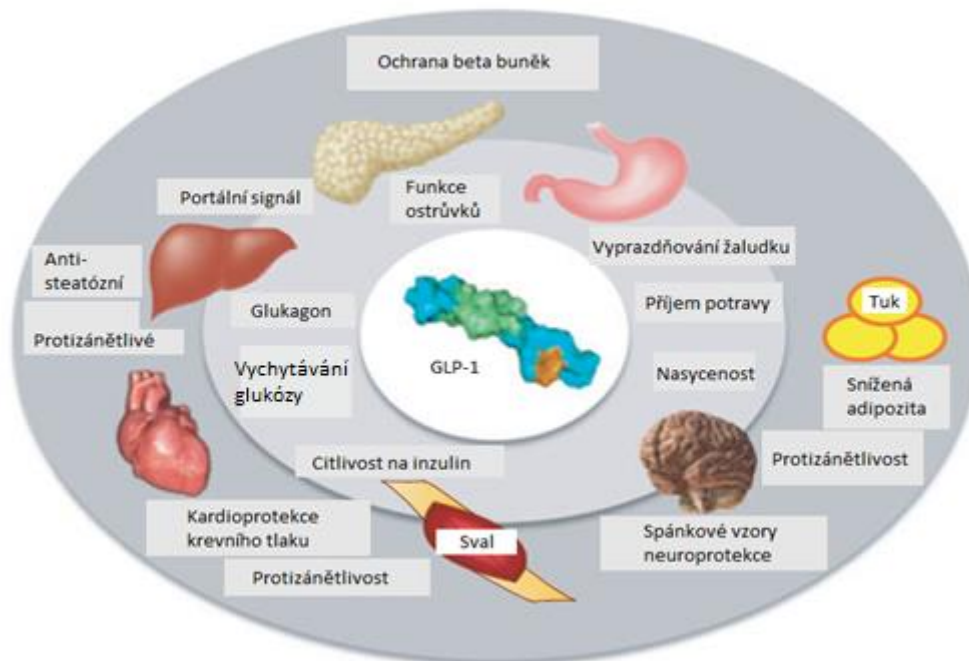
Dva hlavní inkretinové hormony jsou žaludeční inhibiční peptid, který je produkován K buňkami v horní části tenkého střeva, a glukagonu podobný peptid sekretovaný L buňkami v tlustém střevě a v dolní části tenkého střeva. Tyto dva hormony představují asi 90% aktivity inkretinu. [30, 31]

Jsou jedny z nejvíce používaných antidiabetik, která se podávají orálně nebo injekčně. Nejdříve se objevilo injekční podání dvakrát denně, poté byly provedeny testy, které měly za cíl snížit dávky. Mají prospěšný účinek při snižování hladiny glykémie a hmotnosti. Z těchto důvodů je používají i lidé s poruchami spánku, neurodegenerativním onemocněním, prediabetem a metabolickým syndromem, kde kardiovaskulární výsledky a hmotnost hrají klíčovou roli. Předpokládá se, že by mohly lépe zachovávat funkci a hmotnost-beta buněk. [8, 30]

Glukagonu podobný peptid zvyšuje vylučování inzulínu v závislosti na hladině glukózy. Z toho vyplývá, že produkce inzulínu je nejvyšší při hyperglykémii. Jeho účinek na beta buňky je okamžitě pozorovatelný, jelikož se obnoví sekrece inzulínu v začátcích diabetu mellitus, což jiná farmakoterapie nedokáže. Na beta buňky má celkově dobrý vliv

a napomáhá při obnově jejich ztracené funkce a hmotnosti. Zpomaluje také vyprazdňování žaludku a snižuje vylučování glukagonu v závislosti na glukóze. (Obrázek č. 3) [8]

Bezpečnost této terapie není stále úplně prokázána, jelikož není ještě dobře odhadnuté, jak závažné jsou vedlejší účinky. A její vliv na obnovu beta buněk byl zkoumán jen klinickými testy, proto se neví, jak tato léčba bude působit na člověka. [8, 31]



Obrázek 3 Části těla, na které má glukagonu podobný peptid účinek [8]

5.3.5 Inhibice systému renin-angiotensin aldosteron

Tento systém je známý svou funkcí. Ta spočívá v tom, že reguluje krevní tlak, také homeostázu tekutin a všech elektrolytů. Jeho silné účinky na vaskulární sval, renální resorpci elektrolytů a stimulaci aldosteronu a vasopresinu ovlivňují homeostázu. [89]

Hlavní a nejdůležitější složkou je prekurzor angiotensinogen odvozený z jater, angiotensin-konvertáza, angiotensin II, aldosteron a v neposlední řadě blokátory angiotensinového receptoru. Mezi složky patří i řada peptidů z angiotensinu I a II, ty jsou generovány pomocí angiotensin-konvertázy. [10, 89] Aldosteron byl izolován jako samostatná látka před 50 lety. Je syntetizován z cholesterolu a aktivuje mineralokortikoidní receptory v mozku, myokardu a vaskulární tkáni. Produkce aldosteronu I a II není omezena pouze na systémovou cirkulaci. [89]

System renin-angiotensin aldosteron se zvyšoval v závislosti na glykémii, tato skutečnost jen potvrdila jeho klinický význam u člověka. Jeho funkce byla prokázána také ve slinivce, ledvinách, srdci a nervové tkáni. Vliv má na tvorbu reaktivních forem kyslíku, buněčný růst, diferenciaci buněk a hormonální sekreci. [89]

Inhibitory enzymu angiotensin-konvertázy snižují hlavně krevní tlak, což snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, také ovlivňují metabolismus glukózy zlepšením citlivosti na inzulin a sekreci inzulinu různými cestami v těle. [90] Nevýhodou inhibitorů angiotensin-konvertázy jsou jejich občasné nežádoucí účinky. Mezi ně patří suchý kašel a také vyrážka. [10]

Inhibitory tohoto systému byly rozšířeny o inhibitory reninu, jelikož představují nejširší blokádu systému. Jako první byl schválen aliskiren. Prozatím neexistuje velké množství informací o efektivitě u diabetiků, ale je prokázán silný účinek proti proteinurii u diabetických pacientů s nefropatií. [10]

Léčba hypertenze pomocí inhibitorů enzymu angiotensin-konvertázy a blokátorů angiotensinových receptorů typu 1 snížila přechod k diabetu až o třetinu. Inhibitory enzymu angiotensin-konvertázy mají ještě lepší vliv na diabetes. [81, 90] Studie LIFE prokázala snížení nově vznikajícího diabetu o 25% a to nám potvrzuje vazbu systému renin-angiotensin aldosteron na diabetes mellitus. Tyto výsledky ukazují, že systém může hodně ovlivnit diabetes a i kardiovaskulární onemocnění. [89]

5.3.6 Antiobezitika

Jedním z léků proti obezitě je orlistat, který inhibuje gastrointestinální lipázy. Jeho účinek je spojen s vyšším úbytkem hmotnosti oproti klasickému placebo. Snížení váhy bylo o 6,7 kilogramů, což způsobilo nižší konverzi z porušené glukózové tolerance na diabetes. Riziko přechodu na diabetes je sníženo o 37% u obézních osob. Předpoklad, že lipotoxicita je jedním z důležitých faktorů ve vývoji diabetu, může mít dopad na klinickou praxi. [13]

Liraglutid, i přes jeho zažívací vedlejší účinky, má lepší účinek na snížení hmotnosti než orlistat. Hmotnost byla u pacientů snížena celkově o 7,8 kg a o 5,8 kg oproti orlistatu.

Současně s tím prevalence diabetu byla o 52% nižší a u metabolického syndromu dokonce o 59%. Toto potvrdilo, že liraglutid snižuje hmotnost postupně a zlepšuje kardiometabolické onemocnění. [91]

Dalším antiobezitikem je exenatid, který napomohl rychlejšímu snížení tělesné hmotnosti společně s běžnými nefarmakologickými léčbami. [91] Celkové shrnutí snížení rizika vzniku diabetu mellitus typu 2 nám ukazuje tabulka č. 5.

Tabulka 5 Pokles rizika vzniku diabetu mellitus typu 2 [92]

Provedená studie	Intervence	Počet pacientů	Sledování (roky)	Pokles relativního rizika
Da-Qing Study, Čína	Dieta	130	6	31
	Cvičení	141		46
	Cvičení + dieta	126		42
	Kontrola	133		
Diabetes Prevention Study, Finsko	Tělesná aktivita + dieta	265	3,2	58
	Kontrola	257		
US Diabetes Prevention Program Outcome Study, USA	Tělesná aktivita + dieta	1079	2,8	58
	Metformin	1073		31
	Placebo	1082		
Indian Diabetes Prevention Program, Indie	Životní styl	133	2,5	29
	Metformin	133		26
	Metformin + životní styl	129		28
	Kontrola	136		
Japonská studie obsahující muže s IGT, Japonsko	Cvičení + dieta	102	4	67
	Kontrola	356		
Study on lifestyle-intervention and IGT Maastricht, Nizozemsko	Tělesná aktivita + dieta	74	3	58
	Kontrola	73		
European Diabetes Prevention Study, Newcastle, Spojené království	Tělesná aktivita + dieta	51	3,1	55
	Kontrola	51		
Zensharen Study, Japonsko	Dieta + tělesná aktivita	330	3	44
	Kontrola	311		

IGT-porucha glukózové tolerance

^a Přidanou hodnotu by měly údaje o poklesu absolutního rizika, ovšem ty nebylo možno uvést, protože v některých studiích dané údaje chyběly

^b Do Zensharen Study byly zařazeny osoby s IFG, do ostatních osoby s IGT

6 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce shrnuje a popisuje jednotlivé možnosti diagnostiky a terapie prediabetu.

Nejdůležitější u tohoto onemocnění je včasná diagnostika a poté léčba. Nejběžnějšími diagnostickými metodami jsou orální glukózový toleranční test, glykovaný hemoglobin. Dalšími testy můžeme stanovit například glukózu v plazmě na lačno, mikroRNA a různé proteiny. Vedlejší testy slouží pouze jako doplňkové, jelikož nám nedokáží přímo prokázat, že se jedná o prediabetes. Přesto nám poukazují na faktory, které mohou mít spojitost s prediabetem.

Na správný vliv léčby má velký vliv pacient, jelikož je nejčastější příčinou prediabetu obezita. Proto je pacient nucen snížit svou tělesnou hmotnost a změnit životní styl. Pokud však nemocný nechce změnit svou životosprávu, musí lékař předepsat farmakologickou léčbu.

I přes všechny poznatky, které máme, je těžké včas diagnostikovat prediabetes. Proto se klade velký důraz na to, aby se diagnostické metody, které jsou zatím na laboratorní úrovni, dostaly do klinické praxe co nejrychleji.

7 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ŠKRHA J., *Diabetologie*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-607-6.
- [2] RASHED, O. A., SABBAH H. A., YOUNIS M. Z., et al. Diabetes education program for people with type 2 diabetes: An international perspective. *Evaluation and Program Planning* [online]. 2016, **56**, 64-68 [cit. 2018-11-06]. DOI: 10.1016/j.evalprogplan.2016.02.002. ISSN 01497189. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149718915300045>
- [3] MEO, S. A. Diabetes mellitus: Health and wealth threat. *International Journal of Diabetes Mellitus* [online]. 2009, **1**(1), 42 [cit. 2018-11-08]. DOI: 10.1016/j.ijdm.2009.03.007. ISSN 18775934. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877593409000125>
- [4] DINNEEN, S. F. What is diabetes?. *Medicine* [online]. 2010, **38**(11), 589-591 [cit. 2018-11-05]. DOI: 10.1016/j.mpmed.2010.08.004. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303910002045>
- [5] TAN, S. Y., MEI WONG J. L., SIM Y. J., et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2019, **13**(1), 364-372 [cit. 2018-11-05]. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.10.008. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118304181>
- [6] STEFÁNSSON, E., EINARSDÓTTIR A. B. Public health and prevention of blindness in diabetes. *International Journal of Diabetes Mellitus* [online]. 2015, **3**(1), 1-3 [cit. 2018-11-05]. DOI: 10.1016/j.ijdm.2011.01.011. ISSN 18775934. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877593411000129>
- [7] MOIN, T., SCHMITTDIEL J. A., FLORY J. H., et al. Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. 2018, **55**(4), 565-574 [cit. 2019-03-29]. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.04.038. ISSN 07493797. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379718318087>
- [8] STONEHOUSE, A. H., DARSOW T., MAGGS D. G. Incretin-based therapies. *Journal of Diabetes* [online]. 2012, **4**(1), 55-67 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00143.x. ISSN 17530393. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1753-0407.2011.00143.x>

- [9] BĚLOBRÁDKOVÁ, J., BRÁZDOVÁ L. *Diabetes mellitus*. V Brně: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-701-3446-1.
- [10] PELIKÁNOVÁ, T., BARTOŠ V. *Praktická diabetologie*. 4., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, Jessenius, c2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
- [11] HATZIMOURATIDIS, K., HATZICHRISTOU D. Erectile dysfunction and diabetes mellitus. *Insulin* [online]. 2009, **4**(2), 114-122 [cit. 2018-11-08]. DOI: 10.1016/S1557-0843(09)80020-1. ISSN 15570843. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1557084309800201>
- [12] GUPTA, A., CHHIKARA R. Diabetic Retinopathy: Present and Past. *Procedia Computer Science* [online]. 2018, **132**, 1432-1440 [cit. 2018-11-08]. DOI: 10.1016/j.procs.2018.05.074. ISSN 18770509. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877050918308068>
- [13] TABÁK, A. G., HERDER Ch., RATHMANN W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet* [online]. 2012, **379**(9833), 2279-2290 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612602839>
- [14] LEVER, C. J. Diagnosis and management of the acute hot diabetic foot. *Orthopaedics and Trauma* [online]. 2018, **32**(6), 416-422 [cit. 2018-11-11]. DOI: 10.1016/j.mporth.2018.09.005. ISSN 18771327. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877132718301301>
- [15] CHAND, G., MISHRA A. K., KUMAR S., et al. Diabetic foot. *Clinical Queries: Nephrology* [online]. 2012, **1**(2), 144-150 [cit. 2018-11-11]. DOI: 10.1016/S2211-9477(12)70009-2. ISSN 22119477. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211947712700092>
- [16] RATHA, B. N., KIM M., SAHOO B., et al. Insulin–eukaryotic model membrane interaction: Mechanistic insight of insulin fibrillation and membrane disruption. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [online]. 2018, **1860**(9), 1917-1926 [cit. 2018-10-15]. DOI: 10.1016/j.bbamem.2018.02.008. ISSN 00052736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000527361830049X>
- [17] SONIA, T. A., SHARMA C. P. Diabetes mellitus – an overview. *Oral Delivery of Insulin* [online]. Elsevier, 2014, 1-57 [cit. 2018-10-15]. DOI: 10.1533/9781908818683.1.

ISBN 9781907568473. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978190756847350001X>

[18] YEO, R., SAWDON M.. Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* [online]. 2007, **8**(7), 295-298 [cit. 2018-10-17]. DOI: 10.1016/j.mpaic.2007.04.009. ISSN 14720299. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029907001087>

[19] SAUKKONEN, T. Prediabetes and associated cardiovascular risk factors [online]. Oulu: Medica, 2012 [cit. 2018-10-16]. ISBN 978-951-42-9984-8. Dostupné z:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwie4PLZ_e3iAhXCsKQKHREuBIUQFjAAegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fjultika.oulu.fi%2Ffiles%2Fisbn9789514299858.pdf&usg=AOvVaw3bKCxtyfc5FH_rFBuZuxNO

[20] FERRANNINI, E., MARI A.. B-Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism* [online]. 2014, **63**(10), 1217-1227 [cit. 2018-10-14]. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.012. ISSN 00260495. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049514001619>

[21] NIR, T., DOR Y. How to make pancreatic β cells — prospects for cell therapy in diabetes. *Current Opinion in Biotechnology* [online]. 2005, **16**(5), 524-529 [cit. 2018-10-14]. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.07.005. ISSN 09581669. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958166905001217>

[22] SALUNKHE, V. A., VELUTHAKAL R., KAHN S. E., et al. Novel approaches to restore beta cell function in prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetologia* [online]. 2018, **61**(9), 1895-1901 [cit. 2018-10-15]. DOI: 10.1007/s00125-018-4658-3. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4658-3>

[23] WANG, Q., ZHAO K., CAI Y., et al. Prediabetes is associated with post-stroke cognitive impairment in ischaemic stroke patients. *Brain Research* [online]. 2018, **1687**, 137-143 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.12.034. ISSN 00068993. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899317305760>

[24] DO, O. H., GUNTON J. E., GAISANO H. Y., et al. Changes in beta cell function occur in prediabetes and early disease in the Lepr db mouse model of diabetes. *Diabetologia* [online]. 2016, **59**(6), 1222-1230 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1007/s00125-016-3942-3. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-3942-3>

- [25] TANAKA, T., GJONCA E., GULLIFORD M. C. Income, wealth and risk of diabetes among older adults: cohort study using the English longitudinal study of ageing. *The European Journal of Public Health* [online]. 2012, **22**(3), 310-317 [cit. 2018-10-21]. DOI: 10.1093/eurpub/ckr050. ISSN 1101-1262. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurpub/article-lookup/doi/10.1093/eurpub/ckr050>
- [26] SHANKAR, A., MCMUNN A., STEPTOE A. Health-Related Behaviors in Older Adults. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. 2010, **38**(1), 39-46 [cit. 2018-10-21]. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.08.026. ISSN 07493797. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379709006291>
- [27] HAUS, J. M., SOLOMON T. P. J., MARCHETT Ch. M. I., et al. Free Fatty Acid-Induced Hepatic Insulin Resistance is Attenuated Following Lifestyle Intervention in Obese Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* [online]. 2010, **95**(1), 323-327 [cit. 2018-10-23]. DOI: 10.1210/jc.2009-1101. ISSN 0021-972X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/1/323/2835324>
- [28] KAREN, I., SVAČINA Š. *Prediabetes*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2016. ISBN 978-80-86998-78-7.
- [29] BARTOLI. E., FRA G. P., SCHIANCA CARNEVALE G. P. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2011, **22**(1), 8-12 [cit. 2018-11-22]. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.008. ISSN 09536205. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620510001482>
- [30] AHMADIEH, H., AZAR S. T. The role of incretin-based therapies in prediabetes: A review. *Primary Care Diabetes* [online]. 2014, **8**(4), 286-294 [cit. 2019-03-20]. DOI: 10.1016/j.pcd.2014.02.005. ISSN 17519918. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991814000370>
- [31] PAPAETIS, G. S. Incretin-based therapies in prediabetes: Current evidence and future perspectives. *World Journal of Diabetes* [online]. 2014, **5**(6), 817-834 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.817. ISSN 1948-9358. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v5/i6/817.htm>
- [32] KHETAN, A. K., RAJAGOPALAN S.. Prediabetes. *Canadian Journal of Cardiology* [online]. 2018, **34**(5), 615-623 [cit. 2018-10-09]. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.030. ISSN 0828282X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X18300060>

- [33] LEE, P. G., CIGOLLE C. T., HA J., et al. Physical Function Limitations Among Middle-Aged and Older Adults With Prediabetes: One exercise prescription may not fit all. *Diabetes Care* [online]. 2013, **36**(10), 3076-3083 [cit. 2018-10-21]. DOI: 10.2337/dc13-0412. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc13-0412>
- [34] CAMPBELL, T. J., ALBERGA A., ROSELLA L. C. The impact of access to health services on prediabetes awareness: A population-based study. *Preventive Medicine* [online]. 2016, **93**, 7-13 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.09.008. ISSN 00917435. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743516302651>
- [35] KLEINHERENBRINK, W., OSEI E., DEN HERTOOG H. M., et al. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2018, **55**, 6-11 [cit. 2019-04-08]. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.001. ISSN 09536205. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620518302735>
- [36] KUMAR, A., WONG R., OTTENBACHER K. J., et al. Prediabetes, undiagnosed diabetes, and diabetes among Mexican adults: findings from the Mexican Health and Aging Study. *Annals of Epidemiology* [online]. 2016, **26**(3), 163-170 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.12.006. ISSN 10472797. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279716300035>
- [37] PUNTHAKEE, Z., GOLDENBERG R., KATZ P.. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes* [online]. 2018, **42**, S10-S15 [cit. 2018-10-09]. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003. ISSN 14992671. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267117308134>
- [38] FORD, E. S., ZHAO G., LI C.. Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2010, **55**(13), 1310-1317 [cit. 2018-10-21]. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.060. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710002792>
- [39] TARDIO, V., KELLETT S., BIDAL-ST-AUBIN M., et al. Effects of incretin therapy and bariatric surgery on inflammation in obese patients. *Obesity Medicine* [online]. 2019, **13**, 13-20 [cit. 2019-03-18]. DOI: 10.1016/j.obmed.2018.12.001. ISSN 24518476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451847618300150>

- [40] MADHU, S. V., SANDEEP G., MISHRA B. K., et al. High prevalence of diabetes, prediabetes and obesity among residents of East Delhi - The Delhi urban diabetes survey (DUDS). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2018, **12**(6), 923-927 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.05.016. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118301863>
- [41] FOGHSGAARD, S., VEDTOFTE L., ANDREASEN C., et al. Women with prior gestational diabetes mellitus and prediabetes are characterised by a decreased incretin effect. *Diabetologia* [online]. 2017, **60**(7), 1344-1353 [cit. 2018-10-18]. DOI: 10.1007/s00125-017-4265-8. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-017-4265-8>
- [42] BURNS, R. J., DESCHÊNES S. S., SCHMITZ N. Associations Between Depressive Symptoms and Indices of Obesity in Adults With Prediabetes and Normal Blood Glucose Levels: Results From the Emotional Health and Wellbeing Study. *Canadian Journal of Diabetes* [online]. 2018, **42**(6), 626-631 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.05.005. ISSN 14992671. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267118300303>
- [43] SALARI, B., SAMANKAN S., PORHOMAYON J. Diabetes and Obesity. *Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes* [online]. Elsevier, 2014, 21-28 [cit. 2018-10-12]. DOI: 10.1016/B978-0-12-800093-9.00002-8. ISBN 9780128000939. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000939000028>
- [44] DUARTE, M. C., PEÑAHERRERA C. A., MORENO-ZAMBRANO D., et al. Prevalence of metabolic syndrome and prediabetes in an urban population of Guayaquil, Ecuador. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2016, **10**(2), S119-S122 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.03.008. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402116300145>
- [45] BONED OMBUENA, P., RODILLA SALA E., COSTA MUÑOZ J. A., et al. Arterial hypertension and prediabetes. *Medicina Clínica (English Edition)* [online]. 2016, **147**(9), 387-392 [cit. 2018-10-12]. DOI: 10.1016/j.medcle.2016.11.025. ISSN 23870206. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020616306969>
- [46] HU, H., MIZOUE T., SASAKI N., et al. Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study. *Atherosclerosis* [online]. 2018, **278**, 1-6 [cit. 2018-10-12]. DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.004. ISSN 00219150. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018313650>

[47] KANT, M., AKIŞ M., ÇALAN M., et al. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2 α as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes. *DNA Repair* [online]. 2016, **48**, 1-7 [cit. 2019-01-30]. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.09.004. ISSN 15687864. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156878641630204X>

[48] KINTIRAKI, E., GOULIS D. G. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. *Metabolism* [online]. 2018, **86**, 91-101 [cit. 2018-10-12]. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.03.025. ISSN 00260495. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049518300970>

[49] 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2016, **40**(Supplement 1), S11-S24 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.2337/dc17-S005. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-S005>

[50] YOKOTA, N., MIYAKOSHI T., SATO Y., et al. Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. 2017, **31**(8), 1266-1271 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.005. ISSN 10568727. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872716309394>

[51] PERREAULT, L., FÆRCH K.. Approaching Pre-diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. 2014, **28**(2), 226-233 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.10.008. ISSN 10568727. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872713002742>

[52] MENKE, A., CASAGRANDE S., COWIE C. C. Contributions of A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose to prediabetes prevalence: NHANES 2011–2014. *Annals of Epidemiology* [online]. 2018, **28**(10), 681-685 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.07.012. ISSN 10472797. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279717308220>

[53] ZENG, H., TONG R., TONG W., et al. Metabolic Biomarkers for Prognostic Prediction of Pre-diabetes: results from a longitudinal cohort study. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1), 1-12 [cit. 2019-02-03]. DOI: 10.1038/s41598-017-06309-6. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-06309-6>

- [54] WEISS, R., SANTORO N., GIANNINI C., et al. Prediabetes in youths: mechanisms and biomarkers. *The Lancet Child & Adolescent Health* [online]. 2017, **1**(3), 240-248 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30044-5. ISSN 23524642. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464217300445>
- [55] DORCELY, B., KATZ K., JAGANNATHAN R., et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [online]. 2017, **10**, 345-361 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.2147/DMSO.S100074. ISSN 1178-7007. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/novel-biomarkers-for-prediabetes-diabetes-and-associated-complications-peer-reviewed-article-DMSO>
- [56] WATSON, C. S. Prediabetes: Screening, Diagnosis, and Intervention. *The Journal for Nurse Practitioners* [online]. 2017, **13**(3), 216-221 [cit. 2018-10-26]. DOI: 10.1016/j.nurpra.2016.08.005. ISSN 15554155. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1555415516304391>
- [57] KAM-ON CHUNG, J., XUE H., WING-HANG PANG E., et al. Accuracy of fasting plasma glucose and hemoglobin A1c testing for the early detection of diabetes: A pilot study. *Frontiers in Laboratory Medicine* [online]. 2017, **1**(2), 76-81 [cit. 2018-11-28]. DOI: 10.1016/j.flm.2017.06.002. ISSN 25423649. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542364917300602>
- [58] GHAI, V., BAXTER D., WU X., et al. Circulating RNAs as predictive markers for the progression of type 2 diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 2019, **23**(4), 2753-2768 [cit. 2019-03-09]. DOI: 10.1111/jcmm.14182. ISSN 1582-1838. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcmm.14182>
- [59] HITT, J. M., VELASQUEZ-MIEYER P., NEIRA C., et al. Factors Affecting Hemoglobin A1C in the Diagnosis of Diabetes and Prediabetes in Youth. *Journal of Pediatric Nursing* [online]. 2016, **31**(5), 511-518 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.pedn.2016.03.020. ISSN 08825963. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088259631630001X>
- [60] Pancreatic Hormones: Insulin and Glucagon. *Hormones* [online]. 2015, 109-139 [cit. 2018-10-15]. DOI: 10.1016/B978-0-12-369444-7.00006-1.

- [61] CARMINA, E., STANCZYK F. Z., LOBO R. A. Laboratory Assessment. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (Seventh Edition)* [online]. Elsevier, 2014, 2014, 822-850 [cit. 2018-11-22]. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2758-2.00034-2. ISBN 9781455727582. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455727582000342>
- [62] KIM, S. H., PARK T. S., JIN H. Y. Rethinking the accuracy of 75 g glucose used in the oral glucose tolerance test in the diagnosis and management of diabetes. *Primary Care Diabetes* [online]. 2017, **11**(6), 555-560 [cit. 2018-11-22]. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.06.003. ISSN 17519918. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991817300906>
- [63] SIEVENPIPER, J. L., JENKINS D. J. A., JOSSE R. G., et al. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test improves overall tolerability but not reproducibility in subjects with different body compositions. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2001, **51**(2), 87-95 [cit. 2018-11-28]. DOI: 10.1016/S0168-8227(00)00209-6. ISSN 01688227. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822700002096>
- [64] KAUR, J., JIANG Ch., LIU G. Different strategies for detection of HbA1c emphasizing on biosensors and point-of-care analyzers. *Biosensors and Bioelectronics* [online]. 2019, **123**, 85-100 [cit. 2019-01-23]. DOI: 10.1016/j.bios.2018.06.018. ISSN 09565663. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566318304500>
- [65] LEONG, A., WHEELER E. Genetics of HbA1c: a case study in clinical translation. *Current Opinion in Genetics & Development* [online]. 2018, **50**, 79-85 [cit. 2019-01-23]. DOI: 10.1016/j.gde.2018.02.008. ISSN 0959437X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959437X17301818>
- [66] KIM, M. S., JO D. S., LEE D.-Y. Comparison of HbA1c and OGTT for the diagnosis of type 2 diabetes in children at risk of diabetes. *Pediatrics & Neonatology* [online]. 2018, 1-7 [cit. 2019-01-23]. DOI: 10.1016/j.pedneo.2018.11.002. ISSN 18759572. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957218303401>
- [67] ALMEIDA, M. I., REIS R. M., CALIN G. A. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [online]. 2011, **717**(1-2), 1-8 [cit. 2019-02-03]. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009. ISSN 00275107. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510711000613>

- [68] FROMM, B., BILLIPP T., PECK L. E., et al. A Uniform System for the Annotation of Vertebrate microRNA Genes and the Evolution of the Human microRNAome. *Annual Review of Genetics* [online]. 2015, **49**(1), 213-242 [cit. 2019-02-21]. DOI: 10.1146/annurev-genet-120213-092023. ISSN 0066-4197. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genet-120213-092023>
- [69] ARCHANIOTI, P., GAZOULI M., THEODOROPOULOS G., et al. Micro-RNAs as regulators and possible diagnostic bio-markers in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* [online]. 2011, **5**(6), 520-524 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.007. ISSN 18739946. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2011.05.007>
- [70] KURIHARA, Y., WATANABE Y. From The Cover: Arabidopsis micro-RNA biogenesis through Dicer-like 1 protein functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2004, **101**(34), 12753-12758 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.1073/pnas.0403115101. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0403115101>
- [71] DEHAINI, H., AWADA H., EL-YAZBI A., et al. MicroRNAs as Potential Pharmacotargets in Ischemia-Reperfusion Injury Compounded by Diabetes. *Cells* [online]. 2019, **8**(2), 1-18 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.3390/cells8020152. ISSN 2073-4409. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4409/8/2/152>
- [72] VAISHYA, S., SARWADE R. D., SESHADRI V. MicroRNA, Proteins, and Metabolites as Novel Biomarkers for Prediabetes, Diabetes, and Related Complications. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2018, **9**, 1-12 [cit. 2019-02-03]. DOI: 10.3389/fendo.2018.00180. ISSN 1664-2392. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00180/full>
- [73] BUYSSCHAERT, M., BERGMAN M., YANOOGO D., et al. An elevated 1-h post-load glucose level during the oral glucose tolerance test detects prediabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2017, **11**(2), 137-139 [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.002. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402116302235>
- [74] JOSHIPURA, K. J., ANDRIANKAJA M. O., HU F. B., et al. Relative utility of 1-h Oral Glucose Tolerance Test as a measure of abnormal glucose homeostasis. *Diabetes Research*

and Clinical Practice [online]. 2011, **93**(2), 268-275 [cit. 2019-03-03]. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.05.035. ISSN 01688227. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822711002919>

[75] JAGANNATHAN, R., BUYSSCHAERT M., MEDINA J. L., et al. *Acta Diabetologica*. *Acta Diabetologica* [online]. 2018, **55**(6), 519-529 [cit. 2019-03-07]. DOI: 10.1007/s00592-018-1105-3. ISSN 0940-5429. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-018-1105-3>

[76] MENG, G., YANG H., BAO X., et al. Increased serum ferritin levels are independently related to incidence of prediabetes in adult populations. *Diabetes and metabolism* [online]. 2017, **43**(2), 146-153 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.07.028. ISSN 12623636. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363616304670>

[77] AGUIRRE, L. G., URRUNAGA-PASTOR D., MONCADA-MAPELLI E., et al. High serum ferritin levels are associated with insulin resistance but not with impaired glucose tolerance in a healthy people population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2017, **11**, S983-S988 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.07.026. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402117302187>

[78] GATEVA, A. T., ASSYOV Y. S., VELIKOVA T., et al. Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2019, **13**(1), 734-737 [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.056. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118305010>

[79] REUTRAKUL, S., SUMRITSOPAK R., SAETUNG S., et al. Lower nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin is associated with more severe insulin resistance in patients with prediabetes. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* [online]. 2018, **4**, 10-16 [cit. 2018-10-07]. DOI: 10.1016/j.nbscr.2017.06.001. ISSN 24519944. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451994417300032>

[80] LEGER, D., LAUDON M. a ZISAPEL N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *The American Journal of Medicine* [online]. 2004, **116**(2), 91-95 [cit. 2019-03-10]. DOI:

10.1016/j.amjmed.2003.07.017. ISSN 00029343. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934303006247>

[81] MUSIL, F. Farmakoterapie prediabetu. *Praktické lékařství* [online]. 2014, **10**(4), 130-131 [cit. 2018-10-26]. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201404-0003_Farmakoterapie_prediabetu.php

[82] SALMERÓN, D., GÓMEZ GARCÍA F., PONS-FUSTER E., et al. Screening for prediabetes and risk of periodontal disease. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. 2019, **13**(2), 1661-1666 [cit. 2019-03-29]. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.03.006. ISSN 18714021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402119300852>

[83] TARDIO, V., KELLETT S., BIDAL-ST-AUBIN M., et al. Effects of incretin therapy and bariatric surgery on inflammation in obese patients. *Obesity Medicine* [online]. 2019, **13**, 13-20 [cit. 2019-03-18]. DOI: 10.1016/j.obmed.2018.12.001. ISSN 24518476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451847618300150>

[84] HENRIKSEN, E. J. Exercise training and the antioxidant α -lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2006, **40**(1), 3-12 [cit. 2019-04-14]. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002. ISSN 08915849. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584905001942>

[85] DELAHANTY, L. M. Weight loss in the prevention and treatment of diabetes. *Preventive Medicine* [online]. 2017, **104**, 120-123 [cit. 2019-04-07]. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.07.022. ISSN 00917435. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743517302694>

[86] GLECHNER, A., KEUCHEL L., AFFENGRUBER L., et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes* [online]. 2018, **12**(5), 393-408 [cit. 2019-04-08]. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.07.003. ISSN 17519918. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991818301967>

[87] GHODY, P., SHIKHA D., KARAM J., et al. Identifying prediabetes – Is it beneficial in the long run?. *Maturitas* [online]. 2015, **81**(2), 282-286 [cit. 2019-04-08]. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.022. ISSN 03785122. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512215006325>

- [88] QIU, X., LIU K., XIAO L., et al. Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 2018, **1864**(11), 3723-3738 [cit. 2019-04-14]. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.005. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443918303405>
- [89] BHOOMIKA, P. M., MEHTA A. A. Aldosterone and angiotensin: Role in diabetes and cardiovascular diseases. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2012, **697**(1-3), 1-12 [cit. 2019-05-15]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.09.034. ISSN 00142999. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299912008084>
- [90] BYUN, J. K., CHOI B. G., RHA S.-W., et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* [online]. 2018, **277**, 130-135 [cit. 2019-04-23]. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.038. ISSN 00219150. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018313509>
- [91] PERUŠIČOVÁ, J.. *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. Praha: Maxdorf, c2012. ISBN 978-80-7345-272-8.
- [92] ROSOLOVÁ, H., PELIKÁNOVÁ T., MOŤOVSKÁ Z. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. 2014, **56**(2), e190-e205 [cit. 2019-10-26]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.01.007. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://e-corevasa.cz/doi/10.1016/j.crvasa.2014.01.007.html>