

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd

Metabolický syndrom – ovlivnění profilu rizik

RIGORÓZNÍ PRÁCE



Hradec Králové 2012

Mgr. Lucie Nagyová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením konzultanta doc. RNDr. Vladimíra Semeckého. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne

.....
Podpis studenta

Poděkování

Děkuji všem, kteří mi pomáhali při sepsání této diplomové práce. Konzultantovi práce, panu doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc., panu prof. MUDr. Karlu Martiníkovi, DrSc., za umožnění realizace praktické části práce na jeho pracovišti a za poskytnutí zdravotní dokumentace pacientů. A v neposlední řadě děkuji své kolegyni a kamarádce, paní PharmDr. Kataríně Dobrucké z Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce za užitečné rady a podporu, rodině a přátelům.

Abstrakt

*Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd*

*Mgr. Lucie Nagyová
Konzultant: doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.*

*Metabolický syndrom – ovlivnění profilu rizik
Rigorózní práce*

Cílem práce bylo provést pilotní studii na souboru pacientů a zjistit vliv statinů na jejich lipidové spektrum a jiné laboratorní hodnoty, jež jsme měli k dispozici, a vliv metforminu na hladiny glykovaného hemoglobinu a glykémie. U skupiny užívající statiny provést srovnání laboratorních hodnot podle konkrétního typu statinu (simvastatin - Simvor® x atorvastatin - Atoris®).

Neprokázali jsme příznivý vliv hypolipidemické léčby na ovlivnění hladin krevních lipidů. Atorvastatin měl příznivější vliv na hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a index aterogenity než simvastatin. Pacienti užívající metformin měli nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu, nižší hladinu CRP a nižší hladinu urey.

Je zapotřebí provést další sledování na větším a homogennějším souboru.

Abstract

*Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Biological and Medical Sciences*

*Mgr. Lucie Nagyová
Consultant: doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.*

*Metabolic Syndrome – Changing Profile of Risks
Rigorous work*

The aim of this work is to discover how hypolipidemic statine treatment changes lipid spektrum and other laboratory markers in patients. And to discover how metformine treatment influences levels of glycated hemoglobine and glycemia. Patients taking statins were compared according to a type of statin they have had to simvastatine - Simvor® group and atorvastatine - Atoris® group.

We did not manage to prove positive effect of hypolipidemic treatment to laboratory markers. However, atorvastatine group had lower lipid levels than simvastatine group. Patients taking metformine had lower glycemia, lower glycated hemoglobine and lower CRP levels.

Next testing of larger and more homogenic group is necessary.

Obsah

1. Úvod a cíl práce	- 8 -
2. Definice základních pojmů	- 9 -
3. Inzulínorezistence.	- 11 -
-	
3.1. Inzulínorezistence a metabolismus jater.....	- 12 -
3.2. Inzulínorezistence a metabolismus kosterního svalstva	- 13 -
3.3. Inzulínorezistence a metabolismus tukové tkáně	- 15 -
3.4. Inzulínorezistence a fyzická aktivita	- 18 -
3.5. Inzulínorezistence a mozek	- 19 -
3.6. Metody vyšetřování inzulínové rezistence - 20 -	
3.6.1. Přesná vyšetření	- 20 -
3.6.2. Orientační vyšetření	- 21 -
4. Základní způsoby léčby diabetiků 2. typu.....	- 23 -
4.1. Dieta	- 23 -
4.2. Pohyb.....	- 24 -
4.3. Farmakologická léčba.....	- 25 -
4.3.1. Metformin	- 25 -
4.3.2. Deriváty sulfonylmočoviny.....	- 28 -
4.3.3. Glitazony	- 28 -
4.3.4. Meglinidy	- 28 -
4.3.5. Inkretinová mimetika	- 28 -
Agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1)	- 28 -
Inhibitory DPP-4 (dipeptidyl-peptidázy 4) neboli glinidy	- 29 -
4.3.6. Inhibitory alfa-glukosidázy	- 29 -
4.3.7. Inzulínoterapie.....	- 30 -
4.3.8. Kombinované preparáty	- 30 -
4.4. Další způsoby léčby.....	- 31 -
4.4.1. Statiny	- 32 -
4.4.1.2. Simvastatin.....	- 33 -
4.4.1.3. Atorvastatin	- 34 -
4.4.1.4. Rosuvastatin	- 35 -

5.	Praktická část	- 36 -
5.1.	Pacienti a metody	- 36 -
5.2.	Sledované laboratorní parametry.....	- 37 -
5.3.	Výsledky.....	- 40 -
6.	Diskuse.....	- 50 -
7.	Závěr	- 54 -
8.	Seznam zkratk použitých v textu.....	- 55 -
9.	Literatura.....	- 57 -

1. Úvod a cíl práce

Inzulinová rezistence je onemocnění s vysokým výskytem, které v našich podmínkách postihuje přibližně 60% obyvatel. Je to hlavní rizikový faktor (nejen) pro rozvoj diabetu 2. typu. Často se vyskytuje současně s obezitou a je to onemocnění převážně multifaktoriální.

V teoretické části se zabýváme problematikou inzulinorezistence z různých pohledů – co to je, jak pravděpodobně vzniká, jaký má vztah k orgánům klíčovými pro metabolismus a jak se diagnostikuje. Vzhledem k úzké spojitosti s onemocněním diabetem 2. typu a k tématu práce, zabýváme se v teoretické části i základními způsoby léčby DM 2, převážně pak léčbou pohybem a metforminem. Léčbě metabolického syndromu je v práci věnována samostatná kapitola, jejíž velký podíl kromě léčby DM 2 tvoří i část věnovaná statinům.

Cílem práce bylo provést pilotní studii na souboru pacientů a zjistit vliv statinů na jejich lipidové spektrum a jiné laboratorní hodnoty, jež jsme měli k dispozici a vliv metforminu na hladiny glykovaného hemoglobinu a glykémie. Soubor jsme rozdělili na skupinu užívající statiny a skupinu bez hypolipidemické léčby. U skupiny užívající statiny jsme provedli další srovnání laboratorních hodnot podle konkrétního typu statinu (simvastatin - Simvor® x atorvastatin - Atoris®). Ze skupiny pacientů užívajících statiny jsme dále vyčlenili a srovnávali pacienty, kteří užívají statin v kombinaci s metforminem (Siofor®), a užívající pouze metformin.

Původní záměr práce byl jiný, chtěli jsme se zabývat vlivem metforminu a pohybu na glykemický profil pomocí kontinuálního monitoringu glykemií a problematikou inzulinorezistence. Vzhledem k nedostatku pacientů vhodných pro studii a finančních prostředků na CGMS jsme od původního záměru bohužel museli ustoupit.

2. Definice základních pojmů

Inzulinorezistence (inzulinová rezistence, IR)

Jedná se o stav, při kterém orgány a tkáně nedokážou přiměřeně reagovat na inzulin. Neboli kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulinu vyvolá sníženou metabolickou odpověď.

Narušena může být oblast přenosu signálu kdekoli od vazby inzulinu až po další postreceptorové děje. Při IR dochází ke zvýšení nároků na sekreci inzulinu a tím pádem ke kompenzační hyperinzulinémii.

Důsledkem IR je porucha vstupu glukózy do svalů, nesuprimovaná glukoneogeneze v játrech a lipolýza v tukové tkáni. Dochází tak k hyperglykémii a zvýšení množství volných mastných kyselin v krvi, což zpětně zhoršuje inzulinorezistenci.

Jde o hlavní rizikový faktor pro rozvoj diabetu 2. typu. DM 2 či porucha glukózové homeostázy se ovšem projeví, až pokud se β buňky pankreatu nejsou schopny s vyššími nároky na sekreci inzulinu vyrovnat.

Inzulinorezistence se rovněž vyskytuje při syndromu polycystických ovarií. Dále se s IR setkáváme i fyziologicky při stárnutí, stresu, hladovění, těhotenství a v pubertě. Nicméně kvantitativně největší část osob s IR tvoří pacienti s metabolickým syndromem (1), (2), (3), (4)

Klinická symptomatologie je orgánově specifická. (5)

Rozlišujeme 2 typy inzulinorezistence:

- *Primární*, která je způsobena mutací genů zodpovědných za účinek inzulinu (např. mutace draslíkového kanálu u PPHI)
- *Sekundární*, vzniklou jinými příčinami (metabolické, endokrinní, zánětlivé). Po jejich normalizaci se může upravit.

Můžeme se setkat i s označením **syndrom inzulinové rezistence (též metabolický syndrom, Reavenův syndrom, syndrom X)**.

Zde se jedná o stav, kdy je inzulinorezistence provázena dalšími onemocněními: poruchou metabolismu lipidů (zvýšení VLDL, snížení HDL, zvýšení LDL, zvýšení postprandiální hyperlipémie), androidním typem obezity, DM 2, hypertenzí, hyperurikémií a poruchami fibrinolýzy. (1), (3) Je pro něj typická postreceptorová IR projevující se hlavně ve svalech, játrech a tukové tkáni. (5)

Hyperinzulinémie

Patologicky zvýšená koncentrace inzulinu v krvi. Obvykle bývá spojena s inzulinorezistencí. Ke kompenzační hyperinzulinémii dochází, pokud je funkční kapacita β buněk dostatečná. Vysoká koncentrace inzulinu negativně ovlivňuje metabolické procesy a má aterogenní účinky. Zvyšuje některé účinky inzulinu v metabolismu tuků, bílkovin, nukleových kyselin a minerálů. Tyto účinky mají různé klinické projevy, z pohledu nemocného závažnější než samotná hyperglykémie – vzniká metabolický syndrom. Inzulinorezistencí způsobená hyperinzulinémie může mít vztah i ke kancerogenezi (1), (3), (6)

3. Inzulinorezistence

V inzulin-senzitivních tkáních se inzulin váže na inzulinový receptor na povrchu buněk. U zdravých jedinců poté dochází k aktivaci intracelulární signalizace, která má dvě hlavní, na sobě nezávislé cesty (zjednodušeně):

- 1) Kaskáda přes fosforylaci IRS (inzulin responzivní substrát), ve svalech IRS-1, v játrech IRS-2. IRS aktivuje PI3K, zvýší intracelulární transport glukózy, stimuluje glykogensyntázu, ovlivňuje tedy syntézu glykogenu, fosforylaci a oxidaci glukózy, a glykolýzu. Součástí této kaskády je i aktivace NO-syntázy, její narušení má proto podíl na rozvoji aterosklerózy a arteriální hypertenze.
- 2) Cesta MAPK (mitogeny aktivovaná proteinkináza), umožňující funkci inzulinu jako růstového faktoru, vedoucího k buněčnému růstu, dělení a diferenciaci.

Při IR jsou signální cesty narušeny. Dochází k převaze signalizace přes MAPK, což vede ke zvýšení syntézy prozánětlivých látek a nárůstu oxidačního stresu. Mechanismem působení negativní zpětné vazby se defekt upevňuje a zhoršuje, navíc dochází k rozvoji komplikací diabetu. Podle posledních poznatků je kritickým místem pro IR fosforylace IRS-1. (7)

Inzulinorezistence je onemocnění s vysokým výskytem, které v našich podmínkách může postihnout až 60% populace. (8)

Často je spojena s obezitou a diabetem 2. typu. V tomto případě se nejčastěji jedná o inzulinorezistenci sekundární. Sekundární IR DM 2 pravidelně doprovází a dále komplikuje metabolickou situaci při tomto onemocnění. U metabolického syndromu má pak IR charakter postreceptorový.

Na vzniku inzulinové rezistence a jejím zhoršování má podíl genetická složka i vlivy prostředí (stres, přejídání, nedostatečná fyzická aktivita, některé léky, kouření, dekompenzace diabetu). (3)

Inzulinorezistence zasahuje orgány klíčové pro metabolismus – játra, tukovou tkáň, kosterní svaly; byla však prokázána i v CNS (v mozku), β buňkách pankreatu (zde např. z důvodu vyčerpání buněk či změn energetiky buněk na podkladě mitochondriálních změn - dle (5)) trombocytech a endotelu. Způsobuje hyperglykémii, hyperinzulinémií.

V její patogenezi hrají roli volné mastné kyseliny a různé cytokiny (např. leptin, TNF α , IL-6, Acrp 30... viz níže). (1)

Etiologie IR u DM 2 není zatím uspokojivě objasněna. S největší pravděpodobností se na ní podílejí genetické (primární) poruchy, i poruchy sekundární, způsobené vnějšími podněty, nebo i sekundární defekt způsobený geneticky podmíněnými faktory, např. distribuce intraabdominálního tuku. (3)

V patogenezi IR se uplatňuje i substrátová kompetice – podání infuze lipidů (intralipid) zhoršuje utilizaci glukózy. (5)

IR způsobuje nižší vstřebávání cholesterolu a jeho vyšší endogenní produkci. Při IR u metabolického syndromu dochází k většímu využití tuku, roste množství neesterifikovaných mastných kyselin a tvorba VLDL, klesá přeměna VLDL na LDL, klesá aktivita lipázy i clearance triglyceridů a chylomikrů. (5)

3.1. Inzulinorezistence a metabolismus jater

Játra jsou klíčovým orgánem metabolismu. Metabolizují laktát ze svalů a tukové tkáně na glukózu. U zdravého jedince vážou až 40% pankreatického inzulínu. Hepatocyty jsou pro glukózu volně prostupné a transport glukózy do hepatocytů probíhá nezávisle na inzulínu. Při hladovění je díky stimulaci glukagonem glukóza vyplavována z jater. (9)

Při IR není jaterní produkce glukózy dostatečně blokována inzulínem, což zapříčiňuje vznik hyperglykémie nalačno (játra vlivem IR produkují větší množství glukózy). Kromě IR může mít na zvýšené glukoneogenezi podíl také zvýšená nabídka substrátů (pyruvátu, laktátu, alaninu a glycerolu) a zvýšení hladiny volných mastných kyselin, které zpomalují glykolýzu a oxidaci glukózy. (3) (5)

Při rozvoji IR se jako první objevuje IR v játrech. Vzniká vlivem zvýšeného ukládání tuků v hepatocytech, např. při nevhodné stravě či nealkoholické steatóze jater. Tuková depozita zhoršují schopnost jaterních buněk adekvátně odpovídat na inzulín, vzhledem ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů a TNF- α , které

narušují signální kaskádu vedoucí přes IRS-2. Je porušena funkce mitochondrií, fosforylace a klesá produkce ATP. (10) Studie (11) uvádí, že už krátkodobá dieta se zvýšeným podílem tuku vede ke vzniku IR v játrech, ale ne kosterních svalech, zatímco nízkokalorická dieta snižuje obsah tuku v játrech i IR během 48 hodin.

Na stránkách Americké diabetologické společnosti byla nedávno zveřejněna studie viz (12), poukazující na spojitost mezi zvýšenými hladinami jaterních enzymů (GGT a ALT) s periferní a jaterní IR. Při zvýšených hladinách ALT a GGT roste sekrece inzulínu a klesá jeho jaterní i endogenní clearance. GGT je lepší prediktor onemocnění než ALT, hladiny ALT zas lépe reflektují periferní IR.

Patofyziologický mechanismus zatím objasněn nebyl, nicméně i tady autoři předpokládají vliv oxidačního stresu. Studie poukázala na nový, silný marker IR a prediktor DM 2, nezávislý na množství viscerálního tuku či stupni obezity.

3.2. Inzulínorezistence a metabolismus kosterního svalstva

Nezbytným předpokladem pro zachování glukózové homeostázy je rychlý účinek inzulínu na stimulaci příjmu glukózy v periferních tkáních. Primárním místem tohoto děje je kosterní sval. Svalová tkáň se podílí na odsunu glukózy z plazmy ze 70 – 90% po perorálním či nitrožilním podání. Z hlediska účinku inzulínu se tedy jedná o kvantitativně nejvýznamnější tkáň.

Citlivost k inzulínu stoupá s rostoucím obsahem aktivní svalové hmoty a trénovaností. Vztah k účinku inzulínu ve svalu má rovněž denzita kapilár v kosterní svalovině (snížená denzita kapilár zvyšuje inzulínorezistenci) a převažující typ svalových vláken.

Z hlediska intracelulárního metabolismu glukózy je při IR snížena inzulínem stimulovaná oxidativní i neoxidativní utilizace glukózy. Projevuje se nižší aktivitou glykogen syntetázy a sníženou tvorbou glykogenu ve svalech. (3)

Schopnost inzulínu zvýšit transport glukózy do kosterního svalu je umožněna translokací tzv. transportéru glukózy 4 (Glut4). Jedná se o hlavní transportér glukózy regulovaný inzulínem. Glukózu přenáší z intracelulárních vezikul do plazmatické membrány a transverzálních tubulů. Ve svalech diabetiků 2. typu je exprese genu Glut4 normální, ale je narušena funkce Glut4 jako takového. Přímou i nepřímou na Glut4 působí např. mastné kyseliny, které takto inhibují vstup glukózy do buněk. (2), (9)

Mechanismus vzniku inzulinorezistence v kosterním svalu zatím nebyl plně objasněn. Nicméně předpokládá se, že se jedná o následek narušené aktivace inzulin-dependentní fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K) a následné signální kaskády, neboli narušenou signální transdukcí (cesta přes PI3K je nezbytná pro translokaci Glut4). Zmíněná signální kaskáda vypadá následovně: IRS-1/PI3K/Akt, kde IRS-1= substrát 1 inzulinového receptoru, Akt = serin/treonin kináza, mediátor PI3kinázy. Substrátem Akt je AS160, 160 kDa substrát, stimulující translokaci Glut4. AS160 je aktivován fosforylací vyvolanou působením inzulinu.

V kosterním svalu u osob s IR a/či DM 2 je zmíněný účinek inzulinu na fosforylaci AS160 narušen. Tento předpoklad vychází z toho, že transport glukózy, vyvolaný podněty používající odlišné signální cesty, je u diabetiků 2. typu normální.

K narušení glukózové homeostázy ve svalu u diabetiků 2. typu může přispívat i defektní aktivita ROCK (Rho-kináza, serin/threonin proteinkináza) (2)

Závažnost (stupeň) IR se u obézních velmi liší. Příčinou jsou rozdíly v hladinách lipid-droplet protein, které podporují sekvestraci mastných kyselin, v adipocytech tvoří triglyceridy a tím se snižuje inhibiční efekt mastných kyselin na kosterní sval.

Při obezitou narušeném metabolismu tukové tkáně vysoké hladiny cirkulujících volných mastných kyselin (FFAs) zapříčiní vznik IR narušením signálních kaskád (viz výše). Hypotéza vychází z těsného spojení obezity a IR s vysokou hladinou cirkulujících FFAs. Podle provedených studií vysoká hladina FFA způsobila IR u lidí i u hlodavců, snížení hladiny FFA antilipolytickou látkou acipimoxem naopak IR snížila.

Kromě FFA ke vzniku IR ve svalu dále přispívají depozita mastných kyselin. Zajímavé je, že podobný nárůst triglyceridů ve svalu během cvičení koreluje se zvýšením inzulinové senzitivity. Mobilizace FFA do cirkulace a jejich vysoký uptake do kosterní svaloviny zhoršuje IR více než zvýšené množství celkového tělesného tuku. (13)

3.3. Inzulinorezistence a metabolismus tukové tkáně

Vzhledem k tomu, že obezita je jeden z hlavních rizikových faktorů pro vznik inzulinorezistence, není pochyb, že ztráta hmotnosti zlepšuje senzitivitu k inzulinu. Redukce tukové hmoty způsobuje pokles oxidace lipidů a zlepšuje homeostázu glukózy. Po ztrátě hmotnosti klesá sekrece a plazmatická koncentrace inzulinu. (2) Vysoké hladiny cirkulujících mastných kyselin naopak narušují inzulinovou signální kaskádu. (13)

V tukové tkáni se tvoří triglyceridy z glukózy a mastných kyselin. Triglyceridy skladované v organismu jsou hydrolyzovány na glycerol a mastné kyseliny hormon-senzitivní lipázou, inhibovanou inzulinem.

Zvýšená lipolýza u DM a obezity způsobí zvýšení množství mastných kyselin v cirkulaci, ty se pak využívají ve svalech a buňkách srdce. Oxidace mastných kyselin potlačuje oxidaci glukózy. Příčinou je zvýšení poměru acyl-CoA/CoA a NADH/NAD a citrátu což způsobí snížení aktivity fosfofruktokinázy, hexokinázy a pyruvátdehydrogenázy. Lipolýza není u diabetiků potlačována v bazálních hladinách inzulinémie, může však být částečně suprimována při vysokých postprandiálních hladinách (5)

Adipocyty mají velkou kapacitu syntetizovat a ukládat triglyceridy během jídla, právě tak jako hydrolyzovat a uvolňovat triglyceridy jako FFA a glycerol během hladovění. Ve stavu hladovění nastává dynamická rovnováha mezi uvolňováním FFA do cirkulace a jejich příjmem a oxidací periferními tkáněmi, hlavně kosterním svalstvem.

U osob s vysokým kalorickým příjmem je tato rovnováha narušena. Adipocyty se postupně zvětšují zvýšeným množstvím depozit triglyceridů. V počátečním stádiu se s tím organismus dokáže vyrovnat, později ale dochází k narušení endokrinní funkce adipocytů. Hypertrofické adipocyty uvolňují velké množství magrofágového chemoatraktantu MCP-1. Vzniká adipokininy zprostředkovaná zánětlivá odpověď. **Rozvoj zánětlivého stavu v tukové tkáni je spojen s IR v kosterní svalovině.**

Dochází ke zvýšení lipolýzy a poklesu syntézy triglyceridů s následným zvýšením hladiny cirkulujících FFA. Jejich zvýšení vyvolává akumulaci triglyceridů a aktivovaných lipidů, které v kosterní svalovině, játrech a β -buňkách vytváří mastné

acyl-CoA estery s dlouhým řetězcem. Estery narušují normální metabolismus a sekreční funkce těchto tkání. Zánět též přispívá k IR přímým působením TNF α na inhibici inzulínu ve svalu.

Další podíl na IR může mít intracelulární akumulace sfingolipidu ceramidu. Jeho zvýšenou biosyntézu indukuje TNF α , glukokortikoidy nebo nenasycené FFAs. Zvýšené množství ceramidu má inhibiční vliv na Akt a již zmíněnou signální kaskádu. (13)

Tuková tkáň je velmi netypický, ale zato obrovský endokrinní orgán, čítající řádově desítky kilogramů. Je to největší endokrinně aktivní orgán lidského těla. Tvoří řadu hormonů, které mají podíl na rozvoji metabolického syndromu, tím pádem i na rozvoji IR a DM 2. IR má tedy do značné míry hormonální patogenezi. A tuková tkáň tak může rovněž objasnit vazbu obezity na IR a DM 2.

Zatím bylo popsáno 15 produktů tukové tkáně, z nichž 5 inzulinorezistenci zvyšuje a 3 snižují. Ostatní nemají na IR vliv. (14)

Inzulinorezistenci způsobují: TNF α , IL-6, rezistin, ASP, PAI-1.

Inzulinorezistenci snižují: leptin, adiponektin, IGF-1. (15)

Kromě hormonální funkce tuková tkáň postprandiálně adsorbuje přijatý tuk a chrání tak ostatní orgány a tkáně před ektopickým ukládáním tuku. Dále uvolňuje mastné kyseliny, které se lipotoxickým působením na β buňky pankreatu podílejí na rozvoji IR, DM 2 a aterosklerózy. (14)

Leptin. Všeobecně nejznámější hormon tukové tkáně. Je produkován bílou tukovou tkání, placentou a žaludkem. Jde o proteohormon složený ze 167 aminokyselin velmi podobný cytokininu. Je produktem ob-genu na 7. chromozomu z rodiny IL-6 a hlavní látkou tlumící chuť k jídlu.

Krví je přenášen do hypotalamu, kde poskytuje informaci o množství zásob energie. Ovlivňuje syntézu tukové tkáně. Rychle aktivuje inzulín-senzitivní tkáň ovlivněním leptinového receptoru. Má centrálně anorektické účinky (zvyšuje aktivitu sympatiku), podílí se na odstranění tukové infiltrace jater a ovlivňuje stearyl-CoA-desaturázu, klíčový enzym tvorby mononenasycených mastných kyselin (její zvýšená aktivita má za následek vznik metabolického syndromu). Je endogenní pyrogen.

Hladina leptinu v cirkulaci závisí na množství tukové tkáně (stoupá s narůstajícím BMI), do 20 let na věku.

Vzácné mutace genu pro leptin způsobují snížený tonus sympatiku, obezitu, hypogonadismus, hyperglykémii a hypertenzi.

Pokles leptinu při snížení hmotnosti napomáhá snížení krevního tlaku. (1), (9), (14), (16)

Adiponektin. Protektivní globulární protein z rodiny C1q, zabraňující vzniku obezity a jejích komplikací. Secernuje ho zdravá tuková tkáň štíhlých osob, u obézních je ho produkováno méně.

Brání jaterní steatóze, redukuje jaterní produkci glukózy, snižuje endoteliální dysfunkci a zvyšuje utilizaci mastných kyselin. Díky působení adiponektinu dochází v tkáních ke zvýšenému spalování tuků. Pokles hladiny adiponektinu má za následek pokles sekreční kapacity β buněk pankreatu.

Nedostatek adiponektinu je spojen s IR. Jeho hladina se zvyšuje při užívání rosiglitazonu (thiazolidindion, působí přes PPAR- γ), dále při poklesu hmotnosti, vystavení chladu, adrenalectomii a působením IGF-1. Jeho množství naopak klesá při obezitě, působením glukokortikoidů, β -mimetik a TNF- α .

Adiponektin naopak velkou měrou omezuje produkci TNF α . Zajímavostí je, že malé dávky alkoholu zvyšují hladinu adiponektinu, tento efekt není závislý na zvýšení HDL-cholesterolu. Místo hlavního působení (konkrétní receptor) a jeho přesný mechanismus zatím nejsou známy. Uvažuje se o využití adiponektinu při léčbě obezity, IR a/nebo aterosklerózy. (9), (14), (17), (18)

TNF α (kachektin). Multifunkční cytokinin, produkováný adipocyty, monocyty a játry. Jeho vyšší hladina je u obézních osob, klesá se snížením hmotnosti. Má katabolické účinky, suprimuje transportéry glukózy, zvyšuje lipolýzu a IR. Způsobuje fosforylaci IRS-1 a snižuje aktivitu inzulínových receptorů.

Spolu s CRP, IL-6 a dalšími IL ho řadíme mezi tzv. **adipokininy** (látky podobné cytokinům imunitního systému neboli interleukiny tukové tkáně), které přispívají k systémovému zánětu a vzniku IR. Adipokininy působí komplexně a vzájemně se ovlivňují. (1), (9), (14) U pacientů s DM 2 byly opakovaně prokázány vyšší hodnoty tohoto cytokininu. (5)

ASP. Ovlivňuje metabolismus mastných kyselin a jejich ukládání. Jeho nedostatek vede k neschopnosti ukládat mastné kyseliny do tukové tkáně a k IR. (14)

Rezistin. 12,5-kDa polypeptid produkovaný adipocyty a imunokompetentními buňkami. Je rezistentní vůči působení inzulínu, nachází se v bílých adipocytech. Původně se předpokládalo, že se podílí na vzniku jaterní IR. Jeho role v patogenezi IR však byla přeceňována, dnes je již jeho vliv vyloučen. (9), (14), (19)

3.4. Inzulínorezistence a fyzická aktivita

Tuková tkáň má i pozitivně působící produkty (viz výše). Tyto citlivost na inzulín zvyšují sympatikotonií a snižují tukovou infiltraci orgánů. Klíčové je proto optimální sladění funkcí v tukové tkáni, ve kterém největší roli hraje právě fyzická aktivita. (14) Cvičení zvyšuje adiponektin a inzulínovou senzitivitu. Přesný mechanismus zatím objasněn nebyl.

I krátkodobá fyzická aktivita – desítky minut – způsobuje pokles inzulínémie. Díky tomu může dojít k vzestupu volných mastných kyselin a jejich utilizaci.

Po zátěži se zlepšuje hlavně na inzulínu závislá utilizace glukózy. Pokud je během zátěže udržovaná konstantní inzulínémie glykemickým clampem, k tomuto jevu nedochází. (5). Delší kontinuální zátěž střední intenzity zvyšuje citlivost inzulínových receptorů až o polovinu. (7)

Dle Prof. Svačiny (5) je inzulínorezistence závislá na BMI, bez ohledu na to, zda pacient má nebo nemá diabetes. U obézních je část hyperinzulínémie způsobena nevhodným stravováním a část kompenzací inzulínorezistence. Z uvedeného jasně vyplývá, že dostatečná fyzická aktivita a následná ztráta hmotnosti zlepšuje citlivost k inzulínu díky snížení BMI.

Snížení IR je větší při aerobním pohybu než při posilování, protože to zvyšuje utilizaci glukózy nárůstem svalové hmoty. Ideální je kombinovat oba typy cvičení, protože aerobní cvičení má na zvýšení citlivosti inzulínových receptorů zásadní vliv a posilováním zase dochází ke zmnožení počtu kapilár a tím pádem zvýšení inzulínové perfuze ve svalech.

Příznivý účinek cvičení může mizet již po několika dnech vynechání fyzické aktivity. (3), (7)

Obecně platí, že pro vysvětlení vztahů mezi jednotlivými složkami existuje mnoho teorií, ale žádná není uznávaná jako jediná platná (14)

3.5. Inzulinoresistence a mozek

Vzhledem k tomu, že byla prokázána i IR v mozku, je podle některých autorů chybou chápat IR jako onemocnění periferie. Hovoří o tzv. mozkové (centrální) inzulinorezistenci.

Za fyziologických podmínek inzulin v mozku působí anorekticky a ovlivňuje tonus centrálního sympatiku. Při nižší glykémii a inzulinémii na lačno dochází ke stimulaci inhibičního neuronu a aktivita sympatiku klesá. Po jídle se naopak inhibiční neuron tlumí a aktivita sympatiku se zvyšuje.

U osob s IR je aktivita sympatiku vystupňována stále. Současně se objevuje útlum dřeně nadledvin. Čím vyšší je stupeň IR, tím vyšší je tepová frekvence. Právě vyšší sympatikotonie může způsobovat negenetickou IR, způsobenou např. stresem. (16)

Dále byla prokázána korelace mezi periferní IR a centrálním deficitem serotoninergního systému. S tím může souviset špatná spolupráce léčených pacientů.

Receptory pro inzulin jsou i na GnRH neuronech, kde se nacházejí i IGF receptory. Tím může stoupnout hladina LH a dojít ke vzniku syndromu polycystických ovarií.

Centrální IR může způsobit i některé další změny, které periferní IR nedokážeme vysvětlit. (8)

3.6. Metody vyšetřování inzulinové rezistence

(5), (20), (8), (21)

Zjišťování citlivosti na inzulin hraje klíčovou roli ve vyšetřování v obezitologii a diabetologii. Rozlišujeme dva způsoby metod, přesné a orientační, z nichž v běžné klinické praxi jsou používané metody orientační. Přesné metody se využívají pro výzkumné účely.

3.6.1. Přesná vyšetření

Metoda glykemického (inzulinového) clampu (svorky)

Jedná se o zlatý standard přesných vyšetřovacích metod. Pacientovi je zavedena kontinuální infuze inzulinu a jeho glykémii se snažíme udržet konstantní. To je zajištěno častým měřením glykémie a zpomalením či zrychlením infuze.

Změna rychlosti se provádí přesně podle speciálních výpočtů. Přibližně za 90 min. dochází k ustálenému stavu, kdy glukóza dodávaná do organismu rovná se glukóze z krevního oběhu mizící. Spotřeba glukózy se pak vyjádří v miligramech glukózy na 1 kilogram hmotnosti za minutu. Takto získaný údaj je měřítkem citlivosti na inzulin při určité inzulinémii. Opakovaným provedením clampu lze provést vyšetření dose response křivky, vyjadřující závislost spotřeby glukózy na inzulinémii.

Metoda vyžaduje hospitalizaci pacienta a použití násobného infuzního katetru. Dalším omezením využití v běžné praxi je neschopnost reprodukovat fyziologické podmínky, potřeba více než 1 dávky inzulinu k dosažení ustáleného stavu hladiny glukózy a s tím samozřejmě spojené nemalé finanční náklady.

Minimálním vyšetřením hodnocený intravenózní glukózový toleranční test

Toto vyšetření není tak dobře reprodukovatelné jako předchozí. Podáváme 0,3 g glukózy na 1 kg hmotnosti. K analýze výsledků se používá matematický, tzv. Bergmanův minimální model. Vyšetření dokáže oddělit dvě fáze sekrece – časnou a pozdní.

Jistou nevýhodou je variabilní přesnost metody u pacientů s diabetem, kteří mají porušenou okamžitou odpověď plazmatického inzulinu.

3.6.2. Orientační vyšetření

Vycházejí z jediného odběru a výpočtů z jedné hodnoty inzulinémie nebo glykémie nebo i z obou.

Výsledky jsou často vyjádřeny v podobě speciálních indexů. Pro demonstraci uvádíme dnes nejčastěji používaný index QUICKI (Quantitative Sensitivity Check Index):

$$QUICKI = 1 / (\log INS + \log GLU),$$

kde INS = inzulinémie a GLU glykémie

Nevýhodou indexových metod je nemožnost jejich využití u diabetických pacientů, protože jim relativně selhává sekrece inzulinu.

Jedná se o metody nepřímé, spoléhající se hlavně na hladinu glukózy a inzulinu v plazmě. Korelují jen slabě s měřením glykemického clampu.

Dále můžeme využít:

- *Stanovení HOMA indexu* (Homeostasis Model Assessment). Výpočet je založen na hladinách glykémie a inzulinémie nalačno: $INS / 22,5 \cdot e^{-\ln GLU}$.
- ***Inzulinémii nalačno*** – adekvátní a dostatečné pro glykémie do 8 mmol/l
- ***oGTT*** (orální glukózotoleranční test) – standartní metoda v diabetologii. Používá se ke zjištění schopnosti produkovat a využít inzulin k metabolizaci glukózy. Je založena na měření plazmatických hladin glukózy nebo/a inzulinu ve stanovených časových intervalech (0, 60 a 120 min) po podání 75g glukózy.
U IR je sekrece inzulinu v prvních 30 minutách nižší, ve dvou hodinách pak výrazně stoupne. Metoda ovšem není stoprocentní, hyperinzulinémie bývá častěji způsobena neadekvátní sekrecí inzulinu beta-buňkami, než IR.

- Test s *podáním inzulínu a výpočtem ukazatele poklesu glykémie KITT*
- S určitým zjednodušením lze odhadnout IR i podle *hladiny triacylglycerolů* (u IR je přítomná hypertriacylglycerolémie); případně na základě hodnoty *c-peptidu* nalačno a po jídle.

4. Základní způsoby léčby diabetiků 2. typu

Léčba pacientů s diabetem 2. typu musí být komplexní a zahrnovat i léčbu komplikací a přidružených onemocnění. Je nutné přihlížet k věku, fyzické aktivitě, zaměstnání, sociální situaci a osobnosti pacienta.

Základem léčby jsou nefarmakologická opatření – dieta a pohyb, k nimž přidáváme léčbu farmakologickou a to (dle doporučených postupů) ihned po stanovení diagnózy diabetu.

Farmakoterapie je bohužel nadužívána i tam, kde by stačila změna dietního stylu (dieta, pohyb).

Pro efektivní léčbu je nezbytná zejména pravidelná kontrola hmotnosti, glykémie (důležité jsou hlavně postprandiální), glykovaného hemoglobinu, krevních lipidů, tlaku krve a funkce ledvin.

Léčbu vedeme tak, aby se výsledky co nejvíce blížily cílovým hodnotám. Cíle stanovujeme individuálně! (22)

4.1. Dieta

Jde o hlavní léčebný postup, jehož cílem je dosažení či udržování optimální kompenzace diabetu a prevence komplikací. Dieta je indikována nejen samostatně, ale tvoří i součást komplexní léčby diabetiků léčených dalšími způsoby léčby.

U obézních diabetiků platí koncepce mírného váhového úbytku, kdy snížení hmotnosti o 5 – 10% snižuje výskyt DM až o 40% a výskyt kardiovaskulárních komplikací o čtvrtinu. Redukce hmotnosti dokáže diabetes léčit i oddálit. Prognóza obézního diabetika, jemuž se nepodaří snížit hmotnost, je 8 let, každý redukovaný kilogram prodlužuje život přibližně o tři měsíce.

Cíle dietní léčby je důležité stanovit individuálně. Doporučená hodnota BMI pro diabetické pacienty je do 27 kg/m². Pro osoby s obezitou je důležité snížení energetického příjmu aspoň o 2100 kJ (500 kcal/den) proti dosavadnímu příjmu.

Základ diety by měly tvořit potraviny s nízkým glykemickým indexem, polynenasycenými MK (ale zde méně než 10% energetického příjmu, jinak narůstá

oxidace lipidů, klesá HDL- cholesterol), dostatkem vlákniny. Celkový příjem tuků má tvořit méně než 30% energetického příjmu, sacharidy 50-60% (při riziku hypoglykémie rozdělené do šesti porcí), z nichž sacharózu lze u některých akceptovat do 10% celkového energetického příjmu. Příjem bílkovin by měl tvořit 10-20% celkové přijaté energie. Alkohol může být zastoupen maximálně 2x týdně v množství 60g, tzn. 1,2 l piva (pozor na GI!), 4 dl vína nebo 1,5 dl 40% destilátu. Samozřejmě i toto musí být posuzováno individuálně.

Vzhledem k tomu, že pacienti musí kvůli dietě často změnit svůj životní styl, je důležité je soustavně edukovat, zapojit i ostatní členy rodiny, případně přidat i psychoterapii. (23), (24)

4.2. Pohyb

Důležitou součástí léčby DM 2 tvoří fyzická aktivita. Hlavním místem zvýšení inzulinové senzitivity při cvičení je sval, kde díky pohybu narůstá senzitivita k inzulinu prostřednictvím produkce transportérů glukózy (dochází k externalizaci glukózových přenašečů na buněčnou membránu).

Pro diabetika tvoří fyzická aktivita jak přínos, tak riziko. Proto její význam a nastavení musíme hodnotit individuálně. Pouze správně nastavená tělesná zátěž může mít žádoucí terapeutický efekt. (25), (8)

Benefit závisí na tom, zda pacient je či není léčen inzulinem, provádí selfmonitoring a úpravy léčebného režimu, na věku a celkovém zdravotním stavu. Pozitivní vliv fyzické aktivity lze lépe prokázat u pacientů neléčených inzulinem, protože je neohrožuje hypoglykémie a dekompenzace DM. U diabetiků na inzulinu závisí efektivita fyzické aktivity na edukaci a schopnosti přizpůsobit pohyb celý režim léčby. (3)

Vliv fyzické aktivity na metabolickou kompenzaci DM je sice menší, ale kromě snížení kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku některých nádorů, významně snižuje hlavně inzulinorezistenci.

Dále zlepšuje glukózovou toleranci, pomáhá metabolizovat přebytečnou glukózu, snižuje ranní hyperglykémie, zvyšuje zbytkovou sekreci u DM 2 se sníženou koncentrací inzulinu a snižuje bazální i stimulované inzulinémie u obézních diabetiků s hyperinzulinémií. (5)

Cvičení příznivě ovlivňuje tělesnou hmotnost, snižuje arteriální hypertenzi (zejména systolický TK), pozitivně působí na hladiny krevních lipidů (vzestup HDL-cholesterolu, pokles triglyceridů) a snižuje hladinu prokoagulačních faktorů.

Má rovněž příznivý psychologický efekt – snižuje četnost depresivních stavů. (7) Vyvolává krátkodobý oxidační stres, který aktivuje intracelulární procesy zlepšující ochranu před dlouhodobým oxidačním stresem. (26)

Diabetik by měl týdně pohybem spálit 3000 – 6000 kJ. Minimum pohybu je třicetiminutová ostrá chůze obden. (5) Ideální je cvičit denně, podle individuálního programu, který zohledňuje případné komplikace diabetu a vedlejší onemocnění pacienta. Není nutná extrémní zátěž, dostačující je chůze. Zátěž má být kontinuální, přiměřeně intenzivní, vhodně zvolená a správně načasovaná, aby nedošlo k blokování lipolýzy inhibicí hormon-senzitivní lipázy. (7), (25)

Pacienti, kteří se věnují pohybovým aktivitám pravidelně, zvládají i běžné aktivity s nižším vyplavováním katecholaminů a kortizolu. Adaptace na zátěž snižuje míru stresové reakce, i vzestup tonu sympatiku při zátěži. (26)

Pacient s DM 2 může na rozdíl od pacienta s DM 1 cvičit při jakékoli hladině glykémie (na fyzickou zátěž jsou schopni reagovat snížením sekrece inzulínu), pokud není zároveň přítomna ketonurie (zde cvičení zesiluje katabolický stav a hyperglykémii působením kontraregulačních hormonů – katecholaminů, glukagonu a kortizolu). (3)

Hypoglykémie u pacientů s DM léčených pouze dietou nehrozí. Může však nastat při kombinaci cvičení s deriváty sulfonylurey, glinidy, exenatidem, pramlintidem nebo inzulínem. (5)

Po přerušení pravidelného cvičení dochází ke zhoršení IR (vrací se na původní úroveň) už za 24 – 72 hodin. (25)

4.3. Farmakologická léčba

4.3.1. Metformin

Pokud nejsou kontraindikace, je metformin u DM 2 lékem první volby. Jiné antidiabetikum volíme pouze při nesnášenlivosti metforminu či přítomnosti kontraindikací.. Terapii zahajujeme dávkou 500mg jednou až dvakrát denně, dávku postupně navyšujeme podle snášenlivosti pacienta. Smysl má i podávání v maximální dávce 3g.

Pokud monoterapie není dostatečná, volíme kombinovanou terapii PADy s jiným mechanismem účinku či inzulinem, vždy v co nejnížší možné dávce. (27) Metformin lze kombinovat s deriváty sulfonylmočoviny, glinidy, gliptiny, inkretinovými mimetiky. Při kombinacím užití s inzulinem umožňuje redukcí dávky inzulinu. (7)

Metformin je biguanid mající antihyperglykemický účinek, snižuje bazální i postprandiální glykémie. Nezpůsobuje hypoglykémii, protože nestimuluje sekreci inzulinu.

Biologická dostupnost tabletového metforminu je 50 – 60%. Při obvyklém dávkování je dosaženo ustáleného stavu za 24 – 48 hodin. Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Na plazmatické bílkoviny se metformin váže zanedbatelně. Část vstupuje do erytrocytů. Vylučuje se v nezměněné formě močí. (28)

Přesný mechanismus účinku objasněn nebyl, nicméně víme, že metformin snižuje tvorbu glukózy v játrech (o 20- 50%) inhibicí glykogenolýzy a glukoneogeneze, zvyšuje citlivost na inzulin ve svalech, zlepšuje absorpci a využití glukózy na periférii a způsobuje prodlevu absorpce glukózy ve střevech. Na mechanismu jeho působení má podíl i blokáda enzymu DPP-4. (28), (29)

Zvyšuje transportní kapacitu všech zatím známých GLUTs (membránové přenašeče glukózy), selektivně aktivuje IRS-2 a AMP-kinázu, tím zvyšuje citlivost buněk na inzulin. Působením na glykogensyntázu stimuluje intracelulární syntézu glykogenu.

Nezávisle na ovlivnění glykémie příznivě ovlivňuje tukový metabolismus – snižuje hladiny celkového i LDL cholesterolu a triglyceridů. (28) Pozitivně ovlivňuje fibrinolýzu (snižuje agregaci destiček, fibrinogen a von Willebrandův faktor) a snižuje CRP i inhibitor plazminogenového aktivátoru, má přímý protektivní účinek na buňky endotelu, snižuje tvorbu pozdních produktů glykace a snižuje apoptózu β -buněk pankreatu. Snižuje hladinu leptinu a zvyšuje hladinu adiponektinu u nemocných s PCOS. (7)

Molekulární mechanismus antiaterogenního působení zprostředkovává enzym AMPK (adenosinmonofosfátem aktivovaná proteinkináza), který katalyzuje ve svalu vychytávání glukózy, ve svalu a v játrech oxidaci mastných kyselin, dále inhibuje jaterní glukoneogenezi a syntézu mastných kyselin a cholesterolu. (29)

Vedlejší pozitivní účinek je slabý anorektický efekt a dřívější pocit nasycení, vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti. Má aditivní účinek jako inhibitor aktivity DPP-4. (7)

Dlouhodobý přínos léčby metforminem u dospělých pacientů s DM 2 potvrdila studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Podle ní metformin snižuje absolutní riziko jakékoli komplikace, která souvisí s diabetem, snižuje mortalitu související s diabetem i mortalitu celkovou. Rovněž snižuje riziko vzniku infarktu myokardu. Snížení kardiovaskulárního rizika je důležité, protože 70% diabetiků neumírá na diabetes, ale na IM nebo CMP. (7), (8), (28), (29)

Metformin je vhodný zejména pro pacienty s vysokou sekreční rezervou β -buněk (mající dostatečnou hladinu C-peptidu a její postprandiální vzestup) a pacienty s ostatními chorobami spadajícími do syndromu IR. (7), (20)

Nevhodný je naopak pro pacienty především s renální, dále pak jaterní, respirační a srdeční (stádium NYHA III a IV) insuficiencí, pacienty v šokových či septických stavech, dehydratované a u AIM. Důvodem je vysoké riziko vzniku laktátové acidózy. (7), (28)

Nejčastějším NÚ je gastrointestinální dyskomfort (nechutenství, průjem, nadýmání), který udává až 20% léčených metforminem. Obtíže bývají většinou přechodné a odeznívají do deseti dnů. U přibližně 3% pacientů jsou důvodem pro ukončení léčby. (7), (28)

Metformin rovněž pozitivně působí v těchto nediabetických indikacích:

- PCOS
- NASH (NAFLD)
- Potenciálně RA –díky anti-lysozomálnímu účinku
- Potenciální supresivní vliv na nádorová onemocnění – karcinom prsu, endometria, ovaria, pankreatu, tlustého střeva a prostaty, zprostředkováno působením AMPK, účinek potvrzuje prospektivní studie ZODIAC-16. Podle ní míra ochranného působení stoupá s rostoucí dávkou metforminu. (7), (29)

Metformin mohou od 1.1.2010 předepisovat i praktičtí lékaři. (29)

4.3.2. Deriváty sulfonylmočoviny

Gliklazid nebo glimepirid, doporučovány jsou zejména do kombinace s metforminem, v dávce 60-120 mg u gliklazidu a 2-4 mg u glimepiridu. Při glykémii nad 15 mmol/l nelze očekávat významný efekt těchto léků. (22)

4.3.3. Glitazony

Jsou hlavně součástí kombinované léčby DM 2 s vyjádřenou IR. Používají se buď v kombinaci s metforminem, pokud monoterapie nebyla dostačující nebo v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny či inkretinovými mimetiky, pokud je metformin kontraindikován.

Lze užít i v monoterapii případně trojkombinaci s výše zmíněnými. Možná je kombinace s inzulinem, ale hrozí zde riziko srdečního selhání, proto je nutná opatrnost. Používá se pioglitazon. (22)

4.3.4. Meglinidy

Alternativa derivátů sulfonylmočoviny. Kombinují se s metforminem u osob se zachovalou sekrecí inzulínu. Využívají se pro krátkou prandiální stimulaci sekrece inzulínu. (22)

4.3.5. Inkretinová mimetika

Inkretiny jsou hormony, které se uvolňují ze střeva do krve po stimulaci střevní sliznice potravou. Po uvolnění zvyšují sekreci inzulínu a podílejí se tak na udržení glukózové homeostázy.

U pacientů s DM 2 po jídle nedochází k jejich dostatečnému vyplavení, tím není dostatečně stimulována sekrece inzulínu a inhibována sekrece glukagonu. Patří sem dvě skupiny léčiv:

Agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1)

Doplňují nedostatečnou tvorbu GLP-1. Tím zvyšují glukózo-dependentní inzulínovou sekreci. Dále stimulují proliferaci β -buněk pankreatu a brání jejich apoptóze, zpomalují vyprazdňování žaludku, snižují sekreci pankreatických trávicích enzymů a snižují příjem potravy.

Tlumivý efekt na sekreci glukagonu mají pouze při vyšších hladinách glykémie, proto samy o sobě nezpůsobují hypoglykémii. Používají se jako druhá až třetí volba do kombinace s metforminem nebo/a sulfonylmočovinou, případně (v USA) i s glitazony.

V současnosti jsou k dispozici tyto látky: exenatid (Byetta firmy Eli Lilly) a liraglutid (Victoza, Novo Nordisk). Aplikují se subkutánní injekcí. (27)

Inhibitory DPP-4 (dipeptidyl-peptidázy 4) neboli glinidy

DPP-4 je enzym, inaktivující GLP-1. Jeho inhibice tudíž zvyšuje endogenní koncentraci GLP-1 a tím pádem i jeho pozitivní vliv na kompenzaci diabetu.

V současnosti jsou na trhu tyto látky: sitagliptin (Januvia od MSD), vildagliptin (Galvus od Novartis) a saxagliptin (Onglyza, vyrábí Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca). (27)

4.3.6. Inhibitory alfa-glukosidázy

Akarióza a miglitol, mohou zlepšit kompenzaci DM u osob s vysokým postprandiálním nárůstem glykémie. Obvyklá dávka je do 200mg/den. (22)

4.3.7. Inzulinoterapie

Nasazení inzulinu je plně indikováno, dojde-li k objektivnímu selhání předchozích způsobů léčby nebo je léčba PADy kontraindikována. Přidává se k monoterapii nebo kombinaci PAD. Pokud nejsou kontraindikace, kombinujeme ho s metforminem.

Nově je možné (při vyšších glykemiích) nasazení inzulinoterapie ihned po diagnóze diabetu, může jít i o přechodné opatření a pacienta poté převedeme na léčbu PAD.

Léčbu nejčastěji začínáme středně dlouze působícím inzulinem podaným na noc a nebo (při vysoké glykémii nalačno) dlouhodobě působícím analogem spolu s metforminem. Pokud kompenzace není dostatečná, přidáváme krátce působící inzulinu před hlavními jídly (hlavně při vysoké postprandiální glykémii).

Cílem inzulinoterapie je dosáhnout optimální kompenzace DM za použití co nejnižších dávek inzulinu, tzn. méně než 0,8 IU/kg ideální hmotnosti/den (pod 40 IU/den). Obvykle je dávka titrována do 1,0 IU/kg ideální hmotnosti/den. Vyšší dávky svědčí pro přítomnost IR. Správný druh a formu inzulinového přípravku určuje diabetolog. (3), (22), (23)

4.3.8. Kombinované preparáty

Na trhu jsou k dostání i kombinované přípravky, např.:

metformin + rosiglitazon (Avandamet[®])

metformin + pioglitazon (Competact[®])

metformin + sitagliptin (Janumet[®]),

metformin + vildagliptin (Eucreas[®]) (28)

4.4. Další způsoby léčby

Používají se ještě např. antiobezitika, metody bariatrické chirurgie (v indikovaných případech u rizikových pacientů s BMI nad 35), léky k terapii dyslipidémie, arteriální hypertenze, psychoterapie, protože se jedná o komplexní onemocnění a neléčíme jen diabetes, léčíme pacienta. Vhodné je podávat 100 mg kyseliny acetylsalicylové ke snížení tendence k agregaci destiček.

Jednotlivé metody léčby zde dále podrobněji nerozebíráme, protože by jejich podrobný výčet přesáhl obsahovou kapacitu této práce. Odkazujeme proto na příslušnou literaturu.

Farmakoterapie je bohužel nadužívána i tam, kde by stačila změna dietního stylu (dieta, pohyb). (23)

Celá problematika týkající se IR a DM 2 je velmi složitá a komplexní, a přestože v této teoretické části detailně nezmiňujeme všechno, uvedených skutečností jsme si vědomi a v praktické části se snažíme zohlednit všechna hlediska.

4.4.1. Statiny

Rovněž nazývané hypolipidemika. Název pochází z řeckého slova *statizo* znamenající stát či zastavit. V současnosti jsou to neúčinnější hypolipidemika. Snižují koncentraci cholesterolu v krvi. Při léčbě samotnými statiny snižují hladinu LDL cholesterolu až o 40%.

Jejich mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy cholesterolu tím, že kompetitivně blokuje enzym klíčový pro jejich syntézu, HMG-CoA-reduktázu. Jejich inhibicí dojde ke zvýšení počtu jaterních receptorů LDL, což má za následek zvýšení clearance celkového cholesterolu a snížení hladin LDL cholesterolu.

Jednotlivé statiny se liší účinností a nelipidovými účinky, které nejspíše souvisejí se snížením tvorby cholesterolu). Literatura zmiňuje i jejich protizánětlivé, antioxidační, antiagregační, antiproliferativní účinky, stabilizaci aterosklerotických plátů a účinek na endotel (inhibují protein, s nímž se kovalentně váží toxické meziproducty syntézy cholesterolu a procházejí s ním společně do buněčného jádra, kde způsobí proliferaci hladkého svalstva), tyto účinky se nadále studují. Některé studie prokázaly pozitivní vliv statinů při léčbě aneurysmatu abdominální aorty.

Podávají se perorálně. Jejich nejvyšší koncentrace v plazmě je dosažena 2-4 hodiny po podání.

Hlavním nežádoucím účinkem je myopatie. Kvůli ní je nutná opatrná kombinace s fibráty. Vyskytuje se vzácně - u 0,5% léčených osob.

V SPC jednotlivých přípravků se dočteme, že statiny zvyšují glykémii a u některých pacientů vyvolávají diabetes. Benefit léčby ale převažuje rizika. Pacienti v ohrožení musí být jen náležitě sledováni a monitorováni v souladu se stanovenými doporučeními. (1), (30), (31)

4.4.1.2. Simvastatin

Simvastatin je syntetický derivát produktu fermentace *Apergillus terreus*. Podává se ve formě inaktivního laktonu, který je v průběhu trávení přeměněn hydrolyzací na aktivní produkt. Používá se k léčbě primární hypercholesterolemie, smíšené hyperlipidémie, homozygotní familiární hypercholesterolemie, a jako kardiovaskulární prevence u pacientů s manifestním KVS onemocněním a pacientů s DM. Kromě hypolipidemických účinků má antioxidační účinky – tlumí volné kyslíkové radikály, zlepšuje antioxidační kapacitu cévní stěny, snižuje tvorbu TNF- α . (30)

Hlavním nežádoucím účinkem je myopatie, která může vyústit až v renální selhání, vzácně vede k úmrtí. Projevuje se bolestmi svalů nebo svalovou slabostí. Diagnostikuje se měřením kreatinkinázy. Její hladiny jsou při rhabdomyolýze 10x vyšší než norma. Riziko závisí na dávce. Ale i tak je nízké – 0,53% u osob užívajících dávku 80 mg/den.

Dalším závažným nežádoucím účinkem je intersticiální plicní choroba. Objevuje se výjimečně, po dlouhodobé léčbě. Projevuje se dušností, neproduktivním kašlem, postupným celkovým zhoršením zdravotního stavu – únavou, horečkami a ztrátou hmotnosti.

Známa je jeho interakce s grepy. Jak se šťávou tak i zrníčky, některé zdroje uvádějí kromě grepu i pomelo. Grep totiž obsahuje furanokumariny, zejména bergamottin, 6'-7'-dihydroxybergamottin, které inhibují izofotu 3A4 u P450. Tím dochází ke zpomalení odbourávání simvastatinu a zvýšení jeho plazmatické koncentrace. Ta zvyšuje riziko nežádoucích účinků, zejména rhabdomyolýzy. Proto se konzumace grepové šťávy a grepů obecně doporučuje omezit na max. jednu sklenici (250ml) denně.

Simvastatin se užívá ve formě perorální tablety, ve večerních hodinách. Podávání večer souvisí s mechanismem účinku – endogenní syntéza cholesterolu je největší právě v noci, a vzhledem ke krátkému poločasu léčiva (na rozdíl např. od atorvastatinu či rosuvastatinu – možno užívat kdykoli během dne, působí 24 hod.) by se účinek při jeho podání ráno neprojevil. Podává se v dávce 5-80 mg/den. (28), (31)

4.4.1.3. Atorvastatin

Selektivní kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductázy. Ta katalyzuje syntézu 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, prekurzor sterolů, tzn. i cholesterolu. Indikace je stejná jako u simvastatinu.

Atorvastatin snižuje zvýšenou hladinu celkového cholesterolu, triacylglycerolů a apolipoproteinu B. Používá se k léčbě hypercholesterolemie (i familiární homozygotní i heterozygotní) a smíšené hyperlipidemie. Atorvastatin rovněž slouží k prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým rizikem KVS příhody. Můžeme podávat i dětem od deseti let věku.

Léčbu pacienta započínáme nefarmakologickými opatřeními, zejména nízkocholesterolovou dietou. Pokud jsou tato opatření nedostatečná, zahajujeme hypolipidemickou léčbu. Dieta zůstává i po nasazení farmakoterapie, je její nedílnou součástí. Léčbu začínáme dávkou 10mg/den, podávanou jednorázově, nezávisle na jídle, kdykoli během dne (díky dlouhému poločasu), ale pravidelně, ve stejné denní dobu. Tzn. rozhodne-li se pacient užívat lék ráno po snídani, bude ho (měl by, ne vždy je však comliatní) užívat ráno po snídani každý den.

Maximální povolená dávka je 80mg/den. Dávkování upravujeme s odstupem minimálně čtyři týdny. Účinek léčby se projevuje již za 14 dní, maximální terapeutický efekt pak za čtyři týdny.

Účinek je stálý. Dokazují ho různé studie, např. REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering), ASCOT-LLA či MIRACL.

Kromě interakce s grepy uvedené u simvastatinu je nutné pacienta rovněž upozornit, že není vhodné konzumovat alkohol (zejména tvrdý a velké množství, bohužel se však nikde nedočteme, kolik přesně je velké množství...), aby se předešlo poškození jater. Proto alkoholici a pacienti s jaterním onemocněním musí být léčeni s opatrností.

Opatrnost je třeba rovněž u pacientů, kteří prodělali CMP či TIA, atorvastatin zvyšuje jejich výskyt. To je pravděpodobně způsobeno jeho nelipidovým antiagregačním účinkem.

Atorvastatin rovněž může způsobit myalгии, myopatii a myozitidu a vyústit až v rhabdomyolýzu a renální selhání. Proto musíme pacienta poučit, že musí okamžitě hlásit bolest svalů, slabost či křeče, zejména má-li rovněž horečku a je malátný.

Kombinace atorvastatinu s fibráty zvyšuje riziko vzniku rhabdomyolýzy, protože fibráty samotné mají účinek na svaly. Při jejich nevyhnutelné kombinaci je nezbytné podávat co nejnižší možné dávky obou léčiv, odděleně (např. jeden ráno a druhý večer) a pacienta náležitě sledovat.

Totéž platí pro kombinaci atorvastatinu s ezetimibem. (28)

4.4.1.4. Rosuvastatin

Nový, účinnější statin. Má poměrně hydrofilní molekulu, je silný a hepatoselektivní. Jeho sklon ke svalové toxicitě je nízký, rovněž lékové interakce nejsou tak závažné jako u předchozích dvou. Na trhu je dostupný jak originální přípravek Crestor®, tak i jeho generická varianta Rosucard®, v síle 10, 20 a 40 mg. (28)

5. Praktická část

5.1. Pacienti a metody

Praktickou část jsme prováděli v Ambulanci pro metabolická onemocnění a poruchy výživy pana Prof. MUDr. Karla Martiníka, DrSc., na Poliklinice II v Hradci Králové. Z jeho databáze jsme vybrali skupinu pacientů, kterou jsme podrobili statistické analýze.

Soubor obsahoval celkem 190 pacientů, z toho 106 žen a 84 mužů. Věkové rozmezí se pohybovalo od 24 do 88 let, většina pacientů v souboru však byla starší 50ti let. Průměrný věk byl 66,5 let. Rozmezí BMI 20,7 – 40,2, průměrná hodnota byla 32,66. 136 pacientů mělo diagnostikováno diabetes 2. typu, zbytek (54 pacientů) diabetem netrpěl. Hypolipidemickou léčbu statiny podstoupilo 55 pacientů, ostatní (135 osob) byli bez této medikace. Pacienti užívající statiny podstupovali tuto léčbu v délce minimálně 2 roky. Osoby bez medikace tvořily kontrolní (srovnávací) soubor.

Statistickou analýzu souboru jsme prováděli na více úrovních. Nejprve jsme soubor rozdělili na skupinu užívající statiny a skupinu bez hypolipidemické léčby. U skupiny užívající statiny jsme provedli další srovnání laboratorních hodnot podle konkrétního typu statinu (simvastatin - Simvor® x atorvastatin - Atoris®). Ze skupiny pacientů užívajících statiny jsme dále vyčlenili a srovnávali pacienty, kteří užívají statin v kombinaci s metforminem (Siofor®), a užívající pouze metformin.

Dále jsme z celého souboru vyčlenili dva menší soubory, u nichž jsme rovněž provedli analýzu. První prezentujeme soubor 11- ti pacientů, kteří trpí syndromem diabetické nohy. Kromě této společné vlastnosti jsme u nich měli k dispozici podrobnější laboratorní výsledky, které jsme mohli srovnávat. Druhý minisoubor se skládá ze 17 - ti pacientů. Jedná se o skupinu mladších pacientů ve věku 24-50 let, u kterých navíc víme, zda je či není přítomna inzulinová rezistence.

Statistické zpracování dat jsme prováděli v programu Microsoft Office Excel 2007. Pro základní charakteristiku souborů jsme použili výpočet průměru. Hodnocení souborů jsme pak provedli pomocí T-testu. Před každým T-testem jsme provedli F-test ke zjištění rozdílu rozptylů srovnávaných souborů, abychom vyloučili pravděpodobnost chyby.

5.2. Sledované laboratorní parametry

Cholesterol

Steroidní lipidická sloučenina přítomná ve všech tkáních živočišného původu, ve žluči a v krvi. Je součástí buněčných membrán. Má emulgační vlastnosti. Je prekurzorem steroidních hormonů a žlučových kyselin. Tělo si ho samo dokáže syntetizovat za pomoci enzymu HMG-CoA-reduktázy. Jeho vysoká hladina je rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy.

HDL

Lipoprotein o vysoké hustotě, někdy též nazývaný alfalipoprotein. Přenáší v krvi cholesterol směrem ze tkání do jater, kudy může být vyloučen do žluči. Má rovněž antioxidační, protizánětlivé a pravděpodobně i antikoagulační účinky. Na rozvoj aterosklerózy působí negativně. Proto se můžeme setkat i s označením „hodný cholesterol“.

LDL

Lipoprotein o nízké hustotě, vznikající z VLDL. Transportuje cholesterol směrem z jater do tkání. Jeho vysoká koncentrace výrazně urychluje rozvoj aterosklerózy. Podle velikosti se LDL částice dále dělí na velké (LDL-I), střední (LDL-II) a malé (LDL-III), z nichž nejvyšší proaterogenní potenciál mají ty malé.

Triglyceridy

Neutrální tuk uložený v tukové tkáni, hlavně v podkoží. Hlavní zásobní forma energie lidského těla. Jejich zvýšený obsah v játrech může způsobit jejich steatózu.

Index aterogenity

Bezrozměrná veličina. Ukazatel rizika vzniku aterosklerózy. Eliminuje případy zvýšeného cholesterolu způsobené pouze vysokým HDL, takže nejsou rizikové.

Počítá se ze vzorce: $IA = (\text{celkový cholesterol} - HDL)/HDL$

Jeho hodnota by měla být menší než 0,3.

Glykémie

Hladina glukózy v krvi. Řídí ji hormony pankreatu a nadledvin. Zvýšená hodnota se nazývá hyperglykémie. Nejčastěji k ní dochází při DM, kdy buňky z důvodu nedostatku inzulínu nebo výskytu IR nedokážou glukózu zpracovat a využít ji jako zdroj energie.

Glukóza je cukr hexóza, který organismus využívá k získání energie. Esenciální zdroj energie pro erytrocyty a mozek. Do zásoby se ukládá podobě glykogenu. V játrech a ledvinách se tvoří glukoneogenezí.

Glykovaný hemoglobin

Hemoglobin (červené krevní barvivo erytrocytů), na kterém je navázána glukóza. Jeho množství odráží glykémii. Jedná se o ukazatel dlouhodobé kompenzace diabetu, vzhledem k době životnosti erytrocytů 120 dní.

CRP

C-reaktivní protein. Bílkovina tvořená v játrech. Protein akutní fáze zánětu, ukazatel nespecifické reakce organismu na zánět vyvolaný infekcemi bakteriálními, virovými, mykotickými nebo autoimunitními onemocněními. Hodnota stoupá i u pooperačních stavů, popáleninách, nádorech či ateroskleróze.

Kreatinin

Vzniká při svalové práci ve svalech z kreatinu. Hladina závisí na objemu svalové hmoty, stavu ledvin, extrémní svalové zátěži, přítomnosti křečí (svalových) či množství bílkovin v potravě. Kreatin se nachází ve svalu ve formě kreatinfosfátu, je důležitý pro jeho energetický metabolismus. Pozdní ukazatel funkce ledvin, jeho hladina se zvýší až při jejich třetinovém poškození. Koncentrace v séru se zjišťuje Jaffeho metodou.

Urea

Karbamid. Degradací produkt bílkovin a aminokyselin. Konečný produkt metabolismu dusíku. Kromě moči je malé množství rovněž vylučováno potem. Koncentrace v krvi je ukazatelem funkce ledvin. Zvýšené hodnoty močoviny značí jejich nedostatečnou funkci.

Referenční hodnoty vybraných laboratorních parametrů

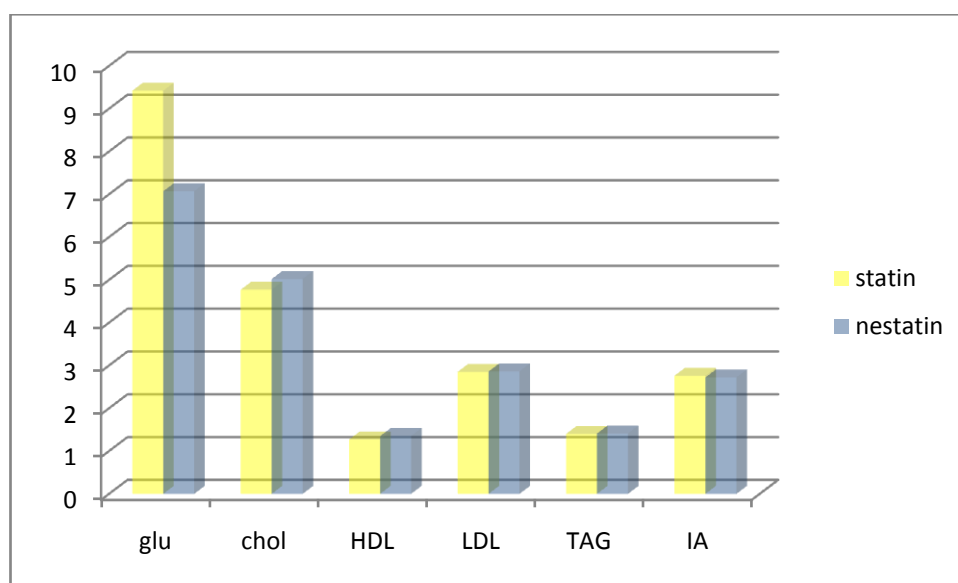
MARKER	REFERENČNÍ HODNOTA
Glukóza	3,3 – 6,1 mmol/l
Celkový cholesterol	2,2 – 5,2 mmol/l
HDL cholesterol	nad 1,4 mmol/l
LDL cholesterol	do 3,36 mmol/l
Triglyceridy	0,6 – 2,2 mmol/l
Glykovaný hemoglobin	do 4,5%
CRP	do 7 mg/l
Kreatinin	50 – 115 μ mol/l
Index aterogenity	pod 0,3
Urea	2,5 – 3,3 mmol/l

5.3. Výsledky

Statisticky významné hodnoty jsou v tabulkách vyznačeny tučně. Použití běžného písma znamená, že nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi porovnávanými skupinami.

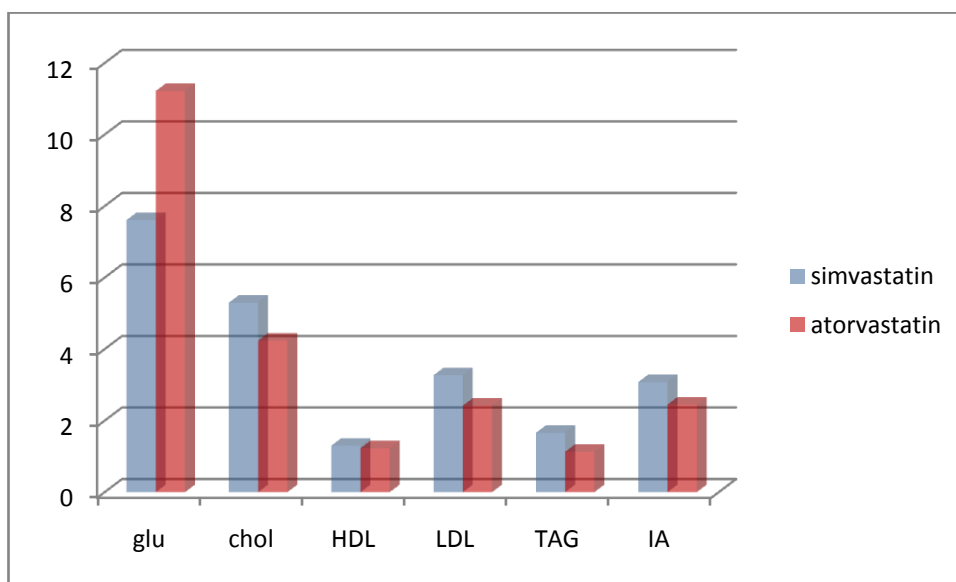
Tabulka 1: Srovnání laboratorních parametrů skupiny užívající statiny a skupiny bez hypolipidemické léčby

Parametr	statin	nestatin
glu	9,42	7,07
chol	4,77	5,02
HDL	1,27	1,35
LDL	2,85	2,86
TAG	1,4	1,41
IA	2,76	2,72



Tabulka 2: Srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících simvastatin a atorvastatin

Parametr	Simvastatin	atorvastatin
glu	7,61	11,22
chol	5,3	4,24
HDL	1,3	1,23
LDL	3,27	2,42
TAG	1,66	1,13
IA	3,08	2,45

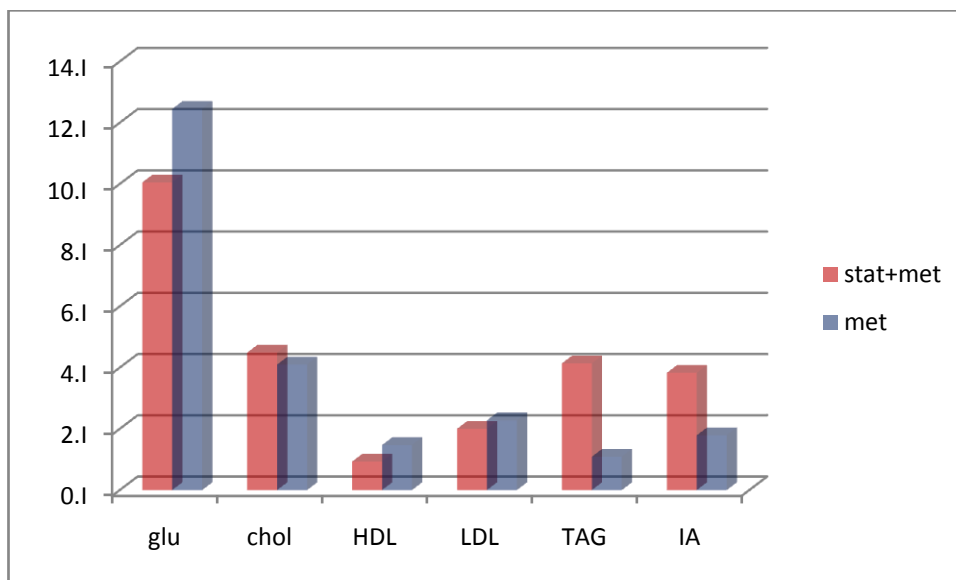


Tabulka 3: Srovnání laboratorních parametrů u pacientů užívajících statin v kombinaci s metforminem a užívajících pouze metformin.

Stat = statin

Met = metformin

Parametr	stat+met	met
glu	10,1	12,45
chol	4,49	4,1
HDL	0,93	1,47
LDL	2	2,28
TAG	4,14	1,09
IA	3,83	1,79



Tabulky č. 4: Porovnání laboratorních parametrů souboru 11 – ti pacientů starších 50ti let trpících syndromem diabetické nohy a podrobnějšími laboratorními výsledky.

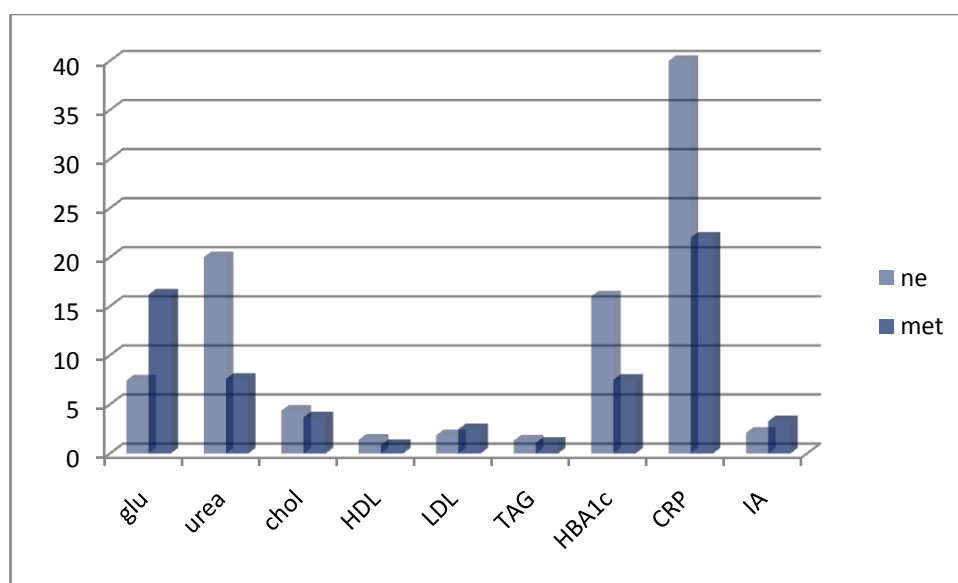
Tabulka 4.1.: Srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících metformin a pacientů bez léčby metforminem

Labky = laboratorní výsledky

Ne = bez léčby metforminem

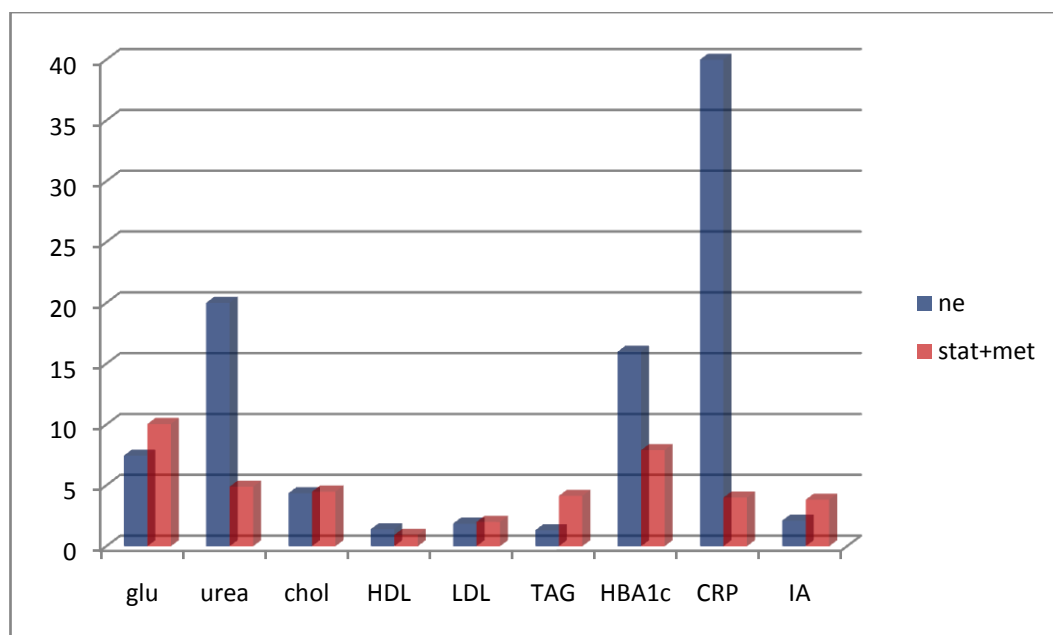
Met – užívající metformin minimálně půl roku

Labky	ne	met
glu	7,45	16,2
urea	20,01	7,6
chol	4,36	3,69
HDL	1,4	0,86
LDL	1,86	2,48
TAG	1,32	1,09
HBA1c	16	7,5
CRP	40	22
IA	2,11	3,29
krea	187	85
F-test	0,025061 = OK	



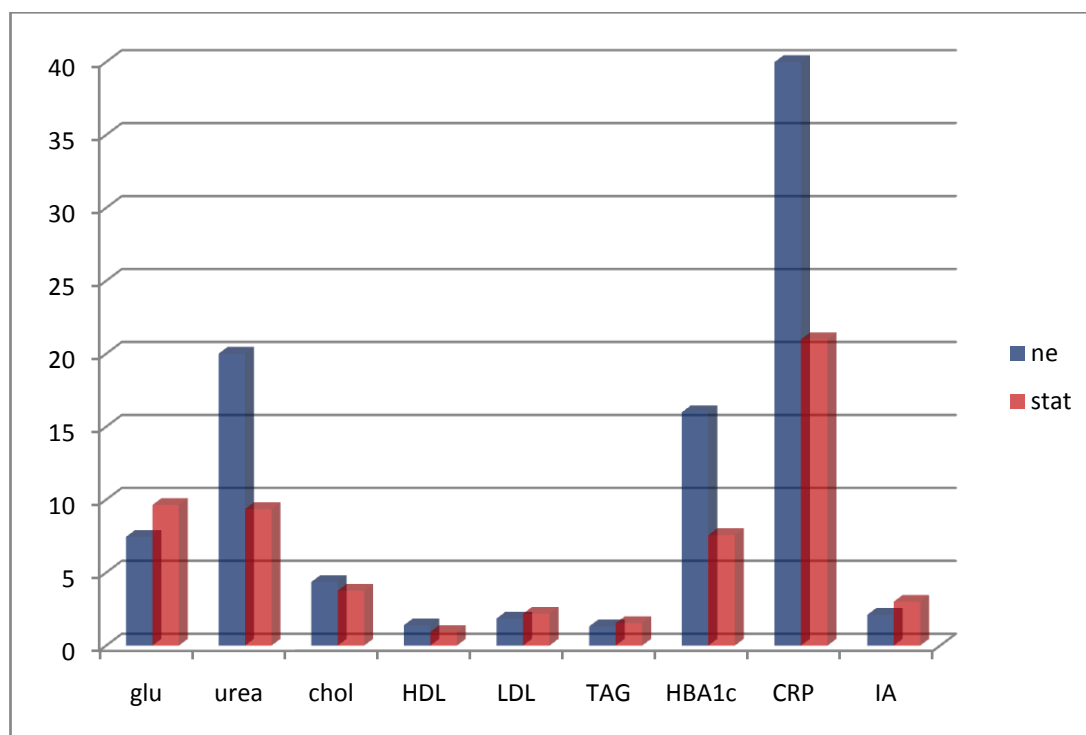
Tabulka 4.2: Srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících kombinaci statinu s metforminem a bez této léčby.

Labky	ne	stat+met
glu	7,45	10,05
urea	20,01	4,9
chol	4,36	4,49
HDL	1,4	0,93
LDL	1,86	2
TAG	1,32	4,14
HBA1c	16	7,9
CRP	40	4
IA	2,11	3,83
krea	187	66
F-test	0,003802 = OK	



Tabulka 4.3.: Srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících statin a pacientů bez hypolipidemické léčby

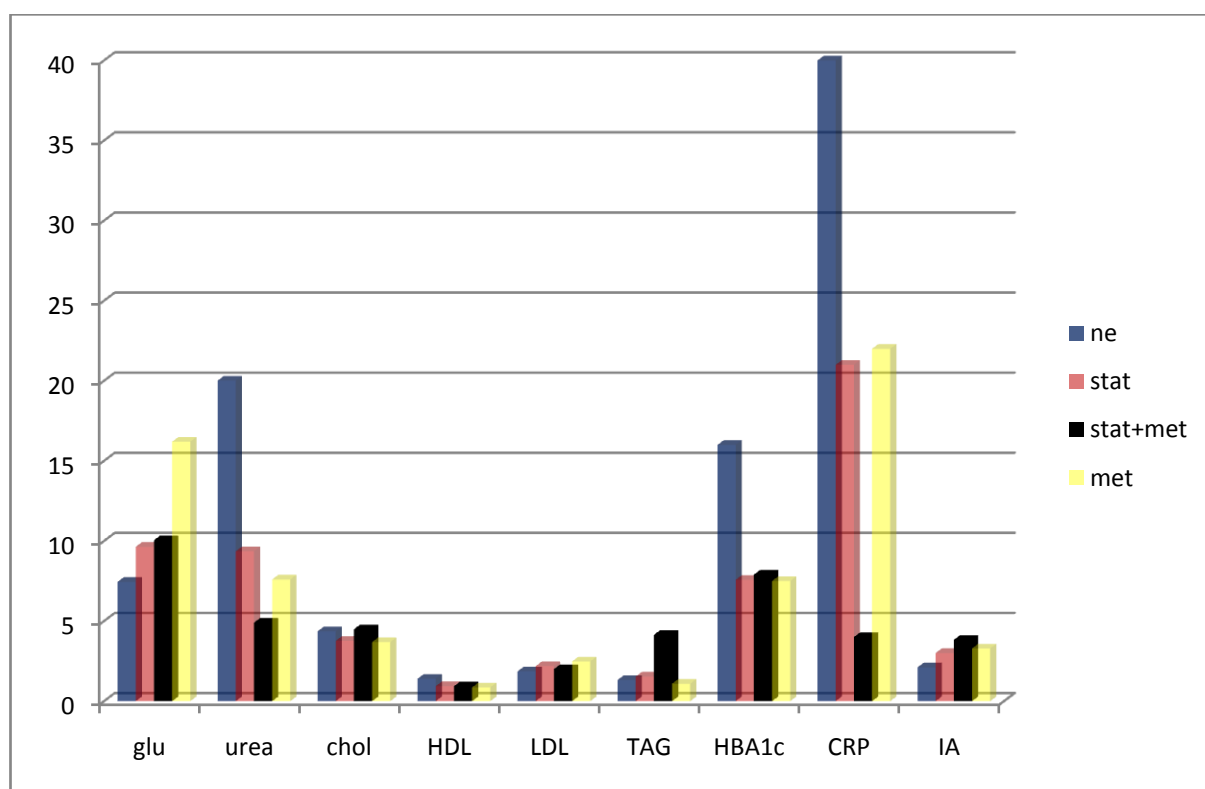
Labky	ne	stat
glu	7,45	9,64
urea	20,01	9,36
chol	4,36	3,77
HDL	1,4	0,94
LDL	1,86	2,19
TAG	1,32	1,54
HBA1c	16	7,58
CRP	40	21
IA	2,11	3,01
krea	187	110,6
F-test	0,126238 = ok	



Pozn.: hodnoty krea nezobrazujeme v grafu kvůli přehlednosti a z prostorových důvodů.

Tabulka 4.4: Srovnání laboratorních parametrů všech skupin minisouboru, tzn. užívající pouze statin, pouze metformin, kombinaci statinu s metforminem a bez léčby.

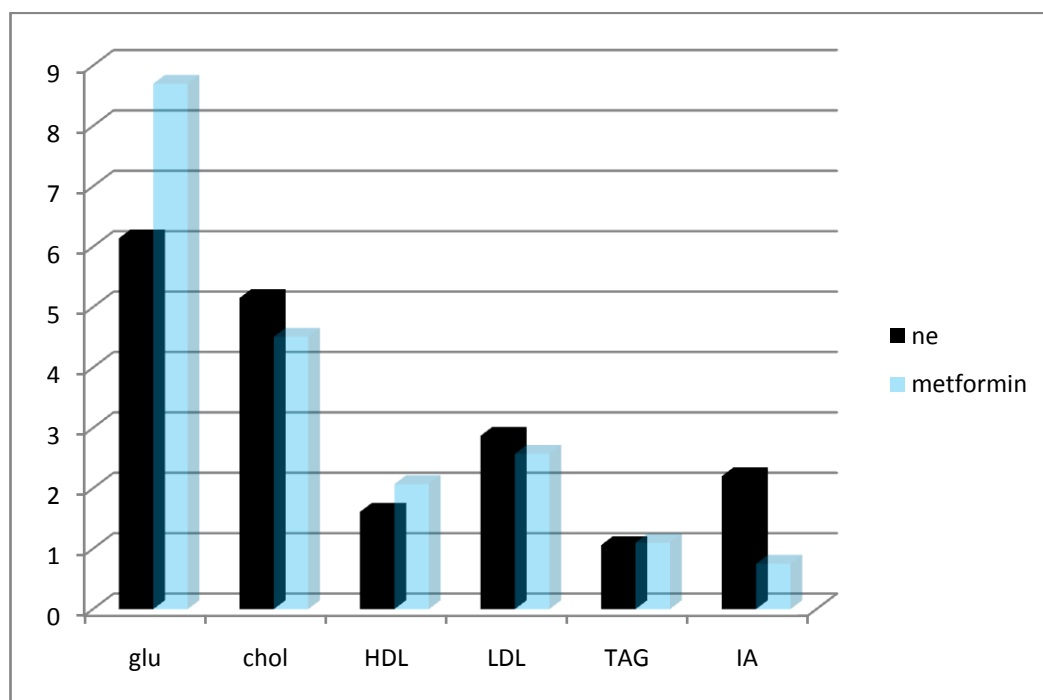
Labky	ne	stat	stat+met	met
glu	7,45	9,64	10,05	16,2
urea	20,01	9,36	4,9	7,6
chol	4,36	3,77	4,49	3,69
HDL	1,4	0,94	0,93	0,86
LDL	1,86	2,19	2	2,48
TAG	1,32	1,54	4,14	1,09
HBA1c	16	7,58	7,9	7,5
CRP	40	21	4	22
IA	2,11	3,01	3,83	3,29
krea	187	110,6	66	85



Tabulky č.5: Skupina mladších pacientů (24-50let) s vyšetřením na přítomnost IR

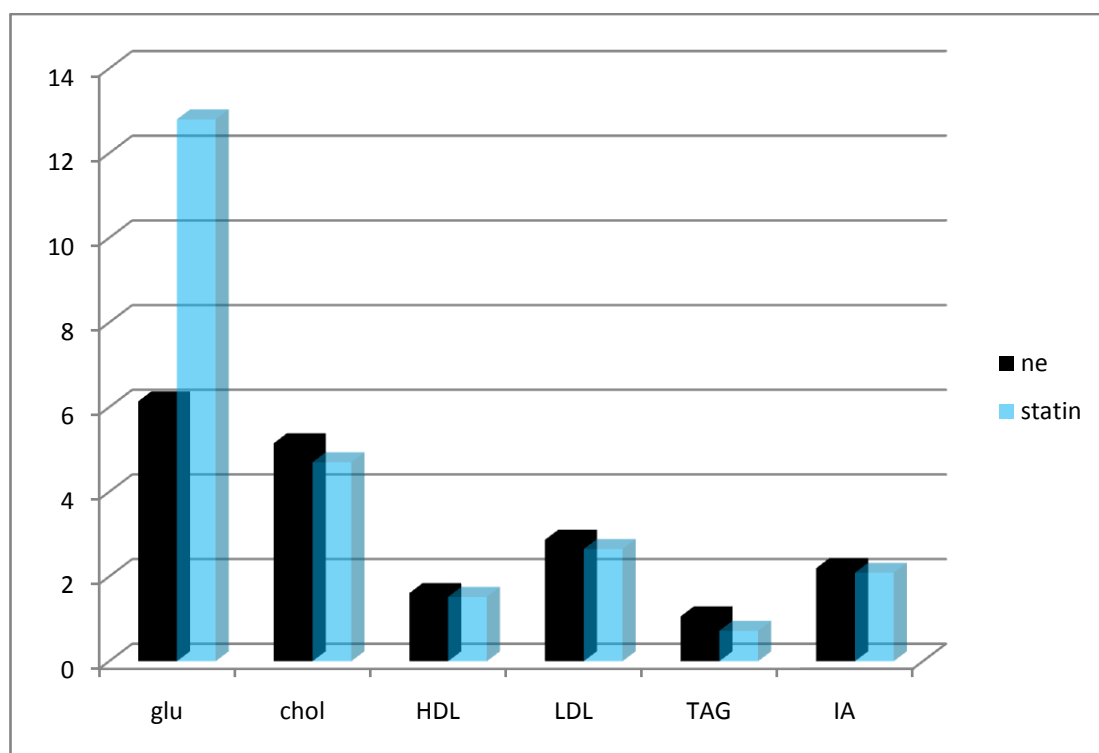
Tabulka 5.1: Srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících metformin a pacientů bez léčby metforminem

Labky	ne	metformin
glu	6,14	8,7
chol	5,15	4,51
HDL	1,61	2,07
LDL	2,87	2,57
TAG	1,06	1,1
IA	2,2	0,75



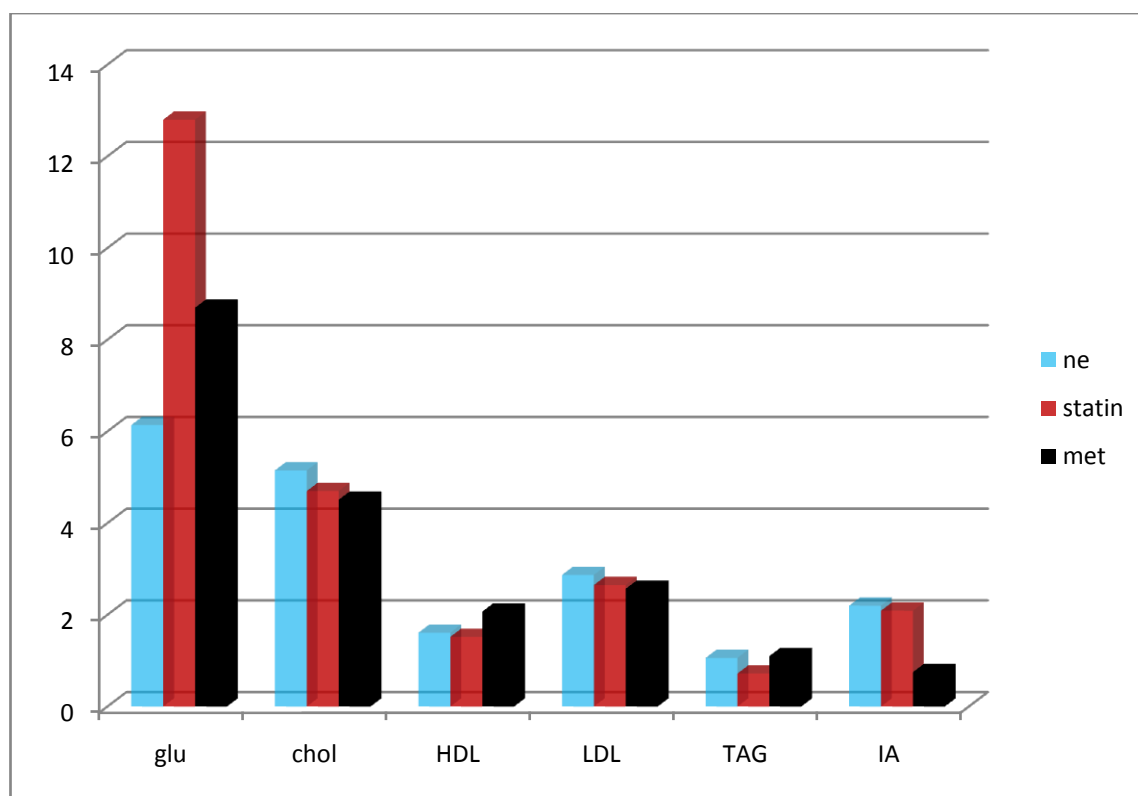
Tabulka 5.2: Srovnání laboratorních parametrů pacientů léčených statinem a pacientů bez této léčby

Labky	ne	statin
glu	6,14	12,8
chol	5,15	4,7
HDL	1,61	1,52
LDL	2,87	2,65
TAG	1,06	0,72
IA	2,2	2,09



Tabulka 5.3: Srovnání laboratorních parametrů všech skupin minisouboru, tzn. užívající pouze statin, pouze metformin a bez této léčby.

Labky	ne	statin	met
glu	6,14	12,8	8,7
chol	5,15	4,7	4,51
HDL	1,61	1,52	2,07
LDL	2,87	2,65	2,57
TAG	1,06	0,72	1,1
IA	2,2	2,09	0,75



6. Diskuse

Provedli jsme statistické zhodnocení celého souboru a dále srovnávali jednotlivé skupiny. Pro získání opravdu objektivních výsledků byl náš soubor malý a heterogenní. Nepodařilo se nám zjistit potřebné laboratorní parametry všech subjektů, proto jsme srovnávali pouze ty nejzákladnější a nezbytné pro provedení analýzy. V rámci dělení celého souboru jsme vyčlenili jednu menší skupinu pacientů, u nichž jsme měli k dispozici podrobnější výsledky, jež jsme mohli srovnávat.

Celý soubor obsahoval celkem 190 pacientů, z toho 106 žen a 84 mužů. Věkové rozmezí se pohybovalo od 24 do 88 let, většina pacientů v souboru však byla starší 50ti let. Průměrný věk byl 66,5 let. Rozmezí BMI 20,7 – 40,2, průměrná hodnota byla 32,66. 136 pacientů mělo diagnostikováno diabetes 2. typu, zbytek (54 pacientů) diabetem netrpěl. Hypolipidemickou léčbu statiny podstoupilo 55 pacientů, ostatní (135 osob) byli bez této medikace. Pacienti užívající statiny podstupovali tuto léčbu v délce minimálně 2 roky. Osoby bez medikace tvořily kontrolní (srovnávací) soubor.

Nejprve jsme soubor rozdělili na skupinu užívající statiny a skupinu bez hypolipidemické léčby. Statisticky jsme bohužel neprokázali příznivý vliv hypolipidemické léčby na ovlivnění hladin krevních lipidů. Výsledky jsou paradoxně lepší u pacientů, kterým hypolipidemická léčba nebyla indikována. Zjištěný rozdíl však není statisticky významný. K našemu zjištění přispívá nejen heterogenita celého souboru, ale pravděpodobně i fakt, že velká část pacientů ze srovnávacího souboru byla tvořena zdravými osobami, které léčbu statinem nepotřebovaly. Možná je ale i varianta non-compliance pacientů na hypolipidemické léčbě, vzhledem k tomu, že se jedná o dlouhodobou léčbu a ateroskleróza „nebolí“. Pacienti si neuvědomují možná rizika či nebyli dostatečně edukováni zdravotnickými pracovníky. Oproti tomuto zjištění jsou výsledky dalších srovnání více zajímavé a průkazné.

U skupiny užívající statiny jsme provedli další srovnání laboratorních hodnot podle konkrétního typu statinu (simvastatin - Simvor® x atorvastatin - Atoris®). Zde je z výsledků jasně patrný pozitivnější vliv atorvastatinu na ovlivnění hladin krevních

lipidů. Statisticky jsme prokázali příznivější vliv atorvastatinu na hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a index aterogenity. Hladina HDL cholesterolu je sice vyšší, tzn. příznivější u pacientů užívajících simvastatin, tento rozdíl však není statisticky významný.

Ze skupiny pacientů užívajících statiny jsme dále vyčlenili a srovnávali pacienty, kteří užívají statin v kombinaci s metforminem (Siofor®), a užívající pouze metformin. Zde jsme zjistili statisticky významný rozdíl v laboratorních hodnotách glukózy, triglyceridů a indexu aterogenity. Tyto hodnoty jsou příznivější u pacientů užívajících pouze metformin. Toto je s největší pravděpodobností způsobeno rovněž tím, že pacienti užívající pouze metformin byli celkově zdravější. V úvahu ale přichází i non-compliance pacientů užívající kombinaci obou, spolu s nedodrčováním dietního režimu.

Dále jsme vyčlenili menší soubor, který jsme následně mohli srovnávat. Jde o soubor 11- ti pacientů, kteří trpí syndromem diabetické nohy. Kromě této společné vlastnosti jsme u nich měli k dispozici podrobnější laboratorní výsledky (viz tabulky č. 4). Soubor tvořilo devět mužů a dvě ženy. Průměrný věk byl 67,36 let a BMI 26,81. Všichni měli diagnostikovan DM. Osm z nich mělo diagnostikovanou arteriální hypertenzi. Šest pacientů užívalo statin (atorvastatin), dva kombinaci statinu s metforminem (atorvastatin + siofor), jeden byl léčen pouze metforminem a dva byli bez medikace. Tito tvořili srovnávací soubor.

Nejprve jsme u tohoto souboru provedli srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících metformin a pacientů bez léčby metforminem. Z něj vyčteme následující. Pacienti užívající metformin mají nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu (ukazuje na lepší dlouhodobou kompenzaci diabetu) nižší CRP (nižší prozánětlivá pohotovost, nižší riziko aterosklerózy) a nižší hladinu urey (ukazuje na stav ledvin, nemusí být způsobeno přímo vlivem léčby metforminem, může ukazovat na celkově lepší zdravotní stav organismu).

Dále jsme provedli srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících kombinaci statinu s metforminem a bez této léčby. I zde vidíme příznivý vliv kombinace medikamentů na hladiny glykovaného hemoglobinu, CRP a urey. Opět ve prospěch medikace. Patrná je zejména výrazně nižší hladina CRP, což ukazuje

na příznivý aditivní vliv kombinace statinu a metforminu na potlačení zánětlivých procesů – antiaterogenní účinky.

Poté jsme srovnali laboratorní parametry pacientů užívajících statin a pacientů bez hypolipidemické léčby. I toto srovnání nahrává pacientům s medikací – měli rovněž nižší hladiny glykovaného hemoglobinu, CRP a urey. Statin tady samozřejmě neovlivnil hladinu glykovaného hemoglobinu a urey, ovšem mohl snížit hladinu CRP. Jeho pozitivní vliv na hladinu krevních lipidů se nám bohužel prokázat nepodařilo, nicméně zjištěné hodnoty nejsou statisticky významné. I zde můžeme uvažovat o celkově horším zdravotním stavu pacientů a zejména silné non-compliance při dodržování dietního i léčebného režimu, na kterou ukazuje a ve které nás utvrzuje zdravotní dokumentace, ze které víme, že pacienti byli často dokonce opakovaně hospitalizováni pro syndrom diabetické nohy a celkovou dekompenzaci diabetu, a zmínky v dokumentaci o odmítání spolupráce a celkově negativním postoji k léčbě. K ne úplně průkazným výsledkům na vliv na hladiny lipidů samozřejmě přispívá i to, že soubor byl příliš malý.

Poslední tabulka ukazuje srovnání laboratorních parametrů všech skupin minisouboru, tzn. užívající pouze statin, pouze metformin, kombinaci statinu s metforminem a bez léčby. Jasně ukazuje příznivý vliv medikace zejména na hladinu CRP, dále glykovaného hemoglobinu a urey. Nejlepší výsledky mají pacienti užívající kombinaci statin + metformin, o něco hůře jsou na tom pacienti užívající pouze metformin, dále léčení pouze statinem a nejhůře dopadly výsledky pacientů bez medikace.

Druhý minisoubor se skládá ze 17 - ti pacientů. Jedná se o skupinu mladších pacientů ve věku 24-50 let, u kterých navíc víme, zda je či není přítomna inzulinová rezistence.

Tento soubor tvořilo 13 žen a 4 muži. Průměrný věk souboru byl 41 let a BMI 32,95. Jednalo se tedy o pacienty obézní. Šest z nich mělo diagnostikováno DM II, ostatní byli bez DM. Všichni byli vyšetřeni na přítomnost IR. Prokázána byla pouze u jednoho z nich. Dvanáct pacientů neužívalo žádnou medikaci, 4 byli léčení metforminem a jeden užíval statin (atorvastatin). Podle medikace jsme pacienty rozdělili na tři skupiny na léčené statinem, metforminem a bez léčby.

Nejprve jsme provedli srovnání laboratorních parametrů pacientů užívajících metformin a pacientů bez léčby metforminem. Pacienti léčení metforminem měli nižší index aterogenity než pacienti bez léčby.

Dále jsme porovnali laboratorní parametry pacientů léčených statinem a pacientů bez této léčby. Pacient užívající statin měl nižší celkový cholesterol, LDL, TAG i index aterogenity než pacienti statin neužívající. Statistickou významnost výsledku se nám prokázat nepodařilo, vzhledem k tomu, že se jednalo pouze o jednoho pacienta.

Nakonec jsme provedli srovnání laboratorních parametrů všech skupin minisouboru, tzn. užívající pouze statin, pouze metformin a bez této léčby. Nejlepší výsledky vykazují pacienti léčení metforminem, následuje pacient se statinem a nejhorší výsledky mají pacienti neléčení.

Přestože soubor tvořilo 190 pacientů, jedná se o soubor příliš malý, navíc heterogenní. Abychom mohli provést přesnější analýzu, potřebovali bychom větší a homogennější soubor pacientů a jejich detailní laboratorní výsledky. Toho je v našich podmínkách těžké dosáhnout.

Naše práce tvoří pilotní studii, která může sloužit jako podklad pro další práce.

7. Závěr

Provedli jsme pilotní studii na souboru pacientů a zjišťovali vliv statinů na lipidové spektrum a jiné laboratorní hodnoty, jež jsme měli k dispozici, a vliv metforminu na hladiny glykovaného hemoglobinu a glykémie.

Pro získání opravdu objektivních výsledků byl náš soubor příliš malý a heterogenní.

Nepodařilo se nám zjistit potřebné laboratorní parametry všech subjektů, proto jsme srovnávali pouze ty nejzákladnější a nezbytné pro provedení analýzy.

Neprokázali jsme příznivý vliv hypolipidemické léčby na ovlivnění hladin krevních lipidů.

Prokázali jsme, že atorvastatin má příznivější vliv na hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a index aterogenity než simvastatin.

Pacienti užívající metformin měli nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu, nižší hladinu CRP a nižší hladinu urey.

Ke získání objektivnějších výsledků je zapotřebí provést další sledování na větším a homogennějším souboru.

8. Seznam zkratek použitých v textu

AIM – akutní infarkt myokardu

Akt - serin/treonin kináza

ALT – alanintransferáza

AMP – adenosin monofosfát

ASP – kyselina asparágová

ATP – adenosin trifosfát

BMI – Body Mass Index (index tělesného tuku)

CMP – cévní mozková příhoda

CoA – koenzym A

CRP – C-reaktivní protein

DM 2 – diabetes mellitus 2. typu

DPP - dipeptidylpeptidáza

FFAs - volné mastné kyseliny

GGT – γ -glutaryltransferáza

GLP – glukagon-like peptid

GLUT - transportér glukózy

GnRH – gonadotropiny uvolňující hormon (gonadoliberin)

HDL- high-density lipoproteins (lipoproteiny o vysoké hustotě)

IGF – insulin-like growth factor (inzulinu podobný růstový faktor)

IL-6 – interleukin 6

IR – inzulinová rezistence

IRS - inzulin responzivní substrát

IU – international unit (mezinárodní jednotka)

KVS - kardiovaskulární

LDL- low-density lipoproteins (lipoproteiny o nízké hustotě)

MAPK - mitogeny aktivovaná proteinkináza

MCP – monocytární chemoaktraktantový protein

NAD - nikotinamidadenindinukleotid

NADH – redukována forma NAD (dihydroderivát)

NASH (NAFLD) – nealkoholická steatohepatitida (non-alcoholic fatty liver disease)

NYHA – New York Health Association

PAD – perorální antidiabetika

PAI – plasminogen activator inhibitor (inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu)

PCOS – syndrom polycystických ovarií

PHHI – perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie v dětství

PI3K - fosfatidylinositol 3-kináza

PPAR- γ – aktivované receptory proliferátoru peroxizomu

RA – revmatoidní artritida

ROCK - Rho-kináza

TIA – tranzitorní ischemická ataka

TNF- α – faktor nekrotizující tumory α

VLDL – very low density lipoproteins (lipoproteiny o velmi nízké hustotě)

9. Literatura

1. **Vokurka, Hugo et al.** *Velký lékařský slovník*. Praha : Maxdorf, 2005. ISBN 80-7345-058-5.
2. **Kangduk, Young.** Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *PubMed*. [Online] [Citace: 3. září 2011.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886982/?tool=pubmed>.
3. **Bartoš, Pelikánová et al.** *Praktická diabetologie, 3. vydání*. Praha : Maxdorf, 2003, str. 67-74, 95, 124. ISBN 80-85912-69-4.
4. [Online] www.medicabaze.cz.
5. *Web Medicabáze*. [Online] [Citace: 24. září 2011.] www.medicabaze.cz.
6. **Zamrazil, Vondra, Šimečková.** *Časná stádia diabetes mellitus*. Praha : Maxdorf, 1997. ISBN 80-85800-74-8, str. 67.
7. **Perušičová, J.** *Diabetes mellitus 2. typu - léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze*. místo neznámé : GEUM, str. 20-21, 109-117, 237-241, 382-383, 519-521, 2011. ISBN 978-80-86256-78-8.
8. **Svačina, Š., Owen, K.** *Syndrom inzulinové rezistence*. Praha : Triton, str.18, 21, 29, 39, 46, 81, 114, 151, 2003. ISBN 80-7254-353-9.
9. **Martiník K, prof., MUDr., DrSc.** *Obezita, nadváha Od teorie k praxi*. Hradec Králové : Garamon, 2008. stránky 24,. ISBN 978-80-86472-37-9.
10. **Franco-Bourland, R. E., Méndez-Sánchez, N.** The liver is the key organ for the development of metabolic syndrome. [Online] [Citace: 7. listopad 2011.] <http://annalsofhepatology.com>.
11. **Schmid, I. A., Szendroedi, J., Chmelik, M. et al.** Liver ATP Synthesis Is Lower and Relates to Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes. *web American Diabetes Association*. [Online] [Citace: 7. listopad 2011.] <http://care.diabetesjournals.org/content/34/2/448.long>. ISSN 1935-5548.
12. **Bonnet, F., Ducluzeau, P. H. et al.** Liver Enzymes Are Associated With Hepatic Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Glucagon Concentration in Healthy Men and Women. *web American Diabetes Association*. [Online] [Citace: 7. listopad 2011.] <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/60/6/1660.long>. ISSN 1939-327X.
13. **Guilherme, Virbasius et al.** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *PubMed*. [Online] [Citace: 3. září 2011.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886982/?tool=pubmed>.
14. **Svačina, Š.** Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgány. *Vnitřní lékařství*. 2005.
15. **Haluzík, M.** Tuková tkáň jako endokrinní orgán: její význam při vzniku a rozvoji inzulinové rezistence, diabetu 2. typu a přidružených komplikací. [autor knihy] J. Perušičová. *Trendy v diabetologii*. Praha : Galén, 2003.
16. **Svačina, Štěpán et al.** *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha : Galen, 2010, str. 181,182. ISBN 978-80-7262-676-2.
17. **Haluzíková, Roubíček, Haluzík.** Adiponectine and atherosclerosis. *PubMed*. [Online] [Citace: 28. říjen 2011.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578166>.
18. **Haluzík, M, Pařízková, J, Haluzík, M. M.** Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin Resistance and Related Complications. [Online] 2004. [Citace: 30. říjen 2011.] <http://www.biomed.cas.cz/physiolres>. ISSN 0862-8408.
19. **Haluzík, Haluzíková.** The role of resistin in obesity-induced insulin resistance. *PubMed*. [Online] [Citace: 28. říjen 2011.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625816>.

20. **Kvapil, Krejčová, Olšovský et al.** *Inzulinová rezistence a možnosti jejího ovlivnění perorálními antidiabetiky*. Praha : Maxdorf, str. 5, 9, 28, 2004. ISBN 80-7345-036-4.
21. Method and index for diagnosing insulin resistance. *web Fresh Patents*. [Online] [Citace: 17. listopad 2011.] <http://www.freshpatents.com/-dt20090730ptan20090191576.php>.
22. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu - aktualizace 2011. [Online] [Citace: 15. říjen 2011.] <http://www.diab.cz/standardy>.
23. **Svačina Š., Owen K.** Obezita, diabetes 2. typu a jejich kvantitativní vztahy. *Vnitřní lékařství*, . 48, 2002, č. 6, p 500-506.
24. **Jirkovská, A.** Dietní léčba diabetiků. *Doporučené postupy pro praktické lékaře*. [Online] 2001. [Citace: 17. září 2011.] <http://www.cls.cz/dp>.
25. **Rybka, J., Adamíková, A., Langová, D.** Diabetes mellitus a fyzická zátěž. *Doporučené postupy pro praktické lékaře*. [Online] 2002. [Citace: 17. září 2011.] <http://www.cls.cz/dp>.
26. **Perušičová, J. et al.** *Léčba inzulinem a diabetes mellitus 2. typu*. Brno : Facta Medica, str. 148-149, 2009. ISBN 978-80-904260-3-0.
27. **Haluzík, M, Svačina, Š.** *Inkretinová léčba diabetu*. Praha : Mladá Fronta, 2010, str.25,32-34,53,. ISBN 978-80-204-2247-7.
28. AISLP, verze ČR 2011.4, aktualizace k 1.10.2011.
29. **Kostiuk, Pavel.** Metformin jako antidiabetikum první volby: nové důkazy komplexního působení. *Edukafarm farminews*. 3/2011, str. 48.
30. **Piechota-Polanczyk A, Goraca A, Demyanets S, et al.** Simvastatin Decreases Free Radicals Formation in the Human Abdominal Aortic Aneurysm Wall via NF-κB. *Eur. J. Vascular, Endovascular Surgery*. June 2012.
31. **Lincová, Farghali.** *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-373-0.
32. [Online]
33. **Guilherme, Virbasius, Puri, Czech.** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *PubMed*. [Online] [Citace: 5. září 2011.]
34. Medtronic Unveils iPro 2 Professional CGM. *web Medgadget*. [Online] [Citace: 6. prosinec 2011.] <http://medgadget.com>.
35. Nový slepý kontinuální monitor od Medtronicu. *web aidia*. [Online] [Citace: 6. prosinec 2011.] <http://www.aidia.cz/tag/ipro-2/>.