

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Diabetes mellitus a imunitní systém v době těhotenství

Veronika Ptáčková

Bakalářská práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Veronika Ptáčková**
Osobní číslo: **C10588**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Diabetes a těhotenství**
Zadávací 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 :

Zpracování literární rešerže obsahující:

1. Specifika přístupu k řešení období těhotenství u diabetických žen.
2. Zpracování přehledu možných rizik a jejich minimalizaci v průběhu těhotenství diabetiček.
3. Stanovení dodržování pravidel pro bezproblémové těhotenství a narození zdravého dítěte, zpracování vlastní kazuistiky.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:


Vedoucí bakalářské práce: **prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



Ing. Petr Kalenda, Ph.D.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

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 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 § 47 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění předpisů a směrnicích 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.

Ve Skutči dne 18.6.2019

Veronika Ptáčková

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala paní profesorce RNDr. Zuzaně Bílkové, PhD. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi předávala při konzultacích a v průběhu celého zpracování mé bakalářské práce.

Dále bych ráda poděkovala MUDr. Haně Novotné, odborné lékařce – internista, pneumolog, diabetolog v Poličské nemocnici a MUDr. Vladimíru Smrčkovi, praktickému lékaři pro dospělé v Hlinsku, za jejich odborné rady a pomoc při shromažďování potřebných dat a získávání informací z praktické činnosti, které byly nenahraditelnými podklady při zpracování mé bakalářské práce.

Poděkování patří i mé rodině za trpělivost během celého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá onemocněním diabetes mellitus, snahou bylo tuto problematiku objasnit v historických souvislostech, poukázat a rozebrat oblast typologie tohoto onemocnění se zaměřením na příčiny vzniku jednotlivých typů tohoto onemocnění, jejich diagnostiku, patogenezi a komplikace, se kterými se v průběhu onemocnění můžeme setkat. Dále se zabývá souvislostmi mezi diabetem mellitem a imunitním systémem v období těhotenství.

V hlavní části bakalářské práce je řešena problematika péče o diabetické ženy, kde je poukázáno na důležitost sebekontroly a kontroly zdravotníky při minimálním riziku pro matku i plod, s cílem narození zdravého miminka.

KLÍČOVÁ SLOVA

Diabetes mellitus, těhotenství, pregestační diabetes, gestační diabetes, imunitní systém.

TITTLE

Diabetes mellitus and immune system during pregnancy

ANNOTATION

The thesis deals with the disease of diabetes mellitus. The aim was to clarify the issue in a historical context, to point out and break down the area of typology of this disease, with a focus on the causes of the different types of this disease, its diagnosis, pathogenesis and complications in the course of the disease we can meet. It also deals with the relationship between diabetes mellitus and immune system in the period of pregnancy.

In the main part of the Bachelor thesis is dealt with the issue of care for diabetic women, where it is pointed out to the importance of self-monitoring and checks of medical professionals with minimum risk for the mother and the fetus, with a view to the birth of healthy baby.

KEY WORDS

Diabetes mellitus, pregnancy, pregestational diabetes, gestational diabetes, the immune system.

Obsah

ÚVOD.....	9
1. DIABETES MELLITUS.....	10
1.1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE SLINIVKY BŘIŠNÍ	10
1.2 HISTORIE DIABETU MELLITU	11
1.3 DIABETES MELLITUS	12
1.4 TYPY DIABETU MELLITU	14
1.5 PROJEVY DIABETU MELLITU	16
1.6 DIAGNOSTIKA DIABETU MELLITU.....	19
1.7 AKUTNÍ A POZDNÍ KOMPLIKACE DIABETU	25
1.7.1 DIABETICKÁ RETINOPATIE	26
1.7.2 DIABETICKÁ NEFROPATIE	27
2. DIABETES A TĚHOTENSTVÍ	29
2.1 METABOLICKÉ ZMĚNY V TĚHOTENSTVÍ	29
2.2 RIZIKA DIABETES MELLITUS PRO PLOD	30
2.2.1 PRVNÍ TRIMESTR	30
2.2.2 DRUHÝ A TŘETÍ TRIMESTR.....	31
2.3 KLASIFIKACE DM V TĚHOTENSTVÍ	31
2.3.1 PREGESTAČNÍ DIABETES.....	32
2.3.2 GESTAČNÍ DIABETES.....	34
2.4 NOVOROZENEC DIABETICKÉ MATKY.....	37
2.5 PREDIKCE DIABETU.....	37
3. IMUNITNÍ SYSTÉM.....	38
3.1 NESPECIFICKÁ A SPECIFICKÁ IMUNITA.....	38
3.2 PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ	39
3.3 IMUNOGLOBULINY.....	40
3.4 AUTOIMUNITA	40
3.4.1 AUTOIMUNITNÍ CHOROBY A JEJICH KLASIFIKACE	41
3.4.2. PŘÍČINY AUTOIMUNITNÍCH CHOROB.....	42
3.4.3. DĚDIČNOST AUTOIMUNITNÍCH CHOROB.....	42
3.5. PATOGENEZE RŮZNÝCH FOREM DIABETU MELLITU	44
4. KAZUISTIKA.....	46
ZÁVĚR	48
POUŽITÁ LITERATURA	49

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1	Slinivka břišní
Obrázek 2	Primární struktura lidského inzulínu
Obrázek 3	Glukagon
Obrázek 4	Adrenalin
Obrázek 5	Aceton
Obrázek 6	Příklady glykemických křivek
Obrázek 7	Algoritmus pro laboratorní screening DM u dospělých
Obrázek 8	Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM
Obrázek 9	Glykovaný hemoglobin
Obrázek 10	Kreatin, kreatinin
Obrázek 11	C-peptid
Obrázek 12	Klinická stádia diabetické nefropatie u DM 1
Obrázek 13	Diabetická retinopatie
Tabulka 1	Kritéria kompenzací diabetu
Tabulka 2 a	Kritéria pro nízké riziko gestačního diabetu mellitu
Tabulka 2 b	Rizikové faktory pro rozvoj gestačního diabetu mellitu, indikace k orálně glukózovému tolerančnímu testu v 1. trimestru
Tabulka 3	Albuminurie
Tabulka 4	Vztah albuminu k výskytu hypertenze, retinopatie, slepoty a neuropatie u DM 1. typu
Tabulka 5	Diferenciální diagnostika proteinurie u diabetika
Tabulka 6	Vyšetření v těhotenství, postupný harmonogram
Tabulka 7	Ultrazvuková vyšetření
Tabulka 8	Výskyt autoimunitních chorob v populaci

ÚVOD

Jako téma své bakalářské práce jsem si zvolila „Diabetes mellitus, těhotenství a imunologie“. Toto téma jsem si vybrala proto, že v mém okolí mám několik lidí s diabetem mellitem různých typů i těhotných žen s diabetem různého typu.

Diabetes mellitus je celoživotní onemocnění, které postihuje muže i ženy, všech věkových kategorií. K onemocnění se přidružují jeho komplikace, které postihují oči, ledviny, nervovou soustavu, cévy (především dolních končetin) a srdce.

Diabetes mellitus je onemocnění s významným genetickým a imunologickým podkladem, jedná se o skupinu chorob s odlišnou příčinou, příznaky, průběhem i léčbou. Diabetes je zatěžující onemocnění a vyskytuje-li se u těhotných žen, ohrožuje matku i vyvíjející se plod.

Bakalářská práce je rozdělena do 4 částí, které pojednávají o diabetu mellitu obecně, o diabetu mellitu a těhotenství, o imunitním systému, o patogenezi diabetu mellitu a imunitního systému, o kazuistice diabetické těhotné pacientky.

1. DIABETES MELLITUS

1.1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE SLINIVKY BŘIŠNÍ

Slinivka břišní (*pankreas*), (obr. 1) je žláza s vnitřní i vnější sekrecí [1], uložená za žaludkem, má protáhlý tvar, dělí se na 3 části – hlavu (*caput*), tělo (*corpus*) a ocas (*cauda*) [2].

Slinivka břišní obsahuje v jednom útvaru dva orgány: *pars exocrina pancreatis* (exokrinní binární buňky, převážná část hmoty slinivky, vylučuje během trávení trávicí enzymy do duodena), a *pars endocrina pancreatis* (endokrinní žláza, tvoří asi 1 – 2 miliony drobných buněčných okrsků, Langerhansovy ostrůvky), [98].

Pankreas má vzhled šedě růžové velké slinné žlázy, kde je patrná kresba lalůček [7]. Je dlouhý 12 – 16 cm, hmotnost 60 – 90 g [1]. Je umístěn za žaludkem napříč po zadní stěně břišní od duodena doleva ke slezině [2].

Buňky slinivky břišní obsahují a vylučují definitivní enzymy a proenzymy [98]. Bílkoviny štěpí trypsinogen a chymotrypsinogen, tuky lipáza, škroby a cukry až na monosacharidy amyláza [7]. V těle se tvoří nejprve proinzulín, který obsahuje 84 aminokyselin [98], odštěpením C-řetězce vzniká aktivní hormon [1]. Uvnitř buňky vznikají granula, která obsahují inzulín, exocytózou se obsah uvolňuje do mezibuněčného prostoru [98]. Inzulín se tvoří ve slinivce, v Langerhansových ostrůvcích, kde rozlišujeme 4 typy buněk (α , β , δ , PP), [2]. Endokrinní buňky jsou uspořádány do zkroucených a větvených provazců, které jsou navzájem odděleny vlásečnicemi [98]. Hlavními druhy buněk v ostrůvcích jsou α - a β -buňky [12].

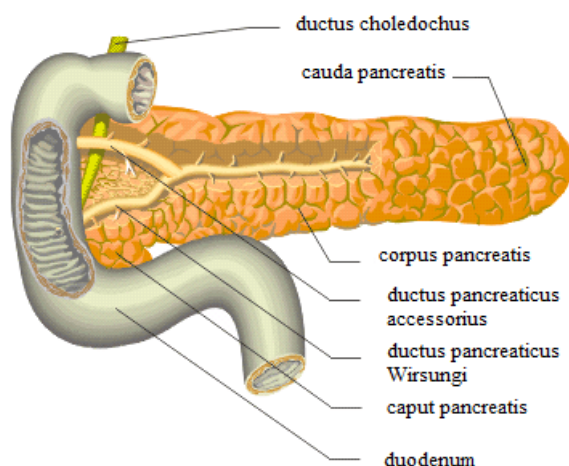
α -buňky tvoří glukagon [98]. Produkuje se hlavně při hladovění, dává pokyn jaterním buňkám, aby ze svých zásob uvolňovaly glukózu (přeměnou z glykogenu), [7], tím zvyšuje krevní hladinu glukózy, kdykoli klesne příliš nízkou [98]. Stimuluje také rozklad svalových bílkovin na jednotlivé aminokyseliny, jejich přeměnu na glukózu [2]. Řídí také uvolňování a rozklad tuků z tukové tkáně, uvolnění glycerolu, který je přeměněn na glukózu [1]. Tyto buňky leží po obvodu Langerhansových ostrůvků, jejich podíl činí asi 25% (buněk pankreatu), [98].

β -buňky vytvářejí inzulín (ostrůvkový hormon), jejich podíl činí 60% (buněk pankreatu), [12]. Inzulín umožňuje většině buněk vychytávat z krve glukózu (nejvíce

ve svalech), [1], upravuje nadměrně zvýšenou hladinu glukózy v krvi a ukládání glukózy v těle, podporuje odbourávání glukózy (laktát, voda, oxid uhličitý), [2]. V játrech podporuje syntézu jaterního glykogenu [98]. Umožňuje i příjem draselných iontů do buněk [1]. Opačné účinky než inzulín mají hormony kůry nadledvin (adrenalin, noradrenalin), [7].

δ-buňky vylučují somatostatin (hormon tlumící vylučování glukagonu a inzulinu, snižuje také vylučování trávicích šťáv), [1].

PP buňky tvoří pankreatický polypeptid (hormon tlumící činnost exokrinní složky slinivky), [98].



Obr. 1 – Slinivka břišní [150]

1.2 HISTORIE DIABETU MELLITU

Diabetes mellitus byl rozpoznán jako porucha již dříve než 2000 l. př. n. l. [3]. Označení „diabetes“ použil jako první řecký lékař Aretais na přelomu 1. st. př. n. l. [4]. Označení bylo později doplněno druhým výrazem „mellitus“ [7].

Lékaři starověku a středověku mohli při vyšetřování moče užívat jen svých smyslů – zraku, čichu, popřípadě chuti, intuice [19].

Teprve před asi 250 lety byla sladká látka v moči určena jako glukóza a i tehdy zůstávala nezodpovězena otázka, odkud tento cukr pochází a proč se hromadí v těle nemocného [3].

V 19. století byly vyvinuty laboratorní metody k měření obsahu cukru v krvi a moči, nebyla však ještě známá léčba [5]. Tehdejší léčba dietou měla úspěch jen u některých pacientů v dospělosti, postižené dítě umíralo v průměru do 3 let od zjištění nemoci [4].

Až objev Bantinga a Besta (1921), [23] dramaticky změnil osud postižených dětí i dospělých [19]. S injekcemi inzulínu (obr. 2) mohly osoby s cukrovkou jíst téměř jako před onemocněním a žít mnohem produktivnější život [3]. Inzulín nemoc nevyléčí, musí být denně dodáván ve formě injekcí [7]. V současné době se věnuje velká péče zlepšování jeho kvality [8]. Vepřové a hovězí inzulíny (MC) se přečišťují (lépe přijatelné pro organismus – nevytvářejí se protilátky snižující jeho účinnost), [23]. Lidský (humánní) inzulín (HM) je polypeptid, který obsahuje 51 aminokyselin, vyrábí se biosynteticky pomocí přenosu rekombinační DNA do buňky *Escherichia coli* nebo *Saccharomyces cerevisiae* nebo semisynteticky z vepřového inzulínu záměnou alaninu za treonin v B-řetězci inzulínu [7].

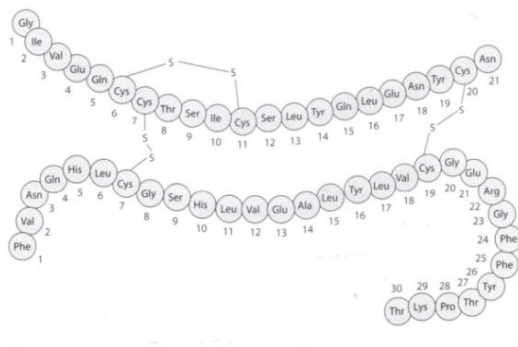
1.3 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) nebo také úplavice cukrová (cukrovka) je metabolické onemocnění, při kterém je zvýšená hladina cukru (glukózy) v krvi (hyperglykémie), [9]. Glukóza (hroznový cukr) chemicky patří mezi jednoduché cukry [10] a je obsažena v některých druzích ovoce (zejména ve vinných hroznech), je hlavním cukrem obsaženým v krvi člověka, proto se také označuje jako krevní cukr [19]. Glukóza je hlavním, nejdůležitějším a nenahraditelným zdrojem energie pro všechny buňky lidského těla [6]. Energie je potřebná pro správné fungování organismu: pro sport, pohyb, svalovou práci, práci srdce, činnost mozku, trávení, dýchání, vylučování a další tělesné funkce [7].

Glukóza je krví přiváděna do všech částí těla [11]. U zdravého člověka je glykémie stálá (3,3 – 6 mmol/l), u diabetiků je glykémie nalačno nad 7,0 mmol/l, u porušené glukózové tolerance je glykémie nalačno v rozmezí 6,1 – 7,0 mmol/l [9]. Všechny buňky dostávají tolik glukózy, kolik potřebují [10]. Glukóza se do krve dostává dvěma způsoby, z jídla (štěpením polysacharidů a škrobů na monosacharidy) a uvolňováním glukózy z glykogenu ze zásob v játrech (glykogenolýzou), [42]. Při porušené glukózové toleranci a při diabetu se glykémie zvyšuje nadměrně, nefungují regulační mechanismy, glukóza se do krve vylučuje stále, inzulínu je relativní nebo absolutní nedostatek [7].

Inzulín (obr. 2), který je tvořen ve speciálních buňkách slinivky břišní v Langerhansových ostrůvcích, má dvě funkce [6]. Řídí ukládání glukózy do zásob v játrech (glukoneogenezi), snižuje tak glykémii [12]. Inzulín otevírá všechny buněk v těle, aby do nich glukóza vstoupila, byla chemicky spálena a buňky tak získaly energii [7]. Tato funkce je zastávána stále, ať je glykémie jakákoliv [2]. Inzulín je vyráběn nepřetržitě, po jídle je ho

vyráběno nejvíce [23]. Při diabetu 1. typu tento mechanismus nefunguje, glukóza nemůže vstupovat do buněk, chybí-li inzulin. Inzulin proto musí být dodáván injekčně [9]. U diabetu 2. typu, kdy se inzulinu v pankreatu tvoří dostatek, někdy i nadbytek, dochází k porušení glukózové tolerance, chronická hyperglykémie vede ke glukotoxicitě a v kombinaci s lipotoxicitou dochází k urychlení selhání β -buněk [10].

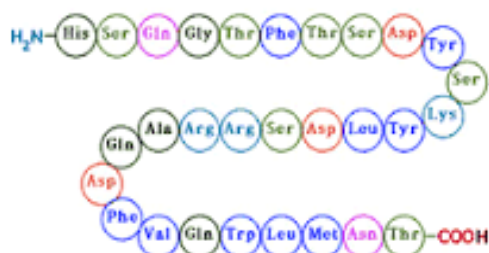


Obr. 2 – Primární struktura lidského inzulinu [7]

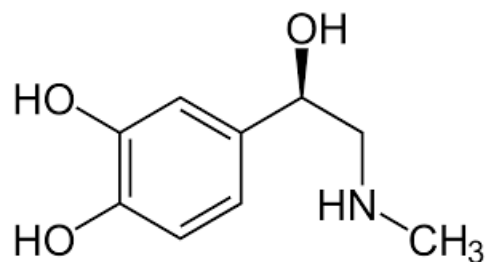
Glukagon (obr. 3) a adrenalin (obr. 4) mají opačnou funkci než inzulin, řídí uvolňování glukózy ze zásob v játrech zpět do krve [151].

Glukagon (obr. 3) je hormon, který je vyráběn v α -buňkách v ostrůvcích pankreatu [2].

Adrenalin (obr. 4) se vyrábí v nadledvinkách, v drobných žlázách, nasedajících na horní okraj ledvin [98].



Obr. 3 – Glukagon [151]



Obr. 4 – Adrenalin [153]

Inzulin, glukagon a adrenalin, jejich společné působení, zajišťují hospodaření s glukózou [2], její plynulý přísun do všech buněk, dobré zpracování a využití, hlídá horní i dolní hranici glykémie [7]. Při diabetu hospodaření s glukózou nefunguje z důvodu nedostatku inzulinu [5].

1.4 TYPY DIABETU MELLITU

Rozlišujeme několik typů diabetu mellitu (DM), hlavní jsou diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu [6]. Další typy jsou: gestační diabetes mellitus [6], monogenně podmíněný DM (vrozené defekty imunologické autotolerance, vrozené defekty funkce β -buněk, DM spojený s cystickou fibrózou, Wolframův syndrom, defekt mitochondriální DNA) [7], nemoci exokrinního pankreatu (pankreatitidy, hemochromatózy, cystická fibróza, karcinom a operace pankreatu) [9], DM u endokrinopatií (akromegálie, Cushingův syndrom, feochromocytom a další), [7], lékové vlivy [9].

Diabetes mellitus 1. typu, označovaný také jako inzulín-dependentní diabetes mellitus (IDDM), [11], vzniká v důsledku selektivní destrukce β -buněk vlastním imunitním systémem [12], což vede k absolutnímu nedostatku inzulínu a celoživotní závislosti na aplikaci inzulínu [7]. Ke zničení β -buněk dochází na podkladě autoimunitního procesu [12]. Autoimunitní proces je porucha imunitního systému, kdy tělo vytváří autoprotilátky k vlastním buňkám [140]. B-lymfocyty svými protilátkami označí β -buňky pankreatu jako cizorodou část těla (autoantigen), čímž dojde k rozvoji imunitní reakce [12]. T-lymfocyty a makrofágy tyto označené buňky ničí. Zatím se přesně neví, proč dojde k poruše tolerance imunitního systému proti buňkám vlastního těla [19]. Spouštěcím mechanismem k rozvoji autoimunitní reakce může být imunitní odpověď na mírnou virózu (nachlazení), angínu, parazitní onemocnění, jež nastartuje nezvratnou tvorbu protilátek proti vlastním buňkám [7].

Inzulín přestává být tvořen, tělu jeho množství nestačí, glykémie stoupá, koluje v krevním řečišti, neukládá se v játrech, játra stále tvoří další glukózu [10]. Buňky neumí glukózu dobře využít, chemicky ji spálit a získat tak potřebnou energii [7]. Inzulín otevírá buňky pro glukózu [5]. Chybí-li inzulín, buňky zůstanou uzavřené, i když jsou „omývány“ velkým množstvím glukózy, hladovějí [12].

Tento typ diabetu vzniká obvykle jen u dětí a mladých dospělých (do 40 let věku), [10]. Diabetes mellitus 1. typu postihuje u nás asi jedno z dvou tisíc dětí a mladistvých do 18 let věku [5]. Celkem je v České republice diagnostikováno okolo 1900 dětí a dospívajících [7].

Diabetes mellitus 2. typu, označovaný také jako non-inzulín-dependentní diabetes mellitus (NIDDM), [10], je onemocnění, při kterém není rovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu v metabolismu glukózy [13]. Pankreas u diabetika 2. typu vytváří nadbytek inzulínu, ale jejich tělo je na inzulín více či méně „rezistentní“ [9]. Léčba spočívá v podávání perorálních antidiabetik (PAD), která zvyšují citlivost k inzulínu [134]. Vzhledem k závažnosti onemocnění se může rozvinout inzulínová rezistence, která se léčí

kombinovanou terapií, kdy se podávají alespoň dvě perorální antidiabetika a hormon inzulin v injekcích [6]. Tento stav nastává, jsou-li buňky slinivky břišní vyčerpány nadměrnou tvorbou inzulinu a dojde k jejich zániku [27]. Tento diabetes vzniká často až po 40. roce věku [7], často u lidí s nadváhou [10]. Vlohy, k tomuto diabetu, jsou často přenášeny dědičně [6]. Diabetes 2. typu se léčí několika způsoby [13]. Řadě lidí s nadváhou pomůže, povede-li se jim zhubnout, často se pak úplně vyléčí [46]. Prvním léčebným opatřením je dieta [40]. Nestačí-li dieta, léčí se diabetik perorálními antidiabetiky [27]. Teprve když tato léčba nepřinese úspěch, zahájí se i u diabetu 2. typu léčení inzulinem [10].

Diabetes 2. typu je mnohem častější než diabetes 1. typu, postihuje téměř každého dvacátého člověka v České republice [9]. V ČR je více než 700.000 lidí s diabetem 2. typu, někteří o této své poruše ještě nevědí [7]. Diabetes mellitus 2. typu může být zjištěn náhodně, metabolické poruchy jsou dlouhodobě skryté a neprojevují se [6].

Těhotenský diabetes, označovaný také jako gestační diabetes mellitus (GDM), [10], je onemocnění, které vzniká v těhotenství, kdy hladina glykémie kolísá v závislosti na těhotenských hormonech [20]. U některých žen se slinivka břišní nedokáže vyrovnat se zvýšenými požadavky na inzulin, který má udržet hladinu cukru v rovnováze, glukóza koluje ve zvýšeném množství v matčině krvi a přestupuje přes placentu do plodu, který odpovídá zvýšenou tvorbou vlastního inzulinu [16]. Kombinace přemíry glukózy i inzulinu se u plodu projevuje výskytem tzv. diabetické fetopatie [7], která se projevuje vyšší porodní hmotností, po narození je novorozenec často ohrožen hypoglykemií, může mít vyšší hladinu bilirubinu (žlučového barviva), jež může vést k novorozenecké žloutence [20]. Všechny tyto komplikace jsou dobře zvládnutelné pediatry a netrvají dlouho po porodu [126]. U žen, které dostaly cukrovku v těhotenství (nemusely mít nikdy předtím žádné potíže), dojde brzy po porodu k úpravě glykemií [78]. Měly by být ale stále kontrolovány, tyto ženy mají vyšší predispozici k rozvoji diabetu 2. typu [18].

Diabetes mellitus se dělí podle příčiny vzniku (genetická složka přispívá k rozvoji DM asi z jedné třetiny, další dvě třetiny způsobují vnitřní faktory) na: diabetes mellitus 1. typu (T1), [11], diabetes mellitus 2. typu (T2), [13], gestační diabetes mellitus [19], autoimunitní diabetes mellitus [17] (časná autoimunitní inzulinová T1 [28] a pozdní latentní LADA dospělých [129]), APECED (autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie), [43], IPEX syndrom (autoimunitní polyendokrinopatie a enteropatie vázaná na X chromozom), [7], gen pro inzulin, diabetes mellitus typ MODY (maturity-onset diabetes of the young), [10].

Diabetes mellitus typu LADA je řazen mezi autoimunitní onemocnění [6], kdy dochází k poklesu inzulínové sekrece z důvodu destrukce β -buněk Langerhansových ostrůvků [7]. Průběh autoimunitního diabetu ovlivňuje inzulínovou rezistenci [22]. U pacientů s nedostatečnou inzulínovou sekrecí pokles inzulínové senzitivity urychluje metabolickou dekompenzaci, má vliv na věk manifestace a nástup diabetu [86]. U části pacientů s pozitivními protilátkami proti β -buňkám (GADA, ICA) je přítomna inzulínová rezistence [28], podle HOMA indexů srovnatelná s DM 2. typu [7]. Část diabetiků typu LADA může mít inzulínovou rezistenci a vede k rozvoji diabetu [86]. Cílem léčby je co nejdéle uchovat endogenní sekreci inzulínu [10], potřebné pro dobrou metabolickou kompenzaci a oddálení komplikací diabetu [5]. Jsou-li β -buňky více metabolicky stimulovány (např. hyperglykemií), mají na svém povrchu více antigenů, autoimunitní destrukce probíhá intenzivněji [43]. Diabetes mellitus typu LADA se projevuje v kterémkoliv věku a obvykle se zhoršuje pozvolna [130].

Diabetes mellitus typ MODY je velmi heterogenní skupina s odlišnou genetickou podstatou, odlišnými klinickými projevy a různou terapií [7]. Rozlišuje se 7 typů: MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6 a MODY 7 [97]. Je nejčastější formou monogenně podmíněného diabetu (způsobený odchylkou jediného genu), [19], projevuje se zpravidla jako non-inzulín-dependentní diabetes mellitus s autozomálně dominantním typem dědičnosti, věk do 40 let (v době diagnózy), [21].

1.5 PROJEVY DIABETU MELLITU

U DM 1. typu je příčinou absolutní nedostatek inzulínu, způsobený zánětem – inzulitidou [7]. Postihuje β -buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu, což vede k deficitu inzulínu [12]. Tento typ diabetu vzniká v dětství, mládí [19]. V současnosti se popisuje tzv. LADA (latent autoimmune diabetes in the adult) varianta DM 1. typu, která se manifestuje v kterémkoliv věku, obvykle se zhoršuje pozvolna [86]. Podle příčiny destrukce β -buněk rozlišujeme dva typy diabetu prvního typu: autoimunitně podmíněný (autoprotiilátky proti β -buňkám pankreatu) a idiopatický (autoprotiilátky nejsou přítomny), [129].

Spouštěcím mechanismem jsou virové infekce, dojde k expresi HLA molekul druhé třídy na povrchu buněk, T-buňky mohou rozpoznat antigeny β -buněk, spustí se autoimunitní inzulitida [28]. Rozvoj DM 1. typu je na podkladu genetické predispozice na úrovni HLA systému [138]. Slinivka břišní má velkou sekreční rezervu, k manifestaci dochází

až při zničení zhruba 80 % všech β -buněk [19], kterou ovlivňuje větší fyzická, případně psychická zátěž, infekce, viróza, trauma (situace se zvýšenou potřebou inzulínu, příp. současná inzulínová rezistence), [12].

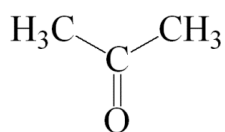
Zpomalený přesun glukózy z extra- do intracelulární tekutiny buněk (svaly, tuková tkáň), [7], zvýšená koncentrace glukózy v extracelulární tekutině vede ke vzestupu osmolality, (zvýšení nabídky osmoticky aktivních látek v ledvině), [10], osmotické diuréze a polyurii, která vede ke ztrátě extracelulární tekutiny a ke klinickým příznakům dehydratace (snížení kožního turgoru, suchost sliznic jazyka a ústní dutiny, snížený tonus očních bulbů), [28].

Zvýšená ztráta mimobuněčné tekutiny vede k hypotenzi, extrémně až k rozvoji šokového stavu s nízkým prokrvením ledviny, oligurií až anurií, při těžké dekompenzaci k somnolenci až soporu [19]. Vysoká osmolalita mimobuněčné tekutiny vede k osmotické dehydrataci buněk a k poruše transportu látek přes buněčnou membránu [42].

Úplný nedostatek inzulínu a absolutní či relativní zvýšení koncentrace glukagonu vedou ke zvýšené tvorbě ketolátek v jaterních buňkách [12]. Zvyšuje se také plazmatická koncentrace acetoacetátu a β -hydroxybutyrátu (snížení pH až k hodnotám 6,8), dochází k rozvoji ketoacidotického kóma [7]. Při acidóze dochází k dráždění dýchacího centra v prodloužené míše a hlubokému Kussmaulovu dýchání [28]. Vydechované ketolátky jsou cítit po acetonu (obr. 5), (foetor acetonaemicus, připomíná vůni přezrálých jablek), [42]. Začátek onemocnění bývá náhlý, někdy dost dramatický [19]. Počáteční příznaky DM jsou: náhlý váhový úbytek, zvýšená žízeň (s vyšším příjmem tekutin), časté močení, zvýšená únava až malátnost, nechutenství až zvracení, bolesti břicha, přechodné poruchy zhoršeného vidění, postižení dolních končetin (bolesti, mravenčení a další), [43], opakující se močové a kožní infekce, poruchy vědomí, acetonový dech, zvýšená kazivost chrupu, předčasná paradentóza, poruchy potence [129].

Celoživotní podávání injekcí inzulínu je v současné době jediná možnost, jak diabetes mellitus 1. typu úspěšně léčit (tab. 1), [119]. Inzulín se aplikuje většinou ve čtyřech až pěti dávkách inzulínovým perem nebo inzulínovou pumpou, která napodobuje fyziologické vyplavování inzulínu ze slinivky [23]. Inzulínová pumpa dodává krátce a rychle působící inzulín do těla kanylou v podkoží (většinou břicha) plynule během 24 hodin (bazální a bolusové dávkování), [24]. Bazální dávkování je průběžné dávkování v mikrodávkách během 24 hodin, bolusové dávkování je dávka inzulínu navíc podávaná s jídlem [122]. Při pozdních fatálních komplikacích (selhání ledvin) se přistupuje ke kombinované transplantaci, kdy se

transplantuje ledvina a slinivka najednou [118]. Léčbou budoucnosti by mohla být i neinvazivní aplikace inzulínu (inhalační), která je však stále ještě ve zkoumání [41].



Obr. 5 – Aceton [153]

Tab. 1 – Kritéria kompenzací DM [119]

	Kompenzace		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie nalačno (mmol/l)	4,0 - 6,0	6,0 - 7,0	> 7,0
Glykémie po jídle (mmol/l)	5,0 - 7,5	7,5 - 9,0	> 9,0
HbA _{1c} (%)	< 4,5	4,5 - 6,0	> 6,0
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5	4,5 - 5,0	> 5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	> 1,1	1,1 - 0,9	< 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,5	2,5 - 3,0	> 3,0
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7	1,7 - 2,0	> 2,0
Hmotnostní index (BMI, kg/m ²)			
Muži	21 - 25	25 - 27	>27
Ženy	20 - 24	24 - 26	> 26
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/80	130/80	> 130/80

Diabetes mellitus 2. typu je různorodá skupina poruch projevujících se metabolickými změnami z nedostatku inzulínu [6]. Na jeho rozvoji se podílejí dvě složky: sekrece a působení inzulínu [41]. Pro manifestaci diabetického syndromu má zásadní význam porucha sekrece inzulínu (bez ní se diabetes nevyvine), inzulínová rezistence poruchu dále upravuje [45]. Obě úrovně ovlivňují genetické vlohly [46].

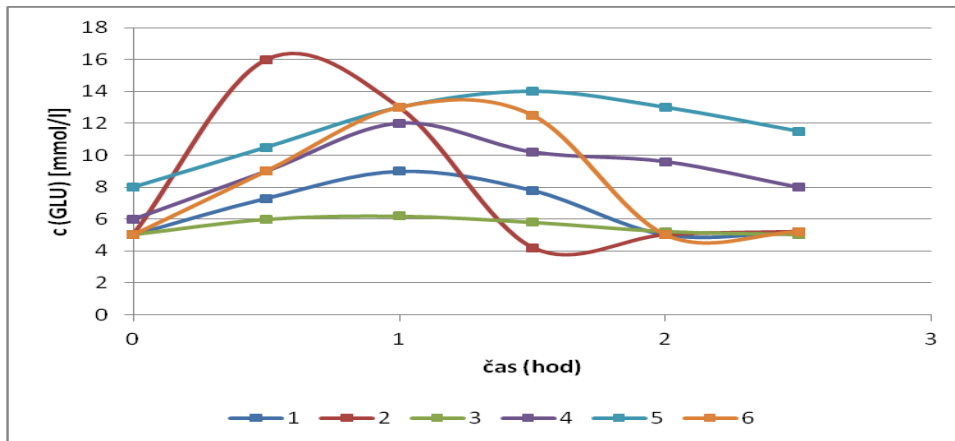
Je-li přítomna geneticky podmíněná vlohla, organismus není schopen přizpůsobit sekreci inzulínu změněné potřebě těla využívat glukózu a obnovit normální glukoregulaci [13], vzniká porucha tolerance glukózy (při zvýšeném energetickém příjmu či snížené fyzické aktivitě, pozitivní energetické bilanci), [9]. V úvodní fázi ještě není přítomen diabetes a hyperglykémie, ale β-buňka je vystavena zvýšenému přísunu lipidů, zejména mastných kyselin (z potravy, později z tukové tkáně), [25]. Akutní zvýšení volných mastných kyselin působí na β-buňku stimulačně (zvýší sekreci inzulínu), chronická expozice vede k útlumu

sekrece (vzniká následkem lipotoxicity, ovlivňuje i rovnováhu mezi regenerací a apoptózou β -buněk nesoucích genetickou vlohu), [26].

Nejprve vzniká porušená glukózová tolerance, pak diabetes [10]. Chronická hyperglykémie vede ke glukotoxicitě [13], kombinuje se s lipotoxicitou a v β -buňce urychluje její selhání [21]. Snížený efekt inzulínu (inzulínová rezistence), [53], vede k metabolickým změnám (nedostatečné potlačení jaterní produkce glukózy [14], snížené vychytávání glukózy v periferních tkáních, ve svalu, snížená syntéza glykogenu [35], snížený antilipolytický účinek inzulínu v tukové tkáni), [49]. Nutné je dodržování diety [115], udržení si optimální hmotnosti, popřípadě podávání perorálních antidiabetik [48], aplikace inzulínových injekcí nebo jejich kombinace [44].

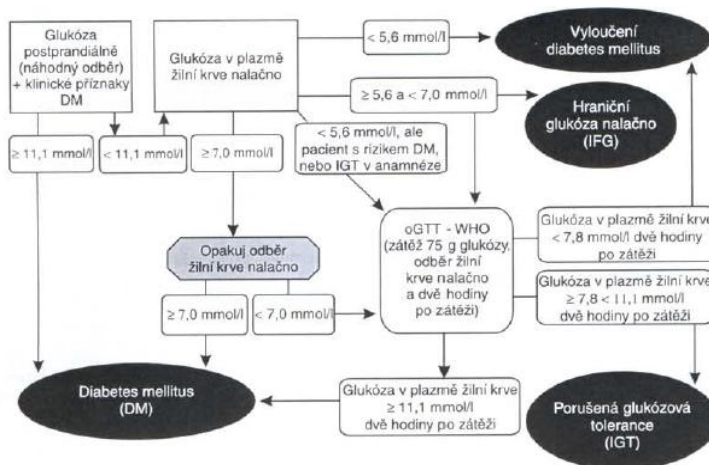
1.6 DIAGNOSTIKA DIABETU MELLITU

Laboratorní diagnostika DM u dospělých vychází z hodnot koncentrace glukózy v plazmě žilní krve [10]. Krev se odebírá do zkumavek s protisrážlivým činidlem (EDTA) a stabilizátorem (NaF), [29]. Odebraná krev musí být doručena k dalšímu zpracování nejpozději do 60 minut [30]. Stejný postup je při stanovení glukózy nalačno, postprandiálně (hodinu po jídle), [51] i po zátěži glukózou při orálně glukózovém tolerančním testu (oGTT), [9]. Při oGTT se odebírá krev na lačno a hodinu a dvě hodiny po zátěži glukózou (75 g glukózy rozpuštěné ve vodě), (obr. 6), [9]. 12 hodin před odběrem nejíst, během testu je nutné vyloučit fyzickou aktivitu a kouření [50]. Stanovení glukózy v moči není při diagnostice DM u dospělých relevantní [52]. Ve snaze o jednotu a přehlednost postupu při laboratorní diagnostice DM u dospělých byl vypracován algoritmus laboratorní diagnostiky DM (obr. 7,8), (tab. 2a,2b), [39].

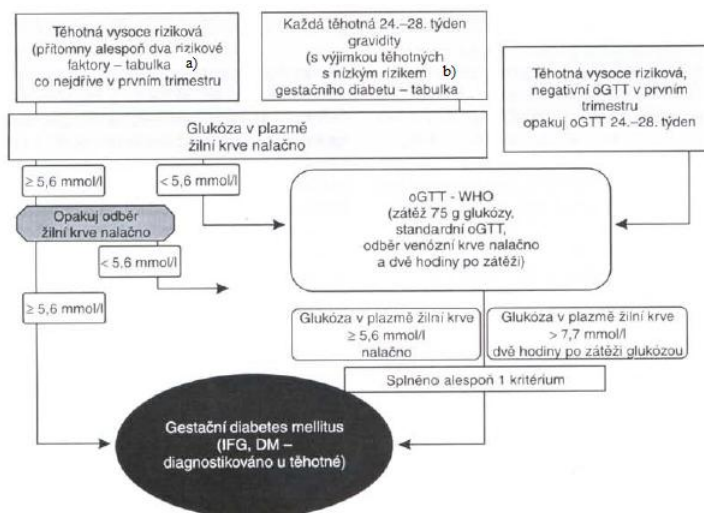


- 1 – zdravý člověk (normální křivka)
- 2 – hypertyreóza (gotický tvar křivky)
- 3 – malabsorpce (hypotyreóza, Crohnova choroba,...)
- 4 – narušená glukózová tolerance
- 5 – diabetes mellitus
- 6 – onemocnění jater (porucha funkce, zvonový tvar křivky)

Obr. 6 – Příklady glykemických křivek – sběr dat pro vytvoření grafu [7,39,50,119-121]



Obr. 7 – Algoritmus pro laboratorní screening DM u dospělých [30]



Obr. 8 – Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM [30]

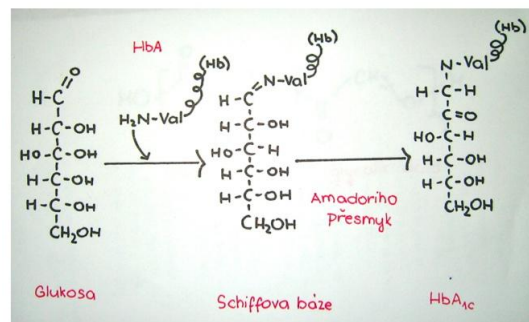
Tab. 2 a) – Kritéria pro nízké riziko gestačního diabetu mellitu [7]

Kritéria pro nízké riziko
Věk do 25 let
BMI pod 25 kg/m ²
Žádný výskyt diabetu v osobní a rodinné historii
Nekomplikované porody v minulosti

Tab. 2 b) – Rizikové faktory pro rozvoj gestačního diabetu mellitu, indikace k orálně glukózovému tolerančnímu testu v 1. trimestru [7]

Rizikové faktory pro rozvoj gestačního DM
Pozitivní rodinná anamnéza
Předchozí porod novorozence nad 4000 g
Obezita
Diabetes mellitus v předchozím těhotenství
Glykosurie
Předchozí porod mrtvého plodu
Hypertenze nebo pre-eklampsie v předchozím těhotenství
Opakované potraty
Věk nad 30 let

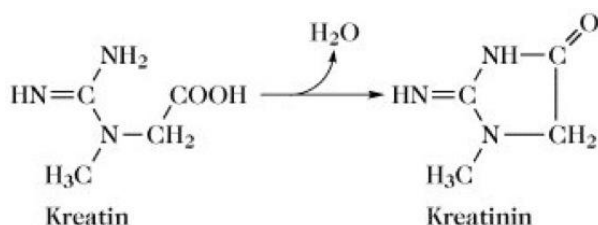
Důležitým ukazatelem dlouhodobé kompenzace DM je stanovení hemoglobinu A1c (glykovaného hemoglobinu, HbA1c), (obr. 9), [31], který ukazuje, jaká byla průměrná hodnota glykémie za poslední 2 – 3 měsíce [32]. Dříve se hodnota uváděla v %, nyní jsou jednotky v mmol/mol (tab. 1), [33].



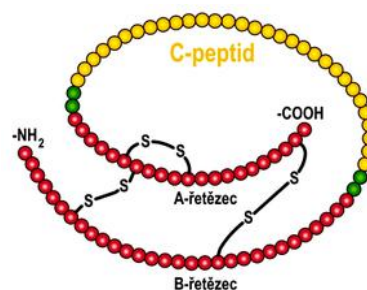
Obrázek 9 – Glykovaný hemoglobin [154]

Glykoprotein (fruktosamin) jsou vyšetření založená na podobném principu jako glykovaný hemoglobin, za kratší časový úsek (3-4 týdny), [31]. Správné posouzení výsledků bývá obtížnější a hodnoty z jednotlivých laboratoří se mohou navzájem lišit [7].

Vyšetření hladiny kreatininu (obr. 10) v krvi nám slouží pro posouzení funkce ledvin [7]. Kreatinin (obr. 10) je odpadní látka, tvořená v buňkách, dostává se do krve, ledvinami je vylučována do moči [39]. Stoupá-li hladina kreatininu, neplní ledviny dobře svoji očišťovací funkci [66]. Obvyklá hladina stoupá s věkem, u dospělého by neměla překročit 115 $\mu\text{mol/l}$, u dětí méně [67]. Vzestup hladiny kreatininu je ukazatelem pokročilého poškození ledvin [64].



Obr. 10 – Kreatin, kreatinin [154]



Obr. 11 – C-peptid [153]

Na takovéto poškození nás může upozornit zvýšená propustnost ledvin pro albumin (důležitá krevní bílkovina), tu hledáme v moči [65]. Vyšetření se nazývá mikroalbuminurie [7]. Mikroalbuminurie se nejlépe vyšetřuje z moči, kterou doma sbíráme 24 hodin [47]. Z této moči vezmeme vzorek a ostatní množství změříme [66]. Normální hodnota je méně než 30 mg za 24 hodin [65]. Nyní se mikroalbuminurie zjišťuje také z druhé ranní moči (tab. 3,4,5), (obr. 12), [39].

Vyšetřuje se také C-peptid (obr. 11), jedná se o krátký peptid, jenž je spojovacím můstkem mezi A a B řetězcí inzulínu [34]. Tvoří ho 31 aminokyselin, je součástí pre-proinzulínu a proinzulínu (prekurzor inzulínu), [38]. Skladují se v sekrečních granulích β -buněk slinivky břišní [34].

Diabetická nefropatie lze u DM 1. typu rozdělit do 5 stádií (tab. 3,4,5), (obr. 12), [7]. U DM 2. typu je rychlost progresu renální insuficience relativně stabilní (při dobré kompenzaci diabetu, při normálních hodnotách krevního tlaku (do 140/90 mm Hg), s normoalbuminurií), [47].

Stádium 1 (hyperfiltračně-hyperosmotické) bývá u pacientů s nově zjištěným diabetem, klinicky je přítomna albuminurie, je zvýšená glomerulární filtrace (o 20-40%), hyperfiltrace, renální hypertrofie, zahájením léčby inzulinem dojde k poklesu albuminurie a glomerulární filtrace [64].

Stádium 2 (latentní) je klinicky bezpříznakové, albuminurie a krevní tlak jsou normální, glomerulární filtrace bývá zvýšena, toto stádium trvá 5 – 15 let (při průměrné kontrole glykémie a konvenční inzulinové léčbě, nemusí se však projevit v tuto dobu, může se projevit dříve, ale i později) často se vyskytují i histologické změny v ledvinách (zvyšuje se tloušťka glomerulární bazální membrány a objem mezangia), [66].

Stádium 3 (incipientní diabetická nefropatie) vyvíjí se po 6-15 trvání DM, charakteristické pro toto stádium je mikroalbuminurie (rozmezí se pohybuje v rozmezí 20-200 µg/min), vývoj mikroalbuminurie je provázen vzestupem krevního tlaku, glomerulární filtrace je zvýšená nebo se vrací k normálním hodnotám, mikroalbuminurie se vyskytuje asi u 20 % diabetiků 1. typu, u diabetiků 2. typu je to asi 38%, manifestní diabetická nefropatie, diabetici s mikroalbuminurií mají vyšší prevalenci i dalších mikrovaskulárních komplikací (proliferativní retinopatie, slepota, periferní neuropatie), [67].

Stádium 4 (manifestní diabetická nefropatie) se může diagnostikovat u nemocných s mikroalbuminurií (makroalbuminurií) vyšší než 200 µg/min, což odpovídá proteinurii vyšší než 500 mg/24 hod., rychlost poklesu glomerulární filtrace vzájemně souvisí s výší krevního tlaku. I toto stádium se může projevit dříve či později, záleží na vnějších a vnitřních faktorech [65].

Stádium 5 (chronické selhání ledvin vyžadující zařazení do dialyzačně-transplantačního programu), vyvíjí se v průměru za 7 let od začátku fáze 4 (od zjištění proteinurie), [69].

Tab. 3 – Albuminurie [7]

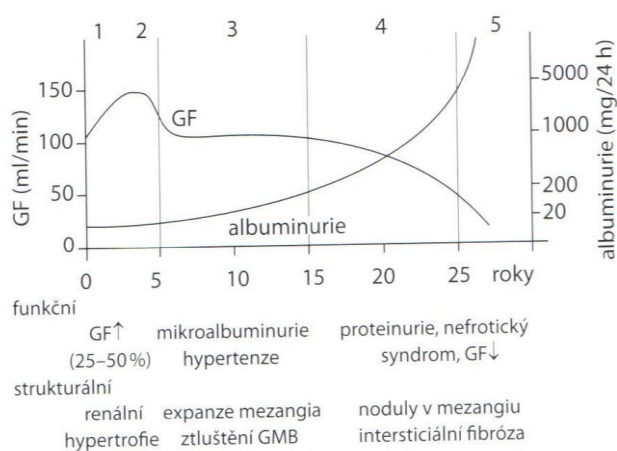
Sběr	24 h (mg/24 h)	Noční (µg/min)	Jednorázový (g/mol kreatininu)
Normoalbuminurie	< 30	< 20	< 2,5
Mikroalbuminurie	30 – 300	20 – 200	2,5 – 25 (muži) 3,5 – 35 (ženy)
Makroalbuminurie (proteinurie)	> 300	> 200	> 25 (muži) > 35 (ženy)

Tab. 4 – Vztah albuminu k výskytu hypertenze, retinopatie, slepoty a neuropatie u DM 1. typu [7]

	Prevalence hypertenze (%)	Prevalence proliferativní retinopatie (%)	Prevalence slepoty (%)	Prevalence neuropatie (%)
Normoalbuminurie	20	12	1	21
Mikroalbuminurie	40	28	6	31
Makroalbuminurie (proteinurie)	80	58	11	50

Tab. 5 – Diferenciální diagnostika proteinurie u diabetika [7]

»Typická« proteinurie	»Atypická« proteinurie	»Atypický« nález
DM 1. typu trvající > 10 let	DM 1. typu trvající < 10 let	chronická renální insuficience s proteinurií < 1g/24 hod.
retinopatie	není retinopatie	nekróza papily (pyurie, hematurie, jizvení)
mikroalbuminurie v předchozím období	nefrotická proteinurie vzniklá náhle bez předchozí fáze mikroalbuminurie	tuberkulóza ledvin (pyurie, hematurie)
není makroskopická hematurie	makroskopická hematurie	stenóza renální tepny
nejsou erytrocytární válce	erytrocytární válce	
normální nález na USG ledvin		



Číslo 1 – 5 označují stádia diabetické nefropatie

Obr. 12 – Klinická stádia diabetické nefropatie u DM 1 [7]

1.7 AKUTNÍ A POZDNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Komplikace diabetu dělíme na komplikace náhle vzniklé – akutní a komplikace rozvíjející se pozvolna a nenápadně, zvané pozdní – chronické [119].

Mezi komplikace akutní patří hypoglykémie, ketoacidóza a hyperglykémie [120]. Tyto komplikace jsou nebezpečné, ohrožují život nemocného, při léčbě dochází rychle k úpravě stavu (hypoglykemické kóma, hyperglykemické kóma, ketoacidotické kóma, ojediněle laktocidotické kóma), [58].

Hypoglykémie je nízká hladina glukózy v krvi (pod 3,8 mmol/l), [6], vzniká nerovnováhou mezi nadbytkem inzulínu (nebo i léků – perorální antidiabetika) a nedostatkem glukózy [59], dle hodnoty glykémie je stav různě závažný (čím nižší je hodnota, tím je stav závažnější), může dojít až k hypoglykemickému kómatu [57]. Po perorálních antidiabetících bývá hypoglykémie méně často než při léčbě inzulínem [60].

Diabetické ketoacidóze předchází absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu, dochází k hyperglykémii (hodnota glykémie je vyšší než 11 mmol/l), [119], je život ohrožující, může být spojena s poruchou vědomí, hyperglykemické ketoacidotické kóma [120]. Častěji se vyskytuje u DM 1. typu než u DM 2. typu [61].

Chronické komplikace diabetu bývají záludné, rozvíjí se nenápadně, nečiní obtíže a projeví se až po řadě let příznaky [120], které mohou omezovat život i ho ohrozit, léčení je obtížné a úplné vyléčení je nemožné [7]. Postihují řadu orgánů a tělních systémů, mají speciální názvy související s tím, která část těla je postižená [119], postižení očí – diabetická retinopatie (poškození sítnice), [63], diabetická katarakta (postižení očních čoček), [7], postižení ledvin – diabetická nefropatie, postižení nervových vláken – autonomní diabetická neuropatie či senzorická diabetická neuropatie [62], postižení srdce a cév – diabetická makroangiopatie [125]. Příčinou chronických komplikací diabetu jsou dlouhodobé a opakované hyperglykémie [37], kdy velké množství glukózy omývá všechny cévy, všechny orgány a systémy těla [68].

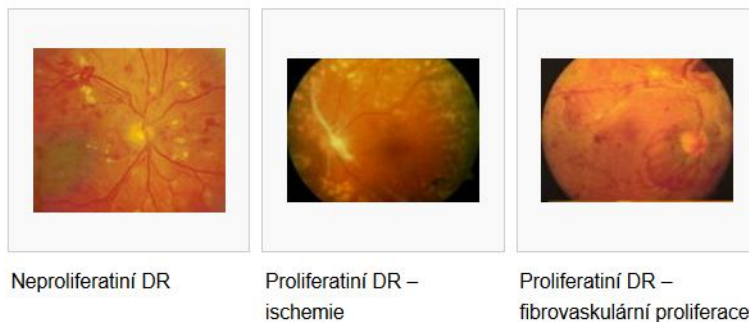
Část nadbytečné glukózy se váže chemicky na bílkoviny, které se začínají postupně měnit, ztrácí dobré vlastnosti (byly pevné a spolehlivé, postupně se stávají křehkými a nespolehlivými, přestávají plnit svoji funkci), [119]. Nejzávažnější formy chronických komplikací diabetu, které se mohou projevit už v mládí je poškození oční sítnice a poškození ledvin [6].

1.7.1 DIABETICKÁ RETINOPATIE

Diabetická retinopatie (poškození oční sítnice) je nejzávažnější a nenapravitelné poškození očí [63]. Sítnice tvoří vnitřní vrstvu zadní části oka [2]. Světelné paprsky vstupující zornicí do oka, procházejí čočkou, sklivcem a pak dopadají na sítnici [98]. Sítnice je složená ze světločivných buněk – tyčinek a čípků, kterých je obrovské množství, buňky zachycují část světelných paprsků, očním nervem posílá impuls do mozku, ten zprávy shromáždí a vytvoří obraz, který vidíme [125]. Tyčinky a čípky mají původ v mozku (mozkové buňky už nemohou během života dorůst), [127]. Jejich zachování a dobrá funkce je potřebná pro dobré vidění [7].

Sítnice je světločivná vrstva, která vystýlá vnitřní stěnu oční koule, stále pracuje, potřebuje hodně energie a kyslíku, získává je z přitékající krve [98]. Sítnice je protkána sítí jemných cév, které mohou být postiženy v první fázi vývoje diabetické retinopatie [63]. Bílkoviny, které ztratily pružnost a pevnost mohou v místě cévní stěny povolit tlakem protékající krve, vytvoří se výduť (mikroaneurysma), jejich stěna je tenká, málo pevná, snadno praská, krev se vylije do okolí, vytvoří se jizvičky, světločivné buňky jsou ničeny, na očním pozadí jsou bílé skvrny, zhoršuje se zrak [7]. Nález mikroaneurysmat při vyšetření očního pozadí znamená první stupeň diabetické retinopatie (obr. 13), (důležitý je i jejich počet), při pokročilých změnách sítnice může začít pod sítnicí prorůstat vazivová tkáň (proliferativní retinopatie), může dojít až k úplné ztrátě zraku [125]. Ochranou je pravidelné vyšetřování očního pozadí speciálně vyškoleným očním lékařem [120]. Při změnách na očním pozadí (obr. 13) musíme usilovat o normální glykémii, aby nedocházelo k postupu do dalších fází [127]. Někdy se předepisují i léky, které zlepšují prokrvení sítnice, patří mezi ně např. Calcium – Dobesilat, Doxium, Danium [7]. Je-li nám doporučen, užívá se pravidelně, dlouhodobě a bez přerušení, nenahrazuje však trvale normální glykémii [119]. U pokročilých změn očního pozadí (obr. 13) může být určitou pomocí laserová fotokoagulace, které předchází vyšetření (fluorescenční angiografie, indocyaninová angiografie), při kterém se zjistí, jak cévy oka vypadají [125]. Fluorescenční angiografie je vyšetřovací metoda používaná v očním lékařství, kdy se roztok fluoresceinu aplikuje do žíly, přibližně za 10 sekund se látka objeví v sítnicovém řečišti, které se snímají pomocí digitální sítnicové kamery, za fyziologických podmínek se fluorescein nedostává mimo cévní řečiště, při stavech s porušenou cévní stěnou se fluorescein dostává mimo cévní řečiště, zobrazí se tak hyperfluorescenční patologická ložiska mikroaneurysmat, edému, neovaskularizací [7].

Indocyaninová angiografie probíhá obdobně jako fluorescenční angiografie, jen kontrastní látkou je indocyaninová zeleň [63].



Obr. 13 – Diabetická retinopatie [153]

Laserový paprsek se postupně namíří na jednotlivá mikroaneurysmata na sítnici, kterou se spálí, zničí se sice okolní světločivné buňky, ale zabrání se novému krvácení (než vzniknou nová mikroaneurysmata), [7].

1.7.2 DIABETICKÁ NEFROPATIE

Diabetická nefropatie je závažné poškození ledvin [64]. Ledviny očišťují krev a tím celé tělo od odpadních látek, zplodin látkové výměny [7]. Do ledvin přitéká velké množství krve, v ledvinách proudí ke glomerulům (miniaturní klubíčka), kterých je v každé ledvině milion [98]. Glomeruly se krev protlačuje a přes stěnu drobných cév se z glomerulů profiltruje první moč, voda s rozpuštěnými odpadními látkami [2]. Stěna drobných cév glomerulů nepropouští větší částice, jako jsou bílkoviny, nebo jich propouští jen nepatrné množství [7]. Glomeruly působí jako filtr [2]. První moč se potom v systému kanálků zahušťuje a postupně se tvoří definitivní moč, která odtéká z ledvin do močového měchýře [98]. Očištěná krev se z ledvin vrací směrem k srdci [66].

V ledvinách je při diabetické nefropatii postižen glomerulus, při dlouhodobé, opakované hyperglykémii se chemicky váže glukóza na bílkoviny [125]. Nejzávažnější je postižení bílkovin v bazální membráně glomerulu (vlastní filtr v glomerulu – pevná a jen částečně propustná blána, filtruje se tu z krve první moč), [67]. Bazální membrána glomerulu je vlivem navázané glukózy propustnější (hlavně pro bílkoviny), [66]. Počínající diabetická nefropatie se diagnostikuje nálezem většího množství albuminu v moči (mikroalbuminurie),

[64]. Po několika letech, pokračuje-li chemické navazování glukózy na bílkoviny bazální membrány glomerulu, se dále zvyšuje její propustnost, bílkovin je v moči stále víc (makroalbuminurie), [65]. Poškozená bazální membrána může podnítit v glomerulu další změny – celý glomerulus se může vyplnit nefunkční hmotou, krev jím přestane protékat a glomerulus zanikne [7]. Funkce ledvin je zhoršená, v krvi stoupají hladiny odpadních látek – selhávají ledviny [69].

Diabetická nefropatie nebolí, probíhá tiše, plíživě, důležitá jsou pravidelná vyšetření [7]. Aby vznikly při diabetu závažné změny glomerulů, je vedle hyperglykémie zapotřebí i určité vrozené vlohy [68]. Při nálezů zvýšeného odpadu albuminu v moči (při průkazu mikroalbuminurie), jsou nutné trvale normální glykémie [67]. Důležitá je i kontrola krevního tlaku [66]. Pokud je jen trochu zvýšen, je nutné pravidelné užívání léků k jeho snížení (zpomalení rozvoje změn v ledvinách), [69]. Při změnách jsou důležitá i dietní opatření (nízkobílkovinná dieta), mohou zpomalit rozvoj diabetické nefropatie [7]. Při úplném selhání ledvin nastupuje léčba umělou ledvinou (dialýza) nebo transplantace ledviny [118].

2. DIABETES A TĚHOTENSTVÍ

Vstup inzulínu do léčby DM v roce 1922 změnil svět diabetiků obou pohlaví [3]. U mladých dívek a žen s DM 1. typu, které do té doby umíraly ještě před dosažením fertilního věku, díky permanentnímu hladovění a tělesné slabosti nebyly schopny otěhotnět nebo těhotenství donosit [7]. Léčba inzulínem přinesla naději na možnost těhotenství a porodu [23].

Významnou roli v historii těhotenské diabetologie sehrála profesorka Priscilla Whiteová, (pracovala od roku 1924 na klinice diabetologie Joslin Clinic, Massachusetts - Boston), [7]. Pochopila, jak je důležitá dobrá kompenzace diabetu v průběhu těhotenství [20]. Při omezených možnostech léčby dovedla řadu diabetiček k porodu [82].

V posledních letech se změnilы perinatologické výsledky těhotenství žen s DM (znalost patogeneze DM, rozlišení jednotlivých typů diabetu a jejich léčba, nová technologie výroby inzulínu, nové pomůcky: inzulínová pera, pumpy, glukometry [7]. Perinatální mortalita a mateřská mortalita žen s DM, se neliší od výsledků, které jsou u zdravé populace [123]. Perinatální morbidita je u diabetických dětí vyšší z důvodu vyššího výskytu vrozených vývojových vad u nekompenzovaných matek diabetiček [124].

Problémem se v posledních letech stává DM 2. typu, který je častěji u nižších věkových skupin a roste počet gestačního diabetu (GDM), [81].

2.1 METABOLICKÉ ZMĚNY V TĚHOTENSTVÍ

Patofyziologické změny metabolismu sacharidů v graviditě jsou snížení inzulínové senzitivity a rostoucí inzulínové rezistence (IR), [123] v průběhu těhotenství (snížené vychytávání glukózy v kosterním svalstvu, tukové tkáni a játrech a snížené potlačování endogenní produkce glukózy [6]. Inzulínová rezistence narůstá v průběhu gravidity, nejvíce v druhé polovině těhotenství, je ovlivněna faktory – nadváha či obezita, genetická predispozice, životní styl [20] a produkcí těhotenských hormonů – placentární hormony: TNF- α -1, leptin, humánní placentární laktogen; kortizol, méně i progesteron, kdy koncentrace nejvíce stoupá po 20. týdnu asi do 36. týdne [7]. Glukóza je základ energie pro fetoplacentární jednotku, mění se i metabolismus proteinů a tuků [96]. Během gravidity dochází ke shlukování tuků, nastává přesmyk metabolismu ze sacharidového na tukový [82].

Úlohou placenty je aktivní usnadněná difúze glukózy (transportní molekuly GLUT1 a GLUT3), aktivní transport aminokyselin, volných mastných kyselin, difúze ketolátek a triacylglycerolů (zajišťuje energii pro normální vývoj a růst plodu), [98]. Ketolátky vzniklé při hyperglykémii mohou plod poškodit (v časných i pozdějších stádiích gravidity), [82]. Inzulín ani glukagon přes placentární bariéru neprocházejí (pouze inzulín ve vazbě na protilátku může přejít), [20].

2.2 RIZIKA DIABETES MELLITUS PRO PLOD

2.2.1 PRVNÍ TRIMESTR

Spontánní potrat a zamlklý potrat je častější při dekompenzaci DM 1. typu (špatná kompenzace, orgánové komplikace, zejména nefropatie, při ketoacidóze), [84].

Vrozené vývojové vady (VVV) závisí na výši koncentrací glykovaných proteinů (HbA_{1C}) v době koncepcie a prvním trimestru gravidity (čím vyšší koncentrace glykovaného hemoglobinu, tím vyšší riziko vzniku kongenitální malformace, i u glykemií platí, čím je glykémie vyšší a její trvání delší, tím je vyšší riziko VVV), [99].

Většina vrozených vývojových vad vzniká před 7. týdnem gravidity, proto je nutné, aby těhotenství bylo plánované a koncepcie časovaná do období dlouhodobě dobré metabolické kompenzace diabetičky [101]. Mechanismus vzniku vrozených malformací se vysvětluje zvýšenou koncentrací glukózy (i mírnou), zvýšenou tvorbou ketolátek, zvýšenou produkcí volných kyslíkových radikálů, abnormalitami v metabolismu myoinositolu a kyseliny arachidonové s následným poklesem produkce prostaglandinů, deficitem zinku a změnami v produkci parathormonu u DM žen [71]. Hypoglykémie (dříve se myslelo, že má vliv na vývoj žloutkového váčku, což se vyloučilo) nemá teratogenní faktor vzniku VVV [72].

U DM se mohou vyskytovat častěji VVV: syndrom kaudální regrese, artrogrypóza, výskyt ostatní VVV je stejný jako u zdravé populace: srdeční vady, vady CNS, urogenitálního ústrojí, gastrointestinální systém, chromozomální vady [100].

2.2.2 DRUHÝ A TŘETÍ TRIMESTR

Akcelerace růstu – děti diabetických matek jsou často velké na svůj gestační věk v důsledku zvýšené nabídky nutričních substrátů (glukózy, aminokyselin agrinu a leucinu), prostřednictvím IGF (inzulin – like growth factor) a dalšími růstovými faktory [70]. Riziko vzrůstá v důsledku hyperglykémie matky [82]. Normoglykémie snižuje riziko vzniku orgánové makrosomie (diabetická fetopatie) [83]. Růstová akcelerace spojená s orgánovou makrosomií postihuje plody žen se všemi typy DM v těhotenství [85].

Intrauterinní růstová retardace postihuje část plodů (porucha krevního průtoku v placentárním a uterinním řečišti a přítomnost mikroangiopatických a makroangiopatických změn u matky), [81]. Příčinou mohou být i komplikace nesouvisející s DM [89].

Poruchy psychomotorického vývoje vznikají při špatné kompenzaci, (vliv ketolátek, dochází k hypoxii plodu a možnému vzniku postižení – diskrétní, postupně mizejí či trvalá poškození), [90].

Náhlá smrt plodu intrauterinně se objevuje v posledních týdnech gravidity a je čtyřikrát častější u diabetiček [93]. Přesný mechanismus není znám, podílí se na něm intrauterinní hypoxie následkem redukce průtoku krve dělohou a placentou (ketoacidóza, preeklampsie), [123].

Pozdní poporodní komplikace jsou geneticky ovlivněné [95]. Má-li matka DM 1. typu je riziko onemocnění pro potomka 2 – 3 % DM 1. typu, pokud má otec DM 1. typu je riziko 7 – 9 %, pokud mají oba rodiče DM 1. typu je riziko až 30 % [7]. U dětí rodičů s DM 1. typu je snaha identifikovat riziko vzniku diabetu genetickým vyšetřením rizikových fokusů HLA (predikce diabetu), [144]. U dětí matky s DM 2. typu je riziko 15 %, že onemocní DM 2. typu, u obou rodičů je riziko 75 % [94].

2.3 KLASIFIKACE DM V TĚHOTENSTVÍ

V těhotenství rozlišujeme několik skupin DM podle toho, zda vznikla ještě před otěhotněním či v průběhu těhotenství [6]. Rozlišují se: pregestační diabetes mellitus (diabetes 1. typu, diabetes 2. typu, ostatní typy diabetu – operace pankreatu, endokrinní, genetické typy diabetu), gestační diabetes mellitus (GDM) a gestační diabetes v předchozích graviditách [7].

2.3.1 PREGESTAČNÍ DIABETES

2.3.1.1 DM 1. TYPU

Aby bylo těhotenství úspěšné, je nutná dobrá informovanost pacientky s DM 1. typu o možnostech, riziku i komplikacích těhotenství [76]. Součástí prekoncepční péče (před otěhotněním) je znalost zdravotního stavu pacientky, vyšetření aktuální metabolické kompenzace (kontrola glykemických profilů, vyšetření glykovaného hemoglobinu, vyšetření na přítomnost diabetických komplikací), [84]. Provádí se podrobné vyšetření fyzikální, krevního tlaku, oftalmologické, renálních funkcí, moči chemické (mikroalbuminurie, proteinurie) a mikrobiologické, krevního obrazu a koagulačních parametrů, biochemický screening, neurologické vyšetření, vyšetření štítné žlázy, gynekologické vyšetření [20].

Při plánované koncepci a u nekomplikovaného DM s dobrou metabolickou kompenzací v celém průběhu gravidity je asi 95 % šance na porod zdravého potomka [116]. V posledních letech se jen ojediněle stává, že by diabetičkám ve fertilním věku nebyla gravidita doporučena (závažné orgánové komplikace), průběh by ohrozil život matky i plodu [123]. Těhotenství je kontraindikováno v případě postižení velkých cév (koronární cévy, velké cévy dolních končetin) makroangiopatií a nedoporučuje se při již rozvinutých mikrovaskulárních komplikacích (diabetická nefropatie, vegetativní neuropatii s postižením žaludku), [7].

Při vzniku neplánovaného těhotenství je nutné zvážit, jak dobře či špatně byla pacientka metabolicky kompenzována (před otěhotněním a v prvních 7-8 týdnech gravidity), [75], musí se provést vyšetření v co nejkratším čase (vyšetření: glykovaného hemoglobinu, mikroalbuminurie a proteinurie, renálních funkcí, očního pozadí, neurologické, štítné žlázy, gynekologické) a zvážit rizika pro matku a plod [84]. Doporučuje se i genetické vyšetření [91]. Rozhodnutí o osudu těhotenství je vždy na pacientce, lékař ji plně a pravdivě informuje o rizicích a průběhu [20].

Dietní opatření v těhotenství jsou zaměřena na podporu stability metabolické kompenzace diabetu [40]. V 1. trimestru se nemění, jsou jako před graviditou, ve 2. a 3. trimestru je možno zvýšit energetický příjem o 400 až 1300 kJ/den, v době kojení pak až o 1300 až 2100 kJ/den [7]. Složení stravy zůstává stejné, přidává se kyselina listová (prevence VVV v oblasti CNS), multivitaminové preparáty, jód (po vyšetření štítné žlázy) a někdy i železo (při anemii), [115].

K léčbě se používají výhradně humánní inzulíny, častěji analoga krátkodobá [36], dlouhodobá analoga se začínají zkoušet [73]. V režimech léčby inzulínem se v graviditě setkáváme s intenzifikovaným režimem i s použitím inzulínových pump, (v poslední době stále častěji, vhodné je diabetičku převést na analoga nebo léčit inzulínovou pumpou ještě před otěhotněním), [117].

Potřeba inzulínu na začátku gravidity až do přibližně 12. – 14. týdne mírně klesá, poté stoupá s maximem mezi 24. – 32. týdnem [121], pak je stabilní a 1 až 2 týdny před porodem mírně klesá, v šestinedělí se snižují na hodnoty na počátku gravidity [7]. Důležitá je sebekontrola, doporučuje se měření glykemií alespoň 5x denně [36]. Výborná kompenzace je předpokladem úspěšného průběhu gravidity [94]. Pro nemocné s DM je důležitá pravidelná fyzická aktivita, platí to i pro těhotné (přizpůsobí se frekvence a typy cvičení, aby byla bezpečná pro matku i plod), [95]. Péče o těhotné diabetičky zahrnuje pravidelné a pečlivé sledování přírůstků hmotnosti, krevního tlaku a přítomnosti edémů [89]. V každém trimestru se vyšetřuje mikroalbuminurie, oční pozadí, moč mikrobiologicky a na počátku těhotenství se vyšetřuje štítná žláza (autoimunitní thyreoiditida) a dle výsledků se vyšetření opakuje v průběhu těhotenství (většinou v každém trimestru), [123]. Glykosurie nemá v graviditě příliš velký význam pro snížení ledvinového prahu pro vylučování glukózy [7].

Mezi komplikace těhotenství diabetičky patří diabetická nefropatie, diabetická retinopatie, diabetická neuropatie (i gastropatie), [128], postižení velkých cév, hypertenze, preeklampsie, hypoglykémie a ketoacidóza [116]. Pokud tyto komplikace diabetička již má, nemusí se v těhotenství zhoršit, jen se doporučují častější kontroly a šetrná léčba, aby nedošlo k poškození plodu [84].

Porodnická péče (tab. 6,7) se příliš neliší od běžného sledování těhotné bez DM [93]. Frekvence vyšetření je v 1. trimestru každé 3 až 4 týdny, ve 2. trimestru po 2 týdnech a ve 3. trimestru dle stavu pacientky ve dvou či jednotýdenních intervalech, ve 37. - 38. týdnu je pacientka obvykle hospitalizována [20]. V 1. trimestru se provádí ultrazvukové vyšetření k určení gestačního stáří plodu, dále v 10. – 12. týdnu, screeningové vyšetření na VVV, jehož součástí je ultrazvuk a biochemické vyšetření [99]. Ve 2. trimestru se provádí genetický screening na VVV v 16. – 17. týdnu a podrobné ultrazvukové vyšetření v 18. – 20. týdnu těhotenství [101]. Ve 3. trimestru se každé 3 až 4 týdny provádí ultrazvukové vyšetření se zaměřením na možnou růstovou akceleraci a odhalení makrosomie plodu či IUGR [100]. V 37. – 38. týdnu těhotenství se pravidelně monitorují vitální funkce plodu (kardiotokografie), [96]. Ukončení gravidity se plánuje na 39. – 40. týden, plánovaný termín

porodu [93]. Snahou je vést porod vaginální cestou, většina porodů je indukovaných, rozhodnutí o optimální době indukce určí po pečlivém zvážení porodník a diabetolog [123].

U matek s DM 1. i 2. typu nacházíme vyšší procento císařských řezů z důvodu nálezu příliš velkého plodu, intrauterinní růstové retardace, známky hypoxie plodu, preeklampsie, nepříznivém nálezu na očním pozadí, selhávání ledvin a známky intraamniální infekce [116]. Během porodu se podává kontinuální infuze 10% glukózy a inzulin rychlostí 1 – 2 IU/hod. (udržení glykemie kolem 6 mmol/l), [7]. K zamezení infekce se podávají antibiotika a po operačním porodu je nutná prevence tromboembolické nemoci [83].

2.3.1.2 DM 2. TYPU

V populaci mladých žen není DM 2. typu příliš častý, ale není ojedinělý [20]. Většinou je rozpoznán až v těhotenství, spojuje se s obezitou a rodinnou anamnézou [7]. Pokud se DM 2. typu diagnostikuje před graviditou, léčba je většinou dietní nebo kombinací diety s perorálními antidiabetiky (PAD), [88]. Je-li pacientka léčena dietou, drží v 1. trimestru dietu, v 2. a 3. trimestru je nutné zahájit inzulinovou léčbu, je-li nemocná na PAD, převede se rovnou na inzulin [117]. Po porodu (na konci laktace) se převede zase na dietní léčbu či léčbu perorálními antidiabetiky [116]. Péče (tab. 6,7) o pacientky s DM 2. typu je v podstatě stejná jako u diabetiček 1. typu [84]. Mezi těmito pacientkami se nachází více obézních a starších žen [123].

2.3.2 GESTAČNÍ DIABETES

Gestační diabetes mellitus (GDM) je porucha tolerance sacharidů, různě závažná [7]. Poprvé je diagnostikován v těhotenství a po porodu mizí [123]. Někdy bývá sacharidová intolerance již před koncepcí, jen nebyla diagnostikována, může pak přetrvávat i po porodu [74]. Inzulinová rezistence se objevuje v určité míře ve všech těhotenstvích, některé ženy ji nedovedou kompenzovat a rozvíjí se GDM [77].

Rizikovými faktory je obezita, věk nad 25 let, výskyt DM (hlavně 2. typu) v rodině, DM v předchozím těhotenství, předchozí porod velkého plodu (nad 4000 g), DM či porucha glukózové tolerance spojená s užíváním hormonální antikoncepce, opakované spontánní potraty, porod mrtvého plodu, glykosurie na počátku těhotenství, rizikové etnické skupiny [20].

Uvažuje se, že GDM může být první manifestací jiného typu DM (DM 1. typu, DM 2. typu, LADA, MODY), [7]. Nález poruchy v graviditě nelze považovat za pouhý GDM, je nutné pacientku i po porodu sledovat, opakovat oGTT [15].

GDM se projevuje nejčastěji mezi 24. a 28. týdnem gravidity. Diagnóza DM se stanovuje orálním zátěžovým glukózovým testem (oGTT), který se provádí zátěží 75 g glukózy [16]. Odebírá se venózní plazma. Glykémie nalačno by neměla přesáhnout 5,6 mmol/l, za hodinu ne vyšší než 8,8 mmol/l a za 2 hodiny pod 7,7 mmol/l [116]. Vysoká glykémie na lačno (> než 5,6 mmol/l) se v graviditě považuje za patologickou a jedná se již o GDM [90]. Podobné je to i u poruchy glukózové tolerance [78].

V léčbě GDM je nutná úprava stravy, (dělení denní dávky stravy do více menších porcí, rozložení sacharidového obsahu na menší dávky v průběhu dne – minimalizují se tak postprandiální hyperglykémie), dále pak zvýšení tělesné aktivity (aerobní typ cvičení), [87]. Nedojde-li k normalizaci glykemií úpravou stravy a tělesným cvičením, (vyšší glykémie, růstová akcelerace plodu) zahajuje se terapie inzulinem [80], (malé dávky krátkodobě působícího lidského inzulinu před hlavními jídly, někdy v kombinaci s večerní dávkou střednědobě působícího inzulinu), [117].

V léčbě GDM se již několik let používají i perorální antidiabetika ze skupiny sulfonylureových antidiabetik (Glyburid, Metformin), pro plod nepředstavuje riziko, je srovnatelný s léčbou inzulinem, nevýhodou je horší snášenlivost pacientkami (častější hypoglykémie), [88].

Porodnická péče (tab. 6,7) je podobná jako u zdravých pacientek, výjimkou jsou častější ultrazvuková vyšetření, od 24. týdne po 3 až 4 týdnech a častější kontroly v posledních týdnech gravidity [96]. Porod by měl proběhnout do 40. týdne gravidity [123]. Od 38. týdne, (i dříve) je plod pravidelně kontrolován kardiotokegraficky [90].

Tab. 6 – Vyšetření v těhotenství, postupný harmonogram – sběr dat pro vytvoření tabulky [7,93,123]

asi 8. tt. 10. tt.	zjištění gravidity kontrola
10+0 – 11+0	vystavení těhotenského průkazu
odběr krve	KS + protilátky, KO, HIV, BWR, HbsAg, Toxoplazmóza, TSH, fT4, fT3, anti-TPO, odběr GENET (genetické vyšetření)
16. tt.	odběr krve na TRIPLE TEST – přesné datum odběru dle výsledku při 1.tr. UZ
24. tt.	odběr krve oGTT+ u Rh ⁻ a skupiny 0 – odběr krve na protilátky!!
32. tt.	odběr: KO, BWR, HIV, HbsAg, (+ u Rh ⁻ a skupiny 0 – odběr krve na protilátky!!)
35. tt.	kultivace z pochvy + předání do porodnice
poporodní péče	po šestinedělí se klientka hlásí u svého gynekologa - cytologie
termíny prohlídek	do 36. týdne každé 4-6 týdnů (opt. 1x měsíčně) – dle potřeby (individuální přístup) od 37. týdne do porodu 1x týdně (v porodnici)
při každém vyšetření těhotné	pravidelné kontroly přírůstků hmotnosti měření krevního tlaku, pulsu, vyšetření moči sledování případných otoků končetin
<p>Pohovorem lékař zjistí cílenými dotazy stav a průběh těhotenství. Dle uvážení lékař vyšetří těhotnou vaginálně (zjistí stav poševního prostředí, příp. přítomnost infekce, stav porodních cest – děložního čípku, nehrozi-li předčasný porod či potrat. Od 20.-22. týdne současně zjišťuje i vitalitu plodu, dotazem těhotné na pohyby a jejich kvalitu a poslechem srdečních ozev. Od 38. týdne je součástí vyšetření i kardiokografické vyšetření plodu (KTG).</p>	

Tab. 7 – Ultrazvuková vyšetření – sběr dat pro vytvoření tabulky [7,93,123]

0.	na začátku těhotenství k ověření gravidity, umístění oplodněného vajíčka v děloze a zjištění
1. 11.-14.tt.	zjištění velikosti plodu, stanovení předpokládaného termínu porodu, zhodnocení přímých a nepřímých známek vývojových vad – kombinace s biochemickým vyšetřením krve matky – FβhCG, PAPP-A při pozitivním výsledku (vyšší riziko VVV) – odběr vzorku placenty (biopsie choria, CVS) – k potvrzení či vyloučení podezření na chromozomální vadu plodu screeningové vyšetření triple test – 16. – 17.tt. – vyšetření krve matky - hCG, alfaprotein, estriol (přepočten na věk ženy) – při podezření na VVV – odběr plodové vody (amniocentéza), příp. vyšetření buněk plodu resp. DNA plodu nalezené v krvi těhotné ženy – neinvazivní prenatalní diagnostika (vyšetření pohlaví plodu, RhD stav plodu, chromozomální vady plodu – trisomie 21, 18, 13)
2. 20.-22.tt.	zjištění velikosti plodu, určení množství plodové vody, uložení placenty, zhodnocení pohybové aktivity plodu, zaměření na poznatelné známky VVV
3. 30.-32.tt.	určení velikosti plodu, uložení v děloze, pohybová aktivita, množství plodové vody a uložení placenty, kontrola známek event. VVV

2.4 NOVOROZENEC DIABETICKÉ MATKY

Novorozenec diabetické matky často bývá obézní, má tučnou plethorickou tvář a napnutou lesklou kůži (zvýšené množství podkožního tuku a glykogenu v podkožní tukové tkáni), [92]. Novorozenec je ohrožen poporodními komplikacemi [102], které jsou: orgánová makrosomie, odchylky v metabolismu sacharidů (hypoglykémie), žlučových barviv (hyperbilirubinémie – projev funkční nezralosti jater a chronické hypoxie), v koncentraci vápníku a hořčíku (hypokalcemie, hypomagnezémie), v krvetvorbě (polycitémie) a acidobazické rovnováze [126].

Ačkoliv je dítě nadměrně velké, bývá nezralé [123]. Mohou se u něj vyskytnout poruchy dýchání až apnoické pauzy, horší průběh syndromu dechové tísně, svalová hypotonie, akrální cyanóza a zvýšená neuromuskulární dráždivost [7]. Nejzávažnější je makrosomie myokardu se sklonem k arytmiím po porodu a syndrom dechové tísně při hraniční zralosti a nezralosti plodu [126]. Péče o diabetičky 1. a 2. typu a o komplikované pacientky s GDM je přesunuta do perinatologických center, kde se na zlepšení výsledků těhotných diabetiček podílejí vysoce kvalifikovaní odborníci, porodníci, internisté, neonatologové a další, nemalou roli hraje i přístrojová vybavenost pracoviště [116]. Současné možnosti a znalosti dovolují pacientkám s DM otěhotnět, porodit a vychovat zdravé dítě, což je pro lékaře, pečující o ženy, velkou odměnou [124].

2.5 PREDIKCE DIABETU

U dětí, kdy jeden z rodičů či oba mají diabetes mellitus 1. typu (či sourozenec s DM 1. typu) se doporučuje odběr krve na autoprotilátky, genetické a funkční vyšetření novorozence [142], (HLA 2. třídy, DQA1, DQB1, genotypizace, trojkombinace autoprotilátkových markerů inzulitidy – anti-IA2, anti-GAD, antiinzulínové protilátky), krev se posílá do laboratoře Fakultní nemocnice v Motole – pracoviště PREDIA (predikce diabetu). Dítě se dále vyšetřuje dle schématu, které doporučí lékaři z Prediabetické ambulance [144].

3. IMUNITNÍ SYSTÉM

Imunitní systém člověka vytváří obranu lidského organismu před různými parazitickými organismy (bakterie, viry, houby, prvoci, parazitičtí červi ...), [146]. Imunitní reakce je reakce organismu na přítomnost antigenu (chemická nebo tělísková struktura), vyvolává imunitní reakci [147]. Mohou jimi být cizorodé patogeny nebo i buňky vlastního organismu (autoimunitní onemocnění), [145]. Antigenní výbava je i systém krevních skupin (systém AB0 nebo Rh), [149].

Imunitu dělíme dle doby nástupu a specifčnosti (specifická imunita, nespecifická imunita) a hlavního efektorového mechanismu (protilátková imunita, buněčná imunita), [98]. Buněčnou složku imunity tvoří bílé krvinky (leukocyty), [145]. Protilátkovou složku imunity zajišťují protilátky (imunoglobuliny), [146]. Do imunitního systému zařazujeme lymfatické tkáně a orgány, které vytváří s leukocyty a protilátkami komplexně-funkční celek [98]. Primární lymfatické orgány (dochází v nich ke vzniku a vývoji bílých krvinek) jsou kostní dřeň a brzlík (thymus), [12]. Sekundární lymfatické orgány (lymfatické uzliny, krční a nosní mandle, slezina, lymfatická tkáň střev a žaludku) jsou umístěny různě po těle, protéká jimi lymfa (lymfatické uzliny) nebo krev (v případě sleziny), případné patogeny jsou tak hned vystaveny účinkům buněk specifické i nespecifické imunity [147].

3.1 NESPECIFICKÁ A SPECIFICKÁ IMUNITA

Imunita nespecifická (neadaptivní) je vrozená, její mechanismy mohou v případě infekce nastoupit okamžitě [145]. Jsou to mechanické zábrany (pokožka, řasinky v nose), imunita sliznic (hlen, přítomnost symbiotických bakterií), zvyšování tělesné teploty (pyrogeny), přítomnost baktericidních látek v některých tělních tekutinách (slzy, sliny, žaludeční šťáva, HCl), aktivace komplementu (skupina proteinů z krevního séra) a především schopnost fagocytózy (pohlcování cizorodých částic) některých bílých krvinek (makrofágy a neutrofilní granulocyty), [148].

Mimo některé leukocyty se na nespecifické imunitě podílí přirozené bariéry (kůže, sliznice), nepříznivé prostředí (vrstva hlenu na sliznici, pohyby řasinek, fyziologická flóra, pH, enzymy, sliny, slzy, žaludeční šťáva s HCl), zánět (projevuje se bolestí, začervenáním, zvýšením teploty, otokem, poškozením funkce), pyrogeny (cytosiny, zvyšují tělesnou teplotu až na horečku), komplement (soubor bílkovin z krevní plasmy, lytický, chemotaktický,

ozonizační účinek) [145]. Leukocyty podílející se na nespecifické imunitě jsou granulocyty (neutrofilní granulocyty, eozinofilní granulocyty, basofilní granulocyty) obsahující granuly a agranulocyty (monocyty - makrofágy, lymfocyty – NK buňky) buňky bez zřetelných granul [98].

Specifickou imunitu zajišťují lymfocyty: B-lymfocyty a T-lymfocyty [113], nastupuje později než imunita nespecifická, není vrozená, specificky rozpoznává cizorodé látky (antigeny), vyznačuje se imunologickou pamětí [146]. Rychlost a efektivnost specifické imunity je závislá na tom, pokolikáté se imunitní systém s konkrétním antigenem setkává [147]. Specifická imunitní odpověď je velice složitá [108].

Buňky lidského těla mají různé antigeny, jsou glykoproteinové povahy, vyčnívají z buněčné membrány do okolí, jsou dva základní druhy – MHC I. a MHC II. [98]. Lymfocyty jsou buňky specifické imunity [145]. T-lymfocyty vznikají v kostní dřeni, putují do brzlíku (thymu), proto se T-lymfocyty dále dělí na cytotoxické T-lymfocyty (T_c) a pomocné T-lymfocyty (T_h), také NK buňky, koreceptorem je CD4. T-lymfocyty a NK buňky stále kontrolují povrchy buněk (přímo nebo podle vzorků přinesených dendrickými buňkami) s cílem odhalit v zárodku nádor nebo ložisko infekce (imunitní dohled)[148].

B-lymfocyty zajišťují imunitu založenou na protilátkách – imunoglobuliny, receptorem je BCR (IgD, IgM), [146]. B-lymfocyty jsou zaměřeny na extracelulární antigeny (látková imunita), [145]. NK buňky (přirození zabijáci) připomínají velké lymfocyty s četnými granuly, postrádají receptory TCR i BCR [149].

3.2 PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Primární imunitní odpověď vzniká, setká-li se organismus s konkrétním antigenem poprvé, prodělanou infekcí zůstávají paměťové buňky (z B i T-lymfocytů), [147], při opakované infekci stejným antigenem je třeba kratší doby k rozvinutí plnohodnotné imunitní odpovědi (využíváno při aktivní imunizaci očkováním či proděláním příslušné choroby), [148]. Princip očkování (vakcinace) je založen na podání látky s mrtvým nebo oslabeným mikroorganismem, na kterou organismus odpoví imunitní reakcí (vznik protilátek a paměťových buněk), [145]. Očkovací látka nesmí způsobit onemocnění a zároveň musí být dostatečně imunogenní, aby se vytvořily protilátky a paměťové buňky [146].

Sekundární imunitní odpověď je zvýšená tvorba protilátek IgG při druhém kontaktu s určitým antigenem [147].

3.3 IMUNOGLOBULINY

Imunoglobuliny jsou proteiny (glykoproteiny), mezi které patří všechny protilátky, je 5 základních typů, jejich molekuly se skládají z 2 identických lehkých a 2 identických těžkých polypeptidových řetězců, které jsou vzájemně spojeny disulfidickými (S-S) vazbami, prostorově jsou uspořádány do domén a modulů [98]. Těžké řetězce se dělí dle typu: alfa (α), delta (δ), epsilon (ϵ), gamma (γ), mí (μ); lehké řetězce jsou 2 typů: kappa (κ) a lambda (λ) [145]. Podle těžkého řetězce rozdělujeme imunoglobuliny na IgA, IgD, IgE, IgG a IgM (každá molekula má oba vzájemně stejné lehké i těžké řetězce), [147]. Během vývoje B-lymfocytů se rozhodne o antigenní specifitě protilátek (prostorové uspořádání, jaké rozpozná antigeny), nejdříve jsou produkovány protilátky třídy IgM a až po další stimulaci k produkci dalších typů [146]. Schopností protilátek je vázat se svými vazebnými místy (epitopy) na vazebná místa antigenu (paratopy), jejich vazba epitop-paratop může být různě silná (jeden epitop rozpozná mnoho různých protilátek, jeden antigen může mít mnoho epitopů), [145]. Vazba protilátky na antigen usnadní fagocytózu (ozonizace), případně antigen rovnou inaktivuje (toxické látky), některé protilátky aktivují komplement [147].

IgA – je v sekretech (slzy, sliny), účastní se slizniční imunity. Sekreční forma je monomer (1 molekula imunoglobulinu), slizniční forma je dimer (2 molekuly spojené dohromady), [145]. IgD – tvoří membránový receptor B-lymfocytů (BCR), [146]. IgE – uplatňuje se při alergických reakcích a v imunitních reakcích zaměřených na parazity [145]. IgG – nejhojnější forma v séru, prostupuje placentou [146]. IgM – vyskytuje se ve formě pentameru (5 molekul Ig spojených dohromady), imunoglobulin časně protilátkové odpovědi [145].

3.4 AUTOIMUNITA

Autoimunita je imunitní odpověď na vlastní antigen (antigeny), [145]. Dojde-li k poruše imunitního systému, vedoucího ke vzniku autoimunitního onemocnění, mohou se uplatňovat obě složky imunity – buněčná i protilátková [139]. Autoimunitní onemocnění je porucha, kdy dochází k poškození buněk, tkáně či funkce orgánu v důsledku autoimunitní odpovědi (ne každá autoimunitní odpověď vede k autoimunitnímu onemocnění), [149].

Na vznik těchto onemocnění má vliv genetická predispozice a virová infekce (podpůrné faktory hormonální a neuroimunologické), ovlivňují expresi genů [140]. Důsledkem je selhání imunitního systému nebo druhotné poškození buněk (jiného systému),

[145]. Jde o imunopatologické stavy vyúsťující v alergické, nádorové nebo autoimunitní choroby, na vzniku se podílí genetická predispozice, různé vnější příčiny (porucha tolerance faktorů udržující homeostázu imunitního systému, především mikroprostředí na recirkulaci a migraci T-lymfocytů, poruchy rovnováhy cytokinů), zevní příčiny (infekce, zejména virové, bakteriální nebo parazitární, chemické látky, hormony, vlivy prostředí), [149].

Autoprotilátky jsou protilátky (i přirozené autoprotiátky) roznášené po celém organismu (i v oblastech, kde nejsou lymfocyty), jejichž tvorbu vyvolává autoantigen [140]. Protilátky specifické pro určitý izotyp či alotyp mohou působit stimulačně nebo supresivně na specifickou T buněčnou odpověď (nepředstavují jen obrannou linii, ale jsou i prostředníkem mezi jednotlivými lymfoidními kompartmenty [148]. Imunitní systém má přirozené autoprotiátky a autoreaktivní T-lymfocyty, které odklízí vlastní porušené struktury, plní mnoho funkcí (první obranná linie proti infekci, odstraňují stárnoucí a poškozené buňky a molekuly), [147].

3.4.1 AUTOIMUNITNÍ CHOROBY A JEJICH KLASIFIKACE

Autoimunní nemoci (tab. 8) se dělí podle typu převládající imunopatologické reakce (cytotoxická, imunokompletová, buňkami zprostředkovaná, způsobená antireceptorovými protilátkami) a postižení orgánů či tkání [148]. Diagnostika se určuje klinickou symptomatologií (subfebrilie až febrilie, únava, malátnost, chřipkové projevy a pocity) a průkazem protilátek (IgM, IgG, IgA), [107]. Celkově postihují autoimunitní choroby asi 5 – 7% obyvatel [148].

Nejčastějším autoimunitním onemocněním v dětském věku je juvenilní lymfocytární tyreoiditida (JLT) a je nutné toto onemocnění vyhledávat i u jiných endokrinních i neendokrinních autoimunitních onemocnění. Druhým nejčastějším autoimunitním onemocněním v dětském věku je diabetes mellitus 1. typu. U nově zjištěných diabetiků se provádí screening, který odhalí, zda není u tohoto autoimunitního onemocnění přidruženo i další autoimunitní onemocnění (juvenilní lymfocytární tyreoiditida, celiakie, Addisonova choroba, Graves-Basedowova choroba, Sjögnerův syndrom, colitis ulcerosa), [147].

Tab. 8 – Výskyt autoimunitních chorob v populaci [149]

Autoimunitní onemocnění	Přibližný výskyt v populaci
Revmatoidní artritida	1 : 100
Hashimotova tyreoiditida	2 : 100
Diabetes mellitus I. typu	5 : 1000
Celiakie	1 : 200
Sjögrenův syndrom	1 : 500
Roztroušená skleróza	1 : 1000
Systémový lupus	1 : 4000
Sarkoidóza	1 : 10 000
Střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)	5 : 100 000

Diabetes mellitus 1. typu patří mezi 4 nejčastější autoimunitní onemocnění, může vzniknout v jakémkoliv věku, muže i ženy postihuje stejně. S tímto onemocněním se často vyskytují i ostatní autoimunitní onemocnění (juvenilní lymfocytární tyreoiditida, celiakie, Addisonova choroba, Graves-Basedowova choroba, Sjögnerův syndrom, colitis ulcerosa). DM 1. typu patří mezi autoimunitní choroby orgánově specifické [149].

3.4.2. PŘÍČINY AUTOIMUNITNÍCH CHOROB

Na vzniku autoimunitních chorob se podílí celá řada faktorů, jedná se o multifaktoriální příčiny [149]. Pro vznik autoimunitních onemocnění je nutná přítomnost rizikových faktorů působících u jednotlivce současně: faktory imunitní (defekt IgA či komplementu), genetické (některé HLA molekuly), hormony (estrogeny) a faktory z vnějšího prostředí (viry, léky, ultrafialové záření), [138].

3.4.3. DĚDIČNOST AUTOIMUNITNÍCH CHOROB

Autoimunitní nemoci mají svůj dědičný základ, prokazují se autoprotilátkami v krvi [148]. Autoprotilátky v krvi mohou mít i zdraví jedinci, kteří jsou však chráněni genetickými faktory, které je chrání proti autoimunitě [146]. Genetické faktory podílející se na vzniku

nemoci jsou částečné, je nutný nějaký další faktor či faktory vedoucí k rozvoji autoimunitních chorob [140].

Genetickým základem autoimunitních nemocí je výskyt transplantačních tkáňových antigenů MHC či HLA (tab. 12), [138]. Každý jedinec má na svých buňkách nebo tkáních tyto znaky, zděděné z poloviny od každého rodiče [149]. Znak HLA-DR3 označuje velice silný imunitní systém, HLA-DR 7 naopak ne příliš výkonný imunitní systém, HLA-DR3 se vyskytuje u autoimunitních nemocí, kdy se síla imunitní reaktivity rozvine na úkor přesnosti v rozlišování cizího a vlastního, škodlivého a neškodného, kdy se imunitní reakce obrátí proti vlastním tkáním a orgánům [148].

Důležité je vyšetření u lékařů a sepsání podrobné anamnézy, zjišťuje se, zda nejsou v rodině (širší příbuzenstvo) autoimunitní choroby [149]. Tyto choroby se častěji vyskytují u žen [140]. Autoimunitní choroby se vyskytují i v jiné formě (např. jeden člen rodiny onemocní lupusem, syn autoimunitním diabetem, dcera pemphigem vulgaris), [142]. Autoimunitní choroby dělíme na postihující jeden orgán nebo na systémové – postihující řadu orgánů, často se tyto choroby kombinují [148].

Diabetes mellitus 1. typu je typické multifaktoriální polygenní onemocnění, na jeho vzniku se podílí kombinace mnoha vlivů prostředí s genotypem jedince [147]. DM 1. typu není mendelovsky dědičné, neexistuje žádná genová varianta, která by byla pro vznik DM 1. typu nezbytná a postačující. V genomu lidí s DM 1. typu není nic specificky patologického, predispozice k DM 1. typu jsou způsobeny běžně se vyskytujícími varianty genů (ne specifický vzácnými mutacemi) [7]. Autoimunitní DM je výsledkem zánětlivého procesu v ostrůvcích pankreatu indukovaného cytokiny. Onemocnění nevzniká porušením jediného genu, působení jediného vnějšího faktoru a autoimunitní reakcí proti jedinému dominantnímu ostrůvkovému antigenu. Autoimunitní DM postihuje jedince, u nichž souhrou několika různých genetických i vnějších faktorů dojde k porušení imunotolerance vůči vlastním β -buňkám pankreatu a k zahájení imunitní reakce proti několika různým antigenům β -buněk. Porušené geny, spouštěcí vnější faktory i cílové antigeny odlišují jedince od jedince, proto charakter a rychlost průběhu autoimunitní reakce proti ostrůvkům jsou různé [146].

3.5. PATOGENEZE RŮZNÝCH FOREM DIABETU MELLITU

Diabetes mellitus patří do skupiny chronických etiopatogenetických heterogenních onemocnění, základním rysem je hyperglykémie vznikající v důsledku absolutního či relativního nedostatku inzulínu [132].

Diabetes melitus 1. typu je autoimunitním orgánovým onemocněním, kdy je postižena slinivka břišní, vlastní lymfocyty napadají β -buňky Langerhansových ostrůvků [54]. Tyto buňky ztrácejí schopnost produkovat inzulín, kterého se organismu nedostává [149]. V počátku onemocnění můžeme v krvi najít autoprotilátky proti enzymu GAD, který je v buňkách produkujících inzulín i jiné autoprotilátky [104,135]. Při rozvoji onemocnění tyto autoprotilátky z krve vymizí, jsou tedy jen diagnostickým znakem upozorňujícím na riziko možného vzniku diabetu [103,136].

Onemocnění vzniká napadením buňkami, ne protilátkami, proto se řadí mezi autoimunitní choroby způsobené buňkami [105]. Zničené Langerhansovy buňky netvoří inzulín [79], léčba spočívá v podávání inzulínu injekcemi či v transplantaci slinivky, většinou v kombinaci s transplantací i jiného orgánu (ledviny, jater, srdce), [55,56].

Při léčbě zánětlivého autoimunitního procesu u diabetu se nepoužívají kortikoidy nebo imunosupresivní látky [137], neboť se nemoc většinou diagnostikuje až ve stádiu, kdy jsou β -buňky zničeny a léčbou se již nedají zachránit [133]. Probíhá mnoho pokusů a studií, kdy je snaha předejít vzniku nemoci [131], při objevení protilátek a před rozvojem nemoci, bohužel se zatím pouze oddálí nástup diabetu, nezabrání se jeho propuknutí [143]. Stále pokračují výzkumy [141].

U DM 2. typu se v patogenezi uplatňují 2 hlavní mechanismy: inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu (oba se navzájem doplňují), [7]. Při manifestaci bývají přítomny oba uvedené mechanismy [6]. Vrozená inzulínová rezistence (zhoršována obezitou) snižuje účinky inzulínu ve tkáních (zvyšují se nároky na sekreci inzulínu, vzniká hyperinzulinismus), [26]. V průběhu let až desítek let dochází k vyčerpání β -buněk pankreatu s poruchou sekrece inzulínu a relativním deficitem inzulínu [119]. Tito diabetici jsou často postiženi i arteriální hypertenzí, obezitou, dyslipidemií, hyperurikémií – metabolickým syndromem [9]. U centrálního typu obezity je vyšší inzulínová rezistence, hyperlipoproteinémie, ve zvýšené míře mají tyto nemocní kardio-vaskulární nemoci [7]. Periferní (gynoidní) typ obezity riziko nezvyšuje [28]. Inzulínová rezistence způsobuje také pokles počtu inzulínových receptorů na buněčné membráně a způsobuje postreceptorové defekty [26].

U gestačního diabetu mellitu je patogeneze způsobena poruchou tolerance sacharidů (intolerance sacharidů), inzulínová rezistence se objevuje u všech těhotných, ale některé ženy ji nedovedou kompenzovat [20]. Na vzniku GDM se uplatňují genetické faktory, faktory zevního prostředí (životní styl, malá fyzická aktivita, špatné složení stravy, nadváha či obezita) společně s hormonálními změnami (progesteron, kortizol, humánní placentární laktogen, TNF, leptin), [7]. U GDM je nutné i po porodu kontrolovat glykémii, zopakovat oGTT, může být predispozice k diabetu [9].

Hypoglykémii je akutní komplikací DM, vzniká na základě relativní nebo absolutní převahy inzulínu, při poruše regulací souvisejících s hypoglykemií (glukagon, adrenalin, růstový hormon, kortizol), [59]. Nebezpečná je hypoglykémii, kdy nemocný včas nezareaguje na nástup hypoglykémii (rozmazané vidění, náhlý hlad, pocení, třes ...), [57] a nepřijme-li v jednoduché formě glukózu (ovoce, sladký nápoj ...) nebo když nerozpozná hypoglykémii (syndrom nerozpoznané hypoglykémii), [7], v tomto případě dochází k omdlení, bezvědomí, kdy si nemocný nedokáže pomoci sám (musí pomoci druhá osoba nebo zdravotníci) a může si při pádu způsobit zranění [58]. Hypoglykémii způsobí snížený přísun glukózy do životně důležitých orgánů (hlavně do CNS), [127]. U starších pacientů může způsobit i iontovou nerovnováhu, která může vést až k fatální dysaritmii (s ischemickou chorobou srdeční), [68]. Po hypoglykémii, nezareaguje-li diabetik správně, dochází k post-hypoglykemické-hyperglykémii [125]. Dochází tak ke špatné kompenzaci diabetu [7].

Diabetická ketoacidóza vzniká při dekompenzaci diabetu mellitu, kdy je absolutní deficit nebo neúčinná koncentrace inzulínu v krvi a zvýšená hladina kontra-regulačních hormonů, tento stav vede k abnormálnímu metabolismu sacharidů, bílkovin, tuků a poruchám vodního a iontového hospodaření [26]. Metabolická acidóza je u diabetické ketoacidózy způsobena ketogenezí [25]. Vyskytuje se častěji u DM 1. typu (u ještě neléčených, nově zjištěných diabetiků), u DM 2. typu vzniká při nízké koncentraci inzulínu a výrazným vzestupem katabolických hormonů [28]. Při dekompenzaci dochází k nauze, zvracení, dehydrataci, rozvratu acidobazické rovnováhy [9].

Chronické komplikace jsou následkem dlouhodobého vystavení tkání hyperglykémii a dalším změnám vyplývajících z porušeného metabolismu (nedostatek inzulínu), [6]. Aby nevznikaly mikroangiopatie a makroangiopatie nebo se nezhoršovaly již vzniklé chronické komplikace, je nutné udržovat hladinu glykémii v optimálním rozmezí [125]. Dosažením co nejlepší kompenzace diabetu je nejlepší prevencí vzniku pozdních komplikací [129]. Nesmí docházet k prudkým výkyvům glykemií, výkyvy glykemií (intermitentní glykémii) jsou nebezpečné pro rozvoj cévních změn [7].

4. KAZUISTIKA

Diabetička 1. typu, narozená v roce 1980.

RA: babička z otcovy strany DM 2. typu, otec, matka i bratr zdraví.

OA: běžné dětské nemoci, od dětství časté tonzilitidy, v 8 letech zjištěn DM 1. typu, v roce 1997 tonzilektomie, 1999 apendektomie, 2007 tonzilektomie (po první tonzilektomii zůstaly části tonzil), 2009 operace epidermální cysta v levém podžebří mesogastriu (opakovaně), Gilbertova choroba, 2007 zlomenina kosti v zápěstí pravé ruky – operace 2009,2015, častá nemocnost – opakované záněty HDC a angíny s vysokými teplotami.

GA: menses od 14 let, 28/5, občas prodloužený cyklus 35 dní, nasazena antikoncepce (2011)

SA: zdravotní sestra, žádný abusus nikotinu, alkoholu a drog. Pravidelně dochází do diabetologické poradny v Poličce, sklon k hypoglykemiím. Bez závažných diabetologických komplikací (počínající akrální areflexie LDK, oční incip. DR bez progresse, počínající gastroparéza).

V lednu 2012 zjištěno těhotenství (7+0). Těhotenství nebylo plánované, vzniklo při užívání antikoncepce. Vstupní glykovaný hemoglobin byl 6,3%. Glykemický profil: před snídaní 3,3 – 9,2 mmol/l, po snídaní 4,1 – 9,6 mmol/l, před obědem 3,2 – 6,6 mmol/l, po obědě 3,2 – 7,0 mmol/l, před večeří 2,1 – 5,2 mmol/l, po večeří 2,3 – 6,6 mmol/l, před spaním 4,2 – 6,8 mmol/l, v noci 3,2 – 7,2 mmol/l.

Od února sledována v diabetologické poradně pro těhotné v ÚPMD Podolí Praha. Doneseny první výsledky odběrů z gynekologicko-porodnické ambulance, které byly uspokojivé, jen lehce zvýšené anti-TPO (nasazen Letrox 25 mg). Pro počáteční vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu a užívání antikoncepce bylo provedeno genetické vyšetření pro zvýšené riziko VVV (vrozých vývojových vad) u plodu (3%), proto v 18.t. a 21.t. provedeno podrobné ultrazvukové vyšetření se zaměřením na VVV u plodu a markery VCA u plodu.

Během těhotenství byla provedena vyšetření a odběry krve dle harmonogramu jako u zdravých žen (tab. 9), podrobnější ultrazvuková vyšetření během těhotenství 8 ultrazvukových vyšetření, 3 genetická vyšetření, 7 konzultací v diabetologické poradně pro těhotné a 3 kardiokografická vyšetření, odběry krve a moči + glykovaný hemoglobin 4x (hodnoty se pohybovaly od 45 do 56 mmol/mol), mikroalbuminurie (hodnoty byly v normě), oční vyšetření v každém trimestru – beze změn, neurologické vyšetření 2x v těhotenství – beze změn.

Před otěhotněním aplikace 4x denně inzulínu: Humalog a Inzulatard (8j – 4j – 4j – 8j), během těhotenství postupně sníženy dávky inzulínu, od 20. týdne navyšován počet jednotek inzulínu aplikovaných ve 4 dávkách. Do 15. tt. snížen inzulín v průměru o 4 jednotky (6-4-4-6), do 18. tt. navýšen inzulín o 6 jednotek (8-5-5-8), do 24. tt. aplikace v dávkách (8-6-6-9) až (12-8-6-10), do 27. tt. navýšen počet jednotek inzulínu na 40 jednotek (12-8-8-12), do 30. tt. (14-10-10-14), od 31. tt. dopichován inzulín i dopoledne (okolo 10-té hodiny) pro vyšší dopolední glykémie (14+4-12-10-14), od 32. tt. až do porodu (14+6-12-10-16). Po porodu se dávka inzulínu ihned snížila na 4-3-3-6 jednotek.

Během těhotenství časté hypoglykémie, dvakrát až třikrát týdně i těžké hypoglykémie. Po porodu v období kojení byly také hypoglykémie, dávky inzulínu musely být sníženy a přizpůsoben byl i jídelníček (velký vliv kojení, velké hypoglykémie). V těhotenství se zvýšila hmotnost o 8,5 kg. Narodena zdravá dcera. Po porodu docházely do poradny predikce diabetu, kde byla odebírána opakovaně krev na protilátky (anti-GAD65, anti-IA2, IAA), kdy do 15 měsíců věku dítěte byly protilátky anti-GAD65 a IAA pozitivní, v 15 měsících, 19 měsících, 2 letech a 3 letech již byly všechny protilátky negativní. Pozitivita protilátek byla nejspíše v důsledku přenosu Abs od matky. Dítě bylo kojené do 2 let.

Nejdůležitější bylo časté měření glykemií, vyvarovat se hyperglykemiím, upravit jídelníček a mít stále dostatek pohybu. Nesladit umělými sladidly.

ZÁVĚR

Bakalářskou práci jsem rozdělila do čtyř částí, v první části jsem charakterizovala onemocnění Diabetes mellitus, v druhé části jsem se věnovala problematice diabetu a těhotenství, v třetí části jsem psala o vztahu imunitního systému s DM, o podmínkách rozvoje autoimunitní reakce a ve čtvrté části zmiňuji jednu kazuistiku.

Cílem mé práce bylo shromáždit dostupné informace, které o DM a těhotenství existují, které jsou prospěšné budoucím maminkám – diabetičkám. Tato problematika je bohužel ještě i v současné době zahalena mnohými mýty a nepravdami, které v některých případech mohou ohrozit zdravý vývoj a život budoucího miminka i samotné ženy.

Velmi důležitá je včasná diagnostika onemocnění, znalost patogeneze DM, rozlišení jednotlivých typů diabetu a jejich léčba. Je potřebné včas poučit nemocné, aby porozuměli onemocnění. Za velmi důležité považuji uvádění výsledků výzkumu do praxe, aby byla široká veřejnost (nemocní i zdravotníci) informována o novinkách, nových technologiích výroby inzulínu, nových lécích (perorální antidiabetika), nových pomůckách (inzulínové pumpy, inzulínová pera, glukometry ...). K tomu by tato práce mohla v některých aspektech přispět.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] MICHELS, G., JASPERS, N. *Notfallsonographie*. Springer: 2014, 252 stran.
- [2] KLÖPPEL, G., KOMMINOTH, P., HEITZ, U. *Pathologie*. Springer: 2013, 2147 stran.
- [3] KOPECKÝ, A. *Dějiny cukrovky*. SRPPD: 2000, s. 63.
- [4] TRČA, A. *Tajemství cukrovky*. Avicenna Rewe: 2004, s.12.
- [5] ČERNÁ, M., PRŮHOVÁ Š., DUŠÁTKOVÁ P. *Genetika diabetes mellitus a jeho komplikací*. Tigris: 2013, 195 stran.
- [6] TEAM OF AUTHORS. *Standards of Medical in Diabetes – 2014*. Diabetes Care: 2014, 37 (S1), S14-S80.
- [7] ANDĚLOVÁ, K., ŠKRHA, J., LEBL, J. a spol. *Diabetologie*. Galén: 2009, 417 stran.
- [8] PLISKA, V. *Insulin – od objevu ke genové technologii*. DMEV: 2010, 13, 2, 69-76.
- [9] TEAM OF AUTHORS. *Diagnosis and Classification of Diabetes*. Diabetes Care: 2010, 33 (S1), S62-S69.
- [10] TEAM OF AUTHORS. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care: 2015, 38 (S1), S8-S16.
- [11] ŠKRHA, J., PELIKÁNOVÁ, T., ŠUMNÍK, Z., VAVŘINA, J., JIRKOVSKÁ, A., RUŠAVÝ, Z. *Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 1. typu*. DMEV: 2012, 15, 1, 8-11.
- [12] ANDĚL, M., NĚMCOVÁ, V., PAVLÍKOVÁ, N., URBANOVÁ, J., ČECHÁKOVÁ, M., a spol. *Faktory vedoucí k poškození a destrukci Beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu*. DMEV: 2014, 17, 3, 122-128.
- [13] ŠKRHA, J., PELIKÁNOVÁ, T., PERUŠIČOVÁ, J., KVAPIL, M., JIRKOVSKÁ, A., RUŠAVÝ, Z. *Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 2. typu*. DMEV: 2012, 15, 1, 13-18.
- [14] TRACHTA, P., HALUZÍK, M. *Fatty acid binding protein-4: význam při vzniku diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikací*. DMEV: 2010, 13,3, 105-110.
- [15] BARTÁKOVÁ, V., BĚLOBRÁDKOVÁ, J., KAŇKOVÁ, K. *Časná poporodní konverze gestačního diabetes mellitus do permanentního diabetu či prediabetu v České republice: epidemiologická studie*. DMEV: 2013, 16, 1, 8-14.
- [16] FRANEKOVÁ, J., JABOR, A. *Gestační diabetes mellitus: analýza 2043 výsledků oGTT – je čas na změnu?* Klinická biochemie a metabolismus: 2010, 18(39), 30-37.
- [17] MOYORGA, M.E., REIFSNIDER, O.S., NEYENS, D.M., GEBREGZIABHER, M.G., HUNT, K.J. *Simulated Estimates of Pre-Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus in the US: 1980 to 2008*. PLOS ONE: 2013, 8, 9, 1-8.
- [18] PERUŠIČOVÁ, J., PELIKÁNOVÁ, T., ŠKRHA, J., KVAPIL, M., ŠMAHELOVÁ, A. *Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem*. DMEV: 2012, 15, 1, 20-22.

- [19] PRŮŠA, R. *Diabetes mellitus a jeho molekulárně genetická podstata*. Klinická biochemie a metabolismus: 2006, 14 (35), 1, 5-7.
- [20] ČECHUROVÁ, D., ANDĚLOVÁ, K. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství 2014*. DMEV: 2014, 14, 2, 55-60.
- [21] ITARIU, B. K., STULNIG, T. M. *Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – A mini Review*. Gerontology: 2014, 60, 189-196.
- [22] LAMB, S. W., DERRAIK, J. G. B., REED, P. W., HOFMAN, P. L., JEFFERIES, C., CUTFIELD, W. S. *The Association between IgG4 Antibodies to Dietary Factors, Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young*. PLOS ONE: 2013, 8, 2.
- [23] PLISKA, V., FOLKERS, G. *Inzulín: chemie a chemici v jeho historii*. DMEV: 2012, 15, 2, 111-118.
- [24] RUŠAVÝ, Z. *Doporučený postup léčby inzulínovou pumpou*. DMEV, 2012, 15, 2, 108-110.
- [25] ROŽENKOVÁ, K., OBERMANNOVÁ, B., ŠUMNÍK, Z., LÉBL, J., PRŮHOVÁ, Š. *Vrozený hyperinzulinismus: diagnostika a léčba*. DMEV: 2014, 17, 3, 131-136
- [26] ROŽENKOVÁ, K., OBERMANNOVÁ, B., ŠUMNÍK, Z., PRŮHOVÁ, Š., LEBL, J. *Vrozený hyperinzulinismus: molekulárně genetická podstata a etiopatogeneze*. DMEV: 2014, 17, 2, 92-98.
- [27] PERUŠÍČOVÁ, J. *Desatera léčby perorálními antidiabetiky*. Triton: 2004, 79 stran.
- [28] STECK, A. K., EISENBARTH, G. S. *Genetic Similarities Between Latent Autoimmune Diabetes and Type 1 and Type 2 Diabetes*. Diabetes: 2008, 57, 1160-1162.
- [29] FRIEDECKÝ, B., ZIMA, T., KRATOCHVÍLA, J., SPRINGER, D. *Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů*. Klinická biochemie a metabolismus: 2012, 20 (41), 2, 97-107.
- [30] FRANEKOVÁ, J. *Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus u dospělých – pohled lékaře z praxe*. Klinická biochemie a metabolismus: 2005, 13 (34), 1, 155-158.
- [31] FRIDECKÝ, B., VÁVROVÁ J., KRATOCHVÍLOVÁ, J. *Změny v laboratorní diagnostice a při sledování diabetu*. Klinická biochemie a metabolismus: 2010, 18 (39), 1, 26-29.
- [32] FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J. *Požadavky na kvalitu stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a možnost využití jeho výsledků pro diagnostické účely*. Klinická biochemie a metabolismus: 2014, 22 (43), 3, 127-131.
- [33] FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., BUDINA, M. *Změna jednotky pro stanovení glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) a rozhodovacích mezí*. Klinická biochemie a metabolismus: 2012, 20 (41), 1, 43.
- [34] SOLAŘ, S. *C-peptid – od diagnózy ke klinice*. Interní medicína pro praxi: 2011, 13 (12), 481-486.
- [35] HALUZÍK, M. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. Mladá fronta: 2011, 150 stran.

- [36] PIŤHOVÁ, P. *Inzulín a novinky v léčbě diabetu*. Interní medicína pro praxi: 2006, 1, 9-13.
- [37] HAMOUZ, Z. *Algoritmus péče a možnost ovlivnění rizikových faktorů diabetu 2. typu v ordinaci PL*. DMEV: 2011, 14, 4, 201-210.
- [38] CUTFIELD, S. W., DERRAIK, J. G. B., REED, P. W., HOFMAN, P. L., JEFFERIES, C., CUTFIELD, W. S. *Early Markers of Glycaemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus*. PLOS ONE: 2011, 6, 9.
- [39] SAUDEK, C. D., HERMAN, W. H., SACKS, D. B., BERGENSTAL, R. M., EDELMAN, D., DAVIDSON, M. B. *A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus*. JCEM: 2008, 93 (7), 2447-2453.
- [40] JIRKOVSKÁ, A., PELIKÁNOVÁ, T., ANDĚL, M. *Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem*. DMEV: 2012, 15, 4, 235-243.
- [41] EDELSBERGER, T. *Neinvazivní aplikace inzulínu*. DMEV: 2010, 13, 4, 184-188.
- [42] KAREN, I., KVAPIL, M., BÝMA, S., HERBER, O. *Diabetes mellitus – doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné lékaře 2005*. Praktický lékař: 2005, 85, 1, 18-29.
- [43] IMAGAWA, A., HANAFUSA, T., MIYAGAWA, J. I., MATSUZAWA, Y. *A novel subtype of type 1 Diabetes Mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies*. The New England Journal of Medicine: 2000, 342, 5, 301-307.
- [44] SORIGUER, F., GODAY, A., BOSH-COMAS, A., BORDIÚ, E., CALLE-PASCUAL, A., ET AL. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study*. Diabetologia: 2012, 55, 88-93.
- [45] ARTESE, H. P. C., FOZ, A. M., RABELO, M. de S., GOMES, G. H., ORLANDI, M., SUVAL, J., D'AIUTO, F., ROMITO, G. A. *Periodontal Therapy and Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis*. PLOS ONE: 2015, 10, 2.
- [46] CARALLO, C., SCAVELLI, F. B., CIPOLLA, M., MERANTE, V., MEDAGLIA, V., IRACE, C., GNASSO, A. *Management of Type 2 Diabetes Mellitus through Telemedicina*. PLOS ONE: 2015, 10, 5.
- [47] HAN, J. S., LEE, M. J., PARK, K. S., HAN, S. H., YOO, T. H., OH, K. H., PARK, S. K., LEE, J., HYUN, Y. Y., CHUNG, W., KIM, Y. H., CHOI, K. H. *Albuminuria as a Risk Factor for Anemia in Chronic Kidney Disease: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)*. PLOS ONE: 2015, 10, 10.
- [48] EDELSBERGER, T. *Praktický lékař a diabetolog – spolupráce v péči o pacienty s cukrovkou*. DMEV, 2011, 14, 4, 211-214.
- [49] POLÍK, J., KLIMČÁKOVÁ, E., KOVÁČIKOVÁ, M., VÍTKOVÁ, M., BAJZOVÁ, M., HEJNOVÁ, J., ŠTICH, V. *Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulínové rezistence*. Interní medicína pro praxi: 2006, 10, 443-446.

- [50] RACEK, J., RŮŽIČKOVÁ, V., RAJDL, D. *Srovnání diagnostiky diabetu pomocí glukózového tolerančního testu a stanovením glykovaného hemoglobinu*. *Klinická biochemie a metabolismus*: 2011, 19 (40), 2, 108-112.
- [51] KVAPIL, M. *Klinický význam postprandiální glykemie u diabetu 2. typu*. *Remedia*: 2011, 21, 386-390.
- [52] ŠKRHA, J. *Epidemiologická studie o diabetu mellitu v České republice porovnání výsledků z roku 2002 a 2006*. *DMEV*: 2010, 13, 2, 55-62.
- [53] HANUŠOVÁ, V., HALUZÍK, M. *Inzulínová rezistence a oxid dusnatý*. *DMEV*: 2010, 13, 3, 111-116.
- [54] ZHANG, L., CHEN, Y., LI, C., LIN, X., CHENG, X., LI, T. *Protective Effects of Combined Intervention with Adenovirus Vector Mediated IL-10 and IGF-1 Genes on Endogenous Islet β Cells in Nonobese Diabetes Mice with Onset of Type 1 Diabetes Mellitus*. *PLOS ONE*: 2014, 9, 3.
- [55] FONTANA, J., ČERVINKOVÁ, Z., ANDĚL, M. *Fyziologická sekrece GLP-1 (Glukagon-Like Peptide-1)*. *DMEV*: 2015, 18, 2, 52-59.
- [56] ANDĚL, M., WILDOVÁ, E., BOJAROVÁ, A., DLOUHÝ, P., KRAML, P. *Znalosti o významu GLP-1 změnilly možnosti léčby diabetu, jejich využití však může být mnohem širší*. *DMEV*: 2011, 14, 1, 15-21.
- [57] SOLAŘ, S. *Hypoglykémie – úskalí léčby diabetu*. *DMEV*: 2011, 14, 4, 189-198.
- [58] MUKNŠNÁBLOVÁ, M. *Akutní komplikace diabetu mellitu*. *Sestra*: 2014, 1, 38-44.
- [59] KVAPIL, M. *Hypoglykémie při léčbě diabetu – její rizika a možnosti prevence*. *Remedia*: 2013, 1, 42-48.
- [60] PYTLIAK, M., VARGOVÁ, V., MECHÍROVÁ, V., FELŠOČI, M. *Poliekové hypoglykémie*. *DMEV*: 2010, 13, 1, 16-20.
- [61] PYTLIAK, M., VARGOVÁ, V., MECHÍROVÁ, V., FELŠOČI, M. *Poliekové hyperglykémie a diabetes mellitus*. *DMEV*: 2010, 13, 1, 9-14.
- [62] LACIGOVÁ, S., JIRKOVSKÁ, A., RUŠAVÝ, Z. *Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie*. *DMEV*: 2012, 15, 1, 35-40.
- [63] KALVODOVÁ, B., SOSNA, T., ŘEHÁK, J., KOLÁŘ, P., ERNEST, J., PITROVÁ, Š., PELIKÁNOVÁ, T., KVAPIL, M., ŠKRHA, J. *Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie*. *DMEV*: 2012, 15, 1, 30-34.
- [64] BOUČEK, P., KVAPIL, M., MONHART, V., PELIKÁNOVÁ, T., RYCHLÍK, I., ŠMAHELOVÁ, A., TEPLAN, V., TESAŘ, V. *Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin*. *DMEV*: 2012, 15, 1, 23-29.
- [65] ZIMA, T., RACEK, J., TESAŘ, V., VIKLICKÝ, O., TEPLAN, V. A KOL. *Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)*. *Klinická biochemie a metabolismus*: 2014, 22 (43), 3, 138-152.

- [66] ŠÁLEK, T., PONÍŽIL, P. *Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients*. *Klinická biochemie a metabolismus*: 2014, 22 (43), 1, 4-7.
- [67] TESAŘ, V., ZIMA, T., RACEK, J., TEPLAN, V., FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLOVÁ, J., GRANÁTOVÁ, J., KUBÍČEK, Z. *Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování proteinurie*. *Klinická biochemie a metabolismus*: 2011, 19 (40), 1, 28-35.
- [68] HALUZÍK, M., TRACHTA, P., MRÁZ, M. *Léčba inzulinem a kardiovaskulární komplikace*. *DMEV*: 2013, 16, 3, 138-143.
- [69] MONHART, V. *Diabetes mellitus, ledviny a hypertenze*. *Medicína po promoci*: 2015, 16, 2, 115-121.
- [70] MARESH, M. J. A., HOLMES, V. A., PATTERSON, C., YOUNG, I. S., PEARSON, D. W. M., WALKER, J. D., Mc CANCE, D. R. *Glycemic Targets in the Second and Third Trimester of Pregnancy for Women With Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*: 2015, 38, 1, 34-42.
- [71] SUHONEN, L., HIILESMAA, V., TERAMO, K. *Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type 1 diabetes mellitus*. *Diabetologia*: 2000, 43, 79-82.
- [72] MATHEISEN, E., KINSLEY, B., AMIEL, S. A., HELLER, S., Mc CANCE, D., DURAN, S., BELLAIRE, S., RABEN, A. *Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy*. *Diabetes Care*: 2007, 30, 4, 771-776.
- [73] SUFFECOOL, K., ROSENN, B., NIEDERKOFER, E. E., KIERNAN, U. A., FOROUTAN, J., ANTWI, K., RIBAR, A., BAPAT, P., KOREN, G. *Insulin Determir Does Not Cross the Human Placenta*. *Diabetes Care*: 2015, 38, 2, 20-21.
- [74] RENZ, P. B., CAVAGNOLLI, G., WEINERT, L. S., SILVEIRO, S. P., CAMARGO, J. L. *HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus*. *PLOS ONE*, 2015, 10, 8.
- [75] HUTTY, W. J., BESTWICK, J. P., WALD, N. J. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) and first trimester markers in prenatal screening for Down's syndrome*. *Prenatal Diagnosis*: 2016, 36, 2, 14, 192-193.
- [76] EVERS, I. M., DE VALK, H. W., VISSER, G. H. A. *Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands*. *BMJ*: 2004, 40, 4, 106-112.
- [77] PONTES, I. E. A., AFRA, K. F., SILVA, J. R., BORGES, P. S. N., CLOUGH, G. F., ALVES, J. G. B. *Microvascular reactivity in women with gestational diabetes mellitus studied during pregnancy*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*: 2015, 7, 289-294.

- [78] KARAGOZ, H., ERDEN, A., OZER, O., ESMERAY, K., CETINKAYA, A., AVCI, D., KARAHAN, S., BASAK, M., BULUT, K., MUTLU, H., SIMSEK, Y. *The role of blood Gross in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus*. Therapeutics and Clinical Risk Management: 2015, 11, 1613-1617.
- [79] YORIFUJIL, T., KAWAKITA, R., HOSOKAWA, Y., FUJIMARU, R., YAMAGUCHI, E., TAMAGAWA, N. *Dominantly inherited diabetes mellitus caused by GATA6 haploinsufficiency: variable intrafamilial presentation*. J Med Genet: 2012, 49, 642-643.
- [80] YAO, L., WAN, J., LI, H., DING, J., WANG, Y., WANG, X., LI, M.: *Resveratiol relieves gestational diabetes mellitus in mice through activating AMPK*. Reproductive Biology and Endocrinology: 2015, 13, 118-124.
- [81] LUCAS, M. J. *Diabetes complicating pregnancy*. Obstetrics and Gynecology Clinics of Nort Amerika: 2001, 28, 3, 513-536.
- [82] TEAM OF AUTHORS. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*. Diabetes Care: 2010, 33, 3, 676-682.
- [83] EVERS, I. M., VALK, H. W., VISSER, G. H. A. *Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands*. BMJ: 2004, 40, 10, 328-340.
- [84] TENNANT, W. G. P., BILOUS, R. W., PRATHAPAN, S., BELL, R. *Risk and Recurrence of Serious Adverse Outcomes in the First and Second Pregnancies of Women With Preexisting Diabetes*. Diabetes Care: 2015, 38, 610-619.
- [85] YESSOUFOU, A., MOUTAIROU, K. *Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of „Metabolic Memory“*. Experimental Diabetes Research: 2011, ID 218598, 12.
- [86] HERNANDEZ, M., MOLLO, A., MARSAL, J. R., ESQUERDA, A., CAPEL, I., PUIG-DOMINGO, M., POZZILI, P., de LEIVA, A., MAURICIO, D. *Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9*. BMC Endocrine Disorders: 2015, 15, 1.
- [87] NISSON, C., URSING, D., TÖRN, C., ABERG, A., LANDIN-OLSSON, M. *Presence of GAD Antibodies During Gestational Diabetes Mellitus Predicts Type 1 Diabetes*. Diabetes Care: 2007, 30, 8, 1968-1971.
- [88] ANDĚLOVÁ, K. *Metformin v léčbě gestačního diabetu (GDM)*. DMEV: 2014, 17, 1, 8-11.
- [89] PECOVÁ, J. *Diabetes mellitus 1. typu a těhotenství*. Sestra: 2009, 3, 57.
- [90] KOSTIUK, P. *Diabetes mellitus v těhotenství: diagnostika a léčba*. Edukafarm farmi news: 2010, 3, 5.

- [91] SYSÁK, R., ŠTENCL, P., VLKOVÁ, B. I., GRESKOVÁ, K., OROSZOVÁ, V., HREBENÁR, M. *Genetická analýza z krve matky*. Aktuální gynekologie a porodnictví: 2014, 6, 1-4.
- [92] JANKŮ, P., HRUBAN, L., KUČEROVÁ, B., ROZTOČIL, A., KACHLÍK, P., ZAHRADNÍČKOVÁ, J. *ST analýza fetálního EKG u předčasných porodů ve 30. – 36. týdnu těhotenství*. Český gynekolog: 2006, 71, 3, 163-168.
- [93] DOSTÁLOVÁ, Z., GERYCHOVÁ, R. *Rizika těhotenství a porodu*. Interní medicína pro praxi: 2008, 10, 418-421.
- [94] ČADÍLEK, H. *Diabetes mellitus a těhotenství. Část 1*. Gynekolog: 1999, 3, 136-139.
- [95] ČADÍLEK, H. *Diabetes mellitus a těhotenství. Část 2*. Gynekolog: 1999, 4, 163-165.
- [96] BĚLOBRÁDKOVÁ, J. *Těhotenský diabetes a jeho léčba*. Remedia: 2010, 2, 92-97.
- [97] ANIK, A., CATLI, G., ABACI, A., BÖBER, E. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism: 2015, 28, 3-4.
- [98] MARIEB, E. N., MALLAT, J. *Anatomie lidského těla*. CP Books, a.s.: 2005, 863 stran.
- [99] LOUCKÝ, J., SPRINGER, D., ŠUBRT, I. *Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství*. Klinická biochemie a metabolismus: 2015, 23 (44), 1, 27-30.
- [100] KOLEKTIV AUTORŮ ČSKB ČLS JEP A ČSNM ČLS JEP. *Provádění všeobecného prenatalního screeningu vrozených vývojových vad*. Klinická biochemie a metabolismus: 2014, 22 (43), 1, 40-42.
- [101] KOLEKTIV AUTORŮ ČSKB ČSL JEP A ČSNM ČLS JEP. *Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství*. Klinická biochemie a metabolismus: 2011, 19 (40), 1, 45-47.
- [102] MORGENSTERNOVÁ, J. *Specifická péče o novorozence diabetické matky*. Sestra: 2013, 3, 36-37.
- [103] TODD, J. A., AISMAN, T. J., CORNALL, R. J., GHOSH, S., HALL, J. R. S., HEARNE, C. M., McALEER, M. A., PRINS, J. B., RODRIGUES, N., LATHROP, M., PRESSEY, A., DeLARATO, N. H., PETERSON, L. B., WICKER, L. S. *Pillars Article: Genetic Analysis of Autoimmune Type 1 Diabetes Mellitus in Mice*. The Journal of Immunology: 2014, 193, 7-12.
- [104] LARSSON, H. E., JÖNSSON, I., LERNMRK, A., IVARSSON, S., RADTKE, J. R., HAMPLE, C. S. *Decline in Titers of Anti-Idiotypic Antibodies Specific to Autoantibodies to GAD65 (GAD65Ab) Precedes Development of GAD65Ab and Type 1 Diabetes*. PLOS ONE: 2013, 8, 6.
- [105] KRISCHER, J. P., CUTHBERTSON, D. D., GREENBAUM, C. *Male Sex Increases the Risk of Autoimmunity but not Type 1 Diabetes*. Diabetes Care: 2004, 27, 8, 1985-1990.
- [106] ŠKRHA, P., ANDĚL, M., ŠEDO, A. *DPP-4 inhibitory a autoimunita*. DMEV: 2014, 17, 2, 61-64.

- [107] JÍLEK, D. *Genetika systémových imunopatologických stavů*. Alergie: 2012, 3, 191-195.
- [108] MARTINEK, J., LOCHMAN, I. *Komplementový systém a jeho laboratorní diagnostika*. Alergie: 2013, 1, 55-61.
- [109] MITÁŠOVÁ, E., KREJSEK, J., KACEROVSKÝ, M., ANDRÝS, C. *Těhotenství a regulační T-lymfocyty*. Alergie: 2012, 3, 196-202.
- [110] LOCHMAN, I., LOCHMANOVÁ, A. *Laboratorní diagnostika alergie*. Alergie: 2011, 1, 73-78.
- [111] DRAHOŠOVÁ, M., JANATKOVÁ, I., MALÍČKOVÁ, K., HAVRANOVÁ, M., MADAR, J., GALLOVÁ-ULČOVÁ, Z. *Algoritmus pro stanovení parametrů protilátkové a buněčné imunity u žen a mužů s poruchami plodnosti*. Alergie: 2010, 4, 285-291.
- [112] LOKAJ, J. *Ženy, muži a imunita*. Alergie: 2015, 1, 11-15.
- [113] MALÍČKOVÁ, K., KOUCKÝ, M., VRÁBLÍKOVÁ, H. *T-lymfocyty ve fyziologické a patologické graviditě*. Alergie: 2014, 2, 115-121.
- [114] KOPŘIVOVÁ, H., MALÍČKOVÁ, K. *Autoprotilátky a ženská neplodnost*. Alergie: 2014, 4, 226-231.
- [115] RUŠAVÝ, Z., FRANTOVÁ, V. *Diabetes mellitus čili cukrovka. Dieta diabetická*. Forsapi: 2007, 96 stran.
- [116] ČECHUROVÁ, D. a kol. *Těhotenství a diabetes mellitus 1. a 2. typu*. DMEV: 2007, 3, 137-141.
- [117] ČECHUROVÁ, D. a kol. *Analoga inzulínu a gravidita*. DMEV: 2008, 1, 14-17.
- [118] SAUDEK, F. *Transplantační léčba diabetu*. Maxdorf: 2010, 184 stran.
- [119] RYBKA, J. *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění*. Grada: 2007, 317 stran.
- [120] SVAČINA, Š. *Prevence diabetu a jeho komplikací*. Triton: 2008, 151 stran.
- [121] SVAČINA, Š., OWEN, K. *Syndrom inzulínové rezistence*. Triton: 2003, 182 stran.
- [122] PIŤHOVÁ, P., ŠTĚCHOVÁ, K. *Léčba inzulínovou pumpou pro praxi*. Galén: 2009, 190 stran.
- [123] HÁJEK, Z., ANDĚLOVÁ, K., BINDER, T. A KOL. *Rizikové a patologické těhotenství*. Grada: 2004, 444 stran.
- [124] PIŤHOVÁ, P., PERUŠIČOVÁ, J., ZÁMEČNÍK, L. *Diabetes mellitus a reprodukční funkce*. Maxdorf: 2012, 79 stran.
- [125] PERUŠIČOVÁ, J., BAUER, J., BROULÍKOVÁ, A., CÍFKOVÁ, R., RENCOVÁ, E., ROSLOVÁ, H., ROZSÍVAL, P., TESAŘ, V. *Diabetické makropatie a mikropatie*. Galén: 2003, 262 stran.
- [126] ŠTĚCHOVÁ, K., ANDĚLOVÁ, K., BARTÁŠKOVÁ, D., ČERNÝ, M., CHALOUPEK, K., KRAVAROVÁ, E., SLABÁ, Š., ŠPÁLOVÁ, I., VAJNER, L. *Dítě diabetické matky*. Geum: 2014, 228 stran.
- [127] PERUŠIČOVÁ, J. *Diabetes mellitus a mozek*. Maxdorf: 2013, 103 stran.
- [128] PERUŠIČOVÁ, J. *Diabetes mellitus a gastrointestinální trakt*. Maxdorf: 2015, 108 stran.

- [129] REDONDO, M. J. *LADA: Time for a New Definition*. Diabetes: 2013, 62, 339-340.
- [130] LUNDGREN, V. M., ISOMAA, B., LYSSSENKO, V., LAURILA, E., KORHONEN, P., GROOP, L. C., TUOMI, T. *GAD Antibody Positivity Predicts Type 2 Diabetes in an Adult Population*. Diabetes: 2010, 50, 416-422.
- [131] TIBERTI, C., GIORDANO, C., LOCATELLI, M., BOSI, E., BOTTAZZO, G. F., BUZZETTI, R., CUCINOTTA, D., GALLUZZO, A., FALORNI, A., DOTTA, F. *Identification of Tyrosine Phosphatase 2 Construct as a New, Sensitive Markers for the Detection of Islet Autoimmunity in Type 2 Diabetic Patients*. Diabetes: 2008, 57, 1276-1283.
- [132] PIETROPAOLO, M., BARINAS-MITCHELL, E., KULLER, L. H. *The Heterogeneity of Diabetes*. Diabetes: 2007, 56, 1189-1197.
- [133] GOEL, A., CHIU, H., FELTON, J., PALMER, J. P., BROOKS-WORRELL, B. *T-CELL Responses to Islet Antigens Improves Detection of Autoimmune Diabetes and Identifies Patients With More Severe β -Cell Lesions in Phenotypic Type 2 Diabetes*. Diabetes: 2007, 56, 2110-2115.
- [134] TUOMI, T., GROOP, L. C., ZIMMET, P. Z., ROWLEY, M. J., KNOWLES, W., MACKAY, I. R. *Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase Reveal Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults With a Non-Insulin-Dependent Onset of Disease*. Diabetes: 1993, 42, 359-362.
- [135] LIU, L., LI, X., XIANG, Y., HUANG, G., LIN, J., YANG, L., ZHAO, Y., YANG, Z., HOU, C., LI, Y., LIU, J., ZHU, D., LESLIE, R. D., WANG, X., ZHOU, Z. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults With Low-Titer GAD Antibodies: Similar Disease Progression With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care: 2015, 38, 16-21.
- [136] KRAUSE, S., LANDHERR, U., AGARDH, C. D., HAUSMANN, S., LINK, K., HANSEN, J. M., LYNCH, K. F., POWELL, M., FURMANIAK, J., REES-SMITH, B., BONIFACIO, E., ZIEGLER, A. G., LERNMARK, A., ACHENBACH, P. *GAD Autoantibody Affinity in Adult Patients With Latent Autoimmune Diabetes, the Study Participants of a GAD65 Vaccination Trial*. Diabetes Care: 2014, 37, 1675-1680.
- [137] ZAMPETTI, S., CAMPAGNA, G., TIBERTI, C., SONGINI, M., ARPI, M. L., De SIMONE, G., COSSU, E., COCCO, L., OSBORN, J., BOSI, E., GIORGINO, F., SPOLETINI, M., BUZZETTI, R. *High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7)*. EJE: 2014, 171, 697-704.
- [138] MAIOLI, M., PES, G. M., PEDDU, L., FALORNI, A., TOLU, F., LAMPIS, R., ORRU, V., SECCHI, G., CICALO, A. M., FLORIS, R., MADAU, G. F., PILOSU, R. M., WHALEN, M., CUCCA, F. *Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults*. EJE: 2010, 163, 541-549.

- [139] MAYER, A., FABIEN, N., GUTOWSKI, M. C., DUBOIS, V., GEBUHRER, L., BIENVENU, J., ORGIAZZI, J., MADEC, A. M. *Contrasting cellular and humoral autoimmunity associated with latent autoimmune diabetes in adults*. EJE: 2007, 157, 53-61.
- [140] MACKAY, I. R., ROSEN, F. S. *Autoimmune diseases*. The New England Journal of Medicine: 2001, 345, 5, 340-350.
- [141] BUZZETTI, R., PIETRO, S. D., GIACCARI, A., PETRONE, A., LOCATELLI, M., SURACI, C., CAPIZZI, M., ARPI, M. L., BAZZIGALUPPI, E., DOTTA, F., BOSI, E. *High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes*. Diabetes Care: 2007, 30, 4, 932-938.
- [142] NAKANISHI, K., INOKO, H. *Combination of HLA-A24, DQA1*03, and -DR9 Contributes to Acute-Onset and Early Complete β -Cell Destruction in Type 1 Diabetes*. Diabetes: 2006, 55, 1862-1868.
- [143] DESAI, M., ZEGGINI, E., HORTON, V. A., OWEN, K. R., HATTERSLEY, A. T., LEVY, J. C., HITMAN, G. A., WALKER, M., HOLMAN, R. R., Mc CARTHY, M. I., CLARK, A. *The Variable Number of Tandem Repeats Upstream of the Insulin Gene Is a Susceptibility Locus for Latent Autoimmune Diabetes in Adults*. Diabetes: 2006, 55, 1890-1894.
- [144] www.predia.cz
- [145] ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., PILLAI, S. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Health Sciences: 2014, 554 stran.
- [146] MADAR, J., ULČOVÁ-GALLOVÁ, Z. A KOL. *Imunologie a imunopatologie lidské populace*. Mladá fronta: 2016, 150 stran.
- [147] NYULASSY, Š. *Klinická imunologie a alergologie pre prax*. Herba: 2002, 142 stran.
- [148] BUC, M. *Autoimunita a autoimunitné choroby*. Veda: 2005, 490 stran.
- [149] SHOENFELD, Z., FUČÍKOVÁ, T., BARTŮŇKOVÁ, J. *Autoimunita vnitřní nepřítel*. Grada: 2007, 96 stran.
- [150] <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/anatomie-lidske-telo/slinivka-brisni-obrazek-anatomie-popis-funkce-fyziologie>
- [151] ZAMRAZIL, V. *Glukagon*. Geum: 1999, 62 stran.
- [152] <http://www.svetzdravotnictvi.cz/novy-lek-snizi-cukr-v-krvi-a-omezi-infarkty-a-mrtvice-u-diabetiku-18783/>
- [153] <http://www.wikiskripta.eu> – obrázky adrenalin, aceton, C-peptid, ...
- [154] VODRÁŽKA, Z. *Biochemie*. Academia: 1996, 510 stran.