

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční specialista



Mgr. Adéla Kábelová

Remise diabetu 2. typu u pacientů na různých dietních režimech
Remission of type 2 diabetes in patients on various dietary regimens

Diplomová práce

Vedoucí práce: MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací

V Praze, dne 27. 4. 2020

.....

Adéla Kábelová

Poděkování

Na tomto místě bych nejprve ráda poděkovala vedoucí této práce MUDr. Haně Krejčí, Ph.D. za pomoc s organizací a provedením praktické části diplomové práce a za čas věnovaný tomuto textu a podnětné návrhy k jeho vylepšení. Poděkování patří i firmám Nutric bistro a Cambridge weight plan, kteří s námi v rámci studie navázali spolupráci a zcela nezištně nám nabídli své služby. Velké poděkování bych chtěla vyjádřit i všem pacientům, kteří se studie účastnili, a to za ochotu absolvovat různá vyšetření a dodržovat dietní doporučení. V neposlední řadě bych pak chtěla poděkovat své rodině a příteli za trpělivost a podporu během psaní této práce, ale i celého studia.

Identifikační záznam

KÁBELOVÁ, Adéla. *Remise diabetu 2. typu u pacientů na různých dietních režimech [Remission of type 2 diabetes in patients on various dietary regimens].* Praha, 2020. 83 s., 3 Přílohy. Diplomová práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze. Vedoucí práce: Krejčí, Hana.

Abstrakt

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je vysoce prevalentní metabolické onemocnění spojené s rozvojem specifických komplikací a komorbidit, které negativně ovlivňují kvalitu života a výrazně zvyšují riziko předčasného úmrtí. Hlavním cílem léčby DM2, která v rámci běžné klinické praxe sestává z režimových opatření a farmakoterapie, je tak především oddálení nástupu těchto komplikací. Řada studií z posledních let však přináší důkazy o schopnosti některých intervenčních postupů vést k remisi DM2, tzn. výraznému zlepšení či úplnému vymizení příznaků tohoto onemocnění. Kromě bariatrické chirurgie, mohou k navození remise DM2 vést i některé dietní režimy, jako je nízkenergetická dieta, dieta s omezením sacharidů a přerušované lačnění. Charakteristika těchto dietních režimů se zaměřením na jejich efekt v léčbě DM2 je shrnuta v teoretické části práce.

Cílem praktické části této práce bylo posouzení vlivu uvedených dietních režimů na morfometrické a biochemické parametry spjaté s DM2, a to prostřednictvím klinického a dotazníkového šetření. Bylo zjištěno, že individuální dietní režimy, resp. nízkenergetická dieta a dieta s omezením sacharidů, byly u většiny jedinců s DM2 spojeny se snížením tělesné hmotnosti, přičemž u diety s omezením sacharidů byl tento váhový úbytek dán výraznějším snížením množství hmoty tělesného tuku oproti hmotě kosterní svaloviny. Většina jedinců také zaznamenala snížení hodnoty glykémie nalačno, případně HbA1c. Omezení příjmu sacharidů ve stravě vedlo dále také ke snížení sérové koncentrace triacylglycerolů. Většina jedinců s DM2 byla s vybraným dietním režimem spokojena a má v plánu v něm pokračovat i nadále.

Na základě výsledků získaných v této práci lze říci, že testované dietní režimy, tedy nízkenergetická dieta a dieta s omezením sacharidů, vedou ke zlepšení morfometrických i biochemických parametrů spojených s diagnózou DM2 i jeho komorbiditami. Zavedení těchto dietních režimů do běžné klinické praxe může být vhodnou alternativou konvenční léčby vedoucí k výraznému zlepšení, případně až úplné remisi tohoto onemocnění.

Klíčová slova

diabetes 2. typu, remise, nízkenergetická dieta, ketogenní dieta, přerušované lačnění

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a highly prevalent metabolic disorder linked with the development of specific complications and comorbidities that negatively affect life quality and greatly increase the risk of an early death. The main goal of T2D treatment, which in common clinical practice comprises lifestyle changes and pharmacotherapy, is to delay onset of these complications. Evidence from many recent studies shows the ability of some interventional methods to induce remission of T2D, meaning a major improvement or complete disappearance of T2D symptoms. Besides bariatric surgery procedures, some dietary regimens such as low-energy diet, low-carbohydrate diet and intermittent fasting, can also lead to T2D remission. Attributes of these dietary regimens, especially their effect in T2D treatment, is summarized in the theoretical part of this theses.

The aim of the practical part of this thesis was to assess the effect of the dietary regimens mentioned above on morphometric and biochemical parameters associated with T2D by clinical and survey research. In most of the subjects with T2D, the individual dietary regimens, more precisely low-energy diet and low-carbohydrate diet, decreased body weight, where the weight loss induced by low-carbohydrate diet was caused by major decrease in the amount of fat mass compared to skeletal muscle mass. Most of the subjects also detected a decrease in fasting glycaemia levels or HbA1c levels. Further, dietary carbohydrate restriction lead to a decrease of serum triglyceride levels. A majority of subjects with T2D were satisfied with the selected dietary regimen and plan on maintaining the diet.

Based on the results obtained in this thesis, the tested dietary regimens, namely low-energy diet and low-carbohydrate diet, improve both morphometric and biochemical parameters of T2D and its comorbidities. The introduction of these dietary regimens in common clinical practice could be a suitable alternative to conventional treatment leading to major improvement or remission of this disorder.

Key words

type 2 diabetes, remission, low-energy diet, ketogenic diet, intermittent fasting

Obsah

Seznam zkratek	8
Teoretická část	
1 Úvod.....	10
2 Diagnostická kritéria diabetu 2. typu	12
3 Rizikové faktory rozvoje diabetu 2. typu.....	13
3.1 Faktory genetické.....	13
3.2 Faktory environmentální	14
4 Patogeneze diabetu 2. typu	16
4.1 Inzulin a inzulinová signální dráha	16
4.2 Inzulinová rezistence	17
4.3 Dysfunkce β -buněk.....	18
4.4 Úloha střeva v rozvoji DM2	19
4.5 Úloha ledvin a nervového systému v rozvoji DM2.....	20
5 Komplikace diabetu 2. typu.....	22
5.1 Akutní komplikace.....	22
5.1.1 Hypoglykémie.....	22
5.1.2 Hyperglykémie.....	23
5.2 Chronické komplikace	24
5.2.1 Mikrovaskulární komplikace.....	25
5.2.2 Makrovaskulární komplikace	27
5.3 Specifické komorbidity diabetu 2. typu.....	28
6 Terapie diabetu 2. typu	29
6.1 Režimová opatření.....	29
6.1.1 Dieta	29
6.1.2 Fyzická aktivita	31
6.1.3 Spánek.....	32
6.2 Farmakoterapie.....	32
6.2.1 Biguanidy	33
6.2.2 Deriváty sulfonylurey	33
6.2.3 Thiazolidindiony	34
6.2.4 Glifloziny	34
6.2.5 Glinidy	35
6.2.6 Inhibitory α -glukosidáz.....	35

6.2.7	Inkretiny a inkretinová mimetika.....	35
6.2.8	Inzulin.....	36
6.2.9	Ostatní antidiabetika.....	37
7	Možnosti remise diabetu 2. typu.....	39
7.1	Bariatrická chirurgie.....	39
7.2	Nízkoenergetická dieta.....	41
7.2.1	Vliv nízkoenergetické diety na tělesné složení.....	42
7.2.2	Vliv nízkoenergetické diety na kontrolu glykémie.....	43
7.2.3	Vliv nízkoenergetické diety na komorbidity a komplikace DM2.....	44
7.2.4	Rizika nízkoenergetické diety.....	45
7.3	Dieta s omezením sacharidů.....	46
7.3.1	Vliv diety s omezením sacharidů na tělesné složení.....	47
7.3.2	Vliv diety s omezením sacharidů na kontrolu glykémie.....	48
7.3.3	Vliv diety s omezením sacharidů na komorbidity a komplikace DM2.....	50
7.3.4	Rizika diety s omezením sacharidů.....	51
7.4	Přerušované lačnění.....	52
7.4.1	Vliv přerušovaného lačnění na tělesné složení.....	54
7.4.2	Vliv přerušovaného lačnění na kontrolu glykémie.....	54
7.4.3	Vliv přerušovaného lačnění na komorbidity a komplikace DM2.....	56
7.4.4	Rizika přerušovaného lačnění.....	57
Praktická část		
8	Cíle práce.....	58
9	Metodika a organizace studie.....	58
9.1	Klinická studie.....	59
9.2	Dotazníkové šetření.....	60
10	Výsledky.....	60
10.1	Výzkumný soubor.....	60
10.2	Klinická studie.....	62
10.3	Dotazníkové šetření.....	67
11	Diskuze.....	71
12	Závěr.....	76
13	Seznam literatury.....	77
14	Seznam příloh.....	84

Seznam zkratk

ADF	Střídavý půst obden (Alternate day fasting)
ALT	Alanin aminotransferáza
AST	Aspartát aminotransferáza
BMI	Index tělesné hmotnosti (Body mass index)
CPAP	Continuous positive airway pressure
ČDS	Česká diabetologická společnost
DD4	Dipeptidyl peptidáza 4
DiRECT	Diabetes Remission Clinical Trial
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
FGF2	Fibroblastový růstový faktor 2
FXR	Farnesoidní X receptor
GI	Glykemický index
GIP	Gastrický inhibiční peptid
GLP1	Glukagonu podobný peptid 1 (Glucagon-like peptide 1)
GLUT4	Glukózový transporter 4
GS	Glykogensyntáza
GSK3	Glykogensyntáza kináza 3
MK	Mastné kyseliny
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
IF	Přerušované lačnění (Intermittent fasting)
IRs	Substráty inzulinových receptorů
LADA	Latent autoimmune diabetes of adults
oGTT	Orální glukózový toleranční test
PDK1	Fosfoinositid-dependentní kináza 1
PI3K	Fosfatidylinositol-3 kináza
PIP2	Fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát
PIP3	Fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát
PKB	Proteinkináza B
PPAR-γ	Receptor gamma aktivovaný peroxizomovými proliferátory
PYY	Peptid YY

SGLT	Transportér pro sodík a glukózu (Sodium-glucose transporter)
SNP	Polymorfismus jednoho nukleotidu (Single nucleotide polymorphism)
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2
TG	Triacylglyceroly
TGR5	Receptor žlučových kyselin spřažený s G-proteinem
TRF	Časově omezený příjem potravy (Time restricted feeding)
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
WH ratio	Poměr obvodu pasu k bokům (Waist-hip ratio)

1 Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastějším metabolickým onemocněním, které se rozvíjí v důsledku snížené citlivosti periferních tkání k účinku inzulínu a současné poruchy jeho sekrece β -buňkami pankreatu. Neschopnost organismu využít glukózu jako zdroj energie pak vede k nárůstu glukózy v krvi, což je charakteristickým projevem tohoto onemocnění a zároveň i hlavním diagnostickým kritériem. Přestože je při diabetu 2. typu primárně narušen metabolismus sacharidů, je současně negativně ovlivněn také metabolismus bílkovin, tuků, vody a minerálních látek. Pro úplnost je nutno zmínit, že podle etiopatogeneze můžeme kromě diabetu 2. typu rozlišit i několik dalších typů diabetu. Typicky v dětském věku se na podkladě autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu produkuje inzulín a jeho následném nedostatku v organismu manifestuje diabetes 1. typu. Specifickou klinickou jednotku představuje i hyperglykémie zachycená během těhotenství, která se označuje jako gestační diabetes. Kromě toho jsou známy i méně časté formy diabetu, například monogenně podmíněné typy diabetu nebo diabetes rozvíjející se v důsledku poruchy exokrinní funkce pankreatu. Vzhledem k tomu, že diabetes 2. typu je zcela jednoznačně nejčastější formou diabetu představující více než 90 % všech případů, bude v této práci pozornost věnována právě tomuto typu.

Z epidemiologických studií vyplývá, že celosvětově se počet jedinců s diabetem 2. typu během posledních 30 let zčtyřnásobil a předpokládá se, že do roku 2030 dojde v rozvinutých zemích světa k 20% nárůstu počtu jedinců s touto diagnózou, zatímco v rozvojových zemích tento nárůst bude téměř 70 % (Zheng et al., 2018). Nejvyšší nárůst incidence je v současnosti evidován v Číně a Indii, což pravděpodobně souvisí s procesem urbanizace, ekonomickým rozvojem a západním stylem života. V České republice bylo podle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky hlášeno ke konci roku 2015 více než 785 tisíc diabetiků 2. typu (ČDS, 2017). Vedle diagnostikovaných jedinců však v populaci zůstává i značné množství dosud nepoznaných diabetiků 2. typu, u kterých je toto onemocnění objeveno často až náhodně během preventivního vyšetření. Tito jedinci s dlouholetým asymptomatickým průběhem onemocnění mají zvýšené riziko rozvoje klasických diabetických komplikací, mezi které patří například kardiovaskulární choroby. Ty jsou nejčastější příčinou morbidit a mortality jedinců s diabetem 2. typu.

Přestože se diabetes 2. typu typicky rozvíjí v pozdějším věku, vrchol incidence nastává u mužů mezi 45-65 lety a u žen mezi 50-55 lety, v posledních letech strmě narůstá prevalence tohoto onemocnění u dětí a dospívajících. Z tohoto důvodu se diabetes 2. typu stává vážným zdravotním problémem, neboť jeho rozvoj v mladém věku má za následek vznik závažných, život ohrožujících komplikací, což představuje mimo jiné i zátěž pro zdravotnický systém a společnost. Časná diagnostika tohoto onemocnění v kombinaci se správně vedenou léčbou jsou hlavním cílem moderních diagnosticko-terapeutických postupů v diabetologii.

Terapie DM2 má dvě základní složky, a to režimová opatření spočívající hlavně ve změně stravovacích návyků a zvýšení fyzické aktivity, která mohou být v případě, že nevedou k adekvátní kompenzaci onemocnění, doplněna farmakoterapií. Vědecké studie

z posledních let přináší řadu důkazů o schopnosti různých intervenčních postupů vést k navození remise, tj. vymizení příznaků a projevů, diabetu 2. typu. Lze k nim zařadit jak metody bariatrické chirurgie, tak i různé dietní režimy, konkrétně nízkenergetickou dietu, dietu s omezením sacharidů či přerušované lačnění. Na základě důkazů o efektivitě těchto metod v navození remise diabetu 2. typu pomalu dochází ke změně paradigmatu definující toto onemocnění slovy jako progresivní a nevléčitelné.

Cílem teoretické části této diplomové práce je shrnutí současných poznatků o diabetu 2. typu včetně jeho diagnostických kritérií, etiopatogeneze a případných komplikací a komorbidit, které s touto diagnózou souvisejí. Pozornost bude věnována také terapii tohoto onemocnění, tedy různým režimovým opatřením a farmakoterapii. V neposlední řadě budou v práci diskutovány možnosti vedoucí k remisi diabetu 2. typu, a to metody bariatrické chirurgie, ale především různé dietní režimy, konkrétně nízkenergetická dieta, dieta se sníženým obsahem sacharidů a přerušované lačnění. V rámci každého dietního režimu bude shrnut jeho vliv na tělesné složení, kontrolu glykémie, lipidový profil, hypertenzi, případně i další diabetické komplikace.

Praktická část práce bude rozdělena na dvě části, přičemž v první z nich budou prezentovány a diskutovány výsledky studie, v rámci které byli pacienti s diabetem 2. typu edukováni k dodržování některého z dietních režimů, jež mohou vést k remisi onemocnění. Porovnána budou data týkající se tělesného složení, hodnot glykémie, glykovaného hemoglobinu a sérových lipidů získaná na začátku a na konci studie, tedy před a po nutriční intervenci. V druhé části práce pak budou prezentovány výsledky dotazníkového šetření, jehož cílem bylo posoudit účinnost dietních režimů u diabetiků 2. typu na různé zdravotní parametry spjaté s touto diagnózou (tělesná hmotnost, obvod pasu, glykémie, krevní tlak apod.). Část dotazníku byla zaměřena i na spokojenost klientů s dietním režimem nebo jejich plány ohledně dodržování diety i po skončení studie.

Teoretická část

2 Diagnostická kritéria diabetu 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je komplexní metabolické onemocnění projevující se zvýšením koncentrace glukózy v krvi nad fyziologickou normu (hyperglykemií), která se rozvíjí na podkladě nedostatečného působení inzulínu a s tím související poruchou metabolismu sacharidů. Příznaky DM2 mohou být poměrně pestré, přičemž míra jejich projevu závisí na stupni a délce trvání metabolické dekompenzace, přítomnosti jiných diabetických komplikací primárního onemocnění, případně může zahrnovat i projevy onemocnění, jejichž výskyt je u DM2 typický (hypertenze, dyslipidémie, nealkoholové ztučnění jater) (viz kapitola 5.3). Začátek onemocnění však bývá pozvolný a klasické projevy DM2, jako je žízeň, polyurie, hubnutí, poruchy zrakové ostroty, pocit bolesti a brnění v končetinách často nejsou zpočátku přítomné. Jiné příznaky jako únavnost, zvýšená kazivost chrupu, recidivující infekce urogenitálního traktu a kůže, poruchy erekce a vyprazdňování nejsou do souvislosti s diagnózou DM2 dávány z důvodu své nespecifity. Výjimkou tak nebývá náhodné zachycení DM2 v rámci preventivních prohlídek, případně až na základě přítomnosti pozdních komplikací diabetu, jako je neuropatie, nefropatie či retinopatie (viz kapitola 5.2.1) (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Hlavním diagnostickým kritériem DM2 je tedy stanovení koncentrace glykémie v žilní krvi a podle České diabetologické společnosti (ČDS) je možné diagnózu DM2 vyslovit na základě přítomnosti alespoň jednoho z následujících kritérií:

- a) hodnota glykémie měřená náhodně během dne vyšší nebo rovna 11,1 mmol/l, která je provázena klinickou symptomatologií DM2
- b) hodnota glykémie nalačno vyšší nebo rovna 7,0 mmol/l, která není provázena přítomností klinických symptomů DM2
- c) hodnota glykémie měřená ve 120. minutě oGTT¹ vyšší nebo rovna 11,1 mmol/l

ČDS dále doporučuje, v případě naměření glykémie vyšší než 11,0 mmol/l náhodně během dne, provést následné stanovení glykémie nalačno, v případě naměření hodnot glykémie nalačno vyšších než 7,0 mmol/l, alespoň jednou výsledek měření ověřit. Pro přehlednost jsou kritéria pro diagnózu DM2 shrnuta níže v tabulce (Tab. 1). Skrínink DM2 stanovením glykémie by podle ČDS měl být prováděn v rámci preventivních prohlídek u nerizikových jedinců ve věku nad 40 let jednou za dva roky, u rizikových jedinců, tedy jedinců s pozitivní rodinou anamnézou, arteriální hypertenzí, obezitou, historií kardiovaskulární příhody, dyslipidemií nebo gestačním diabetem, pak jednou ročně.

¹ Orální glukózový toleranční test (oGTT) je pomocné vyšetření, které poskytuje informaci o schopnosti organismu vyrovnat se s glukózovou zátěží a je tak rutinně používáno pro ověření diagnózy DM2. Pacientovi je po nočním lačnění podáno 75 g glukózy rozpuštěné v určitém množství vody nebo čaje. Pro potvrzení diagnózy DM2 je zásadní hodnota glykémie získaná ve 120. minutě oGTT (Rybka, 2007).

Vysoce rizikovými jsou z hlediska rozvoje DM2 také jedinci s tzv. prediabetem. Jako prediabetes je označován stav, při kterém je glykémie oproti fyziologické normě zvýšena, nicméně nedosahuje hodnot pro diagnózu DM2. Diagnostickými kritérii pro prediabetes je podle ČDS hraniční hodnota glykémie nalačno nebo porucha glukózové tolerance, tedy zvýšená glykémie náhodně během dne, případně ve 120. minutě oGTT (viz Tab. 1) (ČDS, 2017; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Tab. 1 Kritéria pro diagnózu prediabetu a diabetu 2. typu dle ČDS

Sledovaný parametr	Norma	Prediabetes	Diabetes 2. typu
Glykémie nalačno	< 5,6 mmol/l	5,6 - 6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
Náhodná glykémie	< 7,8 mmol/l	7,8 - 11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l
Glykémie ve 120. minutě oGTT	< 7,8 mmol/l	7,8 - 11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l

Včasná diagnostika jedinců s prediabetem a nasazení vhodné léčebné intervence jsou zcela zásadní z hlediska prevence rozvoje DM2, neboť prediabetes zpravidla vzniku DM2 předchází až o několik let. Již u osob s prediabetem je totiž přítomna inzulinová rezistence a porucha funkce β -buněk pankreatu secernujících inzulin, které postupně progredují a ve výsledku vedou k rozvoji DM2. I přes svůj asymptomatický průběh je prediabetes spojen s rozvojem chronických diabetických komplikací (viz kapitola 5.2) a zvýšena je i incidence nádorových onemocnění (ČDS, 2017; Pelikánová a Bartoš, 2018).

3 Rizikové faktory rozvoje diabetu 2. typu

Rozvoj DM2, který patří mezi tzv. multifaktoriální onemocnění, je podmíněn interakcí mezi rizikovými a protektivními faktory, které můžeme dle jejich podstaty rozdělit na faktory genetické a environmentální, přičemž obě tyto složky přispívají k rozvoji DM2 přibližně stejnou měrou. Je třeba říci, že striktní dělení faktorů do těchto dvou skupin je velmi zjednodušené, neboť i odpověď organismu na působení environmentálních faktorů je do určité míry ovlivněna genetickými faktory a obě složky se tedy vzájemně prolínají a determinují individuální náchylnost k rozvoji DM2. Důležitým rizikovým faktorem pro rozvoj DM2 jsou i určitá onemocnění včetně prediabetu, dyslipidémie a hypertenze (Kolb a Martin, 2017).

3.1 Faktory genetické

Pozorování častějšího výskytu DM2 v rodinách, společně s výsledky geminologických studií, ukazují na jasnou dědičnou podstatu DM2. Polygenní dědičnost DM2 znamená, že riziko vzniku onemocnění je podmíněno variantami mnoha genů a výsledná náchylnost jedince k rozvoji DM2 je dána konkrétní kombinací alel, které jedince k DM2 predisponují, či jej naopak chrání. V rámci celogenomových asociačních studií bylo detekováno více než sto různých alel, především polymorfních alel se záměnou jednoho nukleotidu, tzv. SNP (Single Nucleotide Polymorphism), které souvisí se vznikem DM2. Většina produktů genů,

respektive produktů alel, asociovaných s DM2 ovlivňuje sekreci inzulínu nebo jeho účinek v cílových tkáních (DeFronzo et al., 2015).

Nejsilnější asociaci s DM2 vykazoval v mnoha studiích polymorfismus spočívající v záměně cytosinu za thymin v nekódující oblasti genu *TCF7L2* (Transcription Factor 7-like 2; rs7903146), přičemž přítomnost variantní alely T riziko rozvoje DM2 zvyšuje. Pravděpodobným mechanismem působení je zvýšení genové exprese genu *TCF7L2* s následným zvýšením jeho proteinového produktu v β -buňkách pankreatu, což je dáváno do souvislosti s narušením sekrece inzulínu a funkce inkretinových hormonů (viz kapitola 4.4), zvýšením inzulínové rezistence v tukové tkáni, jaterní glukoneogenezi s následným rozvojem hyperglykémie (Ali et al., 2013; Franks a McCarthy, 2016).

Jiným genetickým polymorfismem asociovaným s DM2 je záměna cytosinu za guanin v exonu 2 genu *PPARG* (jaderný receptor gamma aktivovaný peroxizomovými proliferátory; rs1801282). Záměna nukleotidu má za následek substituci aminokyseliny prolinu za alanin, což je dáváno do souvislosti se snížením rizika rozvoje DM2. Gen *PPARG* totiž kóduje nukleární receptor, která následně reguluje metabolismus základních živin, účastní se signální dráhy inzulínu a adipogeneze. Přítomnost polymorfnní alely Ala vede ke změně struktury proteinu a jeho transkripční aktivity, což je dáváno do souvislosti se zvýšením inzulínové senzitivity. Stimulace genové exprese *PPARG* je hlavním mechanismem působení antidiabetik ze skupiny thiazolidindionů (viz kapitola 6.2.3), (Ortega et al., 2017; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Přestože kandidátních genů, jejichž alelické varianty přispívají k rozvoji DM2, byla v rámci celogenomových studií nalezena celá řada, ověření asociace na jiném souboru pacientů se většinou nezdařilo. Přítomností alelických variant identifikovaných v těchto studiích lze navíc vysvětlit jen asi 20 % pozorované dědivosti DM2. Jinými mechanismy vysvětlujícími zbývající část dědivosti DM2 mohou být interakce genů s prostředím či epigenetická dědičnost (DeFronzo et al., 2015; Franks a McCarthy, 2016).

3.2 Faktory environmentální

Environmentální faktory zvyšující riziko rozvoje DM2 lze rozdělit na vůli ovlivnitelné a neovlivnitelné, přičemž pozitivní změna ovlivnitelných faktorů, které souvisí z velké části s životním stylem jedince, je zásadní z hlediska prevence DM2. Kromě kouření, nadměrné konzumace alkoholu, nedostatku nebo naopak nadbytku spánku a nízké fyzické aktivity, které se ukázaly být pro vznik DM2 rizikovými, hraje při rozvoji DM2 zvláště významnou úlohu výživa, a to jak z hlediska kvality, tak i kvantity (Kolb a Martin, 2017).

Dlouhodobě zvýšený příjem energie z potravy, který není kompenzován zvýšením energetického výdeje, vede ve výsledku ke zvýšení obsahu tuku v organismu, rozvoji nadváhy a obezity. Pro účely klinické praxe se míra zmnožení tělesného tuku nejčastěji stanovuje nepřímo pomocí indexu tělesné hmotnosti (BMI; Body mass index). V rámci posouzení metabolického a kardiovaskulárního rizika, které s nárůstem tukové tkáně přímo souvisí, se jako zásadní ukazuje měření obvodu pasu nebo stanovení poměru obvodu pasu vůči bokům; tyto parametry reflektují rozložení tuku v rámci organismu.

Riziková se v souvislosti s rozvojem DM2 ukazuje distribuce tuku do oblasti břicha, tzv. abdominální typ obezity, který je dáván do souvislosti se vznikem inzulínové rezistence (viz kapitola 4.2). Konkrétní hodnoty pro posouzení míry nadváhy a obezity a kardiometabolického rizika jsou znázorněny v tabulce (Tab. 2). Z hlediska snížení rizika vzniku DM2 je tak udržování adekvátní tělesné hmotnosti zcela zásadní. I malý úbytek tělesné hmotnosti u jedinců s nadváhou či obezitou se ukazuje jako významný, neboť kromě snížení rizika rozvoje DM2 výrazně zlepšuje kompenzaci již přítomného onemocnění (Kolb, 2017; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Tab. 2 Kritéria pro posouzení míry nadváhy/obezity dle BMI a kardiometabolického rizika dle obvodu pasu a poměru obvodu pasu a boků (WH ratio) (Pelikánová a Bartoš, 2018).

BMI (kg/m ²)	Kategorie	Zdravotní rizika	Obvod pasu	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
< 18,5	podváha	zvýšená	Ženy	> 80 cm	> 88 cm
18,5 - 24,9	norma	minimální	Muži	> 94 cm	> 102 cm
25,0 - 29,0	nadváha	lehce zvýšená			
30,0 - 34,9	obezita 1. stupně	zvýšená	WH ratio	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
35,0 - 39,9	obezita 2. stupně	vysoká	Ženy	0,81 - 0,85	> 0,85
> 40,0	obezita 3. stupně	velmi vysoká	Muži	0,96 - 1,0	> 1,0

V souvislosti s kvalitou potravy byly v nedávno provedené metaanalýze detekovány skupiny potravin, jejichž konzumace ovlivňuje riziko rozvoje DM2. Zatímco vysoká konzumace slazených nápojů, červeného a průmyslově zpracovaného masa vedla ke zvýšení rizika vzniku DM2, častá konzumace celozrnných obilovin, ovoce a mléčných výrobků toto riziko naopak snižovala (Schwingshackl et al. 2018). V rámci konkrétních makronutrientů je riziko vzniku DM2 sníženo při konzumaci kvalitních tuků, tedy při omezení konzumace trans-nenasycených mastných kyselin a zároveň při zvýšení příjmu polynenasycených mastných kyselin, konzumaci proteinů preferenčně z rostlinných zdrojů a vyšším příjmu sacharidů s nízkým glykemickým indexem² a glykemickou zátěží³. Preventivně mohou z hlediska rozvoje DM2 působit i konkrétní diety, přičemž jedním z příkladů může být středomořská dieta, při které je konzumována zejména zelenina, luštěniny, celozrnné obiloviny, ovoce, olivový olej, příležitostně i ryby a víno. Snížena je naopak konzumace mléčných výrobků, červeného masa a uzenin (Salas-Salvado et al.

² Glykemický index (GI) určuje schopnost konkrétní potraviny zvýšit glykémii v porovnání s referenční potravinou, kterou je obvykle 50 g čisté glukózy. Potraviny s vysokým GI velmi rychle zvyšují glykémii a následnou sekreci inzulínu, čímž vedou k prudkému poklesu glukózy v krvi a pocitu hladu. Potraviny s nízkým glykemickým indexem zvyšují glykémii pozvolně a navozují pocit sytosti po delší dobu (Krčová, 2019).

³ Glykemická zátěž slouží ke komplexnímu posouzení účinku potravin na glykémii tím, že bere ohled nejen na glykemický index potravin, ale i množství sacharidů, které je obsaženo v porci dané potraviny. Glykemická zátěž informuje o absolutních hodnotách vzestupu glykémie po konzumaci určité potraviny, neboť i potraviny s nízkým glykemickým indexem mohou poměrně zásadně ovlivnit glykémii, pokud jsou konzumovány ve velkém množství (Krčová, 2019).

2011). Předpokládaným mechanismem snižujícím riziko vzniku DM2 je zvýšený příjem vlákniny, snížená konzumace průmyslově zpracovaného masa a jednoduchých sacharidů, případně antioxidačně působících polyfenolů. Jinou dietou, u které byl prokázán protektivní efekt vzhledem k rozvoji DM2, je dieta vegetariánská (Olfert a Wattick, 2018).

4 Patogeneze diabetu 2. typu

4.1 Inzulin a inzulinová signální dráha

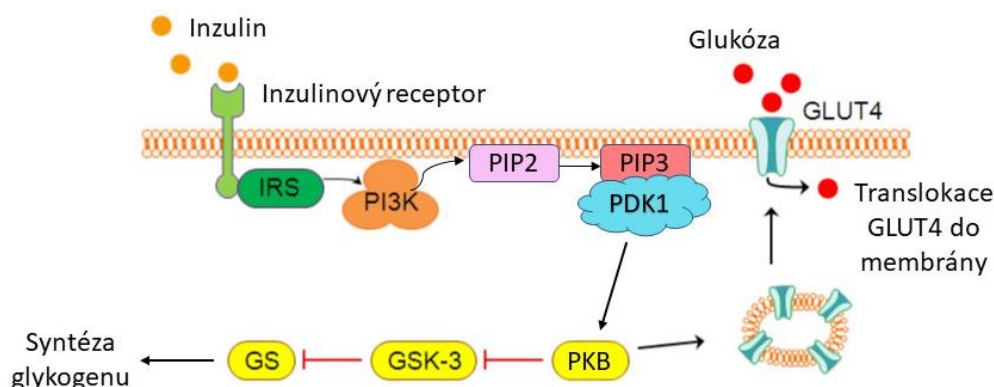
Potenciální riziko nedostatku potravy vedlo u živočichů včetně člověka k rozvoji mechanismů umožňujících tvorbu zásob živin, které by pak mohly být využity v období hladovění. Jednou z látek regulujících tento proces je inzulin, hormon tvořený β -buňkami v endokrinní části pankreatu, který je secernován v odpovědi na zvýšení hladiny nutrientů, především glukózy, ale také aminokyselin a proteinů v krvi.

Inzulin je glykoprotein, jehož molekula se skládá ze dvou peptidových řetězců o délce 21 a 30 aminokyselin, které jsou vzájemně spojeny disulfidickými můstky. Přepisem genu pro inzulin, který je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 11, vzniká nejprve preproinzulin, který je v endoplazmatickém retikulu proteolyticky štěpen na proinzulin. Proinzulin tvořený dvěma řetězci, jež jsou drženy pohromadě spojovacím peptidem (C-peptid), je následně transportován do sekrečních granul, kde je dále štěpen na C-peptid a inzulin. Určité stimuly pak vedou u β -buněk k aktivaci signálních drah, navýšení intracelulární koncentrace vápenatých iontů a exocytóze, tedy uvolnění granul s molekulami inzulinu do krevního oběhu. Zvýšení koncentrace vápenatých iontů uvnitř buňky, které je zásadní pro sekreci inzulinu, je mechanismem působení některých typů léčiv užívaných v terapii DM2 (viz kapitola 6.2.2 a 6.2.5), (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Účinek inzulinu na molekulární úrovni je zprostředkován jeho vazbou na inzulinové receptory, heterotetramerické membránové proteiny, které jsou složeny ze dvou α - a dvou β -podjednotek. Tato interakce následně vede k aktivaci kinázové aktivity receptoru, autofosforylaci jeho intracelulární části na několika tyrozinových zbytcích, translokaci proteinů z rodiny inzulinových substrátů (IRSs) do oblasti receptoru a jejich fosforylaci. Fosforylace tyrozinů IRSs vytváří vazebné místo pro fosfatidylinositol-3 kinázu (PI3K), která se tak dostává k plasmatické membráně a fosforyluje fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu (PIP2) na fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát (PIP3). Vzniklá vazebná místa na PIP3 umožňují translokaci a vzájemné přiblížení fosfoinositid-dependentní kinázy 1 (PDK1) a proteinkinázy B (PKB), což ve výsledku vyústí ve fosforylaci a aktivaci PKB. Aktivní PKB následně disociuje od membrány a fosforyluje řadu substrátů v cytosolu a jádře (Lizcano a Alessi, 2002).

Výsledkem aktivace signální dráhy inzulinu je translokace glukózových transportérů typu 4 (GLUT4) z intracelulárního prostoru do plasmatické membrány a umožnění vstupu glukózy do buněk. Přesná úloha PKB v tomto procesu je však nejasná. Jednou z cílových molekul PKB je i glykogensyntáza kináza 3 (GSK3), jejíž fosforylace vede k inhibici tohoto enzymu, a tudíž aktivaci glykogensyntázy (GS), která je zodpovědná za

syntézu glykogenu. Syntéza glykogenu je totiž aktivována při defosforylaci GS, ke které dochází právě z důvodu inhibice aktivity GSK3 (Lizcano a Alessi, 2002).



Obr. 1 Signální dráha inzulínu. Inzulin interaguje s inzulínovým receptorem, což vede k autofosforylaci intracelulární části receptoru a translokaci IRS do oblasti receptoru. Fosforylované IRS dále vedou k aktivaci kinázy PI3K, která fosforyluje lipidy PIP2 na PIP3. Vznik vazebných míst na PIP3 umožní translokaci a přiblížení kináz PDK1 a PKB, což vyústí v aktivaci PKB. Kináza PKB následně aktivuje řadu cílových substrátů, jejichž prostřednictvím dochází k translokaci GLUT4 do plazmatické membrány a aktivaci syntézy glykogenu prostřednictvím inhibice GSK3. IRS, substráty inzulínových receptorů; PI3K, fosfatidylinositol-3 kináza; PIP2, fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát; PIP3, fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát; PDK1, fosfoinositid-dependentní kináza; PKB, proteinkináza B; GLUT4, glukózový transporter 4; GSK3, glykogensyntáza kináza 3; GS glykogensyntáza, (převzato a upraveno z Elmadhun et al., 2013).

Přestože jsou inzulínové receptory přítomny v membránách mnoha buněčných typů, zásadní úlohu z hlediska udržování glukózové homeostázy má přímý účinek inzulínu na buňky kosterní svaloviny, jaterní a tukové tkáně. Ve svalové tkáni vede působení inzulínu především k využití glukózy zvýšením transportu glukózy z krevního řečiště do buněk a jejímu uložení do zásobního glykogenu. V játrech inzulín aktivuje syntézu glykogenu, zvyšuje lipogenezi za současné inhibice glukoneogeneze. V tukové tkáni pak působením inzulínu dochází k potlačení lipolýzy a zvýšení transportu glukózy do buňky a lipogenezi (Pelikánová a Bartoš, 2018).

4.2 Inzulínová rezistence

Nejcitlivější je k působení inzulínu tuková tkáň, účinek na energetický metabolismus tukové tkáně se tak projeví již při nízkých koncentracích inzulínu v krvi (inzulinémii). Méně citlivá k inzulínu je pak tkáň jaterní a svalová. Snížení citlivosti tkání k působení inzulínu, tedy stav, kdy fyziologická inzulinémie vyvolává sníženou odpověď organismu, je hlavním patogenetickým mechanismem v rozvoji DM2 a je označován jako inzulínová rezistence (DeFronzo, 2015; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Vznik inzulínové rezistence je komplexní, je dán interakcí mezi environmentálními genetickými faktory, nicméně za hlavní rizikový faktor je považován nadměrný přísun energie z potravy vedoucí k nadváze, případně až obezitě, které k rozvoji inzulínové rezistence přispívají hned několika různými mechanismy. V případě, že je vyčerpána kapacita tukových buněk (adipocytů) skladovat triacylglyceroly (TG), které jsou zásobní formou mastných kyselin, dochází u těchto buněk k aktivaci stresové reakce, produkci prozánětlivých cytokinů a translokaci buněk imunitního systému do tukové tkáně, čímž

dochází k rozvoji chronického zánětu. Tím je narušena funkce adipocytů, které nejsou schopny dále akumulovat a skladovat mastné kyseliny (MK), což vede ke zvýšení lipolýzy a ektopickému ukládání MK do jaterní a svalové tkáně. Patologická akumulace tuku v jaterní tkáni vedoucí k morfologickým a funkčním abnormalitám se označuje jako nealkoholové ztučnění jater a je poměrně běžnou komorbiditou u pacientů s DM2 (viz kapitola 5.3), (DeFronzo, 2015; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Zdá se však, že funkční porucha těchto tkání, která se následně rozvíjí, není způsobena akumulací MK, ale spíše meziprodukty vznikajícími jejich metabolickou přeměnou v těchto orgánech, např.: diacylglycerolem nebo ceramidy. Tyto metabolity mohou aktivovat proteinkinázu C fosforylující serinové zbytky IRS1, čímž je inhibována fosforylace tyrozinových zbytků IRS1 a následně i aktivace PI3K a PKB, přes které je realizováno působení inzulinu (viz kapitola 4.1). Inzulinová rezistence jaterní a svalové tkáně se tak rozvíjí na podkladě potlačení působení inzulinu (inhibicí signální dráhy inzulinu), což následně vede k hyperglykémii a rozvoji DM2 (Snel et al., 2012).

4.3 Dysfunkce β -buněk

Řada studií však dnes dokládá, že přítomnost pouhé inzulinové rezistence není pro vznik DM2 dostačující, což ostatně potvrzují i zjištění, že inzulinová rezistence se v organismu rozvíjí během akutních stavů a fyziologicky také v období dospívání a těhotenství. Ve většině případů jsou totiž β -buňky pankreatu schopny zvýšené nároky organismu na inzulin pokrýt zvýšením biosyntézy a k hyperglykémii tedy nedochází. DM2 se rozvíjí tedy až v případě, že je přesáhnuta funkční kapacita β -buněk, zejména při protrahované inzulinové rezistenci (DeFronzo, 2015; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Náchylnost k rozvoji dysfunkci β -buněk může být přítomna již u zdravých jedinců s normální glukózovou tolerancí a jedná se například o ženy s anamnézou gestačního diabetu nebo syndromem polycystických ovárií, starších jedinců, případně i jedinců, jejichž příbuzní mají DM2, neboť funkční kapacita β -buněk je dědičná. Dysfunkce β -buněk se projevuje minimálně na dvou úrovních, neboť mimo snížení jejich funkční kapacity bylo pozorováno také snížení senzitivity těchto buněk na signální molekuly stimulující sekreci inzulinu; glukózu, MK a inkretiny (viz kapitola 4.4). Snížení citlivosti β -buněk ke glukóze se projevuje změnou dynamiky sekrece inzulinu, kdy je při stejné koncentraci glukózy v krvi secernováno u jedinců s DM2 signifikantně méně inzulinu v porovnání se zdravými jedinci. Vzhledem k protrahované hyperglykémii u pacientů s DM2 je však absolutní množství secernovaného inzulinu zcela normální, případně i zvýšené (DeFronzo, 2015; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Hlavní patogenetické mechanismy vedoucí k poruše funkce β -buněk, případně až jejich smrti, zahrnují toxické působení glukózy a lipidů (glukolipotoxicita), oxidační stres a zánět. Vzhledem k tomu, že tyto procesy negativně ovlivňují funkci celé endokrinní části pankreatu, vyskytuje se u pacientů s DM2 také funkční porucha α -buněk produkujících glukagon, což je hormon s antagonistickým účinkem vůči inzulinu. Zvýšená koncentrace glukagonu v krvi, která je způsobena především snížením hladiny inzulinu, jenž inhibuje

jeho sekreci a relativním nadbytkem α -buněk při destrukci β -buněk, pak vede k aktivaci jaterní glukoneogeneze a glykogenolýzy ve svalové a jaterní tkáni. Tím tak dále, společně s poruchou působení inzulínu v cílových tkáních, podporuje vznik hyperglykémie a DM2 (DeFronzo, 2015; Pelikánová a Bartoš, 2018).

4.4 Úloha střeva v rozvoji DM2

Střevní buňky se mimo digesce a absorpci nutrientů účastní také regulace metabolismu glukózy a energie prostřednictvím sekrece látek hormonální povahy, tzv. inkretinů a mohou tak hrát důležitou úlohu v rozvoji inzulínové rezistence a DM2. Mezi hlavní inkretiny patří GLP1 (Glukagonu podobný peptid 1) a GIP (Gastrický inhibiční peptid), které stimulují sekreci inzulínu prostřednictvím aktivace specifických receptorů v membráně β -buněk pankreatu, čímž ovlivňují postprandiální glykémii a cholecystokinin a peptid YY, které regulují apetit a tím také energetickou homeostázu (DeFronzo, 2009; Pelikánová a Bartoš, 2018).

U zdravých jedinců je GLP1 secernován L-buňkami, které se nacházejí v distální části tenkého střeva v reakci na příjem potravy a jeho prostřednictvím je stimulována sekrece inzulínu β -buňkami a současně potlačena sekrece glukagonu, což ve výsledku vede ke snížení hodnoty postprandiální glykémie. K dalším účinkům GLP1 pak dále patří zpomalení evakuace žaludku, čímž je snížena absorpce glukózy, navození pocitu sytosti a v neposlední řadě také inhibice apoptózy β -buněk. V některých případech mohou být u jedinců s DM2, případně i prediabetem, pozorovány abnormality sekrece GLP1 ve smyslu snížení jeho hladiny v organismu nalačno i postprandiálně. Zdá se, že hlavní mechanismus vedoucí ke snížení produkce a sekrece GLP1 L-buňkami souvisí s navozením rezistence těchto buněk ke stimulačním podnětům, zejména glukóze, a to z důvodu hyperglykémie. Důležitým mechanismem poruchy působení GLP1 u jedinců s DM2 je i vznik rezistence β -buněk pankreatu ke GLP1, čímž je ve výsledku potlačen inzulínotropní efekt tohoto inkretinu (DeFronzo, 2009; Mascogiuri, 2018).

Zvýšena je naopak u jedinců s DM2 hladina GIP, který je secernován K-buňkami nacházejícími se v duodenu a distálním jejunu. Jeho úlohou je stimulovat v součinnosti s GLP1 sekreci inzulínu β -buňkami v reakci na zvýšení glykémie po jídle. U jedinců s DM2 je však v cílových tkáních zvýšena rezistence k jeho působení, což brání nejen jeho inzulínotropnímu efektu, ale také vede ke zvýšení sekrece glukagonu, což dále vede ke zhoršení hyperglykémie. Příjem potravy vede dále k navýšení sekrece peptidu YY (PYY) a cholecystokininu, které regulují motilitu trávicího traktu a chuť k jídlu. Hladiny obou těchto inkretinů jsou u jedinců s DM2 často sníženy, což je dáváno do souvislosti se strmějším nárůstem postprandiální glykémie, z důvodu rychlejší evakuace žaludku a zvýšeným apetitem, neboť je potlačen efekt inkretinů navodit sytost (DeFronzo, 2009; Muscogiuri, 2018). Anatomické změny gastrointestinálního traktu při bariatrických výkonech je spojena se změnou sekrece inkretinů, především pak GLP1, GIP, PYY a cholecystokininu, a je tak pravděpodobně hlavním mechanismem vedoucím ke zlepšení glukózové tolerance a inzulínové rezistence, což je spojeno se zlepšením příznaků DM2 při operativní léčbě obezity (viz kapitola 7.1).

V posledních letech je důležitá úloha v rozvoji inzulinové rezistence, a tedy i DM2, připisována mikrobiálnímu osídlení střeva, tzv. mikrobiomu, neboť je již delší dobu známo, že mikrobiom zdravých jedinců a jedinců s DM2 se z hlediska zastoupení mikroorganismů značně liší. Konkrétně je u jedinců s DM2 detekováno například nižší zastoupení bakterií z kmene *Firmicutes* u DM2. Produkty metabolismu těchto bakterií totiž mohou mít vliv na absorpci živin, ovlivňují glukózový metabolismus a také brání translokaci endotoxinů, které mohou přispívat k navození inzulinové rezistence do organismu. Z několika studií vyplývá, že fekální transplantace ze zdravých štíhlých jedinců vede u jedinců s DM2 ke změně střevního mikrobiomu, což je doprovázeno zlepšením glukózové tolerance a inzulinové senzitivity. Pozitivní efekt na glukózový metabolismus a inzulinovou senzitivitu a lipidový profil má i pravidelné podávání probiotik (Muscogiuri, 2018).

4.5 Úloha ledvin a nervového systému v rozvoji DM2.

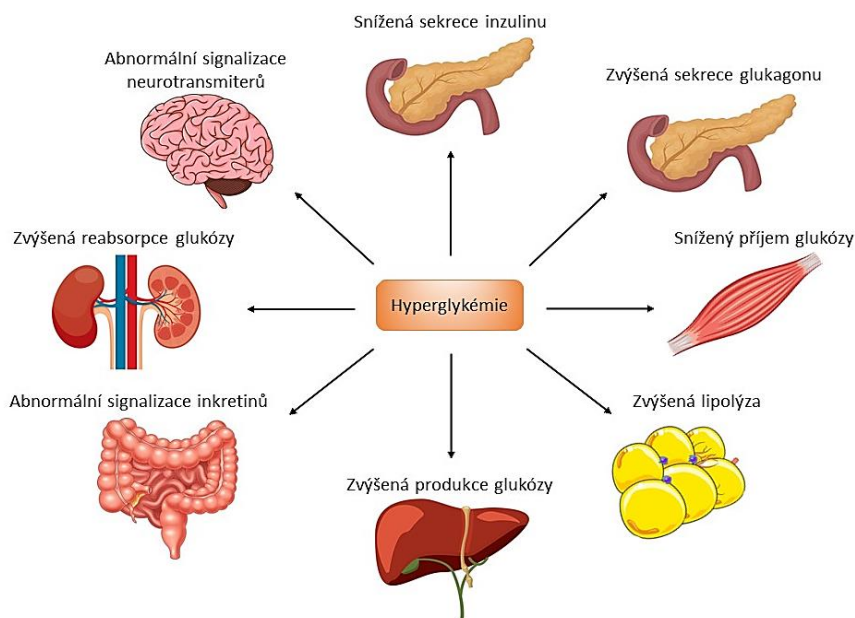
V neposlední řadě se na rozvoji inzulinové rezistence a DM2 podílí ledviny a nervový systém. Vzhledem k tomu, že glukóza je potenciálním zdrojem energie pro zachování funkce tělesných orgánů, především mozkové tkáně, dochází v proximálních tubulech ledvin k reabsorpci glukózy prostřednictvím transportérů pro sodík a glukózu (SGLT) s cílem zabránit jejím ztrátám močí. U jedinců s diagnózou DM2 je však tento proces kontraproduktivní, neboť namísto vyloučení přebytečné glukózy dochází paradoxně ke zvýšení schopnosti ledvin glukózu reabsorbovat, a to prostřednictvím navýšení množství SGLT2, který je zodpovědný za reabsorpci většinového množství glukózy. Tento patofyziologický mechanismus tedy u diabetiků potencuje další nárůst glykémie. Zvýšení vylučování glukózy ledvinami inhibicí SGLT2 je mechanismem působení antidiabetik ze skupiny gliflozinů (viz kapitola 6.2.4) (DeFronzo, 2009).

Metabolismus glukózy je dále regulován prostřednictvím sympatických a parasympatických vláken autonomního nervového systému. Důležitou úlohu má v tomto procesu například bloudivý nerv, který reguluje sekreci inzulinu z β -buněk pankreatu nebo hypotalamus, který reguluje produkci glukózy játry a jeho poškození je spojeno s poruchou funkce β -buněk a hyperinzulinémií. Mimo to je hypotalamus hlavním centrem regulujícím pocit sytosti, přičemž inzulin je jednou z molekul snižujících chuť k jídlu právě prostřednictvím účinku na hypotalamus. Přítomnost inzulinové rezistence hypotalamu u jedinců s DM2 je tak příčinou zvýšené chuti k jídlu a s tím spojeným přejídáním, neboť je potlačen anorexigenní účinek inzulinu (DeFronzo et al., 2009).

V posledních letech se také ukazuje, že negativní vliv na metabolické procesy, a tedy i zvýšené riziko rozvoje DM2 mají poruchy v časovém řádu organismu, které souvisí s tzv. cirkadiánními rytmy. Cirkadiánní rytmy jsou všechny biologické děje, které se i v neperiodickém prostředí pravidelně opakují s periodou přibližně 24 hodin a patří sem například cyklus spánku a bdění, změny tělesné teploty, sekrece hormonů, které mimo jiné ovlivňují také výdej energie nebo inzulinovou rezistenci a připravují organismus na události, které mohou nastat v průběhu dne včetně například příjmu potravy (Henry et al., 2020; Stenvers et al., 2019).

V souvislosti s cirkadiánními rytmy bylo zjištěno, že z hlediska metabolismu glukózy je velmi důležité načasování příjmu potravy. Jedinci, kteří konzumují více kalorií až v druhé polovině dne mají obecně vyšší hladiny glukózy a inzulínu nalačno v porovnání s jedinci, kteří přijímají většinu kalorií již během snídání. Konzumace potravin, zejména pak potravin s vysokým obsahem sacharidů v ranních hodinách je také spojena s nižším vzestupem glykémie postprandiálně. Tento jev souvisí s tím, že glukózová tolerance je u člověka nejvyšší právě ráno a v dopoledních hodinách, neboť v tuto dobu jsou β -buňky pankreatu ke glukóze nejcitlivější a nejvyšší je také inzulínová senzitivita svalové a tukové tkáně. Z hlediska prevence hyperglykémie se tak v léčbě jeví jako výhodnější odpolední či večerní konzumace potravin bohatých na tuky a bílkoviny (Henry et al., 2020).

Patofyziologické procesy vedoucí k inzulínové rezistenci a následné hyperglykémii, které jsou popsány výše, byly definovány již v roce 2009 a jsou známy jako tzv. zlověstný oktet. Konkrétně se jedná o sníženou sekreci inzulínu za současného zvýšení sekrece glukagonu buňkami pankreatu, snížený příjem glukózy svalovou tkání, zvýšenou lipolýzu v tukové tkáni, zvýšenou produkci glukózy játry, poruchu signalizace inkretinů, zvýšenou reabsorpci glukózy v ledvinných tubulech a abnormální signalizaci neurotransmiterů v mozkové tkáni (viz obr. 2). Jednotlivé mechanismy spolu velmi úzce souvisí, mají tendenci se vzájemně potencovat, prohlubovat inzulínovou rezistenci, hyperglykémii a vést v konečném důsledku k rozvoji DM2 (DeFronzo, 2009).



Obr. 2 Zlověstný oktet. Patofyziologické mechanismy vedoucí k hyperglykémii, které vznikají z důvodu inzulínové rezistence, zahrnují sníženou sekreci inzulínu a zároveň zvýšenou sekreci glukagonu buňkami pankreatu, snížený příjem glukózy svalovou tkání, zvýšenou lipolýzu v tukové tkáni, zvýšenou produkci glukózy v játrech, abnormální signalizaci inkretinů, zvýšenou reabsorpci glukózy v ledvinách a abnormální signalizaci neurotransmiterů v mozkové tkáni (převzato a upraveno DeFronzo, 2009).

5 Komplikace diabetu 2. typu

DM2 je onemocnění, které negativním způsobem ovlivňuje fungování celého organismu a přispívá k rozvoji řady dalších komorbidit a komplikací. Komplikace DM2 lze v zásadě rozdělit na akutní komplikace, rozvíjející se v důsledku abnormálně nízkých, či vysokých hodnot glykémie a chronické komplikace, které vznikají na podkladě dlouhodobě zvýšené hodnoty glykémie.

5.1 Akutní komplikace

Za fyziologických podmínek je hodnota glykémie udržována prostřednictvím působení kontraregulačních hormonů v poměrně úzkém rozmezí, neboť její extrémní snížení (hypoglykémie), nebo naopak její zvýšení (hyperglykémie) mohou vést k rozvoji život ohrožujících stavů.

5.1.1 Hypoglykémie

Hypoglykémie, při které je glykémie typicky nižší než 3,3 mmol/l, se u pacientů s DM2 vyskytuje hlavně v souvislosti s podáváním inzulínu a derivátů sulfonylurey, kdy se nejčastěji rozvíjí v důsledku chyb léčebného režimu. Příčinou hypoglykémie může ale být také nepřiměřená fyzická námaha, příjem alkoholu či vynechání jídla, často právě v souvislosti s podáním neadekvátního množství hypoglykemizujících antidiabetik. Hypoglykémie je nebezpečná především pro mozkovou tkáň, pro kterou je glukóza téměř výhradním zdrojem energie. Při poklesu glykémie aktivuje organismus kontraregulační mechanismy, jejichž cílem je zvýšení glykémie na fyziologickou hodnotu. Potlačena je sekrece inzulínu, zatímco sekrece glukagonu a adrenalinu, které stimulují glukoneogenezi a glykolýzu v játrech, jakožto a aktivita sympatického nervstva je zvýšena (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Mezi projevy hypoglykémie související s nedostatečným zásobením mozkové tkáně glukózou patří nevolnost, bolest hlavy, poruchy vidění a jemné motoriky, celková slabost, zmatenost, křeče, případně až bezvědomí. Zvýšená sekrece adrenalinu má za následek třes, pocení, tachykardii, nervozitu a hlad. Závažnost těchto projevů závisí nejenom na absolutní hodnotě glykémie, ale i na rychlosti jejího vzniku a délce trvání. Léčbu lehčí hypoglykémie je pacient často schopen zvládnout sám orálním podáním jednoduchých sacharidů, například v podobě kostkového cukru, džusu nebo džemu. Při závažnější hypoglykémii je však nutná hospitalizace a intravenózní podání roztoku glukózy (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

V prevenci hypoglykémie, která může v některých případech vést až k nevratnému poškození mozku, případně smrti, je nutná pečlivá edukace pacienta. Důraz by měl být kladen zejména na pečlivé monitorování glykémie v případě užívání inzulínu nebo derivátů sulfonylurey (viz kapitola 6.2.2 a 6.2.8), případně omezení konzumace alkoholu, který zvyšuje riziko hypoglykémie. Řada pacientů s DM2 však kvůli obavám z hypoglykémie cíleně udržuje glykémie na vyšších než doporučovaných hodnotách, čímž

se vystavuje riziku rozvoje diabetických komplikací (viz následující kapitoly), (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

5.1.2 Hyperglykémie

V následujících kapitolách budou diskutovány následující stavy; diabetická ketoacidóza, hyperglykemické koma a laktátová acidóza, které se rozvíjí na podkladě hyperglykémie a potenciálně mohou jedince s DM2 ohrožovat na životě.

5.1.2.1 Diabetická ketoacidóza

Rozvoj diabetické ketoacidózy je spojován především s absolutním nedostatkem inzulínu, tedy diabetem 1. typu, nicméně byl popsán také u pacientů s DM2. Typicky se může rozvinout u starších jedinců v souvislosti s akutními stavy, jako jsou úrazy, operace nebo infekce, při kterých je zvýšena produkce hormonů stimulujících lipolýzu a potlačena sekrece inzulínu při zvýšení inzulínové rezistence periferních tkání. Snížení citlivosti k inzulínu vede k akcentaci lipolýzy v tukové tkáni, přeměně vznikajících mastných kyselin na ketolátky a rozvoji ketoacidózy, která je pro tento stav typická (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Klinicky se diabetická ketoacidóza projevuje polyurií a polydipsií, které se rozvíjí v důsledku hyperglykémie, a následnou dehydratací a slabostí. Projevy ketoacidózy jsou nevolnost, zvracení a hyperventilace, přičemž tento stav může vyústit v poruchy vědomí různého stupně, případně koma. Terapie spočívá v hospitalizaci pacienta, úpravě vnitřního prostředí substitucí tekutin, minerálů a inzulínu (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

5.1.2.2 Hyperglykemické koma

Hyperglykemické (hyperosmolární, neketogenní) kóma je akutní komplikace typická pro DM2 charakterizovaná extrémními hyperglykémiami a dehydratací s potenciálně velmi závažnou prognózou. I při adekvátní léčbě dosahuje mortalita podle některých zdrojů až 50 %. Hlavním patogenetickým mechanismem rozvoje hyperglykemického kómatu je dlouhodobé působení hormonů stimulujících glykogenolýzu, lipolýzu a glukoneogenezi, které se často vyskytuje u různých stresových stavů a má za následek vznik hyperglykémie. Nárůst glykémie pak vede ke glykosurii a tím k dehydrataci. V patogenezi se uplatňuje i relativní nedostatek inzulínu, jehož hladina sice není dostatečná k úpravě glykémie, nicméně postačuje pro inhibici jaterní ketogeneze. Pro hyperglykemické koma tak není, na rozdíl od diabetické ketoacidózy, typická acidóza, neboť nedochází k produkci ketolátek (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

Hyperglykemické koma se často vyskytuje zejména u starších pacientů, u kterých může být i vůbec prvním projevem DM2. Příčinou rozvoje hyperglykemického kómatu jsou především stavy, které jedinci znemožňují přijímat vodu, jakou jsou cerebrovaskulární a kardiovaskulární příhody, infekce a psychické poruchy, za současného zvýšení osmotické diurézy z důvodu hyperglykémie. Jinou příčinou může být

i nevhodná terapie diuretiky nebo antihypertenzivy, případně dialýza, enterální a parenterální výživa, které mají vliv na osmolaritu krve (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Rozvoji plného hyperglykemického kómatu předchází různě dlouhé období polydipsie a polyurie, které postupně vedou k dehydrataci a zvýšení osmolarity séra s poruchami vědomí různého stupně. Často se vyskytuje také hypovolemie s hypotenzí, které mohou vést k rozvoji akutní renální insuficience. V rámci léčby je nutná hospitalizace na jednotce intenzivní péče, úprava vnitřního prostředí organismu intravenózním podáním tekutin, substituce minerálů a inzulínu (Rybka, 2007; Zlatohlávek, 2017).

5.1.2.3 Laktátová acidóza

Za normálních podmínek je laktát, který v organismu vzniká z pyruvátu za anaerobních podmínek, dále metabolizován na oxid uhličitý a vodu, případně je využit ledvinami a játry v procesu glukoneogeneze. Stavby vedoucí ke kumulaci laktátu v organismu, a tedy i laktátové acidóze lze rozdělit do dvou skupin na základě toho, jestli je patogenetickým mechanismem hypoxie, či nikoliv. Laktátová acidóza způsobená hypoxií se vyskytuje při nedostatečném lokálním nebo celkovém přísunu kyslíku ke tkáním, typicky na podkladě anémie či kardiální insuficience. Laktátová acidóza, jejíž příčinou není hypoxie, se rozvíjí na podkladě vrozených onemocnění, podání toxických látek (alkohol) či přítomnosti určitých onemocnění (jaterní poruchy), (Pelikánová a Bartoš, 2018).

U diabetických pacientů se dříve poměrně často vyskytovala laktátová acidóza, jejíž příčinou bylo podávání starších typů léčiv ze skupiny biguanidů, které se užívají ve farmakoterapii DM2 (fenformin). V současnosti je tak využíván výhradě biguanid metformin, u kterého je riziko laktátové acidózy, pokud jsou respektovány všechny kontraindikace, zcela minimální (viz kapitola 6.2.1). Zvýšená koncentrace laktátu v krvi se může dále vyskytnout také u stavů s tkáňovou hypoxií, nejčastěji v důsledku mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací DM2 (viz kapitola 5.2.1 a 5.2.2), nicméně plný klinický obraz laktátové acidózy se dnes vyskytuje pouze ojediněle (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

V obrazu laktátové acidózy dominují projevy metabolické acidózy spolu se zvýšenou koncentrací laktátu v krvi. Léčba laktátové acidózy je primárně zaměřena na zvládnutí primárního onemocnění, případně infuzního podání hydrogenuhličitanu sodného či bikarbonátové hemodialýzy (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

5.2 Chronické komplikace

Jak již bylo zmíněno, DM2 je svým charakterem převážně chronické onemocnění, které postupně vede k nevratnému poškození organismu. Vzhledem k tomu, že patologický proces probíhá zejména ve stěnách cév, rozlišujeme chronické komplikace diabetu na mikroangiopatie, kdy jsou poškozeny malé cévy a makroangiopatie, pro které je typické poškození velkých cév.

Základním patogenetickým mechanismem vzniku chronických komplikací diabetu, jsou změny v metabolismu, ke kterým dochází v důsledku hyperglykémie. Chronicky zvýšená hladina glukózy v krvi vede k aktivaci alternativní metabolické cesty, ve které je glukóza přeměněna na osmoticky aktivní sorbitol. To je spojeno se zvýšeným tokem extracelulární tekutiny do nitra buňky a změnami v transportu iontů přes membránu, což může vést až k zániku buněk (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Glukóza se také může kovalentně vázat na proteiny, přičemž tento proces se označuje jako neenzymová glykace. Vznik glykovaných proteinů je nevratný děj, který je spojen se změnou struktury a funkce proteinů. V cévní stěně je například spojen s poruchami permeability. Závažná je i tvorba pokročilých produktů glykace, které mění funkční a morfologické vlastnosti tkání a orgánů. V neposlední řadě se glukóza podílí na tvorbě reaktivních forem kyslíku, čímž zvyšuje míru oxidačního stresu, potencuje tvorbu peroxidačních produktů, které ovlivňují funkci biologických makromolekul a podílejí se na procesu aterogeneze (viz kapitola 5.2.2), (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Chronické komplikace diabetu jsou hlavními příčinami zvýšené morbidita a mortality pacientů s DM2, přičemž jedinci s horší kompenzací diabetu jsou těmito komplikacemi ohroženi více než dobře kompenzovaní jedinci.

5.2.1 Mikrovaskulární komplikace

Mikrovaskulární komplikace DM2 souvisí s orgánovým poškozením, které se klasicky týkají zejména nervů (neuropatie), ledvin (nefropatie) a oka (retinopatie) a společně se označují jako diabetická triopatie (Pelikánová a Bartoš, 2018).

5.2.1.1 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je definována jako porucha funkce periferního nervstva, přičemž toto poškození může postihnout všechny části periferního nervového systému, tedy motorická, senzitivní i vegetativní vlákna. Jedná se o vůbec nejčastější chronickou komplikaci DM2, u řady pacientů se často jedná o první projev onemocnění. Nejběžnějším typem je symetrická distální polyneuropatie, jejíž projevy se typicky nejprve lokalizují do akrálních částí dolních končetin a postupně progredují přes bérce směrem ke kolenům. Časté jsou pocity pálení, brnění nebo chladu v dolních končetinách, případně noční bolesti. Dále se může vyskytovat necitlivost chodidel na vnější podněty, což je rizikový faktor pro rozvoj syndromu diabetické nohy (viz kapitola 5.3). Pokročilá neuropatie dolních končetin může vést k poruchám chůze a koordinace se zvýšeným rizikem pádů, a tedy i různých úrazů (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

Velmi závažné je také poškození vegetativního nervstva, při kterém jsou postiženy nervy regulující funkce vnitřních orgánů, zejména srdce, gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Mezi projevy vegetativní neuropatie patří poruchy srdeční frekvence s tachykardií, poruchy regulace krevního tlaku, poruchy evakuace žaludku spojené s nevolností, zvracením, změny střevní motility vedoucí k průjmům, či naopak zácpám. Běžné jsou také poruchy erekce a vyprazdňování močového měchýře, které vede k inkontinencím a zvýšenému riziku infekce močových cest (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Léčba diabetické neuropatie spočívá zejména ve správné kompenzaci diabetu, která je zároveň i její prevencí. Důležitou úlohu má i časná diagnostika, neboť časná stádia neuropatie mohou být reverzibilní. K odstranění, či alespoň zmírnění obtíží se nejčastěji podávají antidepresiva a antiepileptika (Zlatohlávek et al., 2017).

5.2.1.2 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je chronické progresivní onemocnění ledvin charakterizované postupně se zhoršující proteinurií a hypertenzí s následným poklesem funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátcích zcela bez příznaků, je u jedinců s DM2 důležité pravidelná kontrola albuminurie (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Patogenetickým mechanismem vedoucím k diabetické nefropatii je proliferace buněk glomerulu, expanze mezangiální oblasti s následným úbytkem glomerulární filtrační plochy a vznik glomerulosklerózy. V počáteční fázi onemocnění dochází ke ztrátě negativního náboje na bazální membráně glomerulů, což vede ke zvýšení propustnosti molekul se záporným nábojem, jako je albumin, a tedy i albuminurii. Ukazuje se však, že u řady pacientů s DM2 není albuminurie přítomna a diabetické onemocnění ledvin se projevuje pouze poklesem glomerulární filtrace. Postupem času dochází k progresi onemocnění, poklesu renálních funkcí a rozvíjí se chronické selhání ledvin (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Léčba diabetické nefropatie spočívá, jako léčba všech chronických diabetických komplikací, ve správné kompenzaci DM2 režimovými opatřeními, případně a farmakoterapií. Léčba vlastní poruchy funkce ledvin pak závisí na stádiu onemocnění a jejím cílem je zpomalení progresu. Ve stádiu renální insuficience mají význam především režimová opatření včetně udržování vyrovnané vodní bilance a omezení příjmu proteinů, chronické selhání ledvin se již neobejde bez dialýzy či transplantace ledviny. Důležitou úlohu má léčba hypertenze a hyperlipidémie, které urychlují progresi onemocnění ledvin v jakýchkoli stádiích (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

5.2.1.3 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je postižení oka, které se rozvíjí na podkladě poškození kapilárního řečiště v sítnici, které může vést až k úplné slepotě. Diabetická retinopatie je vůbec nejčastější příčinou slepoty u lidí v produktivním věku v rozvinutých zemích, jejíž riziko rozvoje roste s délkou trvání DM2, nesprávnou kompenzací onemocnění, ale i přítomnosti dalších rizikových faktorů jako jsou mužské pohlaví, hypertenze či dyslipidémie. Diabetická retinopatie je často prvním symptomem DM2, nežádka je podezření na tuto diagnózu vysloveno oftalmologem na základě vyšetření očního pozadí v rámci preventivní prohlídky (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Na základě změn na sítnici lze rozlišit několik klinických stádií retinopatie. Prvním stádiem je neproliferativní retinopatie, pro kterou je typická přítomnost mikroaneurysmat a krvácení do sítnice. V důsledku změn mikrocirkulace dochází ke zvýšení permeability a obliteraci cév, jež má za následek nedostatečné zásobení sítnice kyslíkem. Tvorba nových kapilár v důsledku hypoxie je hlavním znakem proliferativního

stádia diabetické retinopatie. Neovaskularizace je často spojena s krvácením, případně až odchlípnutím sítnice. Posledním, nejzávažnějším stádiem je diabetická makulopatie, která vzniká zhroucením hematoikulární bariéry a je příčinou poklesu zrakové ostrosti, případně až slepoty (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

Vzhledem k tomu, že postižení zraku patří mezi nejzávažnější komplikace diabetu, je velmi důležitá zejména prevence, neboť farmakoterapie diabetické retinopatie nepřinesla uspokojivé výsledky. Významnou se zdá být hlavně laserová léčba, která předchází ztrátám zrakové ostrosti. Zcela zásadní je ale hlavně správná kompenzace DM2 pomocí režimových opatření a antidiabetik, za současného ovlivnění rizikových faktorů diabetické retinopatie, tedy hypertenze a dyslipidémie (Pelikánová a Bartoš, 2018).

5.2.2 Makrovaskulární komplikace

Dlouhotrvající DM2 vede k aterosklerotickým změnám velkých tepen, přičemž projevy tohoto poškození souvisejí se zmenšením průsvitu, až úplným uzavřením lumen cév jsou souhrnně označovány jako makrovaskulární komplikace. Aterosklerotické změny tepen jsou u jedinců s diabetem mnohem častější v porovnání se zdravou populací, postihují stejnou měrou obě pohlaví, vznikají v nižším věku a velmi rychle progredují. Projevy poškození cév aterosklerózou jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality pacientů s DM2. U jedinců s DM2 se v patogenezi aterosklerózy většinou uplatňuje více rizikových faktorů, mezi které kromě hyperglykémie patří hyperinzulinémie, obezita, hypertenze, chronický zánět a poruchy fibrinolýzy. Hyperglykémie sama o sobě vede k rozvoji časných aterosklerotických lézí a zvyšuje riziko ruptury aterosklerotických plátů. Projevy makrovaskulárních komplikací závisí na oblasti tepenného řečiště, které je aterosklerózou postiženo a v zásadě se klinicky manifestuje jako ischemická choroba srdeční, zejména akutní infarkt myokardu, ischemická choroba centrálního nervového systému a ischemická choroba dolních končetin, především syndrom diabetické nohy (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Syndrom diabetické nohy je definován jako postižení nohy distálně od kotníku, na jehož vzniku se podílí ischemická choroba dolních končetin a diabetická neuropatie (viz kapitola 5.2.1.1) vedoucí k poruše vnímání bolesti, tlaku a teploty v dolních končetinách. Vlastní příčinou rozvoje syndromu diabetické nohy pak bývá infekce, které se rozvíjí v důsledku velmi drobného poškození kůže nohy způsobeném například nevhodnou obuví či odřeninou, které jedinec vzhledem ke snížené citlivosti nezaregistruje. Nejprve se rozvíjí povrchová ulcerace, která se bez ošetření postupně šíří do podkoží za vzniku hlubších ulcerací, flegmony, případně až průniku infekce do kosti. Nejzávažnějším projevem syndromu diabetické nohy je gangréna, která může vést až k nutnosti amputace končetiny. Základem terapie je primárně odlehčení nohy, pravidelné lokální ošetření rány a odstranění infekce podáním antibiotik (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2017).

Zásadní úlohu v prevenci rozvoje makrovaskulárních komplikací DM2 má správná kompenzace diabetu, tedy léčba hyperglykémie společně s ovlivněním dalších rizikových faktorů aterogeneze, jako je hypertenze, dyslipidémie, obezita a kouření. Opodstatnění

má v léčbě makrovaskulárních komplikací diabetu také farmakoterapie, zejména podání léčiv s antiagregačním účinkem (Pelikánová a Bartoš, 2018).

5.3 Specifické komorbidity diabetu 2. typu

U jedinců s DM2 se často současně s primární diagnózou vyskytují určitá onemocnění (komorbidity), které negativně ovlivňují kvalitu života a zhoršují zdravotní stav těchto pacientů. Inzulinová rezistence a hyperinzulinémie, které jsou přítomny prakticky u všech pacientů s DM2, narušují především různé metabolické reakce a mají za následek vznik obezity, hypertenze a dyslipidémie, konkrétně typicky zvýšení hladiny TG, celkového a LDL (Low-density Lipoprotein) cholesterolu a snížení hladiny HDL (High-density Lipoprotein) cholesterolu. Tyto patologické jevy mají současně tendenci se vzájemně potencovat a vést k rozvoji metabolického syndromu, jehož diagnostická kritéria jsou shrnuta níže v tabulce 3. Vzájemný vztah mezi DM2 a ostatními parametry metabolického syndromu však není z hlediska kauzality zcela objasněn. Zdá se, že výskyt některých patofyziologických aspektů metabolického syndromu může předcházet diagnóze DM2 a záchyt jedinců s těmito abnormalitami je tak z hlediska prevence rozvoje tohoto onemocnění zcela zásadní (Pelikánová a Bartoš, 2018, Rybka, 2007).

Další častou komorbiditou DM2 jsou poruchy gastrointestinálního traktu, které mohou významně ovlivňovat jak příjem potravy, tak i její pasáž, trávení a absorpci, což ztěžuje kontrolu glykémie a zhoršuje stav výživy. Postižení se může vyskytnout prakticky v jakékoli části trávicího traktu od dutiny ústní a jícnu, přes žaludek, kde je narušeno jeho vyprazdňování, až po tlusté střevo, jehož motilita bývá zpomalena a je příčinou zácpy. V souvislosti s orgány trávicího traktu je častou komorbiditou DM2 onemocnění jater, zejména nealkoholové ztučnění jater charakterizované jaterní steatózou, která není zapříčiněna konzumací alkoholu. V patogenezi onemocnění se uplatňuje zejména inzulinová rezistence, která vede k akumulaci TG v játrech a je dále potencována poruchou metabolismu lipidů, dyslipidemií. Histologickým vyšetřením můžeme rozlišit jaterní steatózu, jejíž průběh bývá klinicky benigní a nealkoholovou steatohepatitidu, která postupem času vede k rozvoji fibrózy až cirhózy jaterní tkáně a zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Tab. 3 Diagnostická kritéria pro definici metabolického syndromu (Alberti et al., 2009)

Sledovaný parametr	Muži	Ženy
Obvod pasu	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Glykémie na lačno	≥ 5,6 mmol/l nebo diagnostikovaný diabetes 2. typu	
Krevní tlak (TK)	systolický TK ≥ 130 mm Hg/diastolický TK ≥ 85 mm Hg nebo antihypertenzní léčba	
Triacylglyceridy	> 1,7 mmol/l nebo hypolipidemická léčba	
HDL-cholesterol	< 1,0 mmol/l nebo hypolipidemická léčba	< 1,3 mmol/l nebo hypolipidemická léčba

K dalším komorbiditám pacientů s DM2 patří například poruchy dýchání během spánku, zejména spánková apnoe. Jedná se o poruchu ventilace, při které dochází k poklesu saturace arteriální krve kyslíkem, aktivaci sympatického nervového systému a

snížení kvality spánku s negativním vlivem na kardiovaskulární systém. DM2 také doprovází úbytek kostní hmoty, a tedy i zvýšené riziko osteopenie a osteoporózy. Vyšší je u jedinců s DM2 incidence neurodegenerativních a nádorových onemocnění, především Alzheimerovy choroby, kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, pankreatu, jater a endometria (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6 Terapie diabetu 2. typu

Komplexní terapie DM2 má za cíl umožnit pacientovi vést plnohodnotný život, který se co nejvíce blíží normálu a snížit riziko rozvoje chronických diabetických komplikací (viz kapitola 5.2), zejména kardiovaskulárních onemocnění, které jsou u těchto jedinců nejčastější příčinou úmrtí. Z tohoto ohledu je zcela zásadní stabilizace glykémie s cílem dosáhnout průměrných hodnot glykémie, které se co nejvíce podobají fyziologickým hodnotám. Doporučené hodnoty glykémie nalačno by u dospělých diabetiků neměly překročit 6,0 mmol/l, postprandiální glykémie by neměla být dvě hodiny po jídle vyšší než 7,5 mmol/l. Neméně důležité je z hlediska snížení kardiovaskulární mortality u pacientů s DM2 také zlepšení lipidového profilu a snížení krevního tlaku, nicméně tato problematika přesahuje rozsah této práce a nebude jim tedy věnována další pozornost (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.1 Režimová opatření

Přesto, že je dnes v klinické praxi v rámci terapie DM2 možno využít řadu perorálních či injekčních antidiabetik, které kromě snížení hodnoty glykémie mohou také příznivě ovlivňovat i další kardiovaskulární parametry (viz kapitola 5.2.), mělo by být podání léčiv vždy doprovázeno režimovými opatřeními spočívajícími ve změně stravovacích zvyklostí a zařazení pravidelné fyzické aktivity, které jsou i dnes stále hlavní metodou léčby DM2.

6.1.1 Dieta

Nutriční intervence patří k základním prostředkům v léčbě DM2 a jejím hlavním cílem je dosáhnout uspokojivé kompenzace z hlediska akutních i chronických diabetických komplikací (viz kapitola 5). Vzhledem k tomu, že většina pacientů s DM2 má nadváhu nebo obezitu, měla by tudíž případná dieta vést k redukci tělesné hmotnosti. Z hlediska obsahu energie je tak třeba omezení o přibližně 500-1000 kcal stávajícího denního energetického příjmu, aby bylo dosaženo optimálního hmotnostního úbytku z hlediska rychlosti redukce (-0,5-1 kg/týden). I menší redukce tělesné hmotnosti (5-10 %) je spojena se snížením inzulínové rezistence, zlepšením funkce β -buněk pankreatu, a kromě toho také normalizací krevních lipidů a snížením krevního tlaku. U pacientů s vysokým, případně i nižším stupněm obezity a vysokého kardiovaskulárního rizika lze využít nízkoenergetické diety, u kterých může být energetický příjem nižší než 800 kcal za den. Řada studií dokazuje, že tyto diety mohou, mimo výrazné a rychlé snížení tělesné hmotnosti, navodit remisi DM2 (viz kapitola 7.2.). Frekvence jídla by měla být volena individuálně, vhodná je konzumace dvou až čtyř jídel denně (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Z hlediska zastoupení jednotlivých makronutrientů ve stravě, jsou při diabetu 2. typu doporučována pravidla racionálního stravování. Obsah sacharidů ve stravě by měl tvořit 45-60 % celkového energetického příjmu a jejich zdrojem by měly být z větší části potraviny bohaté na komplexní sacharidy včetně vlákniny z důvodu nižšího glykemického indexu a glykemické zátěže (viz kapitola 3.2). Doporučovány jsou tedy hlavně celozrnné obiloviny a výrobky z nich, luštěniny, brambory a zelenina. Důležitý se u diabetiků 2. typu zdá být dostatečný příjem především rozpustné vlákniny, která by měla tvořit alespoň polovinu denního příjmu vlákniny. Ze studií vyplývá, že vyšší příjem rozpustné vlákniny, jejímž zdrojem jsou hlavně zelenina a luštěniny, zpomaluje evakuaci žaludku, zpomaluje trávení a vstřebávání, což má za následek pozvolnější a menší vzestup postprandiální glykémie a snížení sekrece inzulínu. Mimo to vede vláknina k rychlejšímu pocitu nasycení a interakcí s cholesterolem ve střevě brání jeho vstřebávání. Omezen by měl být v souvislosti s DM2 příjem jednoduchých sacharidů, zejména řepného cukru (sacharózy), méně pak ovoce (fruktózy) a mléčných výrobků (laktózy). Alternativně mohou být využity některé typy sladidel například sacharin, aspartam či sukralóza, která neobsahují energii a jsou tak vhodná zejména u obézních jedinců z hlediska snížení celkového energetického příjmu. Sladidla jako je xylitol či sorbitol je možné využívat s ohledem na jejich energetickou hodnotu (cca 2 kcal/g) a vedlejší gastrointestinální účinky (Pelikánová a Bartoš, 2018; Zlatohlávek, 2016).

Tuky by měly ve stravě diabetiků 2. typu tvořit přibližně 25-35 % doporučeného energetického příjmu, nicméně zásadnější než celkové množství tuků je jejich složení z hlediska obsahu MK. Redukován by měl být příjem trans-nenasycených MK, které vznikají ztužováním tuků a satureovaných MK, jejichž zdrojem jsou hlavně živočišné tuky, mléko a mléčné výrobky. Oba tyto typy MK mají nepříznivý vliv na koncentrace krevních lipidů, postprandiální inzulinémii, čímž zvyšují kardiovaskulární riziko. Většina přijatých MK by měla patřit do řady mononenasycených MK, které příznivě ovlivňují lipidový profil. Jejich zdrojem je například olivový olej, avokádo a některé druhy ořechů. Vhodný je pak i příjem polynenasycených MK, zejména těch z řady omega-3, neboť předcházejí rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Jejich zdrojem jsou zejména mořské ryby, jejichž konzumace je tedy doporučena alespoň dvakrát týdně. MK řady omega-6, jejichž zdrojem je například slunečnicový a kukuřičný olej je vhodné spíše omezit, neboť mohou potenciálně zvyšovat oxidaci lipidů a snižovat hodnotu HDL-cholesterolu. U jedinců s vysokým kardiovaskulárním rizikem je vhodné omezení příjmu cholesterolu na 200-300 mg za den (Pelikánová a Bartoš, 2018; Kasper, 2015).

Denní příjem bílkovin by se u diabetiků 2. typu měl pohybovat v rozmezí 10-20 % celkového energetického příjmu, což většinou odpovídá 1,0-1,5 g bílkovin na kg tělesné hmotnosti. Výjimkou jsou jedinci s manifestní nefropatií nebo renální insuficiencí, u kterých by měl být příjem bílkovin snížen na cca 0,8 g/kg tělesné hmotnosti, přičemž po úspěšné dialyzační či transplantační léčbě je třeba příjem bílkovin zpětně navýšit (Pelikánová a Bartoš, 2018; Kasper, 2015).

Z hlediska mikronutrientů lze diabetikům 2. typu z důvodu vyšší míry oxidačního stresu doporučit navýšení příjmu potravin bohatých na antioxidanty (vitamín C, vitamín E, karoteny, selen, flavonoidy). Důležitý je také dostatečný příjem tekutin, v přibližném množství 30 ml/kg/den, které může zabránit rozvoji dehydratace během hyperglykémie. Vhodnými nápoji jsou především voda, minerální voda a bylinné čaje. Omezena by naopak měla být konzumace alkoholu na maximálně 10 g u žen a 20 g u mužů (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Lze shrnout, že dietní doporučení hrají v léčbě DM2 zcela zásadní úlohu, neboť předchází jak akutním komplikacím diabetu, tedy hypoglykémii a hyperglykémii, tak i komplikacím chronickým. Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou nedodržování dietního režimu je především nedostatečná edukace a individualizace nutričních opatření, je pravidelná komunikace s ošetřujícím lékařem či nutričním terapeutem zcela zásadní z hlediska další motivace a případné korekce dietních chyb (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.1.2 Fyzická aktivita

Zvýšení fyzické aktivity je nejenom vhodnou prevencí vzniku DM2 u jedinců se zvýšeným rizikem (viz kapitola 3), ale je také důležitou součástí léčby, neboť snižuje podíl tělesného tuku a společně s dietou vede k redukci tělesné hmotnosti. Mimo to zlepšuje i kompenzaci diabetu, snižuje kardiovaskulární riziko, normalizuje lipidový profil, snižuje krevní tlak, které jsou častými komorbiditami DM2 a má i pozitivní vliv na psychický stav pacienta.

Fyzická zátěž má, v závislosti na druhu, intenzitě, trvání a opakování vliv na metabolismus, přičemž v této souvislosti můžeme fyzickou zátěž rozdělit na aerobní a anaerobní. Aerobní fyzická aktivita je zpravidla déle trvající (chůze, běh, jízda na kole, plavání) a jako zdroj energie pro pracující svaly jsou využívány především volné MK, v menší míře pak glukóza. Zvýšenou energetickou potřebu se organismus snaží hradit z vlastních zdrojů ze svalového glykogenu a TG, zvyšuje se glukoneogeneze v játrech a je stimulován přesun glukózy do svalových buněk. Mobilizace vlastních energetických zdrojů je umožněna snížením sekrece inzulínu, což souvisí se snížením inzulínové rezistence. Při anaerobní fyzické aktivitě (posilování) slouží jako hlavní zdroj energie svalový a jaterní glykogen, přičemž vzniklá glukóza je metabolizována při nedostatku kyslíku na laktát. Cílem anaerobní fyzické aktivity je zvýšení množství svalové hmoty a svalové síly, což je, podobně jako u aerobní aktivity, doprovázeno zvýšením citlivosti k inzulínu (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Pravidelná fyzická aktivita vede ke snížení glykémie na lačno, neboť je snížena produkce glukózy játry a současně i postprandiální glykémie, kdy je z důvodu vyšší inzulínové senzitivity zefektivněn přesun glukózy do svalových buněk. První zlepšení kompenzace DM2 v souvislosti s fyzickou aktivitou může být pozorováno již po třech týdnech cvičení, a to i bez redukce hmotnosti, nicméně zcela zásadní je pravidelnost, neboť zvýšení inzulínové senzitivity může po pár, typicky již po 2-3, dnech přerušeni cvičení vymizet. Velmi vhodné je tedy zařazení cvičení obden po dobu 30-50 minut, ale příznivého efektu lze dosáhnout i cvičením po dobu 10-15 minut několikrát denně. Do

tréninkového programu je vhodné zařazení jak anaerobního cvičení, které vede ke zvýšení zdatnosti kardiovaskulárního systému, tak i anaerobního cvičení, které brání ztrátě svalové hmoty a je tak vhodné především pro starší jedince (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Zvláště u netrénovaných jedinců je třeba postupné zvyšování intenzity cvičení, neboť vysoká intenzita je spojena se stresovou reakcí a rizikem hyperglykémie a náhlým zvýšením tlaku krve. Současně je nutné respektovat případné kontraindikace, zejména zvýšené riziko ischemické choroby srdeční nebo diabetické nohy při současné neuropatii (viz kapitoly 5.2.2 a 5.3). Přestože hypoglykémie u jedinců s DM2 zpravidla nehrozí, s výjimkou jedinců, kteří užívají antidiabetika zvyšující sekreci inzulínu a/nebo inzulín, je i přesto kontrola glykémie doporučována s ohledem na možný rozvoj následné hypoglykémie při nadměrné fyzické zátěži (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.1.3 Spánek

V posledních letech se ukazuje, že vhodnou součástí terapie DM2 by mohlo být i zlepšení kvality spánku, neboť poruchy spánku jsou rizikový faktor vzniku inzulínové rezistence a DM2. Řada studií jednoznačně prokázala, že jak nedostatek (≤ 5 hodin), tak i nadbytek spánku (≥ 9 hodin), špatná kvalita spánku nebo práce na směny, zvyšují riziko vzniku DM2. V intervenční studii zaměřující se na délku spánku bylo zjištěno, že prodloužení doby spánku o 1,6 hodin po dobu dvou týdnů vedlo u pacientů, kteří běžně spí méně než 6,5 hodin, ke snížení pocitu hladu během dne, zejména snížením chuti na potraviny s vysokým obsahem soli a jednoduchých sacharidů. Vzhledem k tomu, že obezita je považována za hlavní příčinu inzulínové rezistence, může být dodržování adekvátní délky spánku vhodným opatřením v prevenci a léčbě DM2. U diabetických pacientů s obstrukční spánkovou apnoí, která je častou komorbiditou tohoto onemocnění a velmi negativně ovlivňuje kvalitu spánku, vedla terapie tohoto onemocnění pomocí přístroje CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) nejen ke zlepšení kvality spánku, ale také inzulínové rezistence (Tahrani, 2017).

6.2 Farmakoterapie

Celosvětově zvyšující se prevalence DM2 má za následek rozvoj řady terapeutických přístupů, jejichž primárním cílem je bezpečně snížit a stabilizovat hladinu glukózy v krvi na fyziologických hodnotách a tím předcházet rozvoji diabetických komplikací. Léčiva snižující glykémii mohou být rozdělena do několik skupin, většinu z nich lze podávat perorálně (perorální antidiabetika), u některých je potřeba injekční aplikace. Použití antidiabetik v léčbě DM2 má však řadu omezení, neboť počáteční zlepšení glykémie často časem mizí kvůli pokračující destrukci β -buněk a potenciálně nebezpečné jsou i vedlejší účinky některých léčiv. I přes vysokou účinnost některých antidiabetik, by tak farmakoterapie měla být vždy pouze doplňkem režimových opatření, nikoliv hlavní metodou léčby DM2 (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.2.1 Biguanidy

Biguanidy jsou lékem první volby u pacientů s DM2 v Evropě i Americe. V klinické praxi je dnes běžně využíván výhradně metformin, dříve užívaná léčiva byla stažena kvůli vysokému riziku rozvoje laktátové acidózy. Přestože přesný mechanismus vedoucí k normalizaci glykémie není dosud znám, předpokládá se efekt na jaterní metabolismus, konkrétně snížení míry glukoneogeneze a glykogenolýzy za současné aktivace syntézy glykogenu. Ve svalové tkáni pak metformin zvyšuje příjem glukózy buňkou a utilizaci mastných kyselin, což vede ke snížení inzulínové rezistence. Popsáno bylo i omezení vstřebávání glukózy ve střevě, anorektický efekt metforminu, zvýšení sekrece GLP1 a pozitivní ovlivnění střevního mikrobiomu. Kromě pozitivního efektu na glukózový metabolismus, normalizuje metformin také hladinu krevních lipidů, konkrétně snižuje hladinu TG a zvyšuje HDL-cholesterol, snižuje riziko rozvoje kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Výhodou užití metforminu je i minimální riziko hypoglykémie, protože neovlivňuje sekreci inzulínu a nemá negativní efekt na tělesnou hmotnost (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Mezi kontraindikace užívání metforminu patří těžké poškození jater a ledvin, laktátová acidóza včetně stavů zvyšujících riziko jejího rozvoje, jako jsou onemocnění vedoucí k lokální či celkové hypoxii (akutní infarkt myokardu, kardiopulmonální selhání, srdeční nedostatečnost) nebo abúzus alkoholu. V nedávné době bylo přehodnoceno jeho podání během gravidity, které je dnes považováno za zcela bezpečné. Možným vedlejším účinkem užívání metforminu je diskomfort v oblasti gastrointestinálního traktu, kterému lze však u většiny pacientů předejít pozvolným zvyšováním dávek léčiva. Až 15 % jedinců však metformin netoleruje vůbec a je třeba volit jiný typ léčiva. Metformin lze užívat jak v monoterapii, tak i v kombinaci s prakticky všemi ostatními antidiabetiky (Pelikánová a Bartoš, 2018; Tahrani, 2016).

6.2.2 Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey jsou po metforminu lékem druhé volby v léčbě DM2. Používány jsou dnes výhradně deriváty sulfonylurey 2. generace (gliklazid, glipizid, glimepirid, glibenklamid), deriváty sulfonylurey 1. generace (tolbutamid, chlorpropamid) se dnes kvůli riziku rozvoje závažných nežádoucích účinků již nepoužívají. Zcela vzácně jsou deriváty sulfonylurey užívány v monoterapii, běžnější je kombinace s metforminem, thiazolidindiony nebo inzulínem. Mechanismem jejich hypoglykemizujícího působení je stimulace sekrece inzulínu prostřednictvím vazby na sulfonylureový receptor v membráně β -buněk pankreatu. Interakce léčiva s receptorem vede k depolarizaci buněčné membrány s následným otevřením kanálů pro vápenaté ionty a tím i vzestupu intracelulární koncentrace těchto iontů, což ve výsledku stimuluje sekreci inzulínu. Protože secernovaný inzulín vstupuje primárně cestou portální žíly do jater, kde blokuje glukoneogenezi, snížena je zejména glykémie na lačno, přičemž vliv na postprandiální glykémie není tak výrazný (Pelikánová a Bartoš, 2018; Tahrani, 2016).

Mezi nežádoucí účinky jejich podání patří především riziko hypoglykémie, zejména při dietě s nízkým obsahem sacharidů, nepravidelném příjmu potravy nebo nadměrné

tělesné námaze. Z hlediska rizika hypoglykémie je nejvíce rizikovým dlouhodobě působící glibenklamid, zatímco u glipizidu, glimepiridu a gliklazidu je toto riziko prokazatelně nižší. Další nevýhodou je také nárůst tělesné hmotnosti, a vyskytnout se mohou i kožní alergie, gastrointestinální obtíže nebo bolesti hlavy. Kontraindikací podání derivátů sulfonylurey je oběhová či respirační nedostatečnost, snížená funkce jater a ledvin, kontraindikováno je i jejich užití v těhotenství a kojení. Vzhledem k výše uvedeným rizikům se od jejich užití dnes spíše ustupuje a využívány jsou primárně bezpečnější typy léčiv (Pelikánová a Bartoš, 2018; Tahrani, 2016).

6.2.3 Thiazolidindiony

Látky patřící do skupiny thiazolidindionů, známých též jako glitazony, jsou souhrnně označovány jako inzulinové senzitivizéry, neboť zvyšují inzulinovou senzitivitu. Do této skupiny patří řada látek, přičemž v běžné klinické praxi je v současnosti užíván pouze pioglitazon. V rámci léčby DM2 patří thiazolidindiony, podobně jako deriváty sulfonylurey, mezi léky druhé volby a mohou být užívány jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ostatními antidiabetiky. Thiazolidindiony jsou agonisté PPAR γ , které regulují expresi genů, jejichž produkty se účastní metabolismu tuků a sacharidů (viz kapitola 3.1.). Zlepšení inzulinové rezistence je spojováno převážně s aktivací PPAR γ v tukové tkáni, která pozitivně ovlivňuje endokrinní funkci tkáně a zvyšuje lipogenezi, což umožní snížení hladin MK v krvi a redistribuci ektopicky uloženého tuku zpět do podkožní tukové tkáně. Pozitivní efekt thiazolidindionů může ale být realizován i ovlivněním metabolismu svalové, střevní či jaterní tkáně, ve kterých se PPAR γ také nachází. Prokázán byl dále pozitivní efekt na krevní tlak, lipidový profil, endoteliální funkce a systémový zánět. Podání thiazolidindionů také pravděpodobně oddaluje selhání pankreatických β -buněk a snižuje riziko rozvoje nádorových onemocnění (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Mezi nejčastější kontraindikace podání thiazolidindionů patří jaterní poškození, akutní koronární syndrom nebo srdeční selhání. Doporučováno není ani jejich podání během gravidity, při laktaci a mladistvým do 18 let. Nežádoucími účinky jsou vzestup tělesné hmotnosti, jaterní poškození, vyšší riziko kostních zlomenin nebo retence tekutin s rizikem srdečního selhání (zejména pak v kombinaci s inzulinem). Nevýhodou podání thiazolidindionů je i velmi pomalý nástup účinku, klinicky významný efekt se projeví přibližně až 7 týdnů (Pelikánová a Bartoš, 2018; Tahrani, 2016).

6.2.4 Glifloziny

Mechanismus účinku léků patřících do skupiny gliflozinů (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) je inhibice transportéru pro sodík a glukózu 2 (SGLT2) a tím i inhibice reabsorpce glukózy v ledvinných tubulech. Tímto způsobem navozená glykosurie je spojena s výrazným poklesem glykémie jak na lačno, tak i postprandiálně. Výhodou je i nízké riziko hypoglykémie po jejich podání, pokles tělesné hmotnosti a krevního tlaku, které souvisí s glykosurickým a diuretickým účinkem těchto léčiv. Řada studií také dokládá kardioprotektivní a nefroprotektivní účinek gliflozinů a s tím související snížení

celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Mezi možné nežádoucí účinky podání gliflozinů patří polyurie, infekce močových cest a vulvovaginální mykózy, poruchy elektrolytické rovnováhy a zvýšeno je i riziko vzniku diabetické ketoacidózy, z důvodu inhibice resorpce hydrogenuhličitanových iontů v ledvinách a zvýšené sekrece glukagonu. Glifloziny jsou obvykle podávány v monoterapii, především při kontraindikaci metforminu, ale i v kombinaci s ostatními antidiabetiky. S výhodou je jejich podání indikováno v případě pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz výše) (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.2.5 Glinidy

Glinidy (nateglinid a repaglinid) mají podobný mechanismus působení jako deriváty sulfonylurey (viz kapitola 6.2.2). Interakce se sulfonylureovými receptory 1 v membráně β -buněk vede k nárůstu intracelulární koncentrace vápenatých iontů a následné sekreci inzulínu. Vazebné místo je však jiné než v případě derivátů sulfonylurey, jejich účinek tak nastupuje velmi rychle (během 5-10 minut) a má i poměrně krátkou dobu trvání. Z tohoto důvodu se glinidy užívají společně s jídlem, kdy urychlují sekreci inzulínu a snižují tak postprandiální glykémii, přičemž hladina glykémie na lačno není prakticky ovlivněna (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Mezi nežádoucí účinky glinidů patří hypoglykémie a vzestup tělesné hmotnosti, toto riziko je však nižší než v případě derivátů sulfonylurey. Kontraindikacemi podání glinidů je především věk do 18 let, těhotenství a kojení. Glinidy mohou být využívány jak v monoterapii, tak v kombinaci s ostatními antidiabetiky včetně inzulínu (Pelikánová a Bartoš, 2018; Tahrani, 2016).

6.2.6 Inhibitory α -glukosidáz

Hlavním představitelem léčiv ze skupiny inhibitorů α -glukosidáz je akarbóza. Jedná se o střevem nevstřebatelný pseudotetrasacharid, který má však vysokou afinitu ke střevním glukosidázám, enzymům hydrolyzujícím polysacharidy. Tímto mechanismem je snížena a zpomalena absorpce monosacharidů, zejména glukózy. Postprandiální vzestup glykémie je snížen o přibližně 3 mmol/l (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Nežádoucí účinky akarbózy souvisí s retencí nestrávených polysacharidů ve střevě a jejich osmotickým působením vedoucím k meteorismu, flatulenci a průjmům. Mezi kontraindikace patří přítomnost střevního onemocnění či gastroparéza. Akarbózu lze využívat v monoterapii i v kombinaci s dalšími perorálními antidiabetiky a inzulínem (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.2.7 Inkretiny a inkretinová mimetika

Inkretiny jsou látky secernované endokrinními buňkami gastrointestinálního traktu v reakci na příjem potravy, kdy stimulují sekreci inzulínu pankreatickými β -buňkami. Mezi nejdůležitější inkretinové hormony patří GLP1 a GIT (viz kapitola 4.4). Fyziologicky mají inkretiny velmi krátký biologický poločas, neboť jsou během minut degradovány

dipeptidyl peptidázou 4 (DD4). Mechanismus působení léčiv regulujících inkretinový systém je založen na zesílení účinku těchto látek, přičemž léčiva z této skupiny lze rozdělit do dvou skupin, a to na inhibitory DDP4 (gliptiny) a inkretinová mimetika. Oba typy léčiv se nejčastěji užívají v kombinaci s ostatními antidiabetiky, většinou ve dvojkombinaci s metforminem u nedostatečně kompenzovaných pacientů (Martínková, 2007; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Sitagliptin, vildagliptin, linagliptin a alogliptin jsou příklady gliptinů používaných v běžné klinické praxi. Prostřednictvím kompetitivní inhibice DDP4, vedou tyto látky ke zvýšení koncentrace aktivních inkretinů s následným zvýšením postprandiální sekrece inzulínu, snížením sekrece glukagonu a glukoneogeneze v játrech. Mimo to snižují gliptiny pocit hladu, zpomalují evakuaci žaludku, stimulují proliferaci β -buněk pankreatu, pozitivně ovlivňují postprandiální lipémii a snižují krevní tlak (Pelikánová a Bartoš, 2018; Rybka, 2007).

Podání gliptinů není spojeno s prakticky žádnými vedlejšími účinky a výhodou je i jejich neutrální efekt na tělesnou hmotnost a nízké riziko hypoglykémie, nicméně jejich bezpečnost z dlouhodobého hlediska není zcela prozkoumána. Kontraindikací jejich podání je věk nižší než 18 let, gravidita, laktace a těžké poruchy jater a ledvin.

Léčivé přípravky patřící do skupiny inkretinových mimetik, např.: endogenní exantid a syntetický liraglutid, se váží na GLP1 receptor a vedou k jeho aktivaci, čímž zvyšují sekreci inzulínu. V porovnání s endogenními inkretiny GLP1 a GIP jsou inkretinová mimetika odolnější vůči degradaci DDP4. Jejich účinek je podobný jako u gliptinů (viz výše), jejich efekt na snížený glykémie je však výraznější (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Výhodou užití inkretinových mimetik je i nízké riziko hypoglykémie a pozitivní efekt na tělesnou hmotnost, který je však z velké části způsoben vedlejšími účinky na gastrointestinální trakt (zvracení, nauzea, průjem, bolesti břicha). Tyto nežádoucí účinky jsou přítomny zejména v počátku terapie a jsou závislé na dávce léčiva. Kontraindikací je gravidita, laktace a onemocnění gastrointestinálního traktu. Efekt dlouhodobého podání inkretinových mimetik, především z hlediska mortality na kardiovaskulární a nádorová onemocnění však není, podobně jako u gliptinů, zcela znám (Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.2.8 Inzulin

Inzulin je nízkomolekulární látka syntetizovaná β -buněkami pankreatu, která přímo stimuluje inzulínové receptory a jehož sekrece je stimulována zvýšenou glykemií (viz kapitola 4.1). V minulosti byl inzulin získáván z pankreatu hovězího nebo vepřového dobytka, dnes je však v terapii DM2 využíván výhradně humánní inzulin vzniklý vnesením lidského genu pro inzulin do genomu bakterií či kvasinek. Kromě lidského inzulínu existuje dnes řada inzulínových analog, které mají odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti a efektivněji tak stabilizují glykémii na fyziologických hodnotách. Nejčastěji jsou inzulin a inzulínová analoga aplikována subkutánně, neboť při orálním podání je inzulin velmi rychle degradován střevními proteázami. V místě aplikace

inzulinu se vytváří tzv. depo, ze kterého pak inzulin, po rozložení na monomery, difunduje do krevního oběhu (Martínková, 2007; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Podle rychlosti nástupu biologického účinku, doby dosažení maximálního účinku a doby trvání lze rozlišit různé druhy inzulínových léků: velmi rychle působící inzuliny, rychle působící inzuliny a inzuliny s prodlouženým účinkem, které se dále dělí na středně rychle a dlouhodobě působící inzuliny. Velmi rychle a rychle působící inzuliny slouží výhradně ke snížení postprandiální glykémie a jsou užívány krátce před jídlem. Velmi rychle působící inzuliny mají vzhledem ke krátkému biologickému poločasu i tu výhodu, že snižují riziko vzniku hypoglykémie pár hodin po jídle. Středně rychle a dlouhodobě působící inzuliny mají prodlouženou dobu nástupu a trvání účinku, která může být u některých přípravků delší než 24 hodin. Oba typy inzulínů se používají k nahrazení bazální potřeby inzulínu, podávají se většinou jen jednou denně a výrazně snižují počet nočních hypoglykemií (Martínková, 2007; Pelikánová a Bartoš, 2018).

Mezi nežádoucí účinky inzulínu patří především hypoglykémie, které ale obvykle vzniká v důsledku chyb v léčebném režimu. Potenciálně může také docházet k tvorbě protilátek proti inzulínu, což se klinicky může projevit alergickou reakcí, lipodystrofií v místě aplikace nebo rozvojem rezistence k inzulínu. Nejčastější indikací pro použití inzulínu v terapii DM2 je korekce hyperglykémie při selhání ostatních antidiabetik. Často je inzulín podáván přechodně v obdobích vyšších nároků na sekreci inzulínu, například při úrazech, operacích či infekcích. Podáván může být také během gravidity (Martínková, 2007; Pelikánová a Bartoš, 2018).

6.2.9 Ostatní antidiabetika

K látkám s antidiabetickým působením lze dále zařadit například agonisty amylinu (pramlintid), které zpomalují evakuaci žaludku a snižují tak postprandiální vzestup glykémie. Dalším příkladem je také bromokriptin, který je agonistou dopaminergních D2 receptorů a je primárně používán v terapii Parkinsonovy choroby a prolaktinomu. Hypoglykemizující efekt bromokriptinu spočívá ve snížení glukoneogeneze v játrech přes ovlivnění neuronů hypotalamu. Obě zmíněné látky jsou schváleny pro léčbu DM2 v USA, ale nikoliv v Evropě. V terapii DM2 lze teoreticky použít i léky k terapii obezity, neboť ta je hlavní příčinou inzulínové rezistence, případně sekvestranty žlučových kyselin, které primárně snižují hladiny krevních lipidů, nicméně mají pozitivní efekt také na glykémii (Pelikánová a Bartoš, 2018).

Vzhledem k tomu, že většina dnes užívaných antidiabetických léčiv vykazuje vedlejší účinky, má řadu kontraindikací a jejich účinnost často s postupem času klesá, je v léčbě DM2 zcela zásadní vývoj nových léčiv. Podkladem pro rozvoj nových léčiv je detailní pochopení etiopatogeneze inzulínové rezistence a DM2, molekulární a submolekulární úroveň nevyjímaje. Podobně jako některá klasická farmaka, cílí i tyto látky na příčiny rozvoje inzulínové rezistence, zejména na obezitu související s ektopickým ukládáním tuku, poruchu inzulínové signalizace, nebo poruchy spánkového režimu. Přestože většina zmíněných léků není dostupná v rámci běžné klinické praxe, neboť byla testována jen v podmínkách *in vitro*, případně na zvířecích modelech, některé

z těchto léčiv se již nacházejí v různých fázích klinického testování a mají potenciál terapii DM2 výrazně zefektivnit.

6.2.9.1 Antidiabetika ovlivňující ektopické ukládání tuku

Ektopické ukládání tuku v jaterní a svalové tkáni je považováno za jeden z hlavních mechanismů vedoucích k rozvoji inzulinové rezistence (viz kapitola 4.2). Jednou z molekul ovlivňujících ektopické ukládání tuku je například fibroblastový růstový faktor 2 (FGF2), který reguluje metabolismus tuků a sacharidů. V rámci klinické zkoušky, ve které byl obézním jedincům podáván analog FGF2, LY2405319, bylo u těchto jedinců pozorováno snížení hladiny glukózy a inzulinu na lačno a současně zvýšení hladiny hormonu adiponektinu, který vede ke zvýšení inzulinové senzitivity. Pozitivně byla ovlivněna i tělesná hmotnost pacientů a hladiny krevních lipidů, konkrétně snížení hladiny LDL cholesterolu a TG a současně zvýšení hladiny HDL cholesterolu (Tahrani, 2017).

Další testovaná farmaka inhibující ektopické ukládání tuků zahrnují agonisty receptoru pro adiponektin nebo inhibitory acetyl-CoA karboxylázy, která reguluje syntézu mastných kyselin. Obě tyto látky vedly u myšího modelu je snížení hladin glukózy a inzulinu na lačno, zlepšení inzulinové rezistence a také normalizaci lipidového profilu (Tahrani, 2017).

6.2.9.2 Antidiabetika ovlivňující signální dráhu inzulinu

Detailní porozumění molekulárním mechanismům inzulinové signalizace umožnilo vznik léčiv, které cílí na specifické komponenty této signální dráhy (viz kapitola 4.1). Přesto, že se použití těchto léků jeví v terapii DM2 potenciálně velmi slibně, jejich vývoj postupuje jen velmi pomalu. Hlavním důvodem je vysoká komplexnost inzulinové signalizace a jejích regulačních mechanismů. Řada molekul účastnících se této signální dráhy je současně též zapojena do drah regulujících buněčnou proliferaci či apoptózu (Tahrani, 2017).

Jednou z testovaných látek je například derivát benzochinonu původně získaný z houby rodu *Pseudomassaria*, který po vazbě na β -podjednotku inzulinového receptoru vede k aktivaci signální dráhy inzulinu, a to i v nepřítomnosti inzulinu. Nevýhodu této původní látky, kterou byla vysoká cytotoxicita, se již podařilo překonat vývojem dalších derivátů, například látky D410639. Kromě zlepšení glukózového metabolismu byl u této látky prokázán také pozitivní efekt na cévní funkce (Tahrani, 2017).

Dalšími látkami ovlivňujícími molekuly zapojené do inzulinové signální dráhy, které jsou v současné době testovány v souvislosti s léčbou DM2, je kyselina α -lipoová nebo inhibitory protein kinázy C nebo tyrozin fosfatázy. Všechny uvedené látky svým působením aktivují inzulinovou signální dráhu, stimulují transport glukózy do buněk a zlepšují citlivost k inzulinu. Podání kyseliny α -lipoové mělo také pozitivní efekt na hladiny krevních lipidů (Tahrani, 2017).

7 Možnosti remise diabetu 2. typu

Po dlouhou dobu byl DM2 považován za nevléčitelné progresivní onemocnění, jehož léčba spočívala ve snižování hodnoty glykémie, aby se co nejvíce přiblížila fyziologickým hodnotám, nejčastěji kombinací režimových opatření a farmakoterapie (viz kapitola 6). V posledních letech se však objevuje řada studií, ve kterých bylo za určitých podmínek pozorováno výrazné zlepšení, či úplné vymizení příznaků DM2, tedy především hyperglykémie. Tento stav je označován jako remise onemocnění, a přestože její přesná definice je v souvislosti s DM2 stále diskutována, obecně přijímaným kritériem pro kompletní remisi je snížení hladiny glykovaného hemoglobinu⁴ (HbA1c) na hodnotu nižší, než 39 mmol/mol, přičemž současně nejsou užívány žádné léky na kontrolu glykémie s výjimkou metforminu nejméně po dobu 1 roku. Částečná remise pak odpovídá kritériím pro prediabetes; hodnotě HbA1c mezi 39 - 48 mmol/mol bez farmakoterapie s výjimkou metforminu nejméně po dobu 1 roku (ČDS, 2017; Hallberg et al., 2019).

Přestože řada odborných publikací dnes dokládá hned několik různých přístupů, které mohou vést k remisi DM2, v klinické praxi se tyto metody prakticky neužívají a většinou nejsou ani součástí oficiálních pokynů pro terapii DM2. V rámci terapie DM2 tak hlavním cílem stále zůstává kontrola glykémie umožňující zpomalení a oddálení nástupu pozdních diabetických komplikací (viz kapitola 5.2), nikoliv však remise onemocnění (Hallberg et al., 2019). V následujících kapitolách budou diskutovány přístupy vedoucí k remisi DM2, zmíněny konkrétně budou metody bariatrické chirurgie, ale především pak dietoterapeutické metody, nízkoenergetická dieta, dieta s omezením sacharidů a přerušované lačnění.

7.1 Bariatrická chirurgie

Pojmem bariatrická chirurgie jsou rozuměny chirurgické metody využívané v terapii obezity vysokého stupně a souvisejících komorbidit včetně DM2. Bariatrické výkony můžeme podle mechanismu vedoucího k úbytku tělesné hmotnosti rozdělit do třech základních skupin, a to na operace restriční spočívající ve zmenšení obsahu žaludku a tím i množství přijaté potravy, operace malabsorpční omezující trávení a vstřebávání živin a operace kombinující oba předešlé mechanismy (Hallberg et al., 2019; Zlatohlávek et al., 2016).

V řadě studií bylo prokázáno, že bariatrické výkony mohou vést, kromě výrazného váhového úbytku, k remisi DM2, přičemž úspěšnost této remise závisí, mimo jiné, na typu bariatrického výkonu. Nejvyšší procento remise DM2 je opakovaně pozorováno po provedení gastrického bypassu, metody kombinující omezení kapacity žaludku a snížení

⁴ Glykovaný hemoglobin je v souvislosti s diagnózou DM2 nejdůležitějším biochemickým parametrem odrážejícím dlouhodobou kompenzaci onemocnění, neboť odráží průměrnou hodnotu glykémie během tří až čtyř měsíců nazpět ode dne odběru. Fyziologické hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou nižší než 5,7 % (38 mmol/mol), rozmezí hodnot 5,7 - 6,4 % (39 - 48 mmol/mol) odpovídá prediabetu a hodnoty vyšší než 6,5 % (48 mmol/mol) diabetu 2. typu.

absorpce živin v tenkém střevě. V rámci observačních studií bylo zjištěno, že k úplné remisi DM2 dochází po operačním výkonu u více než 80 % pacientů a prakticky u všech pacientů s prediabetem je dosaženo normoglykémie nalačno i pospranndiálně včetně fyziologických hodnot HbA1c. Současně bylo u těchto pacientů pozorováno zlepšení hypertenze, dyslipidémie a spánkové apnoe, které jsou časnými komorbiditami DM2 (viz kapitola 5.3). Pravděpodobnost dosažení remise DM2 po bariatrickém výkonu se zvyšuje u pacientů s kratším trváním onemocnění, méně závažným DM2, pro jehož kontrolu stačí dodržování režimových opatření a pacientů s vyšším pooperačním váhovým úbytkem (Hallberg et al., Zubrzycki et al., 2018).

V souvislosti s gastrickým bypassem je zajímavé zjištění, že zlepšení glukózové tolerance a inzulínové senzitivity téměř nesouvisí se ztrátou tělesného tuku, neboť je pozorováno již několik hodin, případně dní po bariatrické operaci, tedy v době, kdy ještě nedochází k významnému úbytku tělesné hmotnosti. Přesto, že mechanismus vedoucí k remisi DM2 není dosud zcela objasněn, pravděpodobně se jedná o důsledek perioperační kalorické restrikce (Pop et al., 2018). Zlepšení glukózové tolerance, případně navození a udržení remise DM2 dále napomáhá i komplexní souhra změn v metabolických drahách zásadních pro patogenezi onemocnění indukovaná operativním zákrokem. Navrhované hypotézy zahrnují změny sekrece hormonů buňkami střeva, změny cirkulace žlučových kyselin, případně alteraci mikrobiomu (Hallberg et al., Zubrzycki et al., 2018).

Anatomické změny gastrointestinálního traktu v důsledku gastrického bypassu mají za následek posunutí plochy pro absorpci nutrientů distálním směrem, což je spojeno se změnami sekrece hormonů produkovaných střevními buňkami. Interakce nestrávené potravy se střevními buňkami je spojena se zvýšením produkce látek stimulujících sekreci inzulínu a také látek regulujících chuť k jídlu, tedy energetický metabolismus. Důležitou úlohu má především zvýšení sekrece GLP1, který stimuluje sekreci inzulínu pankreatickými β -buňkami a snižuje tak hodnotu postprandiální glykémie. Současně dochází ke snížení produkce GIP, což vede k potlačení sekrece glukagonu. Přítomnost lipidů a proteinů v distálním jejunu vede ke zvýšení sekrece cholecystokininu, který stimuluje sekreci inzulínu a zároveň potlačuje chuť k jídlu. Zvýšena je dále i sekrece PYY buňkami distálního jejunu a tlustého střeva, což je spojeno se snížením střevní motility, lipolýzy, a tudíž i snížením plasmatické koncentrace MK a potlačením jejich lipotoxického účinku, zvýšením inzulínové senzitivity a potlačením chuti k jídlu. V neposlední řadě vedou anatomické změny trávicího traktu ke zvýšení produkce peptidů oxyntomodulinu a glicentinu, které stimuluje sekreci inzulínu. Oxyntomodulin pak také brání apoptóze β -buněk pankreatu a inaktivuje DPP4, čímž prodlužuje inzulínotropní účinek GLP1 (Peréz-Pevida, 2019; Singh et al., 2015).

U pacientů bylo po provedení gastrického bypassu pozorováno zvýšení plasmatické hladiny žlučových kyselin, které mají zásadní úlohu při trávení lipidů, kdy fungují jako detergenty a také se podílí na metabolismu a eliminaci cholesterolu. Mimo to mají žlučové kyseliny schopnost vázat a aktivovat nukleární farnesoidní X receptor (FXR) regulující expresi genů, jejichž produkty se účastní regulace glukózové homeostázy a inzulínové

senzitivity, případně zánětlivé reakce. Žlučové kyseliny mohou dále zvyšovat sekreci GLP1, a to přímou interakcí a aktivací receptoru žlučových kyselin spřaženým s G-proteinem (TGR5), který se nachází v plazmatické membráně endokrinních střevních buněk (viz výše) (Pérez-Pevida, 2019; Singh et al., 2015).

V neposlední řadě je gastrický bypass spojen se změnou ve složení střevního mikrobiomu. Konkrétně bylo pozorováno zvýšení zastoupení bakterií z kmene *Verrucomicrobia* a *Proteobacteria* a dále bakterie *Faecalibacterium prausnitzii* z kmene *Firmucites*, která je u zdravých jedinců jednou z nejčastějších střevních bakterií. Snížené zastoupení této bakterie je pozorováno u řady onemocnění včetně obezity a DM2, kdy negativně koreluje s hladinou zánětlivých markerů v organismu. Alterace ve složení mikrobiomu jsou pravděpodobně spojeny se změnami produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem, zejména acetátu, propionátu a butyrátu, které mohou ovlivňovat citlivost periferních tkání k inzulinu a metabolismus glukózy (Singh et al., 2015).

Lze shrnout, že úspěšnost bariatrické chirurgie v souvislosti s remisí DM2 závisí na použité metodě, délce trvání a závažnosti onemocnění, přítomnosti komorbidit a schopnosti pacienta změnit po zákroku dosavadní stravovací návyky. Přesto, že studie sledující účinnost remise DM2 po bariatrickém zákroku z dlouhodobého hlediska chybí, zdá se, že se jedná o velmi efektivní metodu, zvláště pokud je DM2 doprovázen obezitou vysokého stupně. Bariatrické výkony však s sebou potenciálně nesou řadu komplikací, včetně úniku obsahu trávicího traktu do peritoneální dutiny, krvácení, vzniku vnitřní kýly a v neposlední řadě také riziko malnutrice a karence makronutrientů a mikronutrientů. Z hlediska léčby obezity, případně i DM2 je tak třeba kromě pozitiv posoudit i možná negativa této poměrně invazivní metody (Hallberg et al., 2019).

7.2 Nízkoenergetická dieta

Nízkoenergetická dieta (nízkokalorická dieta, kalorická restrikce) je již dlouhou dobu užívanou nutriční intervencí vedoucí k rychlému úbytku tělesné hmotnosti u jedinců s nadváhou či obezitou. U jedinců s prediabetem či DM2 je váhový úbytek spojen i se snížením inzulinové rezistence, glykémie a medikace nutné pro kontrolu onemocnění a užití nízkoenergetická dieta tak začala být zvažováno jako jedna z možností vedoucí k remisi tohoto onemocnění (Hallberg et al., 2019, Zubrzycki et al., 2018).

Nízkoenergetická dieta se typicky skládá z redukční fáze trvající několik týdnů, až do dosažení požadované hmotnosti, po které následuje stabilizační fáze, při které dochází k postupnému navyšování energetického příjmu s cílem stabilizovat získanou tělesnou hmotnost. Nízkoenergetické diety by tedy měly být plánovány individuálně dle energetické potřeby konkrétního jedince, což závisí nejen na pohlaví, věku, míře fyzické aktivity, ale i stupni obezity a dalších komorbiditách. Z hlediska zastoupení makronutrientů, odpovídá nízkoenergetická dieta většinou racionální výživě (45-55 % sacharidů, 15-25 % bílkovin, 25-30 % tuků), nicméně užívají se také nízkosacharidové varianty nízkoenergetických diet (viz kapitola 7.3). Množství proteinů bývá u těchto diet často zvýšeno z důvodu vysoké sytící schopnosti oproti ostatním živinám a za účelem

zvýšení energetického výdeje prostřednictvím termogenního efektu potravy a inhibice katabolismu svalové tkáně. Navýšení příjmu bílkovin je ale třeba zvážit individuálně, neboť v některých studiích bylo pozorováno horší působení inzulínu ve svalové tkáni v porovnání s nízkoenergetickou dietou s nižším obsahem proteinů. Mírnější varianta nízkoenergetické diety obsahuje typicky 800 - 1000 kcal na den, zatímco při přísnější variantě je povoleno přijmout za den maximálně 800 kcal. S oblibou jsou v rámci těchto diet užívány náhrady jídla v podobě různých komerčních přípravků s definovaným složením obsahu energie, makro a mikronutrientů, které umožňují jak lepší kontrolu energetického příjmu, tak i zajišťují dostatečný příjem vitamínů a minerálních látek (Hallberg et al., 2019, Zubrzycki et al., 2018).

Kalorická restrikce je také často diskutována v souvislosti s prodloužením očekávané délky života, a to až o 50 %, což bylo dokázáno na několika různých modelových organismech. V současnosti probíhají studie ověřující tento efekt také u člověka a z průběžných výsledků vyplývá, že i v tomto případě doprovází kalorickou restrikci změny spojené s prodloužením délky života u modelových organismů, které lze charakterizovat celkovým zpomalením rychlosti metabolismu, a také oxidativního poškození buněk, které je považováno za jednu z příčin stárnutí organismu (DiFrancesco et al., 2018).

7.2.1 Vliv nízkoenergetické diety na tělesné složení

Pozitivní účinek nízkoenergetické diety na kardiometabolické parametry je primárně dán úbytkem tělesné hmotnosti, nicméně některá její zdravotní pozitiva souvisí také s dalšími mechanismy, například změnou fungování metabolismu během sníženého příjmu energie. Váhový úbytek při kontinuálním sníženém příjmu energie je dán jak snížením zastoupení tělesné tukové tkáně, tak i netukové hmoty, například svaloviny, což představuje pravděpodobně hlavní nevýhodu této diety v porovnání například s přerušovaným hladověním, při kterém dochází k úbytku tukové tkáně, zatímco tkáň svalová zůstává zachována (viz kapitola 7.4.1). Obecně se má za to, že svalová hmota by během hubnutí měla zůstat zachována, neboť působí protektivně v rozvoji inzulínové rezistence, nicméně některé studie dokládají, že vyšší úbytek tělesné hmotnosti je spojen s výraznějším zlepšením výstupních kardiometabolických parametrů, a to i v případě, že došlo ke ztrátě svalové hmoty v porovnání s nižším váhovým úbytkem při zachování množství svalové hmoty (Myette-Cote et al., 2015; Zubrzycki et al., 2018).

Dalším důsledkem ztráty svalové hmoty při redukci tělesné hmotnosti je mimo jiné také snížení klidového energetického výdeje, které je častou příčinou opětovného nárůstu hmotnosti po ukončení nutriční intervence. Ve studii Gomez-Arbelaez a kol. (2018) pozorovali, že zachování svalové hmoty, tedy i klidového energetického výdeje, může při nízkoenergetické dietě napomáhat současně snížení příjmu sacharidů. Jinou možností zachování svalové hmoty při dodržování nízkoenergetické diety je zařazení pravidelné fyzické aktivity, která současně urychluje i snižování tělesné hmotnosti a motivuje tak pacienta k dodržování nutriční intervence. Přísná nízkoenergetická dieta (450 kcal/den) v kombinaci se cvičením po dobu 16 týdnů vedla u obézních jedinců s DM2 k výraznějšímu

snížení obvodu pasu a tukové hmoty, při zachování množství svalové hmoty v porovnání se skupinou bez pravidelné fyzické aktivity. Pravidelné fyzické cvičení dále vedlo ke zvýšení počtu mitochondrií ve svalové tkáni a aerobní kapacity, které negativně koreluje s kardiovaskulární mortalitou (Snel et al., 2012).

Velmi obtížná je především léčba morbidní obezity vzhledem k nutnosti změnit dlouhodobé stravovací návyky, pacienti jsou totiž většinou schopni jen minimální fyzické aktivity a po původním váhových úbytku často dochází k opětovnému přibrání na původní tělesnou hmotnost. Řada studií ale dokládá pozitivní efekt nízkoenergetické diety na tělesné složení také u morbidně obézních pacientů. U žen s morbidní obezitou vedlo dodržování nízkoenergetické diety (1200 kcal/den) po dobu 3 měsíců ke snížení tělesné hmotnosti, obvodu pasu a boků a hodnoty BMI, což vedlo ke snížení stupně obezity za třetího na první stupeň (Ibrahim Nassar et al., 2014). Přestože se obecně při redukci tělesné hmotnosti doporučuje pozvolnější postup, neboť rychlý váhový úbytek má za následek často rychlý návrat na původní tělesnou hmotnost po ukončení intervence, Nackers a kol. (2010) ve své studii nedetekovali žádný výrazný rozdíl mezi skupinami, ve kterých bylo požadovaného váhového úbytku dosaženo pozvolna, případně rychle. Naopak se ukázalo, že rychlejší snížení tělesné hmotnosti má za následek vyšší ochotu jedinců dodržovat dietní doporučení, což je spojeno s vyšším počtem jedinců, kteří úspěšně dokončili redukční program.

7.2.2 Vliv nízkoenergetické diety na kontrolu glykémie

Za účelem snížení inzulínové rezistence, a tedy i zlepšení kontroly glykémie je většině pacientů s DM2 doporučováno snížení tělesné hmotnosti. Několik studií dokládá efekt nízkoenergetické diety na snížení tělesné hmotnosti společně se snížením inzulínové rezistence, plasmatické glukózy a inzulínu, glykovaného hemoglobinu jak u zdravých jedinců, tak i u jedinců s prediabetem či DM2. Dalším efektem této diety je také snížení, případně úplné vysazení medikace včetně inzulínu (Zubrzycki et al., 2018).

Vzhledem k poměrně vysoké účinnosti nízkoenergetické diety při zlepšování kontroly glykémie bylo následně cíleně provedeno několik studií za účelem ověření efektivity této diety v remisi DM2. Jednou z prvních provedených studií je například studie Look AHEAD, která sledovala u více než 5000 diabetiků 2 typu s nadváhou či obezitou efektivitu dodržování běžných doporučení v rámci terapie DM2 v porovnání s nízkoenergetickou dietou doplněnou o pravidelnou fyzickou aktivitu. Po prvním roce studie byl počet pacientů v remisi šestkrát častější ve skupině s nízkoenergetickou dietou, konkrétně byla částečná, nebo úplná remise DM2 pozorována u 12 % pacientů na nízkoenergetické dietě oproti 2 % jedinců dodržujících běžná dietní doporučení. Zdá se však, že počet jedinců v remisi v souvislosti s nízkoenergetickou dietou v čase klesá, pravděpodobně z důvodu klesající adherence k dietním doporučením a opětovnému nárůstu tělesné hmotnosti, a tedy po čtyřech letech byla remise DM2 totiž pozorována jen u 7 % pacientů (Hallberg et al., 2019; Gregg et al., 2012).

Tyto poměrně slibné výsledky vedly vědeckou komunitu k provedení několika dalších podobných studií, většina z nich však zahrnovala pouze malý počet subjektů a

probíhala jen v řádu měsíců. Například Bhatt a kol. (2017) ve své studii pozorovali remisi DM2 po třech měsících dodržování nízkenergetické diety u šesti pacientů z dvanácti, tj. 50 %. Přísná nízkenergetická dieta (600 kcal/den) vedla k normalizaci glykémie nalačno, HbA1c a inzulínové senzitivity již během prvního týdne intervence. Po 8 týdnech bylo pozorováno také zlepšení funkce β -buněk a inzulínové senzitivity jaterní tkáně (Lim et al., 2011). Výsledky většiny těchto studií tak dále ověřili úspěšnost nízkenergetické diety při navození remise DM2, přinejmenším tedy v krátkodobém horizontu.

Ověření dlouhodobé účinnosti nízkenergetické diety v navození remise DM2 má za cíl dosud trvající randomizovaná klinická studie DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial), do které je zapojeno více než 300 pacientů s DM2 s diagnózou tohoto onemocnění kratší než 6 let, kteří nejsou léčeni inzulínem; tj. parametry zvyšujícími pravděpodobnost navození remise. Zatímco část pacientů dodržovala běžná dietní doporučení pro DM2, část pacientů přijímala 825-853 kcal/den (59 % sacharidy, 13 % tuky, 26 % bílkoviny), a to prostřednictvím komerčně dostupných náhražek jídla od firmy Cambridge weight plan. Po redukční fázi trvající 3-5 měsíců, bylo postupně, během 2-8 týdnů navyšováno množství kalorií za současné edukace pacientů za účelem stabilizace dosažené hmotnosti a zabránění jejímu opětovnému vzestupu. Po prvním roce došlo k váhovému úbytku většímu než 15 kg u 24 % jedinců dodržujících nízkenergetickou dietu a u 46 % byla pozorována remise DM2 oproti 4 % v kontrolní skupině. Z jedinců, kteří dodržovali nízkenergetickou dietu bylo po dvou letech stále v remisi více než 35 %, oproti 3 %, kteří byli původně v kontrolní skupině. Nežádoucí účinky v podobě biliární koliky a bolesti břicha, které mohli potenciálně souviset s nízkenergetickou dietou, byly pozorovány jen u 4 % subjektů (Hallberg et al., 2019; Lean et al., 2018; Lean et al., 2019).

Lze shrnout, že nízkenergetická dieta je efektivní metodou vedoucí k remisi DM2, zejména v krátkodobém horizontu. Důležitými indikátory úspěšnosti navození remise DM2 jsou nižší počáteční hodnoty HbA1c, kratší trvání DM2, méně medikace a nižší dávky léčiv a vyšší ztráta tělesné hmotnosti během intervence. Zdá se, že počet jedinců v remisi s postupem času klesá, pravděpodobně z důvodu nižší adherence k dietním doporučením. Překážkou udržení remise z dlouhodobého hlediska může dále být i fyziologická a metabolická adaptace organismu na nízký příjem energie vedoucí k opětovnému nárůstu tělesné hmotnosti. Možné nebezpečí nízkenergetické diety z dlouhodobého hlediska souvisí i s nežádoucími účinky tohoto režimu (viz dále) (Zubrzycki et al., 2018).

7.2.3 Vliv nízkenergetické diety na komorbidity a komplikace DM2

Obezita a inzulínová rezistence běžně se vyskytující u pacientů s DM2 napomáhají k rozvoji hypertenze a/nebo dyslipidémie a společně představují hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Z řady studií vyplývá, že nízkenergetická dieta by mohla být, vzhledem ke své účinnosti při normalizaci lipidového profilu a krevního tlaku, vhodnou intervencí vedoucí ke snížení kardiovaskulárního rizika. Zdá se, že míra snížení hladiny TG a současně i zvýšení HDL-cholesterolu je tím výraznější, čím většího váhového úbytku bylo dosaženo. Při váhovém úbytku 5-20 % došlo ke snížení koncentrace TG v krvi přibližně o 20 % a zvýšení HDL-cholesterolu o 2 %. V případě většího váhového úbytku

pak byla hladina TG snížena až o 38 %, zatímco koncentrace HDL-cholesterolu byla zvýšena o 18 %. Pro koncentraci celkového a LDL-cholesterolu nebyla podobná korelace pozorována (Johnson et al., 2011). Nylen a kol. (2018) v rámci své studie detekovali u obézních jedinců s inzulinovou rezistencí zlepšení koncentrace lipidů v krvi již během 3 týdnů dodržování nízkenergetické diety (1000 kcal/den). V rámci detailnější analýzy pak dále pozorovali snížení hladiny obsahu tuků, konkrétně fosfatidylcholinu a TG ve svalové tkáni a současně i zvýšenou expresi genů účastnících se metabolismu lipidů, což je dáváno do souvislosti se zvýšením inzulinové senzitivity svalové tkáně.

Řada studií rovněž dokládá efektivitu nízkenergetické diety při snižování systolického i diastolického krevního tlaku, a to záhy během prvního či druhého týdne nutriční intervence. Zdá se, že účinek této diety na snížení krevního tlaku je nezávislý na věku, tělesné hmotnosti, etnicitě a přítomností dalších komorbidit včetně DM2 a metabolického syndromu a je tak srovnatelný s běžně užívanými antihypertenzními léky. Kombinace nízkenergetické diety s pravidelnou fyzickou aktivitou má při snižování krevního tlaku aditivní efekt, efektivita této intervence je tedy u jedinců s hypertenzí vyšší v porovnání s pouhým dodržováním diety. Mechanismů, které vedou ke snížení krevního tlaku v souvislosti s nízkosacharidovou dietou bylo navrženo několik včetně například snížení inzulinové rezistence a zlepšení endoteliální funkce prostřednictvím zvýšení produkce vazodilatačně působícího oxidu dusnatého (Nicoll a Henein, 2018). Snížení kardiovaskulárního rizika může současně napomáhat snížení míry oxidačního stresu, zánětlivých markerů, zvýšení koncentrace adiponektinu, které jsou rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění a jejichž normalizace byla pozorována během dodržování nízkenergetické diety (Zubrzycki et al., 2018).

Zvýšený obsah tuků v játrech vedoucí k nealkoholovému ztučnění jater je často snížen při dodržování redukční diety a váhovém úbytku, což činí nízkenergetickou dietu vhodnou nutriční intervencí předcházející tomuto onemocnění (viz kapitola 5.3). Většina studií sledující vliv nízkenergetické diety na obsah tuku v jaterních buňkách dokládá pozitivní efekt této intervence, neboť dochází ke snížení obsahu TG v játrech, zmenšení jejich objemu za současného snížení inzulinové rezistence (Lewis et al., 2006; Vitola et al., 2009).

Vzhledem k potenciálu redukovat tělesnou hmotnost a zlepšovat glukózový metabolismus, případně vést k úplné remisi DM2, je nízkenergetická dieta vhodnou intervencí předcházející rozvoji chronických diabetických komplikací. Přestože studie přímo sledující efekt této diety na diabetické komplikace u člověka chybí, na potkaním modelu diabetického poškození ledvin s hypertenzí bylo podávání nízkenergetické diety po 22 týdnech spojeno se snížením míry oxidačního stresu, množství pokročilých produktů glykace a zlepšením morfologie ledvin, což potenciálně indikuje efektivitu této nutriční intervence i u člověka (Nangaku et al., 2005).

7.2.4 Rizika nízkenergetické diety

Lze shrnout, že nízkenergetická dieta je zajisté efektivní intervencí vedoucí k rychlému a výraznému váhovému úbytku, což je výhodné zejména u obézních jedinců s vysokým

kardiovaskulárním rizikem a současně napomáhá zlepšení glukózového metabolismu a může vést až k remisi DM2. Zcela zásadní je v souvislosti s touto dietou edukace pacienta, protože opětovné zvýšení tělesné hmotnosti snižuje efektivitu zejména z dlouhodobého hlediska a patří mezi hlavní úskalí úspěšného užití této intervence. Dřívější doporučení, že hubnutí by mělo probíhat pozvolně, nikoliv rychle, jako je tomu u nízkoenergetické diety, právě kvůli vyššímu riziku opětovného nárůstu hmotnosti po ukončení intervence, se ukázalo jako nepravdivé (Hallberg et al., 2019, Zubrzycki et al., 2018).

Nízkoenergetická dieta, zejména její přísnější varianty, by měli být dodržovány za současné kontroly ošetřujícího lékaře či nutričního terapeuta z hlediska možných nežádoucích účinků. Mimo nauzey, zácpy, průjmu, únavy, případně i možného rizika vzniku energeticko-proteinové malnutrice a nedostatku vitamínů a minerálních látek, je současně zvýšeno také riziko hepatosteatózy a cholelithiázy, které souvisí s rychlým snížením tělesné hmotnosti. Zvýšeno je i riziko dehydratace, neboť ketolátky omezují kromě pocitu hladu také pocit žízně, což je zvláště nebezpečné u jedinců s renální insuficiencí, u kterých může nedostatečný příjem tekutin vést až k renálnímu selhání a nevratnému poškození ledvin. Nízkoenergetická dieta také není doporučována těhotným a kojícím ženám, u dětí a adolescentů ji lze využít spíše v rámci léčebných programů. Rizikovější jsou také starší jedinci z důvodu častějšího výskytu chronických onemocnění a čteného užívání léčiv (Hallberg et al., 2019, Zubrzycki et al., 2018).

7.3 Dieta s omezením sacharidů

Podstatou diety s omezením sacharidů je změna v poměru makronutrientů, při které typicky dochází ke snížení příjmu sacharidů, zatímco množství tuků a/nebo proteinů je ve stravě zvýšeno. V minulosti byly diety s redukováným obsahem sacharidů vůbec nejčastěji užívanou metodou léčby diabetu, po objevu exogenního inzulínu v roce 1921 se od jejich použití však ustoupilo a spíše než předcházení navýšení glykémie stravou se hlavním cílem léčby stalo snižování hyperglykémie pomocí farmakoterapie. Dalším důvodem odklonu od této diety byly i výsledky některých studií ukazující, že zvýšený příjem tuků, který je pro nízkosacharidovou dietu charakteristický, významně zvyšuje mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Diety s nízkým obsahem tuku, a tedy současně vysokým obsahem sacharidů, se tak staly nutriční intervencí, která byla doporučována jak zdravé populaci, tak i jedincům s DM2. Současná epidemie obezity a civilizačních onemocnění, jež jsou mnohými považovány za důsledek tohoto dietního doporučení spolu s nedávným odhalením manipulace s výsledky studií označující tuky jako hlavní faktor zvyšující kardiovaskulární morbiditu, tak přispěly k opětovnému navýšení popularity diet s omezením sacharidů. Řada studií také zcela jednoznačně prokázala účinnost redukce denního příjmu sacharidů ve stravě v kompenzaci diabetu, což vedlo k zařazení nízkosacharidové diety do oficiálních pokynů pro léčbu diabetu vydaných Americkou diabetologickou asociací a Evropskou asociací pro studium diabetu (Feinman et al., 2015; Hallberg et al., 2019; Ludwig et al., 2016).

Přesto, že přesná definice nízkosacharidové diety nebyla dosud stanovena, je pod tímto termínem rozuměno stravování s různou mírou restrikce příjmu sacharidů. Obecně

lze za nízkosacharidovou dietu považovat dietu, při které je denní příjem sacharidů nižší než 130 g, respektive sacharidy tvoří více než 26 % denního energetického příjmu. Při přísnější formě nízkosacharidové diety, tzv. ketogenní diety, je denní příjem sacharidů snížen na 20 - 50 g, respektive méně než 10 % denního energetického příjmu za účelem dosažení stavu ketózy (viz dále). Jediným zdrojem sacharidů je při tomto typu stravování zelenina, ořechy, mléko a mléčné výrobky a v omezeném množství i ovoce. Vzhledem k tomu, že nízkosacharidová dieta primárně nespočívá ve snížení denního příjmu energie, je redukce sacharidů kompenzována navýšením příjmu tuků (nízkosacharidová vysokotuková dieta), zatímco množství přijatých bílkovin zůstává stejné jako při racionální stravě, případně je mírně zvýšeno. Nízkosacharidová dieta bývá často kombinována s metodami přerušovaného lačnění (viz kapitola 7.4), případně i nízkoenetickou dietou (viz kapitola 7.2), (Hallberg et al., 2019; Oh a Uppaluri 2020).

Z metabolického hlediska dochází při omezení sacharidů ve stravě ke změně energetického zdroje, kdy jsou namísto glukózy využívány tuky pocházející z potravy nebo tukových zásob. Při nedostatku sacharidů však tyto tuky nejsou metabolizovány klasickou cestou, ale alternativně za vzniku ketonů a vedou v organismu k navození stavu označovaného jako ketóza. Jedná se o zcela bezpečný a fyziologický stav, jehož podkladem je regulovaná produkce ketonů, čímž se výrazně odlišuje od život ohrožující a patofyziologické ketoacidózy, při které jsou ketony produkovány nekontrolovatelně a v abnormálně vysokém množství. V souvislosti s dodržováním nízkosacharidové diety neexistuje žádný důkaz, že by tato dieta přímo vedla ke ketoacidóze, neboť ta byla popsána především u jedinců s DM2 užívajících inzulín, případně také léčiva ze skupiny gliflozinů. Za fyziologických podmínek regulují ketony svou vlastní tvorbu ovlivněním sekrece hormonů inzulínu a glukagonu, které ovlivňují míru lipolýzy a ke ketoacidóze tak nedochází (Manninen, 2004; Pogożelski, 2006).

Omezený příjem sacharidů také nijak negativně neovlivňuje tkáně, které jsou schopny metabolizovat jako zdroj energie pouze glukózu, jako jsou červené krvinky, buňky sítnice či dřeň ledvin. Ty během ketózy dostávají glukózu vznikající degradací glykogenu a glukoneogenezí, a bylo zjištěno, že játra a ledviny jsou schopné, i při minimálním příjmu dietních sacharidů, produkovat za den přibližně 200 g glukózy, což je pro funkci těchto orgánů zcela dostačující. Řada studií současně dokládá terapeutický potenciál ketózy u řady onemocnění včetně epilepsie, dny, neurodegenerativních a nádorových onemocnění a v neposlední řadě i diabetu (Manninen, 2004).

7.3.1 Vliv diety s omezením sacharidů na tělesné složení

Omezení příjmu sacharidů v potravě je v souvislosti se snižováním tělesné hmotnosti již dlouhou dobu užívanou intervencí, jejíž účinnost byla v tomto ohledu doložena i mnohými studiemi. Navíc se zdá, že nízkosacharidové diety je v redukci tělesné hmotnosti efektivnější, například v porovnání s nízkoenetickou dietou, a to jak u zdravých jedinců, tak i jedinců s DM2 (Hallberg et al., 2019). Walton a kol. (2019) u obézních žen s diagnózou o DM2 detekovali při dodržování ketogenní diety po dobu 90 dní signifikantní

snížení tělesné hmotnosti v průměru o 10 kg a v přímém důsledku pak i snížení hodnoty BMI, což vedlo ke snížení míry obezity z druhého na první stupeň.

Metaanalýza téměř desítky studií sledujících vliv diety s omezením sacharidů na tělesnou hmotnost a složení těla však dokládá, že tato dieta je pravděpodobně efektivnější jen z krátkodobého hlediska. Z dlouhodobého hlediska (déle než 1 rok) nebyl s ohledem na váhový úbytek detekován žádný rozdíl v účinnosti jednotlivých diet. Nízkosacharidová dieta však vykazovala vyšší efektivitu při snižování množství tukové tkáně v organizmu, přičemž přísnější, ketogenní dieta byla spojena s vyšším úbytkem tukové tkáně oproti mírnějším formám diety. Jedním z možných vysvětlení může být navýšení příjmu proteinů v nízkosacharidové dietě, které podporují degradaci tukové tkáně a jejich množství ve stravě je tím větší, čím přísnější je restrikce sacharidů (Hall a Chung, 2018; Hashimoto et al., 2016).

Omezení sacharidů, pravděpodobně v kombinaci s navýšením příjmu bílkovin, současně brání ztrátě netukové, respektive svalové hmoty, čímž přispívá k udržení klidového energetického výdeje a předchází opětovnému nárůstu tělesné hmotnosti po ukončení intervence, které je například časté u nízkoenergetické diety (Bazzano et al., 2014). Bruci a kol. (2020) ve své studii s téměř 1000 obézních jedinců zaznamenali v souvislosti s nízkoenergetickou ketogenní dietou po 3 měsících váhový úbytek přibližně 20 % původní tělesné hmotnosti, přičemž toto snížení bylo především dáno úbytkem tukové hmoty, neboť množství svalové hmoty zůstalo nezměněno. Současně se použití nízkosacharidové ketogenní diety jeví také jako účinnější v porovnání s nízkoenergetickou dietou, neboť po 4 měsících intervence byl u jedinců s diagnózou DM2 detekován jak vyšší váhový úbytek (15 kg vs. 5 kg), tak i výraznější zmenšení obvodu pasu (12 cm vs. 5 cm), (Goday et al., 2016). Colica a kol. (2017) dále zjistili, že dodržování nízkosacharidové ketogenní diety po dobu 21 dní nevede ke zhoršení nutričního stavu, lipidového profilu, úbytku svalové hmoty a kostního minerálu a nezměněny jsou i parametry sledující stav jater a ledvin, což naznačuje, že dodržování této diety je minimálně po tuto dobu zcela bezpečné. Zdá se, že tato dieta je bezpečná i u jedinců s mírnou formou renálního selhání, u téměř 30 % jedinců navíc byla po této intervenci zaznamenána normalizace parametrů glomerulární filtrace (Bruci et al., 2020).

Lze říci, že nízkosacharidové diety, především pak nízkoenergetická ketogenní dieta, jsou efektivní intervencí zajišťující rychlý a bezpečný úbytek tělesné hmotnosti při zachování množství svalové hmoty. Jejich efektivitu z dlouhodobého hlediska, která se dnes jeví jako srovnatelná s jinými typy diet je však třeba dále ověřit.

7.3.2 Vliv diety s omezením sacharidů na kontrolu glykémie

Snížení hodnot glykémie nalačno i postprandiálně a zabránění jejím výkyvům během dne je hlavním cílem dietoterapie DM2. V souvislosti s nízkosacharidovou dietou se ukazuje, že účinnost tohoto režimu je v tomto směru tím vyšší, čím přísnější je restrikce dietních sacharidů. Řada studií dokládá, že omezení sacharidů ve stravě je spojeno se snížením koncentrace inzulínu v krvi, glykémie nalačno i postprandiálně a zvýšením inzulínové senzitivity (Boden et al., 2005; Gannon a Nuttall, 2004; Yancy et al., 2005). Řada studií

dokládá i snížení hodnoty HbA1c, který patří k ukazatelům dlouhodobé kontroly glykémie a v metaanalýze čítající více než 50 studií byla nízkosacharidová dieta označena z hlediska schopnosti snížit HbA1c jako vůbec nejúčinnější intervence v porovnání např. s dietou vegetariánskou, středomořskou nebo dietou s nízkým obsahem tuků (Schwingshackl et al., 2018). Schopnost nízkosacharidové diety účinně snižovat hodnotu HbA1c oproti dietě se standardním množstvím sacharidů byla prokázána i v metaanalýze následující rok (Korsmo-Haugen et al., 2019). Zdá se, že snížení hodnoty HbA1c je navíc při omezení dietních sacharidů výraznější než u jiných dietních režimů včetně například nízkoenergetické diety a vede k většímu úbytku dávek antidiabetik nutných pro kompenzaci DM2 včetně inzulínu a derivátů sulfonylurey (Saslow et al., 2014; Westman et al., 2008). Zlepšení kompenzace DM2 navíc pravděpodobně souvisí mechanisticky přímo s restrikcí sacharidů, neboť výraznější pozitivní účinek se projeví i v případě stejného energetického příjmu u jednotlivých testovaných skupin (Saslow et al., 2017).

Co se týká remise DM2, v rámci krátkodobých studií, byla kritéria pro remisi, tedy snížení hodnoty hemoglobinu bez potřeby medikace s výjimkou metforminu (viz kapitola 7) pozorována po 34 týdnech intervence u více než 50 % jedinců na ketogenní dietě, zatímco kritéria pro remisi DM2 nebyla v této studii naplněna u žádného jedince z kontrolní skupiny, kteří konzumovali standardní diabetickou dietu (Saslow et al., 2017). Walton a kol. (2019) pozorovali u obézních žen s DM2 snížení hodnoty HbA1c ze 74 mmol/mol na 38 mmol/mol, tedy na hodnotu, která odpovídá remisi, a to po necelých 13 týdnech dodržování přísné ketogenní diety, při které byl příjem sacharidů nižší než 30 g za den. Účinnost této diety byla však ověřena i v rámci dlouhodobějších studií. Hallberg a kol. (2018) ve své studii sledující 349 pacientů s DM2, z nichž většina byla obézních a současně užívala antidiabetika včetně inzulínu, pozorovali po 12 měsících na ketogenní dietě signifikantní snížení hodnoty HbA1c o 1,3 %, zatímco ve skupině konzumující běžnou diabetickou dietu žádné snížení HbA1c detekováno nebylo. Dále, u všech jedinců ze skupiny dodržující ketogenní dietu došlo k vynechání derivátů sulfonylurey a u 94 % z nich také byly sníženy, případně zcela eliminovány dávky inzulínu. Lze shrnout, že remise DM2 nebyla navozena nikoho v kontrolní skupině na klasické diabetické dietě, zatímco v souvislosti s ketogenní dietou byla kritéria pro remisi DM2 naplněna u 60 % jedinců. U 54 % jedinců pak byla tato kritéria naplněna i po dvou letech (Athinarayanan et al., 2019).

V kontrole glykémie se jako úspěšná jeví také nízkoenergetická ketogenní dieta, která u jedinců s nadváhou či obezitou s normální i porušenou glukózovou tolerancí, respektive diagnózou DM2 vede k výraznému snížení glykémie, inzulínémie, HbA1c, inzulínové rezistence svalové a jaterní tkáně a zlepšena je i funkce β -buněk pankreatu (Caprio et al., 2019). U obézních jedinců s diagnózou DM2 vedla tato dieta po 4 měsících ke snížení glykémie nalačno, HbA1C, zvýšení inzulínové senzitivity a snížení medikace antidiabetiky, a to signifikantně výrazněji oproti nízkoenergetické dietě (Goday et al., 2016).

7.3.3 Vliv diety s omezením sacharidů na komorbidity a komplikace DM2

Přítomnost dyslipidémie v kombinaci s hyperglykemií a hyperinzulinémií akceleruje aterosklerotické změny a přispívá tak k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, které jsou hlavní příčinou úmrtí u jedinců s DM2. Dietní doporučení s ohledem na hladinu lipidů v krvi jsou založena na omezení příjmu tuků ve stravě a zdá se tak, že diety se zvýšeným množstvím tuků, mezi které patří i nízkosacharidová dieta, jsou u toho onemocnění zcela nevhodné. Několik studií z posledních let však již dokládá, že spíše než na celkovém množství tuků ve stravě, záleží na zastoupení jednotlivých typů MK, (viz kapitola 6.1.1) případně žádnou souvislost mezi příjmem tuků ve stravě a rizikem kardiovaskulárních onemocnění neprokazují a správně sestavená nízkosacharidová dieta tak může být u dyslipidémie vhodnou intervencí (Dehghan et al., 2017). Zdá se, že omezení sacharidů v dietě je z hlediska krevních lipidů spojeno především se snížením koncentrace TG a zvýšením HDL-cholesterolu a tyto změny jsou u této diety výraznější v porovnání s nízkoengetickou dietou (Goday et al., 2016; Meng et al., 2017; Tay et al., 2018; Yamada et al., 2014). Co se týká vlivu nízkosacharidové diety na hladinu celkového a LDL cholesterolu, výsledky studií nejsou zcela jednoznačné a zdá se, že spíše než na množství sacharidů ve stravě záleží na složení tuků z hlediska zastoupení MK, kde se jako zvláště efektivní jeví středomořská dieta, pro kterou je typické vysoké zastoupení mononenasyčených MK (Elhayany et al., 2010). V souvislosti s vyšším příjmem tuků, který je pro nízkosacharidovou dietu typický, často vyvstává obava ohledně navýšení mortality z kardiovaskulárních příčin. V rámci rozsáhlé epidemiologické studie však bylo zjištěno, že nikoliv příjem tuků, nýbrž sacharidů je spojen s vyšší mírou celkové mortality (Dehghan et al., 2017).

Přesto, že výsledky studií týkající se efektu diety s omezením sacharidů na tlak krve nejsou jednoznačné (Samaha et al., 2003), v některých případech byl pozitivní účinek této diety zcela jednoznačně prokázán. Studie sledující více než 150 jedinců s prediabetem nebo DM2 zaznamenala na nízkosacharidové dietě výrazně snížení systolického (-10,9 mm Hg) a diastolického krevního tlaku (-6,3 mm Hg), což bylo doprovázeno snížením medikace přibližně o 20 %. Navíc se zdá, že efekt této diety na krevní tlak nesouvisí se ztrátou tělesné hmotnosti, neboť snížení krevního tlaku bylo pozorováno i u jedinců, u kterých nebyl zaznamenán žádný váhový úbytek. Je pravděpodobné, že ke zlepšení krevního tlaku dochází v tomto případě zvýšením vylučování sodíku močí, a to prostřednictvím snížení inzulinové rezistence a inzulinémie (Unwin et al., 2019). Snížení systolického, nikoliv však diastolického krevního tlaku bylo v souvislosti s omezením sacharidů v dietě pozorováno také v metaanalýze čítající více než 2000 jedinců s DM2 (Huntriss et al., 2018).

Častou komorbiditou pacientů s DM2, která se rozvíjí na podkladě inzulinové rezistence je i nealkoholové ztučnění jater (viz kapitola 5.3). Z dostupných studií vyplývá, že nízkosacharidová dieta může být vhodným dietním režimem při tomto onemocnění, neboť její dodržování je spojeno se snížením obsahu TG v játrech a hladin alanin aminotransferázy (ALT) a aspartát aminotransferázy (AST) v krvi, které pozitivně korelují s mírou jaterního poškození (Browning et al., 2011; Haufe et al., 2011; Kani et al., 2014).

Nishimori a kol. (2018) ve své studii dokonce ukazují, že nízkosacharidová dieta (70 - 130 g sacharidů/den) může být v léčbě nealkoholového ztučnění jater efektivnější než nízkoenergetická dieta. Přestože rozdíly mezi oběma dietami nebyly u většiny parametrů signifikantní, výraznější trend ve snížení obsahu tuku v játrech byl pozorován právě u diety s omezením sacharidů. Výraznější snížení hladin ALT, AST a obsahu tuku v játrech v souvislosti s nízkosacharidovou dietou v porovnání s nízkoenergetickou dietou byl ale pozorován i dalších studiích (Kani et al., 2014; Ryan et al., 2007). Tyto výsledky nicméně nejsou zcela uniformní, některé studie včetně recentní metaanalýzy žádný rozdíl v efektivitě nízkosacharidové a nízkoenergetické diety při léčbě nealkoholového ztučnění jater nepozorovaly a pro jednoznačné závěry je tak třeba dalších studií (Kani et al., 2014; Ahn et al., 2019). Ukazuje se však, že dieta s omezením sacharidů je pacienty lépe snášena a její dodržování je tak pravděpodobně spojeno s vyšší adherencí k dietním doporučením (Nishimori et al., 2018).

Lze předpokládat, že dieta s omezením sacharidů bude mít pozitivní efekt také na chronické komplikace diabetu, neboť jejich léčba, ale i prevence, primárně spočívá v kontrole glykémie a léčbě přidružených onemocnění DM2, jako je hypertenze nebo dyslipidémie, které rozvoj těchto komplikací akcelerují. V souvislosti s diabetickým poškozením jater bylo zjištěno, že u obézního pacienta s DM2 bylo nahrazení diety se standardním množstvím sacharidů za nízkosacharidovou dietu spojena se zlepšením funkce ledvin a zastavením dlouhodobé progresse renálního selhání. Je pravděpodobné, že mechanismem zodpovědným za tyto změny, je snížení tělesné hmotnosti a zlepšení kontroly glykémie (Nielsen et al., 2006). Poplawski a kol. (2011), kteří u myšího modelu DM2 pozorovali zlepšení morfologie glomerulů a snížení albuminurie při podávání ketogenní diety, navrhuje, že protektivní efekt diety s omezením sacharidů souvisí s inhibicí glukózového metabolismu v ledvině, který, mj. zvyšuje oxidační stres zodpovědný za poškození ledvin. K inhibici metabolismu glukózy dochází v důsledku zvýšení hladiny kyseliny β -hydroxymásečné, které je generována při ketóze. Pozitivní efekt nízkosacharidové diety v souvislosti diabetickou retinopatií u člověka nebyl zatím přesvědčivě prokázán a dostupné studie ukazují, že množství sacharidů v dietě nemá na tuto komplikaci žádný vliv (Charles et al., 2019; Wong et al., 2018). Pouze na potkaním modelu diabetu bylo podávání nízkosacharidové diety spojeno s prevencí šedého zákalu, který se často rozvíjí právě u jedinců s DM2 (Kamuren et al., 2006).

7.3.4 Rizika diety s omezením sacharidů

Nejzávažnější rizika diety s omezením sacharidů vznikají na podkladě kombinace této diety s určitými typy léčiv, zejména antidiabetiky, antihypertenzivy a diuretiky a jejich dávkování je tak třeba při přechodu na dietu upravit. Nízkosacharidová dieta snižuje potřebu hypoglykemizujících léčiv, neboť z důvodu sníženého obsahu sacharidů ve stravě je minimalizován nárůst postprandiální glykémie, čímž je také snížena potřeba inzulínu. Zcela vynechány tak mohou být dávky rychle působícího inzulínu, které jsou podávány společně s jídlem. Kvůli riziku hypoglykémie je ale doporučeno snížit, nebo zcela vynechat také dlouhodobě působící inzulín a deriváty sulfonylurey a jak již bylo zmíněno výše také glifloziny kvůli riziku rozvoje ketoacidózy. Standardně nejsou dále podávány ani léčiva ze

skupiny gliptinů, inhibitory α -glukosidáz a thiazolidindionů, neboť jejich užívání dále neposkytuje dostatečný příznivý účinek. Monitorovat je třeba i podávání antihypertenziv a diuretik, neboť nízkosacharidová dieta snižuje reabsorpci sodíku v ledvinných tubulech a jeho nadměrné ztráty močí mohou mít za následek hypovolémii, hypotenzi, únavu, bolesti hlavy a letargii. U jedinců s DM2 na této dietě tak není třeba nijak omezovat příjem soli, který by měl, jako u racionální stravy, tvořit přibližně 5 g za den (Murdoch et al., 2019). Lze shrnout, že snížení nutnosti medikace za účelem kontroly glykémie je dalším benefitem nízkosacharidové diety, neboť dlouhodobé užívání léčiv je často spojeno s řadou rizik a vedlejších účinků.

Vzhledem ke konzumaci nutričně bohatých potravin, jako jsou zelenina, maso a mléčné výrobky, není u většiny pacientů na nízkosacharidové dietě třeba současná suplementace vitamíny a minerálními látkami. Při zácpě, která se může vyskytnout u přísné nízkosacharidové diety, kdy je omezováno i množství konzumované zeleniny, je zapotřebí dodržovat adekvátní hydrataci a doplnit příjem vlákniny. Další nežádoucí účinky diety jako bolesti hlavy, únava, slabost či svalové křeče, které jsou způsobeny nerovnováhou elektrolytů se většinou objevují pouze z počátku, po přechodu na dietu, a časem ustupují (Murdoch et al., 2019).

7.4 Přerušované lačnění

Přerušované lačnění (IF; z angl. Intermittent Fasting) je stravovací režim, ve kterém se pravidelně střídají období příjmu energie s obdobími kontrolovaného a dobrovolného lačnění, kdy není přijímána žádná energie z potravy a nápojů, případně jen velmi malé množství. Veškerá energie je tedy získávána v přesně stanoveném časovém okně, po kterém následuje období půstu, jehož délka se může pohybovat v rámci hodin až několika dnů. Vzhledem k tomu, že je v rámci IF časově omezena doba pro příjem energie, dochází při tomto stravovacím režimu přirozeně ke snížení příjmu kalorií, tedy dočasné kalorické restrikcii, která je jedním z mechanismů zodpovědným za pozitivní vliv IF na metabolické funkce (viz níže), (Fung a Moore, 2018; Zubrzycki et al., 2018).

Podle délky časového okna pro příjem energie lze rozlišit několik různých režimů IF. K nejběžnějším metodám patří například střídavý půst obden (ADF; z angl. Alternate Day Fasting), při kterém se obden střídají dny lačnění, tedy dny bez energetického příjmu a dny, ve kterých je potrava konzumována zcela libovolně. Modifikací tohoto režimu je konzumace alespoň malého množství energie během postních dní, typicky do 25 % doporučeného energetického příjmu, které se obden střídají se dny, ve kterých není příjem energie nijak omezen. Na podobném principu funguje i periodické lačnění, při kterém je půst dodržován pouze pár dní v týdnu. Příkladem je metoda 5:2, při které je během pěti dní v týdnu dovoleno stravovat se zcela libovolně, přičemž zbylé dva dny není přijímána vůbec žádná energie, či alternativně jen velmi malé množství energie, typicky opět od 25 % doporučeného energetického příjmu. Dalším typem IF, při kterém je období lačnění kratší než 24 hodin, je tzv. časově omezený příjem potravy (TRF; z angl. Time Restricted Feeding), při kterém je prodlouženo fyziologické období lačnění, ke kterému dochází během spánku. Příkladem TRF je metoda 16/8, při které je veškerá energie

přijímána během 8hodinového časového okna, přičemž ve zbylých 16 hodinách je dodržován půst. Běžně je během tohoto režimu vynechávána snídaně, případně večere dle individuálních preferencí. Na podobném principu jsou založeny i metody 14/10 či 18/6, kdy je 14, respektive 18 hodin dodržován půst a energie je následně přijímána během 10, případně 6hodinového časového okna. Metody TRF lze dodržovat každý den, případně jen libovolný počet dní v týdnu. Schémata vybraných režimů IF jsou zobrazena níže na obrázku (viz Obr. 3), (Fung a Moore, 2018; Zubrzycki et al., 2018).

Z hlediska složení stravy je během IF doporučována racionální strava, nicméně přesné složení z hlediska množství makroživin není přesně stanoveno. Poměrně často jsou metody IF kombinovány s nízkosacharidovou či ketogenní dietou, zvláště u pacientů s prediabetem či DM2. Během období lačnění není povolen příjem potravy a nápojů s obsahem energie, povolena je konzumace čisté vody, minerální vody, kávy a čaje, alternativně i čistého vývaru z kostí. Při dlouhodobějším půstu trvajícím několik dnů je doporučena suplementace vitamíny, aby byl zachován příjem mikronutrientů (Fung a Moore, 2018; Zubrzycki et al., 2018).

A. Metoda 5:2

Pondělí	Úterý	Středa	Čtvrtek	Pátek	Sobota	Neděle
Libovolný příjem potravy a nápojů	Lačnění	Libovolný příjem potravy a nápojů	Libovolný příjem potravy a nápojů	Lačnění	Libovolný příjem potravy a nápojů	Libovolný příjem potravy a nápojů

B. Metoda 16/8

Hodina	Pondělí	Úterý	Středa	Čtvrtek	Pátek	Sobota	Neděle
0:00-11:00	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění
11:00-19:00	Příjem potravy	Příjem potravy	Příjem potravy	Příjem potravy	Příjem potravy	Příjem potravy	Příjem potravy
19:00-00:00	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění	Lačnění

Obr. 3 Schéma vybraných metod IF, konkrétně metody 5:2 (A.) a metody 16/8 (B.)

Za mechanismus zodpovědný za pozitivní efekt IF na metabolické funkce bylo dlouhou dobu považováno snížení příjmu kalorií v důsledku omezení doby, po kterou je možno přijímat potravu, což ve výsledku vede k negativní energetické bilanci a ztrátě tělesné hmotnosti. Nicméně řada studií dnes dokládá, že pozitivní efekt IF je přítomen i v případě režimů TRF, které nejsou spojeny s tak signifikantním váhovým úbytkem, jako je tomu u jiných režimů IF. Zdá se tak, že prospěšné působení IF souvisí spíše se změnou ve využití substrátů pro tvorbu energie, ke které dochází během doby lačnění. Prodloužení doby lačnění má za následek vyčerpání zásob jaterního glykogenu, který je za běžných podmínek degradován na glukózu a využíván jako zdroj energie. Běžně se deplece glykogenu dostavuje po 12 hodinách od posledního příjmu potravy, závisí však i na celkovém množství glykogenu v játrech na počátku lačnění a energetickém výdeji. Následkem toho dochází ke zvýšení lipolýzy v tukové tkáni a mobilizaci MK, které slouží jako alternativní zdroj energie, zejména po jejich metabolické přeměně na ketony (viz kapitola 7.3). Využití MK jako zdroje energie je umožněno snížením sekrece inzulínu

během období lačnění, které je spojeno s inhibicí syntézy lipidů, a naopak akcelerací lipolýzy. U pacientů s DM2 a inzulinovou rezistencí dochází k využití MK jako zdroje energie později oproti zdravým jedincům. Přestože je IF spojeno s využíváním tuků jako energetického zdroje, není navození ketózy hlavním cílem tohoto stravovacího režimu (Anton et al., 2017; Grajower a Moore, 2019; Petterson a Sears, 2017).

Preferenční využití lipidů jako energetického zdroje během lačnění má protektivní vliv na svalovou hmotu, neboť chrání proteiny před jejich degradací a využitím jako zdroje energie namísto glukózy. Oproti jiným stravovacím režimům, například dlouhodobé kontinuální kalorické restrikcí, tak nejsou metody IF spojeny s výraznějším snížením netukové, respektive svalové hmoty. Dále, oproti kontinuální kalorické restrikcí, která je z dlouhodobého hlediska obtížně udržitelná a vykazuje řadu vedlejších účinků včetně nevolnosti, zvracení, vypadávání vlasů, otoků nebo snížení kostní hmoty, vykazuje IF obdobný pozitivní efekt na metabolické funkce, nicméně bez zmíněných negativ, což jej potenciálně činí vhodnou intervencí pro terapii DM2 (Anton et al., 2017; Grajower a Horne, 2019; Patterson a Sears, 2017).

7.4.1 Vliv přerušovaného lačnění na tělesné složení

Studie sledující vliv IF na změny tělesné hmotnosti a tělesného složení se liší typem použitého režimu a dobou trvání, nicméně řada z nich dokládá pozitivní efekt tohoto stravovacího režimu na zmíněné morfometrické parametry. V recentní metaanalýze zahrnující různé režimy IF včetně ADT, metody 5:2 a lačnění několik dní v týdnu bylo pozorováno signifikantní snížení tělesné hmotnosti. Přestože úbytek tělesné hmotnosti při IF byl srovnatelný s váhovým úbytkem při kontinuálním omezení energetického příjmu, respektive s nízkoenergetickou dietou, bylo IF spojeno s výraznějším snížením obvodu pasu, který reflektuje množství rizikového viscerálního tuku a současně také množství tělesného tuku (Harris et al., 2018). Z řady studií vyplývá, že z hlediska váhového úbytku se jako efektivnější jeví být metody IF, kdy je lačnění dodržováno po dobu 24 hodin v porovnání s režimem TRF. Zatímco po 12 týdnech dodržování metody 16/8 došlo u obézních jedinců k průměrné ztrátě 2,6 % tělesné hmotnosti, dodržování ADF po stejnou dobu bylo spojeno se ztrátou 6,5 % tělesné hmotnosti (Zubrzycki et al., 2018).

Řada studií dále dokládá, že hmotnostní úbytek při dodržování IF je dán primárně snížením množství tělesného tuku, zatímco množství netukové, respektive svalové hmoty je prakticky beze změny a sníženo není ani množství kostní hmoty. V porovnání s nízkoenergetickou dietou, ale i dalšími dietními režimy, nedochází při IF ke snížení bazálního metabolismu, což může napomáhat udržení dosažené hmotnosti, neboť snížení bazálního metabolismu je rizikovým faktorem opětovného nárůstu tělesné hmotnosti po ukončení nutriční intervence (Zubrzycki et al., 2018).

7.4.2 Vliv přerušovaného lačnění na kontrolu glykémie

Stabilizace glykémie na fyziologických hodnotách je primárním cílem v terapii DM2, přičemž je již dlouho dobu známo, že lačnění je spojeno se snížením hladiny inzulínu

v krvi a také snížením inzulínové rezistence, což má za následek zlepšení glukózové tolerance, a tedy i snížení hladiny glukózy nalačno i postprandiálně. Zdá se však, že pozitivní účinek IF na parametry glukózového metabolismu nesouvisí se snížením tělesné hmotnosti, která lačnění často doprovází. Sutton a kol. (2018) podávali mužům s prediabetem po dobu pěti týdnů standardizovanou dietu, kterou mohli konzumovat buď v průběhu celého dne, tj. během 12 hodin, anebo během 6hodinového časového okna v rámci TRF, přičemž energetický příjem byl pro každého jedince stanoven tak, aby nedocházelo ke snížení tělesné hmotnosti. Jedinci stravující se režimem TRF měli nižší hladiny inzulínu nalačno a pozorováno bylo také zvýšení inzulínové senzitivity a citlivosti β -buněk pankreatu. Z některých studií však vyplývá, že účinnost TRF z hlediska kontroly glykémie závisí na rozložení časového okna pro příjem potravy v rámci dne. Zdá se, že ke zlepšení parametrů glukózového metabolismu dochází spíše tehdy, je-li příjem potravy realizován v dopoledních hodinách, jak tomu bylo v případě výše uvedené studie, kdy bylo poslední jídlo dne konzumováno nejpozději do 15 hodin. Příjem potravy v odpoledních či večerních hodinách nemá pak na glukózovou toleranci žádný vliv, případně může mít za následek zvýšení glykémie postprandiálně a snížení senzitivity β -buněk (Hutchison et al., 2019; Sutton et al., 2018). Možným vysvětlením tohoto efektu je přítomnost cirkadiálních rytmů, které, mimo jiné, regulují energetický a glukózový metabolismus. Cirkadiálním rytmům totiž spíše odpovídá konzumace potravy v dopoledních hodinách, kdy je oproti odpoledním a večerním hodinám zvýšena inzulínová senzitivita a také senzitivita β -buněk pankreatu, čímž je zlepšena i kontrola glykémie (viz kapitola 4.5). Cirkadiální rytmy jsou však velmi individuální, v praxi je u řady diabetiků pozorováno naopak výraznější zvýšení hodnoty glykémie po konzumaci určitého jídla v ranních hodinách než když je stejné jídlo konzumováno později během dne. Pozitivní vliv na parametry glukózového metabolismu u jedinců s nadváhou či obezitou bez diagnózy DM2, konkrétně snížení hladiny glukózy a inzulínu v krvi nalačno a postprandiálně, hodnoty HbA1c a inzulínové rezistence byl pozorován i u dalších režimů IF včetně ADF, ADF modifikace dovolující příjem potravy do 25 % doporučeného energetického příjmu a metody 5:2 (Zubrzycki et al., 2018).

Také u jedinců s diagnózou DM2 mají režimy IF pozitivní efekt na glukózovou toleranci a jsou minimálně stejně účinné jako kalorická restrikce. Metoda 5:2, při které bylo během lačnicích dnů povoleno konzumovat 500 - 600 kcal, vedla, stejně tak jako kontinuální kalorická restrikce, ke snížení hodnoty HbA1c a dávky léčiv nutných pro kontrolu glykémie (Carter et al., 2016, Carter et al., 2018). Snížení glykémie nalačno a postprandiálně bylo pozorováno i u obézních pacientů s DM2 při stravování v režimu TRF (Arnason et al., 2017). Furmli a kol. (2018) dále dokládají, že IF má pozitivní efekt na glukózový metabolismus i při dlouhotrvajícím a obtížně kontrolovatelném DM2. U jedinců s DM2 trvajícím déle než 10 let a nutností aplikace inzulínu vedlo 24hodinové lačnění v kombinaci s nízkosacharidovou dietou v ostatních dnech po dobu 7 měsíců ke snížení hodnoty HbA1c a vysazení inzulínu, přičemž většina pacientů byla po této době zcela bez medikace.

Jedním z mechanismů vedoucím ke zlepšení kontroly glykémie u jedinců s DM2, případně i jeho remisi, může být zvýšení množství, a tedy i funkce β -buněk, ke kterým

dochází v souvislosti s IF. Recentní studie na myším modelu diabetu ukazuje, že IF má schopnost indukovat neogenezi pankreatických β -buněk, což je spojeno se zvýšením jejich schopnosti secernovat inzulin, a tedy i lepší kontrolou glykémie. Mechanismem vedoucím k neogenezi β -buněk je aktivace autofagie⁵ v těchto buňkách, což vede ve výsledku ke zvýšení exprese transkripčního faktoru neurogeninu 3, který reguluje růst pankreatu během embryonálního vývoje (DiNicolantonio a McCarty, 2019). Dále je dodržování IF spojeno se změnami koncentrace hormonů produkovaných adipocyty, a to se zvýšením hladiny adiponektinu a snížením hladiny leptinu, což je spojeno se zlepšením účinku inzulinu v periferních tkáních, a tedy i snížením inzulinové rezistence (Cho et al., 2019).

7.4.3 Vliv přerušovaného lačnění na komorbidity a komplikace DM2

Hypertenze a dyslipidémie patří mezi často se vyskytující komorbidity jedinců s DM2, které zvyšují kardiovaskulární riziko a akcelerují rozvoj dlouhodobých diabetických komplikací. Přesto, že řada studií dokládá v souvislosti s IF, konkrétně ADF zlepšení lipidového profilu, tj. snížení hladiny TG, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu, tyto výsledky nejsou zcela uniformní. U obézních jedinců nebyly v souvislosti s ADF, ale ani metodou 5:2 pozorovány žádné změny v lipidovém profilu (Catenacci et al., 2016; Sundfør et al., 2018). Dodržování metody TRF vedlo ve studii Sutton a kol. (2017) ke zvýšení koncentrace TG nalačno, což však spíše odráží prodlouženou dobu lačnění, a tedy i výraznější lipolýzu před krevním odběrem. Pro jednoznačné objasnění vlivu IF na hladiny krevních lipidů je však třeba dalších studií.

Snížení krevního tlaku bylo pozorováno u obézních jedinců s prediabetem jak v souvislosti s ADF, tak i TRF, přičemž metoda TRF po dobu 5 týdnů vedla ve snížení ranních hodnot systolického a diastolického krevního tlaku o 11 a 10 mm Hg, což je efekt srovnatelný s běžně užívanými antihypertenzními léky. Vzhledem k tomu, že u testovaného vzorku jedinců nedošlo k žádnému váhovému úbytku, je příčinou snížení krevního tlaku pravděpodobně důsledkem snížení koncentrace inzulinu v krvi, neboť inzulin při periferní inzulinové rezistenci působí vasokonstrikčně, čímž přímo zvyšuje krevní tlak (Sutton et al., 2018). Snížení krevního tlaku také může napomáhat rozložení časového okna pro příjem potravy do dopoledních hodin, jako tomu bylo v uvedené studii. Příklad příjem potravy včetně sodíku, který zvyšuje krevní tlak do dopoledních hodin, kdy je současně přirozeně zvýšeno jeho vylučování močí totiž reflektuje cirkadiální rytmus a brání tak zvýšení krevního tlaku (Johnston et al., 2016).

⁵ Autofagie je evolučně vysoce konzervovaný proces, jehož funkcí je degradace a recyklace buněčného materiálu v lysozomech. K aktivaci autofagie dochází jak za fyziologických podmínek, tak i v reakci na buněčný stres, kterým je například nedostatek energetických substrátů během lačnění. Recyklace buněčných komponent tak pomáhá buňce přežít období nedostatku energie a zároveň prostřednictvím degradace poškozených či nepotřebných proteinů a organel chrání organismus před rozvojem určitých onemocnění. Aktivace autofagie působí protektivně při rozvoji neurodegenerativních a nádorových onemocnění, zlepšuje funkci jaterních buněk, čímž předchází jaterním chorobám a řada studií dokládá i její protektivní efekt v rozvoji DM2 (Khandia et al., 2019).

Běžnou komorbiditou DM2 je i nealkoholové ztučnění jater (viz kapitola 5.3), přičemž v souvislosti s ADF, při kterém byl příjem energie během dnů lačnění snížen o 70 %, bylo po 8 týdnech pozorováno snížení hladiny ALT, která reflektuje míru jaterního poškození a sníženo bylo i skóre pro klasifikaci závažnosti jaterní steatózy a fibrózy (Johari et al., 2019). Drinda a kol. (2019) také poukazují, že zlepšení parametrů jaterního poškození při nealkoholové ztučnění jater pozitivně koreluje s počtem dnů lačnění a váhovým úbytkem.

Z řady studií také vyplývá, že IF má pozitivní efekt také na dlouhodobé komplikace diabetu. ADF u myší po dobu 7 měsíců předchází rozvoji diabetické retinopatie, a to prostřednictvím alterace střevního mikrobiomu, konkrétně bylo pozorováno zvýšení zastoupení bakterií kmene *Firmicutes* a snížení kmenů *Bacteroidetes* a *Verrucomicrobia*. Možným mechanismem předcházejícím diabetickému poškození buněk sítnice je zvýšení tvorby neuroprotektivně působících sekundárních žlučových kyselin včetně kyseliny tauroursodeoxycholové, která vzniká v tlustém střevě činností střevních bakterií. Kyselina tauroursodeoxycholová může být poté transportována krvím řečištěm do sítnice, kde inhibuje proliferaci endotelu a apoptózu sítnicových buněk, čímž brání rozvoji a progresi diabetické retinopatie (Beli et al., 2018). Zlepšení biochemických parametrů, konkrétně močovinnového dusíku v krvi, kreatininu a albuminu, které jsou markerem diabetické nefropatie, bylo pozorováno také u potkanů při ADF po dobu 8 týdnů (Tikoo et al., 2007).

7.4.4 Rizika přerušovaného lačnění

K nejběžnějším akutním komplikacím IF patří hypoglykémie, která se však vyskytuje typicky jen u pacientů s DM2 léčených hypoglykemizujícími antidiabetiky, především inzulinem, deriváty sulfonylurey, případně glinidy. U těchto pacientů je třeba během období lačnění snížit, případně zcela vynechat dávku léčiva. I přesto, že u těchto léků nehrozí v souvislosti s lačněním rozvoj hyperglykémie, je dále doporučeno vynechat podání dávky léčiv ze skupin gliptinů, gliflozinů a inhibitorů akarbózy, neboť jejich efekt na snížení glukózy se během období lačnění neprojeví (Grajower a Horne, 2019).

Další rizika IF závisí především na délce a intenzitě lačnění, tedy jestli během období půstu není přijímána vůbec žádná potrava, případně je povolena konzumace alespoň malého množství energie. Zatímco u TRF se zdravotní rizika téměř nevyskytují, neboť k příjmu potravy dochází každý den, režimy IF s častým či prodlouženým obdobím lačnění mohou mít za následek karenci minerálů a vitamínů a je tedy doporučena jejich suplementace. U dlouhodobějších půstů může také docházet k proteinové malnutrici, případně i k nedostatečnému příjmu energie. Nedostatečný příjem tekutin v období lačnění může vést k rozvoji dehydratace. V průběhu půstu může být také pocíťována nevolnost, únava, slabost, nespavost nebo bolest hlavy. Z hlediska vzniku možných komplikací jsou více riziková jedinci s dalšími komorbiditami DM2, těhotné a kojící ženy a starší jedinci. Obecně lze říci, že lépe jsou tolerovány režimy s dobou lačnění kratší než 24 hodin v rámci TRF oproti dlouhodobějším půstům (Grajower a Horne, 2019).

Praktická část

8 Cíle práce

Hlavním cílem praktické části předkládané diplomové práce bylo posouzení účinnosti různých dietních režimů, konkrétně nízkenergetické diety, diety s omezením sacharidů a přerušovaného lačnění, v terapii DM2 a případně i jejich schopnosti vést k remisi tohoto onemocnění. Efektivita těchto dietních režimů byla hodnocena klinicky, tedy stanovením morfometrických a biochemických parametrů spjatých s DM2 (první část studie), ale také v rámci dotazníkového šetření (druhá část studie).

Díličmi cíli první části studie bylo objektivní zhodnocení vlivu výše uvedených dietních režimů na vybrané antropometrické a biochemické parametry spjaté s DM2, případně i jeho komorbiditami, konkrétně na tělesnou hmotnost, tělesné složení, hodnoty glykémie a HbA1c, medikaci a lipidový profil.

Cílem druhé části studie, tedy dotazníkového šetření, pak bylo zhodnocení vlivu těchto dietních režimů na zdravotní parametry spjaté s DM2, konkrétně na tělesnou hmotnost, obvod pasu, glykémie nalačno a postprandiálně a krevní tlak. Hodnocena byla dále také subjektivní spokojenost respondentů s vybraným dietním režimem, compliance k dietě a plány ohledně jejího dalšího dodržování po skončení studie.

9 Metodika a organizace studie

Do studie s názvem „Remise diabetu 2. typu na různých dietních režimech“ byly vybíráni jedinci ve věku od 20 do 65 let s nově diagnostikovaným DM2, případně diagnózou tohoto onemocnění méně než 10 let, léčení dietou, perorálními či injekčními antidiabetiky včetně inzulinu. Tito jedinci byli vytipováni a cíleně osloveni v rámci pacientů navštěvujících diabetologickou ambulanci III. interní kliniky – endokrinologie a metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Část pacientů se do studie přihlásila sama na základě náborového letáčku, který byl umístěn na sociální síť.

Všichni jedinci, kteří projevíli o účast ve studii zájem (celkem 99 jedinců), prošli nejprve vstupním vyšetřením provedeným vedoucí této diplomové práce, MUDr. Hanou Krejčí, Ph.D. O jejich vhodnosti pro zařazení do studie bylo rozhodnuto na základě klinického vyšetření a laboratorního vyšetření krve. Vyloučeno bylo 12 jedinců, kteří již nějakou dobu sami dodržovali některý z dietních režimů užívaný v této studii, 2 jedinci bez diagnózy diabetu, 24 jedinců s prediabetem, 4 jedinci s pankreatoprivním diabetem a 6 jedinců s DM1 typu LADA (Latent autoimmune diabetes of adults), přičemž 2 z nich byli původně nesprávně diagnostikováni a léčení jako DM2. Vyloučeno ze studie bylo dále i 11 jedinců, a to kvůli vyššímu věku a velké vzdálenosti jejich bydliště od Prahy, 7 jedinců kvůli chybějícím informacím, 5 jedinců se již neozvalo a 2 jedinci nestihli být zařazeni do studie kvůli epidemii covid-19. Většina jedinců vhodných pro studii byla získána mezi prosincem 2019 a únorem 2020. Během studie byla dodržena všechna etická pravidla,

souhlas etické komise s provedením studie a vzor informovaného souhlasu pro pacienty se nacházejí v přílohách diplomové práce.

9.1 Klinická studie

Do studie bylo celkem zařazeno 26 jedinců s DM2. Kromě vstupního laboratorního vyšetření krve byla u jedinců účastnících se studie provedena také analýza tělesného složení na přístroji InBody720. Jedinci, kteří absolvovali kompletní vstupní vyšetření, byli pozváni na edukační schůzku, která probíhala na Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze, přičemž individuální ústní rozhovor trval přibližně 30 - 60 minut dle potřeby pacienta. Pacientům byly v úvodu nejprve představeny jednotlivé dietní režimy, tedy nízkenergetická dieta, dieta s omezením sacharidů a přerušované lačnění a podle individuálních preferencí byl jeden z těchto režimů vybrán. Vybraný dietní režim byl poté pacientům představen podrobněji a bylo jim nabídnuto několik variant, jak pravidla stravování v rámci daného dietního režimu dodržovat.

V rámci dodržování nízkenergetické diety měli pacienti stanovený maximální denní energetický příjem 800 kcal s libovolnou frekvencí a rozložením jídel během dne. Zastoupení makronutrientů odpovídalo pravidlům racionálního stravování. Pacienti měli jednak možnost přípravy jídla samostatně v domácích podmínkách, přičemž bylo nutno počítat energetický příjem, aby nebyla překročena stanovená hranice. Druhou možností bylo využívání produktů firmy Cambridge weight plan, opět do celkového energetického příjmu 800 kcal, která s námi v rámci této studie navázala spolupráci. Další možností pak bylo využívat krabičkovou dietu od firmy Nutric bistro, která s námi také v rámci studie navázala spolupráci. Pacienti mohli konkrétně využívat krabičky o energetické hodnotě 800 kcal/den. Obě zmíněné firmy poskytovali v rámci studie své produkty zcela zdarma.

V rámci diety s omezením sacharidů bylo pacientům doporučeno dodržování její nejpřísnější varianty, tedy ketogenní diety do celkového denního obsahu sacharidů 50 g. Pacienti však nemuseli množství přijatých sacharidů počítat, neboť jim byly doporučeny vhodné potraviny, jejichž konzumace by k překročení doporučeného množství sacharidů nevedla. Energetický příjem nebyl v rámci této diety nijak omezen, pacientům bylo pouze doporučeno stravovat se 3x denně do pocitu sytosti a vynechání svačtin. Pacienti si opět mohli stravu připravovat sami na základě doporučení a předaných edukačních materiálů, případně také využívat produkty od firmy Nutric bistro, která pro pacienty připravovala speciální nízkosacharidové krabičky o energetickém obsahu 1700 kcal/den ve 3 porcích.

V souvislosti s přerušovaným lačněním byli pacienti seznámeni s dodržováním metody 16/8, při které je veškerý energetický příjem realizován v 8hodinovém časovém okně, případně metody 5:2, kdy je během 5 dnů v týdnu dovoleno konzumovat potravu zcela libovolně a lačnění probíhá ve dvou po sobě nenásledujících dnech (viz kapitola 7.4). Denní energetický příjem a frekvence jídel nebyli v rámci této diety nijak omezeny a také zastoupení jednotlivých makronutrientů bylo zcela libovolné. Pokud pacienti nechtěli či nebyli schopni z nějakého důvodu dodržovat ketogenní dietu, byla jim doporučena mírná nízkosacharidová dieta s příjmem sacharidů pod 130 g/den v kombinaci s přerušovaným

lačněním. Pacienti měli možnost samostatné přípravy jídel, případně využívat produkty od firmy Nutric bistro, konkrétně nízkosacharidové krabičky.

S pacienty byl následně udržován pravidelný telefonický, případně také emailový kontakt, a byla jim nabídnuta možnost konzultace jídelníčku. Průměrná doba, po kterou pacienti dodržovali vybraný dietní režim byla 2 – 3 měsíce.

Z důvodu epidemie Covid-19 však nebylo možno studii dokončit, nebo alespoň ne v původně plánovaném rozsahu. Plánované výstupní vyšetření (biochemické vyšetření krve a InBody), které mělo být provedeno u všech pacientů počátkem dubna 2020 nemohlo proběhnout v plném rozsahu a bylo tedy provedeno pouze u dvou jedinců z celkových 26. Zrušeny byly i edukační schůzky nových pacientů, původní počet jedinců ve studii měl být vyšší než 30. Práce byla i přesto dokončena a odevzdána, a to na základě domluvy s garantem oboru Nutriční specialista na 1. LF UK doc. MUDr. Lukášem Zlatohlávkem, Ph.D. Alternativně byl účastníkům studie rozeslán elektronický dotazník (viz níže). Data získaná z laboratorního vyšetření krve a analýzy tělesného složení u 3 pacientek byla statisticky vyhodnocena v softwaru Microsoft Excel 2016 a graficky zpracovány v programu GraphPad Prism 8.

9.2 Dotazníkové šetření

Z celkového počtu, tedy z 26 pacientů, kteří se studie „Remise diabetu 2. typu na různých dietních režimech“ účastnili, jich 24 souhlasilo se zasláním dotazníku. Těmto jedincům byl na jejich osobní email zaslán webový odkaz na dotazník s názvem „Remise diabetu 2. typu na různých dietních režimech - studie k závěrečné práci“. Vlastní dotazník obsahoval 20 otázek, konkrétně 13 uzavřených a 7 otevřených otázek a jeho vyplnění bylo zcela anonymní a dobrovolné. Dotazník byl vytvořen pomocí online platformy pro tvorbu dotazníků Survio (<https://www.survio.com/cs/>) a po celou dobu šetření byl dostupný z webového odkazu: <https://www.survio.com/survey/d/S4A9Y1X2H1Q5P9C2K>. Dotazník byl pro vyplnění k dispozici přesně 11 dní, konkrétně od 8. do 18 dubna 2020.

Celkový počet vyplněných dotazníků byl 21, návratnost dotazníku tedy byla 88 % a všechny tyto dotazníky byly použity k následné analýze. Na některé otázky nebyla povinnost odpovídat, z tohoto důvodu je u některých otázek méně odpovědí, než byl počet všech respondentů. Odpovědi získané z jednotlivých dotazníků byly dále statisticky vyhodnoceny v softwaru Microsoft Excel 2016 a graficky zpracovány v programu GraphPad Prism 8.

10 Výsledky

10.1 Výzkumný soubor

Jak již bylo řečeno výše, před zahájením nutriční intervence, byli všichni pacienti vyzváni k absolvování vstupního vyšetření, jehož výsledky jsou shrnuty níže v Tabulce 4. Studie se účastnilo 26 jedinců, konkrétně 15 žen (58 %) a 11 mužů (42 %), jejichž průměrný věk byl 51 let (SEM±1,3) a čas od diagnózy DM2 5,3 let (±0,7). Nízkoenergetickou dietu pak

dodržoval 1 jedinec, zatímco zbytek výzkumného souboru, tj. 25 jedinců, dodržovalo dietu s omezením sacharidů, přičemž 8 jedinců dále kombinovalo dietu s omezením sacharidů s přerušovaným lačněním, konkrétně metodou 16/8.

Průměrná tělesná hmotnost výzkumného souboru byla 102,8 kg ($\pm 3,6$), hodnota BMI 34,7 kg/m² ($\pm 0,8$) a poměr obvodu pasu k bokům (WH ratio) byl 1,0 ($\pm 0,01$). Množství hmoty kosterního svalstva u jedinců ve výzkumném souboru bylo v průměru 35,6 kg ($\pm 1,9$) a hmoty tukové tkáně 36,8 kg ($\pm 2,4$). Průměrné procentuální zastoupení tělesného tuku v organismu bylo pak 37,1 % ($\pm 2,0$) a plocha viscerálního tuku byla 171,4 cm² ($\pm 12,4$). Průměrná hodnota sérových TG ve výzkumném souboru bylo 2,4 mmol/l ($\pm 0,3$), celkového cholesterolu 5,0 mmol/l ($\pm 0,2$), LDL-cholesterolu 2,9 mmol/l ($\pm 0,2$) a HDL-cholesterolu 1,1 mmol/l ($\pm 0,1$). Hodnota glykémie nalačno byla v průměru 8,9 mmol/l ($\pm 0,5$) a HbA1c 59,8 mmol/mol ($\pm 3,2$). Co se týká medikace, metformin užívalo celkem 17 jedinců, inzulin pak užívalo 6 jedinců a 2 jedinci užívali deriváty sulfonylurey. Jiné typy antidiabetik užívalo 9 jedinců. Celkem 24 jedinců užívalo také kromě antidiabetik zároveň i další léky, především antihypertenziva a hypolipidemika. Chronické diabetické komplikace se vyskytovaly u 3 jedinců, 22 jedinců mělo také v anamnéze dyslipidémii, 21 jedinců hypertenzi a 3 jedinci nealkoholové ztučnění jater.

Tab. 4 Vybrané parametry výzkumného souboru před zahájením intervence

Parametr	Průměr \pm SEM
Morfometrické parametry	
Věk (roky)	51 \pm 1,3
Tělesná hmotnost (kg)	102,8 \pm 3,6
BMI (kg/m ²)	34,7 \pm 0,9
WH ratio	1,0 \pm 0,01
Tělesný tuk (%)	37,1 \pm 2,0
Plocha viscerálního tuku (cm ²)	171,4 \pm 12,4
Hmota kosterního svalstva (kg)	35,6 \pm 1,9
Hmota tukové tkáně (kg)	36,8 \pm 2,4
Doba od diagnózy DM2 (roky)	5,3 \pm 0,7
Komplikace DM2	3 (n=26)
Biochemické parametry	
Triacylglyceroly (mmol/l)	2,4 \pm 0,3
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,0 \pm 0,2
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,9 \pm 0,2
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 \pm 0,1
Glykémie nalačno (mmol/l)	8,9 \pm 0,5
HbA1c (mmol/mol)	59,8 \pm 3,2
Medikace	
Inzulin	6 (n=26)
Deriváty sulfonylurey	2 (n=26)
Metformin	17 (n=26)
Ostatní antidiabetika	9 (n=26)
Jiné léky	24 (n=26)
Další onemocnění	
Hypertenze	21 (n=26)
Dyslipidémie	22 (n=26)
Nealkoholové ztučnění jater	3 (n=26)

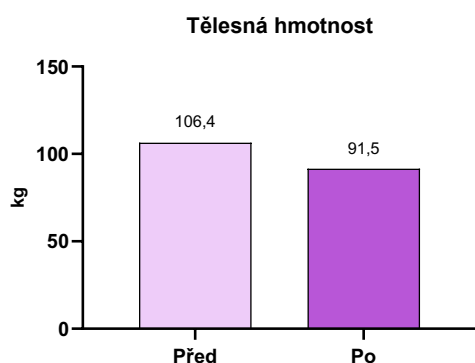
10.2 Klinická studie

V této kapitole budou popsány výsledky dvou pacientek s DM2, u kterých bylo provedeno výstupní vyšetření. Vstupní vyšetření a edukační schůzky proběhly u obou pacientek v druhé polovině února 2020 a výstupní vyšetření bylo provedeno koncem dubna 2020. Obě ženy tedy dodržovaly dietní režim přibližně stejnou dobu, tj. přibližně 2 měsíce.

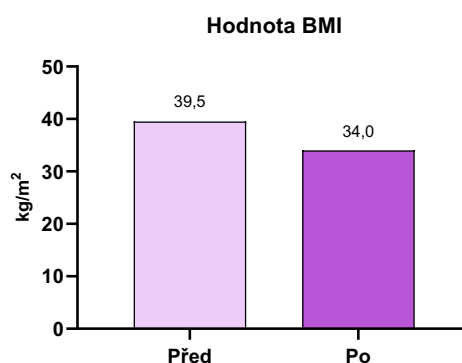
Kazuistika č. 1

Žena, ročník narození 1968, které byl DM2 diagnostikován v roce 2013, v současnosti bez diabetických komplikací. Kromě DM2 je v anamnéze přítomna hypertenze a dyslipidémie. V rámci medikace jsou užívány dvojice antidiabetika (metformin, gliptin), antihypertenziva a hypolipidemika. V rámci studie byla dodržována dieta s omezením sacharidů, konkrétně krabičková varianta od firmy Nutric bistro.

Co se týká změn morfometrických parametrů, dieta s omezením sacharidů vedla ke snížení tělesné hmotnosti ze 106,4 kg na 91,5 kg, tedy o 14,9 kg, což představuje 14 % původní tělesné hmotnosti (viz Graf 1). To bylo doprovázeno změnou hodnoty BMI ze 40 kg/m² na 34 kg/m², tedy ke snížení stupně obezity ze třetího na první stupeň (viz Graf 2).

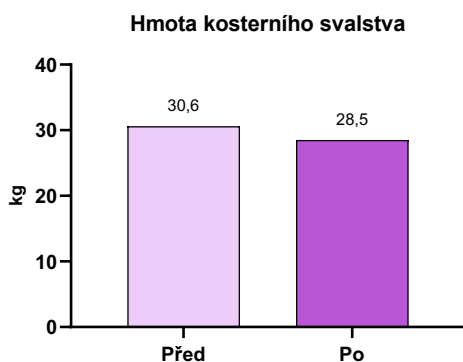


Graf 1 Změna tělesné hmotnosti na dietním režimu

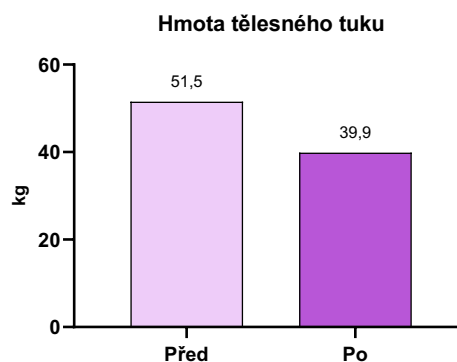


Graf 2 Změna hodnoty BMI na dietním režimu

Dieta s omezením sacharidů vedla ke snížení množství hmoty kosterního svalstva z 30,6 kg na 28,5 kg, tedy o 2,1 kg (viz Graf 3), zatímco množství hmoty tělesného tuku bylo sníženo z 51,5 kg na 39,9 kg, tedy o 11,6 kg (viz Graf 4).

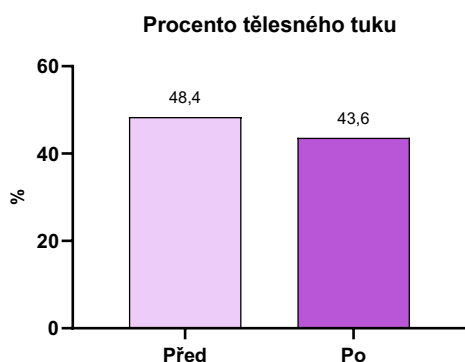


Graf 3 Změna hmoty kosterního svalstva na dietním režimu

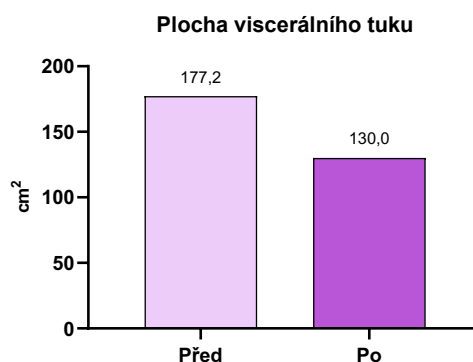


Graf 4 Změna hmoty tělesného tuku na dietním režimu

Procentuální zastoupení tělesného tuku v organismu bylo na dietě sníženo o téměř 5 %, konkrétně ze 48,4 % na 43,6 % (viz Graf 5). Zmenšena byla dále i plocha viscerálního tuku, a to ze 177,2 cm² na 130 cm², tedy o 40,2 cm² (viz Graf 6).

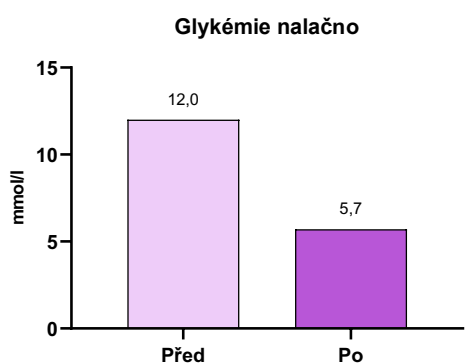


Graf 5 Změna zastoupení tělesného tuku na dietním režimu

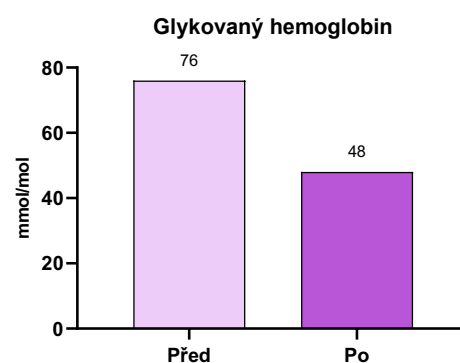


Graf 6 Změna plochy viscerálního tuku na dietním režimu

Co se týká parametrů odrážejících kompenzaci DM2, hodnota glykémie nalačno se na dietním režimu signifikantně snížila, a to z 12 mmol/l na 5,7 mmol/l, což představuje snížení o více než 50 % původní hodnoty (viz Graf 7). Snížena byla také hodnota HbA1c, konkrétně ze 76 mmol/mol na 48 mmol/mol, tedy přibližně o 37 % původní hodnoty HbA1c (viz Graf 8).

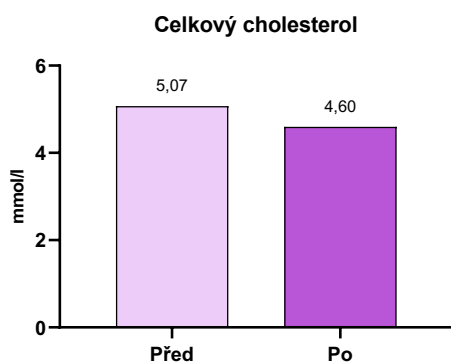


Graf 7 Změna hodnoty glykémie nalačno na dietním režimu

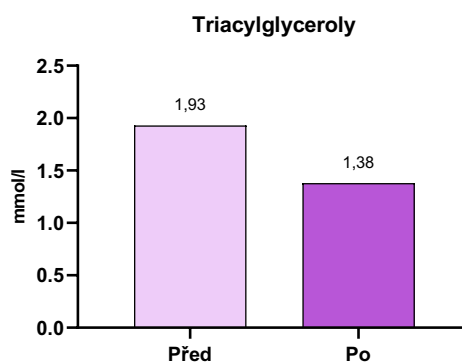


Graf 8 Změna hodnoty glykovaného hemoglobinu na dietním režimu

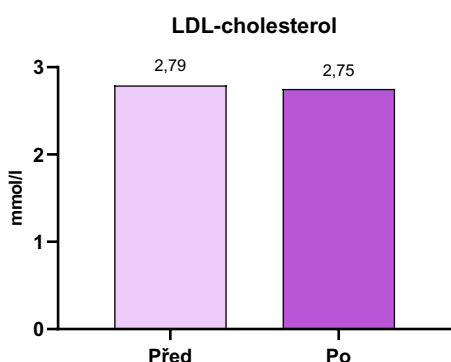
Dieta s omezením sacharidů měla za následek pozitivní změny v lipidovém profilu, konkrétně vedla ke snížení hladiny celkového cholesterolu z 5,07 mmol/l na 4,60 mmol/l, což představuje snížení o téměř 10 % původní hodnoty (viz Graf 9). Snížena byla i hladina triacylglycerolů v periferní krvi, a to z 1,93 mmol/l na 1,38 mmol/l, tedy o 28 % původní hodnoty (viz Graf 10). Hladina LDL-cholesterolu zůstala na dietním režimu téměř stejná, respektive z původní hodnoty 2,79 mmol/l došlo k mírnému snížení na 2,75 mmol/l, tedy snížení o 1 % původní hodnoty (viz Graf 11). Hladina HDL-cholesterolu byla snížena, a to z 1,41 mmol/l na 1,23 mmol/l, což představuje snížení o 12 % původní hodnoty (viz Graf 12). Výrazně snížena byla dále hladina apolipoproteinu B, konkrétně z hodnoty 1,27 g/l na 1,02 g/l, tedy o téměř 20 %. Index aterogenity zůstal na dietě omezením sacharidů téměř beze změny (data nejsou zobrazena).



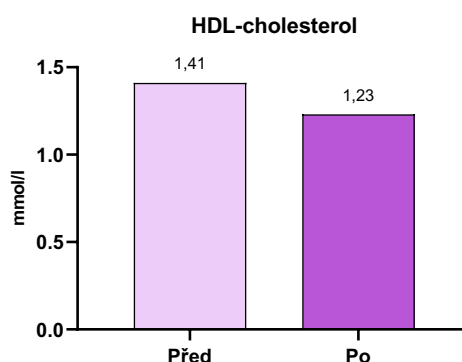
Graf 9 Změna hladiny celkového cholesterolu na dietním režimu



Graf 10 Změna hladiny triacylglycerolů na dietním režimu



Graf 11 Změna hladiny LDL-cholesterolu na dietním režimu



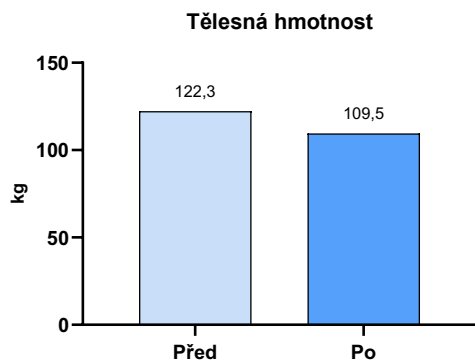
Graf 12 Změna hladiny HDL-cholesterolu na dietním režimu

Z dalších sledovaných parametrů byla výrazně snížena dále i koncentrace albuminu v moči, a to z 9,77 mg/l na 2,66 mg/l, což představuje snížení o 73 % původní hodnoty a snížení poměru albuminu ku kreatininu v moči z 1,58 g/mol na 0,37 g/mol, tedy o 77 % původní hodnoty. Dodržování diety s omezením sacharidů vedlo také ke snížení hodnot krevního tlaku. Medikace nebyla dietním režimem ovlivněna (data nejsou zobrazena).

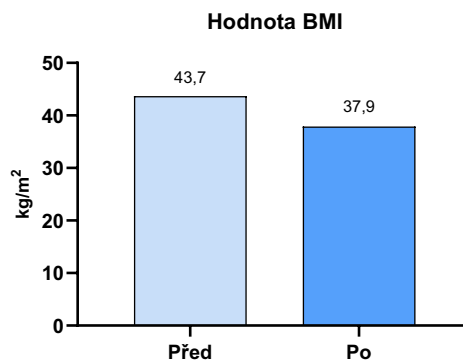
Kazuistika č. 2

Žena, ročník narození 1966, které byl DM2 diagnostikován v lednu 2020, v současnosti bez diabetických komplikací. Kromě DM2 je v anamnéze přítomna dále také hypertenze a hyperurikémie. V rámci medikace je užíván metformin, antihypertenziva a blokátory syntézy purinů. V rámci studie byla dodržována dieta s omezením sacharidů, konkrétně krabičková varianta od firmy Nutric bistro s občasným zařazením přerušovaného lačnění, metody 16/8.

Dietní režim vedl ke snížení tělesné hmotnosti o 11 % původní tělesné hmotnosti, respektive o 12,8 kg, konkrétně ze 122,3 kg na 109,5 kg (viz Graf 13). Současně s tím došlo i ke snížení hodnoty BMI ze 43,7 kg/m² na 37,9 kg/m², což představuje snížení ze třetího na druhý stupeň obezity (viz Graf 14).

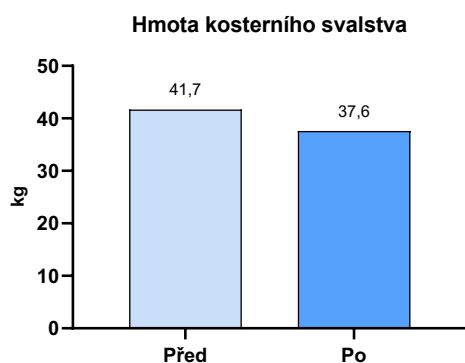


Graf 13 Změna tělesné hmotnosti na dietním režimu

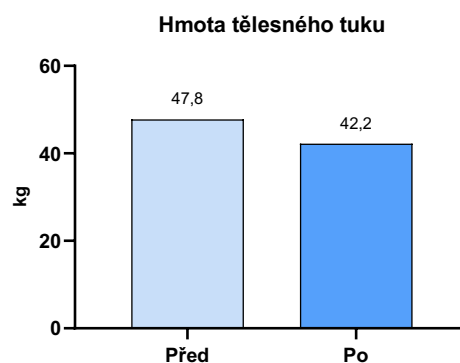


Graf 14 Změna hodnoty BMI na dietním režimu

Množství hmoty kosterního svalstva bylo na dietě s omezením sacharidů sníženo ze 41,7 kg na 37,6 kg, tj. celkem o 4,1 kg (viz Graf 15) a o 5,6 kg, konkrétně z 47,8 kg na 42,2 kg bylo sníženo i množství hmoty tělesného tuku (viz Graf 16).

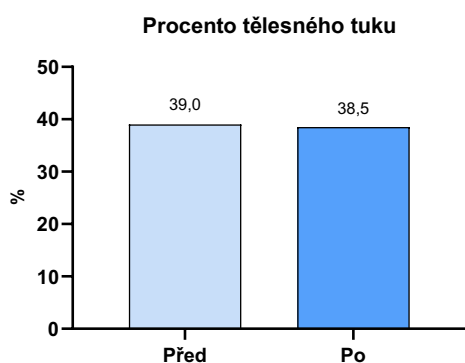


Graf 15 Změna hmoty kosterního svalstva na dietním režimu

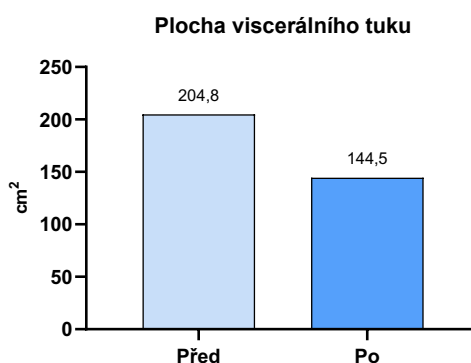


Graf 16 Změna hmoty tělesného tuku na dietním režimu

Sníženo o 0,5 % bylo i procentuální zastoupení tělesného tuku v rámci organismu, a to konkrétně ze 39 % na 38,5 % a plocha viscerálního tuku z 204,8 cm² na 144,5 cm², tj. o 60,3 cm² (viz Graf 17 a 18).



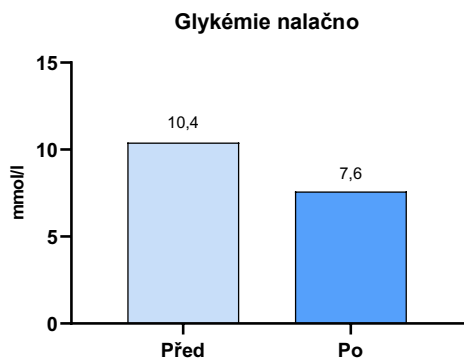
Graf 17 Změna zastoupení tělesného tuku na dietním režimu



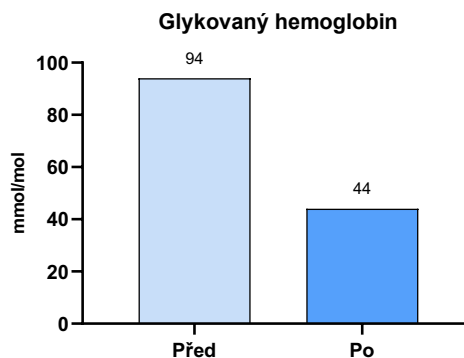
Graf 18 Změna plochy viscerálního tuku na dietním režimu

Dieta s omezením sacharidů vedla k výraznému snížení hodnoty glykémie nalačno, a to konkrétně z 10,4 mmol/l na 7,6 mmol/l, což představuje snížení o cca 27 % původní

hodnoty (viz Graf 19). Snížena z 94 mmol/mol na 44 mmol/mol, tedy o více než 50 % byla také hodnota HbA1c (viz Graf 20).

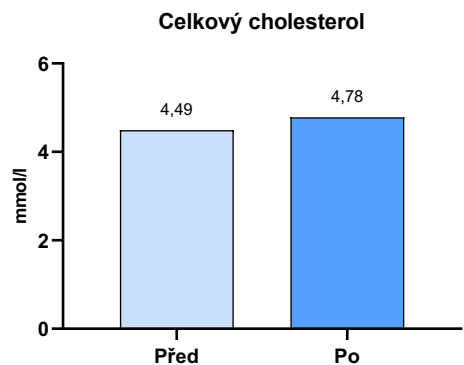


Graf 19 Změna hodnoty glykémie nalačno na dietním režimu

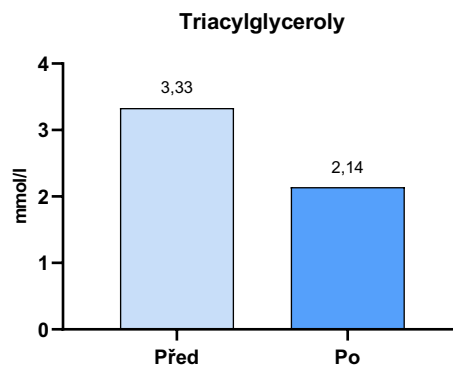


Graf 20 Změna hodnoty glykovaného hemoglobinu na dietním režimu

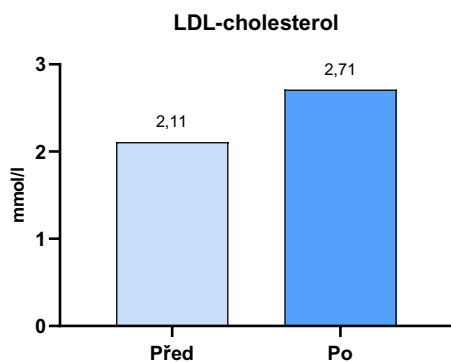
Mírně zvýšena byla na dietním režimu hladina celkového cholesterolu, konkrétně z 4,49 mmol/l na 4,79 mmol/l, což představuje zvýšení o 6 % původní hodnoty (viz Graf 21). Výrazně snížena z 3,33 mmol/l na 2,14, tedy o 36 % původní hodnoty, byla hladina triacylglycerolů (viz Graf 22). Hladina LDL-cholesterolu byla na dietním režimu zvýšena z 2,11 mmol/l na 2,71 mmol/l, což představuje zvýšení o 28 % původní hodnoty (viz Graf 23). Zvýšena byla dále hladina HDL-cholesterolu, a to z 0,88 mmol/l na 1,11 mmol/l, tedy o 26 % původní hodnoty HDL-cholesterolu (viz Graf 24). Výrazně snížen byl na dietním režimu index aterogenity, a to ze 4,1 na 3,3 (data nejsou zobrazena).



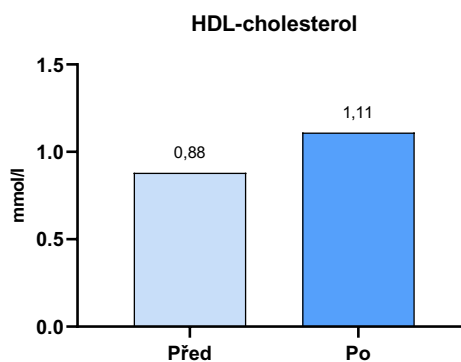
Graf 21 Změna hladiny celkového cholesterolu na dietním režimu



Graf 22 Změna hladiny triacylglycerolů na dietním režimu



Graf 23 Změna hladiny LDL-cholesterolu na dietním režimu

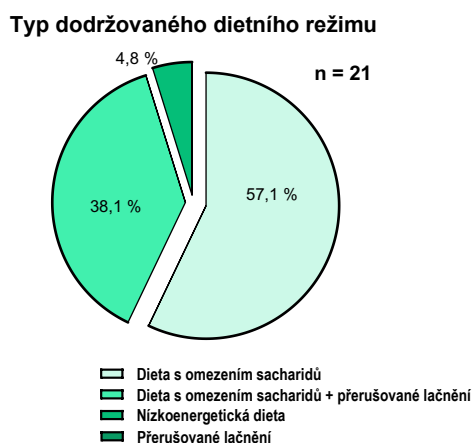


Graf 24 Změna hladiny HDL-cholesterolu na dietním režimu

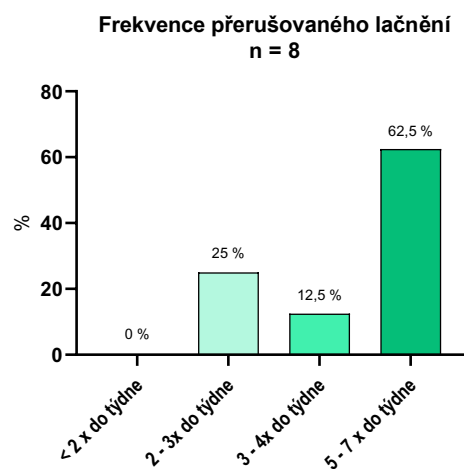
Z dalších parametrů, které byly sledovány, bylo zaznamenáno snížení koncentrace albuminu v moči, konkrétně z 3,94 mg/l na 3,28, což představuje snížení o 17 % původní hodnoty a snížen byl na dietním režimu i poměr albuminu a kreatinu v moči, a to z 0,86 g/mol na 0,39 g/mol, tj. o více než 50 % původní hodnoty. Dodržování diety s omezením sacharidů nevedlo k žádným změnám krevního tlaku a také medikace zůstala beze změny (data nejsou zobrazena).

10.3 Dotazníkové šetření

Jak již bylo řečeno výše, dotazník vyplnilo celkem 21 jedinců, konkrétně 12 žen (57 %) a 9 mužů (43 %), jejichž průměrná hodnota BMI byla 34,95 kg/m² (SEM±0,98), (data nejsou zobrazena). Nejvyšší počet respondentů, konkrétně 12 (57,1 %) dodržovalo v rámci studie výhradně dietu s omezením sacharidů, přičemž dalších 8 respondentů (38,1 %) kombinovalo dietu s omezením sacharidů a přerušované lačnění, konkrétně metodu 16/8. Celkem 5 z nich (62,5 %) pak dodržovalo přerušované lačnění pět až sedmkrát do týdne. Jeden respondent (12,5 %) jej dodržoval čtyřikrát do týdne a dva respondenti (25 %) jej dodržovali pouze dva dny v týdnu (viz Graf 25). Jen 1 respondent (4,8 %) dodržoval během studie nízkoenergetickou dietu, konkrétně variantu využívají produkty firmy Cambridge weight plan. Žádný z respondentů nedodržoval výhradně přerušované lačnění (viz Graf 26). Většina jedinců dodržovala vybraný dietní režim po dobu 2 – 3 měsíců.



Graf 25 Typ dodržovaného dietního režimu

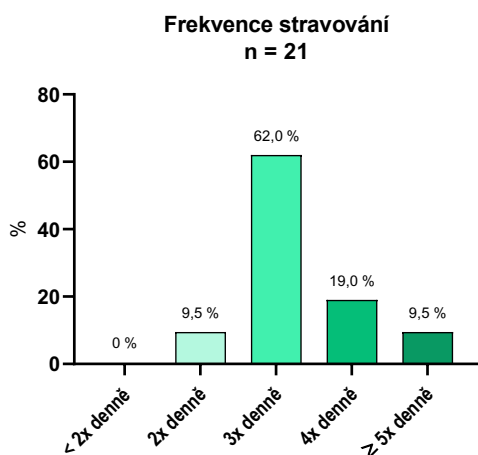


Graf 26 Frekvence dodržování přerušovaného lačnění

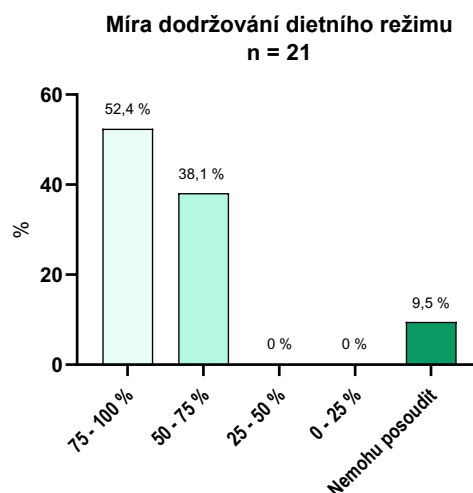
Většina, tedy 13 respondentů (62,0 %) v dotazníku odpovědělo, že se na vybraném dietním režimu stravuje přesně třikrát denně. Celkem 4 jedinci (19,0 %) se pak stravují čtyřikrát denně, a 2 jedinci (9,5 %) se stravují dvakrát denně, případně pět až vícekrát denně. Žádný z respondentů se nestravuje méně než dvakrát denně (viz Graf 27). Jedinci dodržující přerušované lačnění se stravovali dvakrát či třikrát denně, jedinci dodržující nízkoenergetickou dietu, případně dietu s omezením sacharidů se stravovali třikrát a vícekrát denně (data nejsou zobrazena).

V souvislosti s mírou dodržování pravidel vybraného dietního režimu, tedy tzv. compliance, 11 respondentů (52,4 %) uvedlo, že daná dietní doporučení dodržovalo poctivě na 75 - 100 %, respektive je porušili pouze párkrát do měsíce, například na

návštěvě či oslavě. Dietní doporučení porušovalo párkrát do týdne, resp. dietu dodržovalo na 50 - 75 % celkem 8 respondentů (38,1 %). Míru dodržování diety nebyli schopni posoudit 2 jedinci (9,5), žádný z nich pak dietu nedodržoval na méně než 50 %, respektive porušoval dietu téměř každý den (viz Graf 28).



Graf 27 Frekvence stravování na vybraném dietním režimu



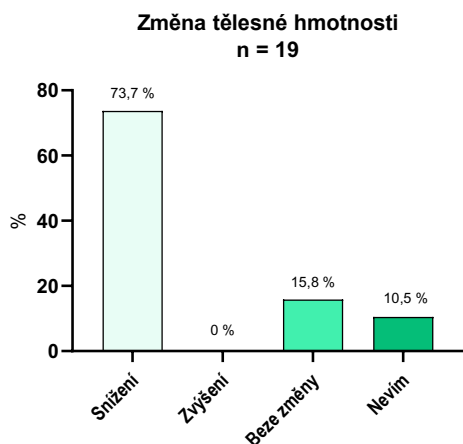
Graf 28 Míra dodržování vybraného dietního režimu

Dodržování vybraného dietního režimu vedlo u většiny, tedy 14 respondentů (73,7 %) ke snížení tělesné hmotnosti. Část těchto jedinců uvedla do dotazníku svou současnou tělesnou hmotnost a lze říci, že 3 jedinci zhubli na vybraném dietním režimu více než 10 kg, další 4 jedinci pak zhubli 5 - 10 kg a stejný počet jedinců zhubl méně než 5 kg (data nejsou zobrazena). Průměrný váhový úbytek jedinců, kteří do dotazníku uvedli svou současnou tělesnou hmotnost je 6,9 kg ($\pm 1,1$). Průměrný váhový úbytek jedinců na nízkoenergetické dietě byl 8 kg (n=1), 3 kg u jedinců dodržujících dietu s omezením sacharidů (n=8) a 5 kg u jedinců kombinujících dietu s omezením sacharidů a přerušovaného lačnění (n=11), (data nejsou zobrazena). U 3 respondentů (15,8 %) pak na dietním režimu tělesná hmotnost zůstala stejná a 2 respondenti (10,5 %) nevěděli, zda se jejich tělesná hmotnost nějak změnila. Žádný z respondentů nezaznamenal v souvislosti s vybraným dietním režimem zvýšení tělesné hmotnosti (viz Graf 29).

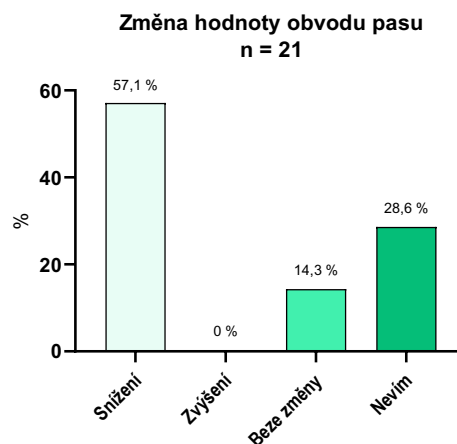
Snížení hodnoty obvodu pasu na vybraném dietním režimu zaznamenalo celkem 12 respondentů (57,1 %). Dva respondenti udali snížení hodnoty obvodu pasu o 6, respektive o 14 cm, přičemž oba z nich dodržovali dietu s omezením sacharidů. Celkem 6 respondentů (28,6 %) si nebylo jistých, zda u nich ke změně obvodu pasu vůbec došlo a 3 respondenti (14,3 %) pak udali, že jejich obvod pasu zůstal i během dietního režimu stejný. U žádného z respondentů nedošlo na vybraném dietním režimu ke zvýšení hodnoty obvodu pasu (viz Graf 30).

Ke snížení hodnot glykémie nalačno na vybraném dietním režimu došlo celkem u 15 respondentů (71,4 %). Konkrétně 14 z nich do dotazníku uvedlo i současné hodnoty glykémie nalačno a lze říci, že u těchto jedinců došlo k průměrnému snížení této hodnoty z 9,4 mmol/l ($\pm 0,8$) na 7,1 mmol/l ($\pm 0,5$), tedy celkem o 2,3 mmol/l. U jedince na

nízkoenergetické dietě došlo ke snížení hodnoty glykémie o 2,2 mmol/l (n=1), u jedince na dietě s omezením sacharidů o 2,3 mmol/l (n=7) a u jedinců kombinujících tuto dietu s přerušovaným lačněním pak o 2,2 mmol/l (n=6), (data nejsou zobrazena). Celkem 6 respondentů (28,6 %) nevědělo, zda se jim v souvislosti s dietním režimem hodnota glykémie nějak změnila. Žádný z respondentů pak nezaznamenal na vybraném dietním režimu zvýšení glykémie, případně pak žádnou změnu glykémie (viz Graf 31).

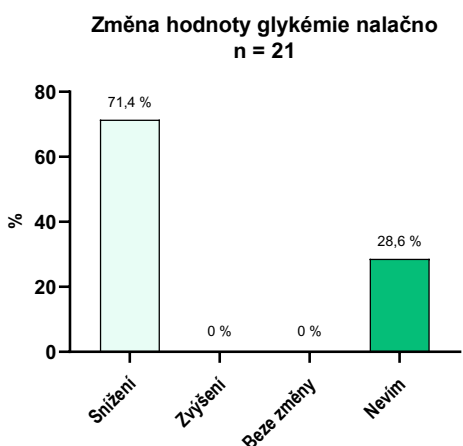


Graf 29 Změna tělesné hmotnosti na vybraném dietním režimu

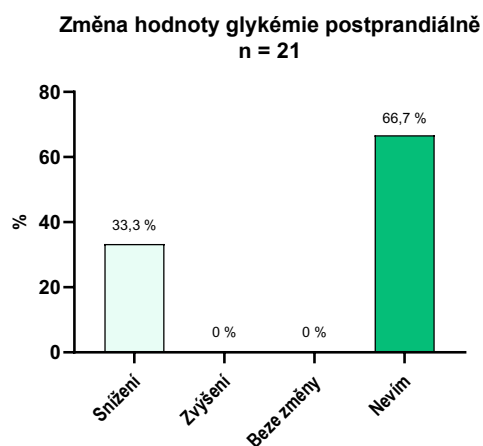


Graf 30 Změna hodnoty obvodu pasu na vybraném dietním režimu

Většina respondentů, tj. celkem 14 (66,7 %) nevěděla, zda u nich při dodržování vybraného dietního režimu došlo ke změnám hodnot postprandiální glykémie. Snížení průměrných hodnot glykémie postprandiálně pak zaznamenalo 7 respondentů (33,3 %). Žádný z respondentů pak nezaznamenal v souvislosti s dietním režimem zvýšení hodnot glykémie, případně neodpověděl, že glykémie zůstala beze změny (viz Graf 32).



Graf 31 Změna glykémie nalačno na vybraném dietním režimu

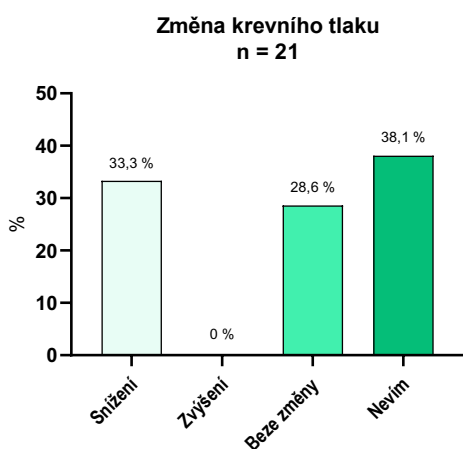


Graf 32 Změna glykémie postprandiálně na vybraném dietním režimu

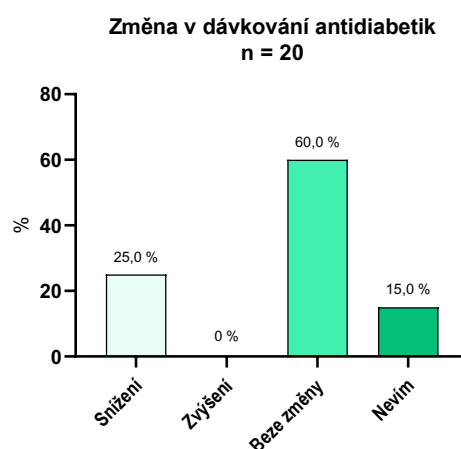
Co se týká změn hodnot krevního tlaku, nejvíce respondentů, tj. celkem 8 (38,1 %), nevědělo, zda k nějaké změně krevního tlaku při dodržování vybraného dietního režimu vůbec došlo. Snížení krevního tlaku pak zaznamenalo 7 jedinců (33,3 %). U dvou z nich, kteří do dotazníku uvedli hodnoty svého krevního tlaku, pak konkrétně došlo ke snížení systolického/diastolického krevního tlaku ze 167/108 mm Hg na 135/85 mm Hg,

respektive ze 135/85 mm Hg na 125/75 mm Hg, přičemž oba jedinci dodržovali dietu s omezením sacharidů. U těchto jedinců tedy došlo ke snížení průměrného systolického krevního tlaku o 21 mm Hg a diastolického krevního tlaku o 17 mm Hg (data nejsou zobrazena). U 6 jedinců (28,6 %) pak hodnota krevního tlaku zůstala na dietním režimu stejná a žádný z respondentů nezaznamenal zvýšení krevního tlaku (viz Graf 33).

Co se týká změn v medikaci, respektive podávání antidiabetik, většina, tedy celkem 12 respondentů (60,0 %) udává, že vybraný dietní režim nevedl k žádné změně. Snížení medikace na dietním režimu pak zaznamenalo 5 respondentů (25,0 %) a celkem 3 jedinci (15,0 %) nevěděli, zda u nich k nějaké změně medikace došlo. Nutnost zvýšení medikace v souvislosti s dietním režimem nezaznamenal žádný z respondentů (viz Graf 34).

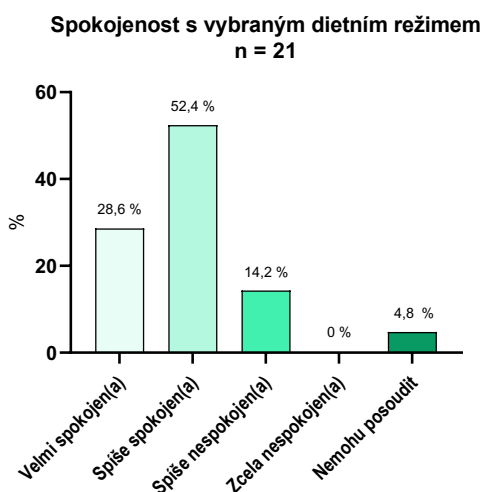


Graf 33 Změna krevního tlaku na vybraném dietním režimu



Graf 34 Změna v dávkování antidiabetik na vybraném dietním režimu

Nejvíce respondentů, tj. 11 (52,4 %), v dotazníku uvedlo, že jsou s vybraným dietním režimem spokojeni a 6 respondentů (28,6 %) je pak s dietním režimem velmi spokojeno. Jen 3 respondenti (14,2 %) jsou s dietním režimem spíše nespokojeni a velmi nespokojen nebyl nikdo z respondentů. Spokojenost s vybraným dietním režimem nebyl schopen posoudit jeden z respondentů (4,8 %), (viz Graf 35).



Graf 35 Spokojenost respondentů s vybraným dietním režimem



Graf 36 Plány ohledně dalšího dodržování vybraného dietního režimu

Co se týká plánů ohledně dalšího dodržování diety, většina respondentů, tj. 8 (42,1 %), v dotazníku uvedla, že budou dietu dodržovat i nadále, ale již ne v tak přísné formě (navýší například příjem sacharidů, přerušované lačnění nebudou dodržovat každý den). Natrvalo pokračovat v dietě ve stejné podobě jako během studie i po jejím ukončení mají v plánu 5 respondenti (26,3 %) a 4 respondenti (21,1 %) chtějí pokračovat v dietě i po ukončení studie, nikoliv ale netrvalo. V době sběru dat do dotazníku již dietu nedodržovali 2 respondenti (10,5 %), kteří původně dodržovali dietu s omezením sacharidů. Žádný z respondentů pak neměl v plánu přestat s dietou ihned po skončení studie (viz Graf 36).

11 Diskuze

Tato diplomová práce se zabývala posouzením účinnosti dietních intervencí, konkrétně nízkenergetické diety, diety s omezením sacharidů a přerušovaného lačnění v terapii DM2, případně posouzením jejich schopnosti vést k navození remise tohoto onemocnění. Cílem práce tak bylo především posouzení vlivu těchto dietních režimů na morfometrické a biochemické parametry spojené s diagnózou DM2 a jeho komorbiditami, tj. zejména vlivu na tělesnou hmotnost, tělesné složení, hodnotu glykémie a HbA1c a hladinu lipidů v periferní krvi.

Vzhledem k tomu, že volba dietního režimu byla čistě individuální a záležela zcela na preferenci jedinců účastnících se studie, ve výsledku držel nízkenergetickou dietu (konkrétně variantu užívající produkty od firmy Cambridge weight plan) pouze 1 jedinec, zatímco všichni ostatní, tj. 25 jedinců, dodržovali dietu s omezením sacharidů. Celkem 8 jedinců pak kombinovalo dietu s omezením sacharidů a přerušované lačnění, konkrétně s metodou 16/8, kterou zařazovali s různou frekvencí od dvou až sedmi dní v týdnu. Cíl práce spočívající v porovnání efektivity dietních režimů, které jsou uvedeny výše, nemohl být naplněn, neboť žádný z účastníků studie nedodržoval výhradně přerušované lačnění a statisticky nevýznamné by bylo i hodnocení vlivu nízkenergetické diety kvůli malému počtu subjektů dodržujících tuto dietu. Statisticky hodnocen by tak mohl být pouze efekt diety s omezením sacharidů. Výběr diety byl přenechán pacientům kvůli předpokládané vyšší compliance ke zvolenému dietnímu režimu a jeho udržitelnosti po skončení studie.

Z důvodu epidemie Covid-19 však nemohlo proběhnout výstupní vyšetření u všech jedinců účastnících se studie a vyšetření tak byli pouze 2 pacienti, přičemž oba dodržovali dietu s omezením sacharidů. Zbytku účastníků studie byl, v případě souhlasu, zaslán emailem dotazník za účelem posouzení efektu jimi dodržovaného dietního režimu na parametry spojené s DM2, jejich spokojenost s dietou a plány ohledně dalšího dodržování diety. V následujícím textu budou diskutovány výsledky získané v klinické studii, které se účastnili 2 pacienti a dotazníkového šetření, do kterého se zapojilo celkem 21 jedinců.

Zvýšení množství tělesného tuku a s tím související nadváha, případně až obezita, je mnohými považováno za hlavní příčinu vzniku inzulinové rezistence, respektive DM2, a snížení tělesné hmotnosti je tak u řady pacientů s DM2 zcela zásadní z hlediska zlepšení kompenzace onemocnění. Hlavní metodou umožňující dosažení adekvátního váhového úbytku je bezesporu změna stravovacích zvyklostí, přičemž omezení příjmu sacharidů ve

stravě je podle řady studií v tomto ohledu vysoce efektivní metodou (Hallberg et al., 2019; Walton et al., 2019).

Účinnost dietního omezení sacharidů z hlediska snižování tělesné hmotnosti byla potvrzena i v rámci praktické části diplomové práce. Z dotazníkové studie vyplynulo, že dodržování vybraného dietního režimu bylo u 74 % jedinců spojeno se snížením tělesné hmotnosti, přičemž průměrný váhový úbytek výzkumného souboru, respektive jedinců, kteří do dotazníku uvedli svou současnou tělesnou hmotnost, byl téměř 7 kg. Minimálně 33 % jedinců dosáhlo váhového úbytku vyššího než 5 kg, tedy přibližně o 5 - 10 % původní tělesné hmotnosti, což má za následek snížení inzulínové rezistence, zlepšení funkce β -buněk pankreatu, normalizaci krevních lipidů a snížení tlaku krve (Pelikánová a Bartoš, 2018). V souladu s výsledky dalších studií (Goday et al., 2016) je i snížení hodnoty obvodu pasu, které bylo v rámci dotazníkové šetření zaznamenáno celkem u 58 % respondentů. Hodnota obvodu pasu je důležitým ukazatelem kardiometabolického rizika, neboť odráží množství viscerálního tuku, který je z tohoto hlediska rizikovým faktorem.

U 3 respondentů pak tělesná hmotnost zůstala na dietním režimu stejná, což může být způsobeno například i nižší compliance těchto jedinců k dietním doporučením oproti ostatním jedincům. Dva z těchto jedinců navíc užívali v rámci terapie DM2 inzulín, který mohl snížení tělesné hmotnosti bránit z důvodu inhibice lipolýzy a obecně jeho celkového anabolického účinku. Žádný z respondentů pak nezaznamenal v souvislosti s omezením příjmu sacharidů zvýšení tělesné hmotnosti, což dále vyvrací dřívější předpoklady o tom, že vysoký obsah tuku ve stravě, jako je tomu právě u nízkoenergetické diety, je spojen s rozvojem nadváhy a obezity z důvodu vyššího příjmu energie (Leaf a Antonio, 2017).

Přestože účinnost diety s omezením sacharidů při snižování tělesné hmotnosti byla potvrzena i v řadě studií, mohou být výsledky získané v této práci ohledu nadhodnocené. Zdá se totiž, že snížení tělesné hmotnosti při dodržování diety s omezením sacharidů, je nejvýraznější právě v krátkodobém horizontu, a to např. v porovnání s nízkoenergetickou dietou, zatímco z dlouhodobého hlediska se efekt této diety zdá být srovnatelný s jinými dietními režimy (Hallberg et al., 2019; Tay et al., 2018). V rámci této studie bylo zjištěno, že váhový úbytek jedince na nízkoenergetické dietě byl 8 kg, přičemž váhový úbytek jedinců na dietě s omezením sacharidů byl 15 kg a 13 kg. Adekvátně tomu došlo u všech jedinců také ke snížení hodnoty BMI, respektive snížení závažnosti obezity. Nižší váhový úbytek jedince na nízkoenergetické dietě oproti jedincům na dietě s omezením sacharidů však v tomto případě nemusí být nutně dán typem diety, přestože řada studií prokázala v tomto ohledu vyšší účinnost restriktce sacharidů oproti kalorické restriktci (Hallberg et al., 2019), ale třeba v tomto případě i kratší dobou dodržování dietního režimu.

Co se týká tělesného složení, dieta s omezením sacharidů se jeví také jako efektivní z hlediska snižování obsahu tělesného tuku, při současném zachování množství svalové hmoty (Hall a Chung, 2018; Hashimoto et al., 2016), což bylo ověřeno i v rámci této studie. Snížení tělesné hmotnosti bylo u obou pacientek dáno hlavně snížením množství tukové tkáně, zatímco snížení množství svalové hmoty nebylo tak výrazné. U jedné z pacientek bylo detekováno výraznější snížení množství svalové hmoty, což lze například vysvětlit

nižší pohybovou aktivitou pacientky. Možným vysvětlením může být i to, že tato pacientka měla vyšší zastoupení svalové hmoty už při vstupním vyšetření, a to o více než 10 kg, čemuž pak odpovídá i vyšší úbytek svalové hmoty při dietním režimu. Na druhou stranu, rozdíl v míře snížení množství svalové hmoty by neměl být způsoben odlišným příjmem bílkovin, neboť obě pacientky dodržovaly krabičkovou formu diety s omezením sacharidů od firmy Nutric bistro a jejich jídelníček byl tedy stejný. Nepravděpodobné také je, že by příčinou výraznějšího snížení množství svalové hmoty bylo přerušované lačnění, které pacientka dodržovala, neboť z řady studií vyplývá, že tato dietní intervence je spojena se zachováním svalové hmoty (Zubrzycki et al., 2018). U obou pacientek došlo na dietním režimu k výraznému snížení plochy viscerálního tuku, což vedlo k přiblížení se hodnotám jeho fyziologickému obsahu v organismu, a tedy snížení rizik spojených s jeho zvýšeným množstvím. Zdá se, že efektivita při snižování množství tukové tkáně je tím výraznější, čím více je snížen příjem sacharidů (Hall a Chung, 2018; Hashimoto et al., 2016), nicméně tuto teorii jsme v rámci této studie nemohli ověřit.

Snížení hodnoty glykémie nalačno a postprandiálně na fyziologickou hodnotu, patří k nejdůležitějším cílům léčby DM2, neboť lze tímto způsobem předejít pozdějšímu rozvoji mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. V rámci této studie bylo zjištěno, že individuální dietní režimy byly u většiny jedinců spojeny se snížením hodnoty glykémie nalačno, případně i postprandiálně. Snížení hodnoty glykémie nalačno bylo konkrétně pozorováno u nízkoenergetické diety a diety s omezením sacharidů. Omezení sacharidů bylo u obou pacientek spojeno se snížením glykémie nalačno o více než 25 %. Snížena byla rovněž i hodnota HbA1c, a to na hodnoty, které se výrazně blíží fyziologickým hodnotám. U jednoho pacienta, u kterého však nebylo provedeno kompletní výstupní vyšetření, bylo zaznamenáno snížení hodnoty HbA1c ze 112 mmol/mol na 46 mmol/mol a bylo i výrazně sníženo dávkování inzulínu. Tyto výsledky naznačují, že dieta s omezením sacharidů má schopnost navodit remisi DM2, ostatně pozitivní vliv omezení příjmu sacharidů ve stravě na kontrolu glykémie, a tedy i schopnosti navodit remisi DM2 je doložena již v řadě studií (Athinarayanan et al., 2019, Hallberg et al., 2018; Saslow et al., 2017).

Názory ohledně vlivu diety s omezením sacharidů na lipidový profil jsou v současné době nejednoznačné. Většina dostupných studií se shoduje v tom, že omezení sacharidů ve stravě je spojeno se snížením hladiny TG v periferní krvi (Meng et al., 2017; Tay et al., 2018; Yamada et al., 2014). To bylo ostatně potvrzeno i v rámci této studie, kdy bylo u obou pacientech v důsledku omezení sacharidů pozorováno výrazné snížení hladiny TG, a to v obou případech o více než 25 %. U jedné pacientky také došlo k signifikantnímu snížení hodnoty apolipoproteinu B, který je proteinovou součástí lipoproteinových partikul s vysokým obsahem cholesterolu, kam patří například LDL partikule a zvýšení jeho hladiny je považováno za proaterogenní (Shapiro a Fazio, 2017). U druhé pacientky pak bylo pozorováno zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu, přičemž vyšší hladina TG v kombinaci s nízkou hladinou HDL-cholesterolu, které byly u pacientky detekovány před nutriční intervencí jsou vysoce aterogenní a lze tedy shrnout, že nutriční intervence vedla u této pacientky ke snížení indexu aterogenity a tedy i kardiovaskulárního rizika. Hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu byly sice u obou pacientek po dietním režimu

změněny, nicméně vstupní i výstupní hodnoty byly stále ve fyziologickém rozmezí. Přesto, že v této studii nevedla dieta s omezením sacharidů u žádné z pacientek ke zhoršení lipidového profilu, u některých jedinců je tato dieta spojena se zvýšením koncentrace celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (Meng et al., 2017; Tay et al., 2018; Yamada et al., 2014). Pro jednoznačné závěry ohledně vlivu omezení sacharidů ve stravě na lipidový profil je třeba dalších studií.

Hypertenze je častou komorbiditou DM2 urychlující rozvoj mikrovaskulárních, ale i makrovaskulárních komplikací diabetu, čímž celkově zhoršuje prognózu onemocnění. Snížení hodnoty krevního tlaku na fyziologické hodnoty pomocí režimových opatření či farmakoterapií je tak důležitou součástí léčby DM2, přičemž snížení krevního tlaku bylo prokázáno souvislosti jak s nízkoenergetickou dietou, dietou s omezením sacharidů, tak i přerušovaným lačněním (Sutton et al., 2018; Unwin et al., 2019; Zubrzycki et al., 2018). V rámci této studie bylo zjištěno, že dodržování vybraného dietního režimu bylo spojeno se snížením hodnoty krevního tlaku přibližně u 33 % jedinců, zatímco u 28 % jedinců byl krevní tlak stejný jako na počátku intervence. Konkrétně bylo snížení hodnoty krevního tlaku pozorováno u pacientky na nízkoenergetické dietě, zatímco u jedinců dodržujících dietu s omezením sacharidů byly výsledky nejednoznačné. Výsledky řady studií sledující účinek diety s omezením sacharidů na krevní tlak nejsou zcela uniformní, což ostatně dokládají i data získaná v této studii. Pro jednoznačné objasnění efektu této diety na hypertenzi je tak třeba dalších studií (Huntriss et al., 2018, Samaha et al., 2003).

Spokojenost s dietním režimem a míra dodržování jeho pravidel, tzv. compliance, je zásadní z hlediska efektivity diety, neboť vyšší spokojenost a lepší compliance pacienta spíše povedou k lepším výsledkům, než by tomu bylo u pacienta nespokojeného s dietním režimem a současně nízkou compliance. V rámci dotazníkové studie bylo zjištěno, že většina, konkrétně 81 %, respondentů, je s vybraným dietním režimem spokojena, a to jak s nízkoenergetickou dietou, tak i s dietou s omezením sacharidů. Možnou příčinou vysoké spokojenosti s dietou s omezením sacharidů může být snížený pocit hladu při dodržování tohoto dietního režimu z důvodu změny zastoupení makronutrientů, konkrétně např. vyšší sytivostí proteinů a tuků, oproti sacharidům (Chambers et al., 2015). Nižší příjem sacharidů také brání výraznějším výkyvům hodnot postprandiální glykémie, a tedy i pocitům hladu při snížení glykémie. Další příčinou spokojenosti respondentů s dietou s omezením sacharidů může být i fakt, že při této dietě není standardně omezován denní energetický příjem, jako je tomu u jiných dietních režimů. I v rámci této studie mohli pacienti přijímat libovolné množství kalorií, a to v rámci třech jídelních porcí denně. Většina respondentů, konkrétně 62 % ostatně také v dotazníku uvedla, že se stravuje třikrát denně a dodržuje tedy pravidla této diety. Spokojenost respondentů s dietním režimem se pak odráží také v míře dodržování dietních doporučení, tzv. compliance a též v plánech ohledně dalšího dodržování diety. Bylo zjištěno, že 52 % jedinců dodržovalo dietu na více než 75 %, což znamená porušení diety pouze výjimečně v rámci návštěv nebo rodinných oslav. Celkem 81 % respondentů chce ve vybraném dietním režimu nějakým způsobem pokračovat i po ukončení studie. Vysoká spokojenost respondentů s dietním režimem v této studii může být potenciálně zkreslena relativně krátkou dobou

dodržování vybrané diety, která trvala u většiny jedinců přibližně dva až tři měsíce. Je možné, že postupem času se spokojenost jedinců s dietním režimem sníží, neboť jim budou chybět některé druhy potravin.

Závěrem lze shrnout, že testované dietní režimy, respektive nízkenergetická dieta a dieta s omezením sacharidů, vedou ke zlepšení kompenzace DM2 a jeho komorbidit. Oba typy dietních režimů jsou spojeny se snížením tělesné hmotnosti, ale především hodnoty glykémie nalačno, případně i HbA1c. Omezení příjmu sacharidů vede dále i k výraznému snížení hladiny TG. Pozitivním zjištěním je také vysoká spokojenost jedinců účastnících se studie s vybraným dietním režimem, která se následně odráží i ve vysoké complianci k pravidlům daného dietního režimu a plánech dodržovat dietu po ukončení studie. Výše uvedené výsledky svědčí o pozitivním efektu dietních režimů na parametry spjaté s DM2 a je tak na místě zařazení těchto dietních intervencí, především pak diety s omezením sacharidů, do běžné klinické praxe.

12 Závěr

Tato práce se zabývala účinností vybraných dietních režimů, konkrétně nízkoenergetické diety, diety s omezením sacharidů a přerušovaného lačnění v terapii DM2, případně jejich schopností vést k remisi tohoto onemocnění. Přestože původním cílem této práce bylo porovnat efektivitu různých dietních režimů na morfometrické a biochemické parametry spjaté s DM2, ve výsledku byl podrobněji testován jen efekt diety s omezením sacharidů, neboť nízkoenergetickou dietu dodržoval pouze jeden z pacientů a přerušované lačnění bylo dodržováno v kombinaci s dietou s omezením sacharidů.

Hlavní zjištění této práce se týkají efektu nízkoenergetické diety a diety s omezením sacharidů na kompenzaci DM2 a jeho komorbidit. Dodržování obou typů dietních režimů bylo spojeno se snížením tělesné hmotnosti, přičemž váhový úbytek dosažený omezením sacharidů ve stravě byl dán výraznějším snížením hmoty tělesného tuku oproti kosterní svalovině. Dieta s omezením sacharidů vedla dále také k výraznému zmenšení plochy viscerálního tuku. Většina respondentů zaznamenala na dodržovaném dietním režimu snížení hodnoty glykémie nalačno, případně postprandiálně. Dieta s omezením sacharidů vedla dále k výraznému snížení hodnoty HbA1c, což značí její potenciál v navození remise DM2. Omezení sacharidů ve stravě bylo dále spojeno se snížením hladiny sérových TG a pozitivním ovlivněním lipidového profilu. Většina jedinců s DM2, kteří se studie účastnili, byla s vybraným dietním režimem spokojena, což ostatně dokazuje i vysoká compliance k zásadám dané nutriční intervence a plánech v dietě pokračovat i po skončení studie.

Výsledky této studie ukazují, že testované dietní režimy, zejména nízkoenergetická dieta a dieta s omezením sacharidů mají pozitivní vliv na morfometrické a biochemické parametry spojené s DM2, případně i jeho komorbiditami. Vliv těchto dietních režimů na lipidový profil a krevní tlak, jakožto i jejich účinnost v dlouhodobém horizontu a možná zdravotní rizika je však třeba dále objasnit. Na základě výsledků této studie a odborných publikací lze shrnout, že zavedení nízkoenergetické diety a diety s omezením sacharidů do běžné klinické praxe je žádoucí, neboť může výrazným způsobem přispět ke zlepšení kompenzace DM2, případně i vést k remisi tohoto onemocnění.

13 Seznam literatury

- Ahn, J., Jun, D. W., Lee, H. Y., & Moon, J. H. (2019). Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*, *38*(5), 2023-2030. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.022
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640-1645. doi:10.1161/circulationaha.109.192644
- Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*, *4*(4), 114-123. doi:10.4239/wjd.v4.i4.114
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous, A. G., 3rd, . . . Mattson, M. P. (2018). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*, *26*(2), 254-268. doi:10.1002/oby.22065
- Arnason, T. G., Bowen, M. W., & Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes*, *8*(4), 154-164. doi:10.4239/wjd.v8.i4.154
- Athinarayanan, S. J., Adams, R. N., Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Bhanpuri, N. H., Campbell, W. W., . . . McCarter, J. P. (2019). Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *10*, 348. doi:10.3389/fendo.2019.00348
- Bazzano, L. A., Hu, T., Reynolds, K., Yao, L., Bunol, C., Liu, Y., . . . He, J. (2014). Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med*, *161*(5), 309-318. doi:10.7326/m14-0180
- Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., Vieira, C. P., Gao, R., Duan, Y., . . . Grant, M. B. (2018). Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*, *67*(9), 1867-1879. doi:10.2337/db18-0158
- Bendlova, B., Vankova, M., Hill, M., Vacinova, G., Lukasova, P., Vejražková, D., . . . Vcelak, J. (2017). ZBTB16 gene variability influences obesity-related parameters and serum lipid levels in Czech adults. *Physiol Res*, *66*(Supplementum 3), S425-s431.
- Bhatt, A. A., Choudhari, P. K., Mahajan, R. R., Sayyad, M. G., Pratyush, D. D., Hasan, I., . . . Unnikrishnan, A. G. (2017). Effect of a Low-Calorie Diet on Restoration of Normoglycemia in Obese subjects with Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*, *21*(5), 776-780. doi:10.4103/ijem.IJEM_206_17
- Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M., & Stein, T. P. (2005). Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, *142*(6), 403-411.
- Browning, J. D., Baker, J. A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S., & Burgess, S. C. (2011). Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *93*(5), 1048-1052. doi:10.3945/ajcn.110.007674
- Brucci, A., Tuccinardi, D., Tozzi, R., Balena, A., Santucci, S., Frontani, R., . . . Watanabe, M. (2020). Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients With Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients*, *12*(2). doi:10.3390/nu12020333
- Caprio, M., Infante, M., Moriconi, E., Armani, A., Fabbri, A., Mantovani, G., . . . Lenzi, A. (2019). Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*, *42*(11), 1365-1386. doi:10.1007/s40618-019-01061-2

- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2016). Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World J Diabetes, 7*(20), 627-630. doi:10.4239/wjd.v7.i20.627
- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open, 1*(3), e180756. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Catenacci, V. A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W. S., Mattson, M. P., . . . Troy Donahoo, W. (2016). A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring), 24*(9), 1874-1883. doi:10.1002/oby.21581
- Chambers, L., McCrickerd, K., & Yeomans, M. R. (2015). Optimising foods for satiety. *Trends in Food Science & Technology, 41*(2), 149-160. doi:https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.10.007
- Charles, E., Schulz, V., & Lee, E. (2019). P15 Low-Carbohydrate Diet was Not Associated with Diabetic Retinopathy: Results From US Representative Adults with Diabetes Mellitus. *Journal of Nutrition Education and Behavior, 51*(7), S39. doi:10.1016/j.jneb.2019.05.391
- Cho, Y., Hong, N., Kim, K. W., Cho, S. J., Lee, M., Lee, Y. H., . . . Lee, B. W. (2019). The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med, 8*(10). doi:10.3390/jcm8101645
- Colica, C., Merra, G., Gasbarrini, A., De Lorenzo, A., Ciocoloni, G., Gualtieri, P., . . . Marchetti, M. (2017). Efficacy and safety of very-low-calorie ketogenic diet: a double blind randomized crossover study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci, 21*(9), 2274-2289.
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In *Diabetes* (Vol. 58, pp. 773-795). United States.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., . . . Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers, 1*, 15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19
- Dehghan, M., Mente, A., Zhang, X., Swaminathan, S., Li, W., Mohan, V., . . . Yusuf, S. (2017). Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet, 390*(10107), 2050-2062. doi:10.1016/s0140-6736(17)32252-3
- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M., & de Cabo, R. (2018). A time to fast. *Science, 362*(6416), 770-775. doi:10.1126/science.aau2095
- DiNicolantonio, J. J., & McCarty, M. (2019). Autophagy-induced degradation of Notch1, achieved through intermittent fasting, may promote beta cell neogenesis: implications for reversal of type 2 diabetes. In *Open Heart* (Vol. 6, pp. e001028). England.
- Drinda, S., Grundler, F., Neumann, T., Lehmann, T., Steckhan, N., Michalsen, A., & Wilhelmi de Toledo, F. (2019). Effects of Periodic Fasting on Fatty Liver Index-A Prospective Observational Study. *Nutrients, 11*(11). doi:10.3390/nu11112601
- Elhayany, A., Lustman, A., Abel, R., Attal-Singer, J., & Vinker, S. (2010). A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab, 12*(3), 204-209. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x
- Elmadhun, N. Y., Lassaletta, A. D., Burgess, T., Sabe, A. A., & Sellke, F. W. (2013). Alcohol consumption improves insulin signaling in the myocardium. *Surgery, 154*(2), 320-327. doi:10.1016/j.surg.2013.04.030
- Feinman, R. D., Pogozelski, W. K., Astrup, A., Bernstein, R. K., Fine, E. J., Westman, E. C., . . . Worm, N. (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition, 31*(1), 1-13. doi:10.1016/j.nut.2014.06.011
- Franks, P. W., & McCarthy, M. I. (2016). Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science, 354*(6308), 69-73. doi:10.1126/science.aaf5094
- Fung, J. a Moore, J. (2018). Kompletní průvodce půstem. Jak léčit své tělo pomocí jednodenního I dlouhodobějšího vynechání jídla. Brno: Jan Melvil Publishing. ISBN 978-80-7555-062-0

- Furmlı, S., Elmasry, R., Ramos, M., & Fung, J. (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*, 2018. doi:10.1136/bcr-2017-221854
- Gannon, M. C., & Nuttall, F. Q. (2004). Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(9), 2375-2382.
- Goday, A., Bellido, D., Sajoux, I., Crujeiras, A. B., Burguera, B., Garcia-Luna, P. P., . . . Casanueva, F. F. (2016). Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*, 6(9), e230. doi:10.1038/nutd.2016.36
- Gomez-Arbelaez, D., Crujeiras, A. B., Castro, A. I., Martinez-Olmos, M. A., Canton, A., Ordonez-Mayan, L., . . . Casanueva, F. F. (2018). Resting metabolic rate of obese patients under very low calorie ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond)*, 15, 18. doi:10.1186/s12986-018-0249-z
- Grajower, M. M., & Horne, B. D. (2019). Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 11(4). doi:10.3390/nu11040873
- Gregg, E. W., Chen, H., Wagenknecht, L. E., Clark, J. M., Delahanty, L. M., Bantle, J., . . . Bertoni, A. G. (2012). Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *Jama*, 308(23), 2489-2496. doi:10.1001/jama.2012.67929
- Hall, K. D., & Chung, S. T. (2018). Low-carbohydrate diets for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(4), 308-312. doi:10.1097/mco.0000000000000470
- Hallberg, S. J., Gershuni, V. M., Hazbun, T. L., & Athinarayanan, S. J. (2019). Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*, 11(4). doi:10.3390/nu11040766
- Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Williams, P. T., Bhanpuri, N. H., Peters, A. L., Campbell, W. W., . . . Volek, J. S. (2018). Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther*, 9(2), 583-612. doi:10.1007/s13300-018-0373-9
- Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brun, C., Waller, G., . . . Ells, L. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 16(2), 507-547. doi:10.11124/jbisrir-2016-003248
- Hashimoto, Y., Fukuda, T., Oyabu, C., Tanaka, M., Asano, M., Yamazaki, M., & Fukui, M. (2016). Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev*, 17(6), 499-509. doi:10.1111/obr.12405
- Haufe, S., Engeli, S., Kast, P., Bohnke, J., Utz, W., Haas, V., . . . Jordan, J. (2011). Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*, 53(5), 1504-1514. doi:10.1002/hep.24242
- Henry, C. J., Kaur, B., & Quek, R. Y. C. (2020). Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*, 10(1), 6. doi:10.1038/s41387-020-0109-6
- Hunriss, R., Campbell, M., & Bedwell, C. (2018). The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, 72(3), 311-325. doi:10.1038/s41430-017-0019-4
- Hutchison, A. T., Liu, B., Wood, R. E., Vincent, A. D., Thompson, C. H., O'Callaghan, N. J., . . . Heilbronn, L. K. (2019). Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight. *Obesity (Silver Spring)*, 27(1), 50-58. doi:10.1002/oby.22345
- Ibrahim Nassar, O. (2014). Effect of 3-month treatment of obesity by low-calorie diet on anthropometric, health, and nutritional status for obese female individuals. *Menoufia Medical Journal*, 27(1), 115-121. doi:10.4103/1110-2098.132779
- Johari, M. I., Yusoff, K., Haron, J., Nadarajan, C., Ibrahim, K. N., Wong, M. S., . . . Lee, Y. Y. (2019). A Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, 9(1), 11232. doi:10.1038/s41598-019-47763-8

- Johnson, W. D., Brashear, M. M., Gupta, A. K., Rood, J. C., & Ryan, D. H. (2011). Incremental weight loss improves cardiometabolic risk in extremely obese adults. *Am J Med*, *124*(10), 931-938. doi:10.1016/j.amjmed.2011.04.033
- Johnston, J. G., Speed, J. S., Jin, C., & Pollock, D. M. (2016). Loss of endothelin B receptor function impairs sodium excretion in a time- and sex-dependent manner. *Am J Physiol Renal Physiol*, *311*(5), F991-f998. doi:10.1152/ajprenal.00103.2016
- Kamuren, Z. T., McPeck, C. G., Sanders, R. A., & Watkins, J. B., 3rd. (2006). Effects of low-carbohydrate diet and Pycnogenol treatment on retinal antioxidant enzymes in normal and diabetic rats. *J Ocul Pharmacol Ther*, *22*(1), 10-18. doi:10.1089/jop.2006.22.10
- Kani, A. H., Alavian, S. M., Esmailzadeh, A., Adibi, P., & Azadbakht, L. (2014). Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial. *Nutrition*, *30*(7-8), 814-821. doi:10.1016/j.nut.2013.11.008
- Kasper, H. (2015). *Výživa v medicíně a dietetika*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-4533-6
- Khandia, R., Dadar, M., Munjal, A., Dhama, K., Karthik, K., Tiwari, R., . . . Chaicumpa, W. (2019). A Comprehensive Review of Autophagy and Its Various Roles in Infectious, Non-Infectious, and Lifestyle Diseases: Current Knowledge and Prospects for Disease Prevention, Novel Drug Design, and Therapy. *Cells*, *8*(7). doi:10.3390/cells8070674
- Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*, *15*(1), 131. doi:10.1186/s12916-017-0901-x
- Korsmo-Haugen, H. K., Brurberg, K. G., Mann, J., & Aas, A. M. (2019). Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, *21*(1), 15-27. doi:10.1111/dom.13499
- Krčová, D. (2019). *Sportovní výživa na míru*. Praha: Erasport, s.r.o. ISBN 978-80-905685-6-3
- Leaf, A., & Antonio, J. (2017). The Effects of Overfeeding on Body Composition: The Role of Macronutrient Composition - A Narrative Review. *Int J Exerc Sci*, *10*(8), 1275-1296.
- Lean, M. E., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., . . . Taylor, R. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*, *391*(10120), 541-551. doi:10.1016/s0140-6736(17)33102-1
- Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., . . . Taylor, R. (2019). Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *7*(5), 344-355. doi:10.1016/s2213-8587(19)30068-3
- Lewis, M. C., Phillips, M. L., Slavotinek, J. P., Kow, L., Thompson, C. H., & Toouli, J. (2006). Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg*, *16*(6), 697-701. doi:10.1381/096089206777346682
- Lim, E. L., Hollingsworth, K. G., Aribisala, B. S., Chen, M. J., Mathers, J. C., & Taylor, R. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, *54*(10), 2506-2514. doi:10.1007/s00125-011-2204-7
- Lizcano, J. M., & Alessi, D. R. (2002). The insulin signalling pathway. *Curr Biol*, *12*(7), R236-238. doi:10.1016/s0960-9822(02)00777-7
- Ludwig, D. S. (2016). Lowering the Bar on the Low-Fat Diet. *Jama*, *316*(20), 2087-2088. doi:10.1001/jama.2016.15473
- Manninen, A. H. (2004). Metabolic Effects of the Very-Low-Carbohydrate Diets: Misunderstood "Villains" of Human Metabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *1*(2), 7-11. doi:10.1186/1550-2783-1-2-7
- Martínková, J. (2007). *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-1356-4
- Meng, Y., Bai, H., Wang, S., Li, Z., Wang, Q., & Chen, L. (2017). Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 131, 124-131. doi:10.1016/j.diabres.2017.07.006
- Murdoch, C., Unwin, D., Cavan, D., Cucuzzella, M., & Patel, M. (2019). Adapting diabetes medication for low carbohydrate management of type 2 diabetes: a practical guide. *Br J Gen Pract*, 69(684), 360-361. doi:10.3399/bjgp19X704525
- Muscogiuri, G., Balercia, G., Barrea, L., Cignarelli, A., Giorgino, F., Holst, J. J., . . . Colao, A. (2018). Gut: A key player in the pathogenesis of type 2 diabetes? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58(8), 1294-1309. doi:10.1080/10408398.2016.1252712
- Myette-Cote, E., Doucet, E., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Lavoie, J. M., & Brochu, M. (2015). Changes in glucose disposal after a caloric restriction-induced weight loss program in obese postmenopausal women: characteristics of positive and negative responders in a Montreal-Ottawa New Emerging Team study. *Menopause*, 22(1), 96-103. doi:10.1097/gme.0000000000000273
- Nackers, L. M., Ross, K. M., & Perri, M. G. (2010). The association between rate of initial weight loss and long-term success in obesity treatment: does slow and steady win the race? *Int J Behav Med*, 17(3), 161-167. doi:10.1007/s12529-010-9092-y
- Nangaku, M., Izuhara, Y., Usuda, N., Inagi, R., Shibata, T., Sugiyama, S., . . . Miyata, T. (2005). In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 20(12), 2661-2669. doi:10.1093/ndt/gfi096
- Nicoll, R., & Henein, M. Y. (2018). Caloric Restriction and Its Effect on Blood Pressure, Heart Rate Variability and Arterial Stiffness and Dilatation: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci*, 19(3). doi:10.3390/ijms19030751
- Nielsen, J. V., Westerlund, P., & Bygren, P. (2006). A low-carbohydrate diet may prevent end-stage renal failure in type 2 diabetes. A case report. *Nutr Metab (Lond)*, 3, 23. doi:10.1186/1743-7075-3-23
- Nishimori, E., Ogata, S., & Naka, M. (2018). Comparison of Effects of Low-Carbohydrate Diet and Calorie-Restricted Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 67(Supplement 1), 761-P. doi:10.2337/db18-761-P
- Nylen, C., Lundell, L. S., Massart, J., Zierath, J. R., & Naslund, E. (2019). Short-term low-calorie diet remodels skeletal muscle lipid profile and metabolic gene expression in obese adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 316(2), E178-e185. doi:10.1152/ajpendo.00253.2018
- Oh, R., & Uppaluri, K. R. (2020). Low Carbohydrate Diet. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Olfert, M. D., & Wattick, R. A. (2018). Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Curr Diab Rep*, 18(11), 101. doi:10.1007/s11892-018-1070-9
- Ortega, A., Berna, G., Rojas, A., Martin, F., & Soria, B. (2017). Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate. *Int J Mol Sci*, 18(6). doi:10.3390/ijms18061188
- Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
- Pelikánová, T. a Bartoš, V. (2018). Praktická diabetologie, 6. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf, s.r.o. ISBN 978-80-7345-559-0
- Perez-Pevida, B., Escalada, J., Miras, A. D., & Fruhbeck, G. (2019). Mechanisms Underlying Type 2 Diabetes Remission After Metabolic Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 641. doi:10.3389/fendo.2019.00641
- Pogozelski, W., Arpaia, N., & Priore, S. (2005). The metabolic effects of low-carbohydrate diets and incorporation into a biochemistry course. *Biochem Mol Biol Educ*, 33(2), 91-100. doi:10.1002/bmb.2005.494033022445
- Pop, L. M., Mari, A., Zhao, T. J., Mitchell, L., Burgess, S., Li, X., . . . Lingvay, I. (2018). Roux-en-Y gastric bypass compared with equivalent diet restriction: Mechanistic insights into diabetes remission. *Diabetes Obes Metab*, 20(7), 1710-1721. doi:10.1111/dom.13287
- Poplawski, M. M., Mastaitis, J. W., Isoda, F., Grosjean, F., Zheng, F., & Mobbs, C. V. (2011). Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *PLoS One*, 6(4), e18604. doi:10.1371/journal.pone.0018604

- Ryan, M. C., Abbasi, F., Lamendola, C., Carter, S., & McLaughlin, T. L. (2007). Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*, *30*(5), 1075-1080. doi:10.2337/dc06-2169
- Rybka, J. (2007). Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-1671-8
- Salas-Salvado, J., Bullo, M., Babio, N., Martinez-Gonzalez, M. A., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., . . . Ros, E. (2011). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, *34*(1), 14-19. doi:10.2337/dc10-1288
- Samaha, F. F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K. L., Daily, D. A., McGrory, J., . . . Stern, L. (2003). A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*, *348*(21), 2074-2081. doi:10.1056/NEJMoa022637
- Saslow, L. R., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Kim, S., Murphy, E. J., Phinney, S. D., . . . Hecht, F. M. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*, *7*(12), 304. doi:10.1038/s41387-017-0006-9
- Saslow, L. R., Kim, S., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Phinney, S. D., Goldman, V., . . . Hecht, F. M. (2014). A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One*, *9*(4), e91027. doi:10.1371/journal.pone.0091027
- Schwingshackl, L., Chaimani, A., Hoffmann, G., Schwedhelm, C., & Boeing, H. (2018). A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*, *33*(2), 157-170. doi:10.1007/s10654-017-0352-x
- Shapiro, M. D., & Fazio, S. (2017). Apolipoprotein B-containing lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Res*, *6*, 134. doi:10.12688/f1000research.9845.1
- Singh, A. K., Singh, R., & Kota, S. K. (2015). Bariatric surgery and diabetes remission: Who would have thought it? *Indian J Endocrinol Metab*, *19*(5), 563-576. doi:10.4103/2230-8210.163113
- Snel, M., Gastaldelli, A., Ouwens, D. M., Hesselink, M. K., Schaart, G., Buzzigoli, E., . . . Jazet, I. M. (2012). Effects of adding exercise to a 16-week very low-calorie diet in obese, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(7), 2512-2520. doi:10.1210/jc.2011-3178
- Snel, M., Jonker, J. T., Schoones, J., Lamb, H., de Roos, A., Pijl, H., . . . Jazet, I. M. (2012). Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*, *2012*, 983814. doi:10.1155/2012/983814
- Stenvers, D. J., Scheer, F., Schrauwen, P., la Fleur, S. E., & Kalsbeek, A. (2019). Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, *15*(2), 75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1
- Sundfor, T. M., Svendsen, M., & Tonstad, S. (2018). Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *28*(7), 698-706. doi:10.1016/j.numecd.2018.03.009
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*, *27*(6), 1212-1221. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010
- Tahrani, A. A. (2017). Novel therapies in type 2 diabetes: insulin resistance. *Practical Diabetes*, *34*(5), 161-166a. doi:10.1002/pdi.2109
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, *12*(10), 566-592. doi:10.1038/nrendo.2016.86
- Tay, J., Thompson, C. H., Luscombe-Marsh, N. D., Wycherley, T. P., Noakes, M., Buckley, J. D., . . . Brinkworth, G. D. (2018). Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, *20*(4), 858-871. doi:10.1111/dom.13164

- Tikoo, K., Tripathi, D. N., Kabra, D. G., Sharma, V., & Gaikwad, A. B. (2007). Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. *Febs Letters*, 581(5), 1071-1078. doi:10.1016/j.febslet.2007.02.006
- Unwin, D. J., Tobin, S. D., Murray, S. W., Delon, C., & Brady, A. J. (2019). Substantial and Sustained Improvements in Blood Pressure, Weight and Lipid Profiles from a Carbohydrate Restricted Diet: An Observational Study of Insulin Resistant Patients in Primary Care. *Int J Environ Res Public Health*, 16(15). doi:10.3390/ijerph16152680
- Vitola, B. E., Deivanayagam, S., Stein, R. I., Mohammed, B. S., Magkos, F., Kirk, E. P., & Klein, S. (2009). Weight loss reduces liver fat and improves hepatic and skeletal muscle insulin sensitivity in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)*, 17(9), 1744-1748. doi:10.1038/oby.2009.171
- Walton, C. M., Perry, K., Hart, R. H., Berry, S. L., & Bikman, B. T. (2019). Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet. *J Diabetes Res*, 2019, 8681959. doi:10.1155/2019/8681959
- Wang, L. L., Wang, Q., Hong, Y., Ojo, O., Jiang, Q., Hou, Y. Y., . . . Wang, X. H. (2018). The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 10(6). doi:10.3390/nu10060661
- Westman, E. C., Yancy, W. S., Mavropoulos, J. C., Marquart, M., & McDuffie, J. R. (2008). The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism*, 5(1), 36. doi:10.1186/1743-7075-5-36
- Yamada, Y., Uchida, J., Izumi, H., Tsukamoto, Y., Inoue, G., Watanabe, Y., . . . Yamada, S. (2014). A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med*, 53(1), 13-19. doi:10.2169/internalmedicine.53.0861
- Yancy, W. S., Jr., Foy, M., Chalecki, A. M., Vernon, M. C., & Westman, E. C. (2005). A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*, 2, 34. doi:10.1186/1743-7075-2-34
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 14(2), 88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
- Zlatohlávek, L. (2016). *Klinická diabetologie a výživa*. Praha: Current Media, s.r.o. ISBN 978-80-88129-03-5
- Zlatohlávek, L. (2017). *Interna pro bakalářské a magisterské obory*. Praha: Current Media, s.r.o. ISBN 978- 80-88129-23-3
- Zubrzycki, A., Cierpka-Kmieć, K., Kmieć, Z., & Wronska, A. (2018). The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol*, 69(5). doi:10.26402/jpp.2018.5.02

Elektronické zdroje:

Česká diabetologická asociace (2017). Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Dostupné z https://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf

14 Seznam příloh

Příloha č. 1 - Dotazník ke studii

Příloha č. 2 - Souhlas etické komise

Příloha č. 3 - Informovaný souhlas pro pacienty

Remise diabetu 2. typu na různých dietních režimech - studie k závěrečné práci

Dobrý den,

Jmenuji se Adéla Kábelová a jsem studentkou 2. ročníku magisterského oboru Nutriční specialista na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Ve své závěrečné práci jsem se zaměřila na výzkum možností remise diabetu 2. typu na různých dietních režimech: nízkosacharidové/ketogenní dietě, nízkoenetgetické (nízkokalorické) dietě a přerušovaném lačnění. Vzhledem k situaci ohledně koronaviru, kdy nebylo možné uskutečnit plánované výstupní vyšetření, bych Vás velmi ráda požádala o vyplnění tohoto dotazníku, čímž mi, mimo jiné, pomůžete s vypracováním závěrečné práce.

Dotazníková studie se skládá z 20 otázek a její vyplnění Vám zabere přibližně 20 minut. Účast ve studii je zcela dobrovolná a máte právo ji odmítnout bez udání důvodu. Veškeré Vámi poskytnuté informace budou zpracovány jako anonymní a jejich obsah bude použit pouze ke studijním účelům. Při vyplňování mějte, prosím, na vědomí, že neexistují správné ani špatné odpovědi, důležitá je pro mne Vaše zkušenost.

Velmi Vám děkuji za spolupráci a Váš čas, který vyplnění dotazníku věnujete!

Adéla Kábelová, Nutriční specialista, 1. LF UK

1. Pohlaví

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Žena
 Muž

2. Rok narození

3. V rámci diety jsem využíval/využívala nízkosacharidové krabičky od firmy Nutric Bistro

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Ano
 Ne

4. Dodržuji přerušované lačnění

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Ano. Vypiště, prosím, přibližně kolikrát do týdne
- Ne

5. Kolikrát denně se běžně stravuji

- Méně než dvakrát denně
- Dvakrát denně
- Třikrát denně
- Čtyřikrát denně
- Pětkrát až vícekrát denně

6. Tělesná hmotnost se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Snížila
- Zvýšila
- Zůstala stejná
- Nevím

7. Pokud znáte Vaši současnou tělesnou hmotnost, uveďte ji, prosím, do prázdného pole níže. Pokud konkrétní hodnotu neznáte, nechte, prosím, pole volné.

Nápověda k otázce: *Například: 100 kg*

8. Obvod pasu se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Zmenšil
- Zvětšil
- Zůstal stejný
- Nevím

9. Pokud znáte konkrétní hodnoty Vašeho obvodu pasu (například na začátku diety nebo v současnosti), uveďte je, prosím, do prázdného pole níže. Pokud tyto hodnoty neznáte, nechte, prosím, pole volné.

Nápověda k otázce: *Například: začátek: 89 cm, nyní: 78 cm*

10. Krevní tlak se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Snižil
- Zvýšil
- Zůstal stejný
- Nevím

11. Pokud znáte současnou hodnotu Vašeho krevního tlaku, uveďte ji, prosím, do prázdného pole níže. Pokud tuto hodnotu neznáte, nechte, prosím, pole volné.

Nápověda k otázce: *Například: 139/83*

12. Průměrné hodnoty hladiny krevního cukru (glykémie) nalačno se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Snižily
- Zvýšily
- Zůstaly stejné
- Nevím

13. Pokud znáte současné hodnoty hladiny Vašeho krevního cukru (glykémie) nalačno, uveďte je, prosím, do prázdného pole níže. Pokud tyto hodnoty neznáte, nechte, prosím, pole volné.

Nápověda k otázce: *Například: 5,8*

14. Průměrné hodnoty hladiny krevního cukru (glykémie) po jídle (během dne) se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Snížily
- Zvýšily
- Zůstaly stejné
- Nevím

15. Pokud znáte současné hodnoty hladiny Vašeho krevního cukru (glykémie) po jídle (během dne), uveďte je, prosím, do prázdného pole níže. Pokud tyto hodnoty neznáte, nechte, prosím, pole volné.

Nápověda k otázce: *Například: 7,9*

16. Dávkování léků se mi na dietě:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Snížilo
- Zvýšilo
- Zůstalo stejné
- Nevím

17. Dietu jsem poctivě dodržel/dodržovala na:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- 75 - 100 % (dietu poctivě dodržuji a porušuji ji jen několikrát do měsíce, například na návštěvě, oslavách apod.)
- 50 - 75 % (dietu se snažím dodržovat, porušuji ji jen párkrát do týdne)
- 25 - 50 % (dietu porušuji téměř každý den)
- 0 - 25 % (dietu téměř nedodržuji)
- Nedokážu posoudit

18. Ohodnotte, prosím, jak Vám dieta vyhovuje

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- Velmi spokojen/spokojena
- Spíše spokojen/spokojena
- Spíše nespokojen/nespokojena
- Zcela nespokojen/nespokojena
- Nedokážu posoudit

19. V dietě plánuji pokračovat:

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- I po skončení studie, natrvalo
- I po skončení studie, ale ne natrvalo
- Dietu budu dodržovat i nadále, ale ne tak striktně (navýším například příjem sacharidů, přerušované lačnění budu doržovat méně dní v týdnu apod.)
- Po skončení studie přestanu dietu dodržovat
- Dietu již nedodržuji

20. Prostor pro volnou tvorbu. Můžete zde například sdělit, co se Vám na dietě líbilo/nelíbilo, co Vám vyhovovalo/nevychovalo apod. Pokud nechcete nic vyplňovat, nechte, prosím, pole prázdné.

Příloha č. 2

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
ETHICS COMMITTEE
of the General University Hospital, Prague

Na Bojišti 1
 128 08 Praha 2
 tel.: 224964131
 e-mail: eticka.komise@vfn.cz

Vážená paní
 Mgr. Adéla Kábelová
 Lovosická 765/24
 190 00 Praha 9

14.11.2019
 č.j.: 1729/19 S-IV

Etická komise VFN projednala na svém zasedání 17.10.2019 Vámi předložený individuální výzkum č.j. 1729/19 S-IV – diplomovou práci:

Název studie/Title of CT: Remise diabetu 2. typu u pacientů na různých dietních režimech

Žadatel/Applicant: Mgr. Adéla Kábelová, III. Interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu VFN a I. LF UK v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ Time schedule for submission of the written Annual Report: 1x ročně/Once a year Jiná lhůta/Other

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska /Reimbursement of costs related to assessment of the EC: Ano/Yes Ne, důvod/No, reasons: Nesponzorovaný projekt

Datum doručení žádosti / Date of submission of the Application Form: 1.10.2019

Datum jednání EK+čas/Date and time of Ethics Committee's session: 17.10.2019 (15:30 – 18:00 hod.) – pozastaveno pro připomínky, odeslány e-mailem. Opravené dokumenty doručeny dne 13.11.2019 pod č.j. 2035/19 IS,D a zkontrolovány 14.11.2019 - **souhlas**

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled

Místo hodnocení / Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Mgr. Adéla Kábelová, III. Interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu VFN a I. LF UK v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2	<input checked="" type="checkbox"/>	EK při VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Seznam hodnocených dokumentů / List of all submitted documents:

Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno /Approved		Na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Průvodní dopis ze dne 27.9.2019	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dotazník–víceúčelový formulář EK VFN ze dne 1.10.2019	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Popis projektu ze dne 25.9.2019, po úpravě	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas, bez data, po úpravě	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souhlas se shromažďováním a zpracováním osobních údajů	Doručeno			
Souhlas přednosta kliniky ze dne 30.9.2019	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čestné prohlášení o provádění výzkumu ze dne 30.9.2019	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavní zkoušející: Mgr. Adéla Kábelová	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavní zkoušející: Mgr. Adéla Kábelová	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2035/19 IS,D				
Informovaný souhlas – kontrolní skupina, bez data, po úpravě	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stanovisko etické komise:

EK vydává / EC issues

- Souhlasné stanovisko/Favourable opinion
 Nesouhlasné stanovisko/Unfavourable opinion

EK VFN vydává **souhlasné** stanovisko k provedení individuálního výzkumu k diplomové práci na III. Interní klinice – Klinice endokrinologie a metabolismu VFN a I. LF UK v Praze.

Etická komise
 Všeobecná fakultní nemocnice
 v Praze
 Na Bojišti 1
 128 08 Praha 2

Podpis předsedy EK / Signature of Chairperson
 MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
MUDr. Josef Šedivý, CSc.	M/M	Clinical Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopřed- seda/Vice- chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Milada Džupinková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	Ž/F	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Kolář	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.	M/M	Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Kateřina Rusinová, MgA., Ph.D.	Ž/F	Anesthesiologist -Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Šárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nephrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatrist – Adolescent Med	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci./The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

Ano/Yes Ne/No

Komentář/Comments:

Datum/Date: 17.10.2019

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1
129 53 Praha 2

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson

MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Informovaný souhlas

Řešitel projektu: Mgr. Bc. Adéla Kábelová

Výzkumný projekt: Diplomová práce - Remise diabetu 2. typu u pacientů na různých dietních režimech (čj. 1729/19 S-IV diplom. práce)

Vážená paní, vážený pane,

obracím se na Vás se žádostí o spolupráci na výzkumném projektu sloužícím k vypracování diplomové práce na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, jehož cílem je posoudit účinnost různých dietních režimů v remisi diabetu 2. typu. Konkrétně bude posuzována účinnost nízkosacharidové diety, nízkoenergetické diety a přerušovaného lačnění, jejichž efektivita byla opakovaně prokázána v řadě odborných publikací. Projekt bude realizován prostřednictvím ústního rozhovoru, během kterého Vám budou představeny výše uvedené dietní režimy, a na základě Vašich osobních preferencí Vám bude jeden z nich doporučen za účelem léčby tohoto onemocnění. Morfometrické (tělesná hmotnost, obvod pasu) a metabolické parametry tohoto onemocnění v periferní krvi (hodnoty glykémie a glykovaného hemoglobinu) budou provedena v rámci kontrol na 3. interní klinice endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Veškeré Vámi poskytnuté informace budou dále zpracovány jako anonymní a jejich obsah bude použit pouze ke studijním a vědeckým účelům. Za účast na výzkumu nevyplývají žádná rizika. Pokud s účastí souhlasíte, připojte podpis, kterým vyslovujete souhlas s níže uvedeným prohlášením.

Prohlášení

Prohlašuji a svým níže uvedeným podpisem potvrzuji, že dobrovolně souhlasím s publikací dat ve výše uvedeném projektu a že jsem měl/a možnost si řádně a v dostatečném čase zvážit všechny relevantní informace o výzkumu, zeptat se na vše podstatné týkající se mé účasti ve výzkumu a že jsem dostal/a jasné a srozumitelné odpovědi na své dotazy. Byl/a jsem poučen/a o právu odmítnout účast ve výzkumu nebo kdykoliv průběhu výzkumu odstoupit, a to i bez udání důvodu.

Tímto uděluji souhlas s účastí v uvedeném projektu, nahlížením do zdravotnické dokumentace a se zpracováním osobních údajů podle výše uvedených informací.

V dne

Jméno a příjmení účastníka:

Podpis:

V dne

Jméno a příjmení řešitele:

Podpis:

Protokol o úplnosti náležitostí diplomové práce

Titul, jméno, příjmení: Mgr. Adéla Kábelová

Název práce: Remise diabetu 2. typu u pacientů na různých dietních režimech

Vedoucí práce: MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem odevzdala vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

Opatřením rektora č. 6/2010 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

Opatřením rektora č. 8/2011 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

Opatřením děkana č. 10/2010 (dostupné z http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf)

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložila plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ
- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupovala podle návodu dostupného z http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf.

Nahrané soubory jsem následně zkontrolovala.

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě + CD ROM s e-verze práce v příloze obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

Datum: 28. 4. 2020

Podpis studenta:

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

