

Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti

6. celostátní diabetologické symposium

„Diabetes a neuropsychická onemocnění“

Hradec Králové, 4.–5. červen 2004



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
MEDLINE/Index Medicus, CHEMICAL ABSTRACTS,
INIS Atomindex, Bibliographia medica čechoslovaca

MEDICA
PUBLISHING &
CONSULTING

Supplementum 2

Přednášky 6. celostátního diabetologického sympozia Diabetes a neuropsychická onemocnění Hradec Králové 2004

Obsah

Úvodník Editorial	7
A. Šmahelová	
Odborný program 6. celostátního diabetologického sympozia Diabetes a neuropsychická onemocnění (Hradec Králové 2004)	6
Scientific programme of the 6 th national workshop „Diabetes and neuropsychic disorders“	
Diabetes mellitus 2. typu a cévní mozkové příhody	8
Diabetes mellitus type 2 and cerebral vascular events	
M. Kvapil	
Cévní mozkové příhody u diabetiků – klinické projevy a léčba	12
Cerebral vascular events in diabetic patients – clinical manifestation and treatment	
D. Krajíčková, A. Krajina	
Stenózy magistralních mozkových tepen – léčebné možnosti	20
Brain magistral arteries stenoses – treatment possibilities	
D. Krajíčková	
Možnosti vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie	26
Examination possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy	
J. Olšovský, H. Svačinová	
Patofyziologie a patogeneze diabetické neuropatie	29
Pathophysiology and pathogenesis of diabetic neuropathy	
J. Škrha	
Diabetická neuropatie z pohledu neurologa	35
Neurologist's view of diabetic neuropathy	
E. Ehler	
Diabetes a extrapyramidová onemocnění	41
Diabetes and extrapyramidal diseases	
E. Růžička	

Epilepsie a diabetes mellitus Epilepsy and diabetes mellitus H. Hojdíková	47
Spánková apnoe a nemocní s diabetem Sleep apnoea and patients with diabetes K. Šonka	52
Diabetes mellitus v adolescenci Diabetes mellitus in adolescence J. Lebl, E. Feigerlová, Š. Průhová	56
Centrální mechanismy regulace příjmu potravy u diabetiků Central mechanisms of food intake regulation in diabetic patients V. Palička	62
Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory a inzulinové receptory v mozku Peroxisome proliferator-activated receptors and insulin receptors in the brain A. Šmahelová	65
Transportní mechanismy glukózy mezi krví a likvorem Glucose transport mechanisms between blood and liquor J. Tichý	69
Metody nutriční podpory psychiatricky nemocných při hospitalizaci Methods of nutritional support of psychiatric patients during hospitalisation L. Sobotka	78
Dietní edukace psychotiků v prevenci diabetu Education in diet as prevention of diabetes in psychotic patients Š. Svačina	84
Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky Diabetes in patients treated with antipsychotics J. Libiger	88
Deprese a diabetes Depression and diabetes I. Tůma	94
Psychofarmaka a hmotnost Psychotropic drugs and weight gain Š. Svačina	99
Psychologické problémy při diabetu z pohledu diabetologa Diabetologist's view of psychological problems at diabetes mellitus A. Jirkovská, T. Hrachovinová	107
Bezvědomí u diabetiků v přednemocniční neodkladné péči (PNP) Unconsciousness in diabetic patients in prehospital emergency care (PEC) J. Knor	111
Diabetes u neuroendokrinních poruch Diabetes in neuroendocrine disorders J. Čáp	114

Vnitřní lékařství

Supplementum 2 ■ červen 2005 ■ ročník 51

Vedoucí redaktor

prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., Bratislava

Editor emeritus

doc. MUDr. Dušan Mrkos, CSc., Brno

Redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
 prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., Bratislava
 doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., Praha
 doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., Olomouc
 doc. MUDr. Jozef Gonsorčík, CSc., Košice
 prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC, Praha
 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), Praha
 doc. MUDr. Petr Husa, CSc., Brno
 doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., Martin
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Peter Pončuch, CSc., Bratislava
 prim. MUDr. Jaroslav Přehnal, CSc., Zlín
 prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., Bratislava
 prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC, Plzeň
 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín
 doc. MUDr. František Salajka, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc., Praha
 doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Brno
 doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Brno
 prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Praha
 prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., Olomouc
 prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Brno
 prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC, Brno



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

Vnitřní lékařství

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s Medica Publishing and Consulting, s.r.o.
 Vedoucí redaktor prim. MUDr. Petr Svačina, zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

Registrační značka MK ČR E 1202. ISSN 0042-773X.

Nakladatel: Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 311,
 e-mail: medica@medic.cz. Šéfredaktorka: PhDr. Eliška Skalková. Odpovědná redaktorka Mgr. Kateřina Svobodová.

Grafická úprava: Medica Publishing and Consulting – Karel Zlevor. Jazykový redaktor PhDr. Boris Skalka.

Vychází 12krát ročně. Předplatné na rok 1 260 Kč (1 668 Sk), jednotlivé číslo 105 Kč (139 Sk). Informace o předplatném
 na rok 2005 podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá: Medica Publishing and Consulting, s.r.o.,
 e-mail: medica@medic.cz, informace o podmínkách inzerce v roce 2005 poskytuje a objednávky přijímá:

Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Mgr. Kateřina Svobodová, e-mail: svobodovak@medic.cz.

Rukopisy zasílejte na adresu: prim. MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno.
 e-mail: petr.svacina@fnusa.cz

6. celostátní diabetologické sympozium Diabetes a neuropsychická onemocnění

Hradec Králové, 4.–5. června 2004

Odborný program

1. přednáškový blok

- doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc., 2. LF UK a FN Motol, Praha: **Cévní mozkové příhody u diabetiků (epidemiologie, prevence)**
MUDr. Dagmar Krajičková, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Cévní mozkové příhody u diabetiků – klinické projevy a léčba**
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Patogeneze aterosklerotického postižení karotid u diabetiků**
MUDr. Dagmar Krajičková, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Stenózy magistralních mozkových tepen – léčebné možnosti**
MUDr. Jindřich Olšovský, LF MU a FN u sv. Anny, Brno: **Možnosti vyšetření diabetické kardiovaskulární neuropatie**

2. přednáškový blok

- prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Patofyziologie a patogeneze diabetické neuropatie**
doc. MUDr. Eduard Ehler, CSc., Krajská nemocnice Pardubice: **Diabetická neuropatie z pohledu neurologa**
prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Diabetes a extrapyramidová onemocnění**
MUDr. Helena Hojdíková, LF UK a FN Hradec Králové: **Epilepsie a diabetes**
prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Spánková apnoe a nemocní s diabetem**
prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha: **Diabetes a puberta**

3. přednáškový blok

- prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Centrální mechanismy regulace příjmu potravy u diabetiků**
MUDr. Alena Šmahelová, LF UK a FN, Hradec Králové: **Inzulinové a PPAR γ receptory v mozku**
prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Transportní mechanismy glukózy mezi krví a mozkomíšním mokem**
prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Vliv výživy na psychické ladění a výkonnost u diabetika**
prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc., LF UK a FN, Hradec Králové: **Metody nutriční podpory při hospitalizaci psychiatricky nemocných**
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Dietní edukace psychotiků v prevenci diabetu**

4. přednáškový blok

- prof. MUDr. Jan Libiger, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Poruchy glycidového a lipidového metabolismu při léčbě antipsychotiky**
prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Deprese a diabetes**
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., 1. LF UK a VFN, Praha: **Psychofarmaka a hmotnost**
doc. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., IKEM, Praha: **Psychologické problémy při diabetu z pohledu diabetologa**
prim. MUDr. Jiří Knor, Ph.D., ÚZS, Praha: **Bezvědomí u diabetiků v přednemocniční neodkladné péči**
doc. MUDr. Jan Čáp, CSc., LF UK a FN Hradec Králové: **Diabetes u neuroendokrinních poruch**

Diabetes mellitus 2. typu a cévní mozkové příhody

M. Kvapil

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Souhrn: Incidence cévních mozkových příhod u pacientů s diabetes mellitus 2. typu je několikanásobně vyšší proti ostatní populaci. Hlavními modifikovatelnými rizikovými faktory pro jejich vznik je hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze, inzulinová rezistence. Léčba hypertenze (ACE inhibitory), antiagregační léčba a statiny snižují riziko v sekundární i primární prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Klíčová slova: cévní mozkové příhody – diabetes mellitus 2. typu – prevence – léčba

Diabetes mellitus type 2 and cerebral vascular events

Summary: The incidence of cerebral vascular events in patients with diabetes mellitus type 2 is severalfold higher in comparison with the rest of population. The main modifiable risk factors for its occurrence are hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension, insulin resistance. The hypertension treatment (ACE inhibitors), anti-aggregative treatments and statins decrease the risk in the secondary and primary prevention of cerebral vascular events in patients with diabetes mellitus type 2.

Key words: cerebral vascular events – diabetes mellitus type 2 – prevention – treatment

Epidemiologie

Mortalita na kardiovaskulární komplikace v populaci osob s diabetem 2. typu je velmi vysoká. Po ischemické chorobě srdeční jsou druhou nejčasnější příčinou smrti cévní příhody mozkové (CMP). U osob s diabetes mellitus je prevalence CMP 3násobná proti nediabetické populaci. U 13 % osob s diabetem ve věku nad 65 let se vyvine CMP. Riziko recidivy CMP je u diabetu dvojnásobné [1]. Paradoxně je incidence tranzientních ischemických příhod u pacientů s diabetem nižší proti nediabetikům, což je vysvětlováno vyšší tendencí k dokonání příhody.

Patofyziologie

80 % všech CMP vzniká v důsledku ischemie, asi 15 % je důsledkem embolizace (zejména u osob s fibrilací síní), přibližně 5 % CMP vzniká jako důsledek krvácení.

Dlouhodobé zvýšení glykemie o 1 mmol/l zvyšuje riziko smrtelné CMP o 17 % [2,5]. Vyvinutá CMP má vyšší mortalitu osob s hyperglykemií nad 6,7 mmol/l při přijetí do nemocnice, obecně mají osoby s diabetem a CMP také vyšší počet komplikací během hospitalizace. Je prokázáno, že hyperglykemie zvyšuje pravděpodobnost periinfarktového edému, potence vznik lokální acidózy, zvyšuje prostupnost hematoencefalické bariéry, zvyšuje pravděpodobnost vzniku nekrózy při infultu, vede k přímému poškození neuronů. Diabetes však nezvyšuje riziko krvácivých cévních mozkových příhod.

I při nepřítomnosti hypertenze je vyšší prevalence endoteliální proliferace a hyalinózy malých arterií u diabetiků (64 % diabetiků a 23 % nemocných bez diabetu). Tyto změny jsou u diabetiků často provázené nálezem fibrinoidních nekrotizací arterií a malých arterií [2,3].

Prevence

Mnohem větších úspěchů bylo dosaženo v prevenci CMP než v léčbě. Nej důležitější rizikové faktory jsou vyjmenovány v tab. 1. Můžeme je rozdělit na potenciálně modifikovatelné a nemodifikovatelné. Okolo poloviny modifikovatelných rizikových faktorů má či potenciálně může mít vztah k diabetes mellitus (tab. 1) [4,7,8].

1. Snižování hyperglykemie

I když prognóza nemocných s CMP koreluje pozitivně s výškou hyperglykemie při začátku příhody, vliv snižování hyperglykemie na snížení rizika CMP nebyl prokázán přímo. Ve studii UKPDS [4] nebyl při rozdílu 0,9 % HbA1C mezi skupinami intenzivně a konvenčně léčenými rozdíl v absolutní incidenci CMP. Avšak při přepočtu výsledných dat na rozdíl HbA1C 1 % bylo u osob s intenzivně intervenovaným diabetem nalezeno snížení relativního rizika CMP o 12 %

Tab. 1. Rizikové faktory CMP.**Modifikovatelné**

- inzulinová rezistence
- diabetes mellitus
- postprandiální hyperglykemie
- hypertenze
- dyslipidemie, hyperlipidemie
- prokoagulační stav
- stenóza karotid
- hypoalbuminemie (malnutrice)
- fibrilace síní
- nikotinismus
- excesivní konzumace alkoholu
- presklerotická dieta

Nemodifikovatelné

- věk
- pohlaví
- rasa
- vrozené predispozice

($p = 0,035$). Jak ukázala jako první právě tato studie, je důležité nejenom absolutní snížení glykemie, ale významnou roli hraje také způsob, jakým je toho dosaženo. U pacientů s obezitou, kteří byli léčeni jako prvním lékem volby metforminem, bylo sníženo významně riziko tzv. kompozitního ukazatele (CMP, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, infarkt myokardu, smrt) o celých 30 %.

Na základě dostupných informací můžeme tedy uzavřít, že ačkoliv neexistují přímé důkazy, které by potvrdily pozitivní vliv kompenzace diabetu na snížení rizika CMP, je z odvozených údajů možno oprávněně předpokládat, že dosažení normoglykemie riziko CMP sníží, zejména užijí-li se látky, které současně ovlivní inzulinovou rezistenci.

2. Životaspráva

Podle některých údajů můžeme dosáhnout snížení rizika CMP až o 50 % vhodným složením stravy. Dostatečné zastoupení ovoce, zeleniny, vlákniny, ryb, nenasycených mastných kyselin (zejména n3), kyseliny listové, vitamínů B₆ a B₁₂, hořčíku, draslíku a vápníku, malé množství alkoholu na straně jedné, nízký příjem nasycených mastných kyselin na straně druhé – toto složení odpovídá tzv. optimální racionální výživě. Přiměřená fyzická zátěž taktéž snižuje významně riziko CMP.

3. Léčba hypertenze

První důkazy pro populaci diabetiků přinesla opět studie UKPDS. Ve větší s intenzivněji léčenou hypertenzí došlo ke snížení rizika CMP o neuvěřitelných 44 %. Je třeba zdůraznit, že cílové hodnoty krevního tlaku pro intenzivně léčené osoby byly na úrovni podstatně vyšší, než jaké udávají současné standardy. Další zásadní skutečnost, která vyplynula z výsledků UKPDS, bylo zjištění, že pro léčbu není zřetelná prahová hodnota – jinými slovy, pro prevenci komplikací je ideální dosažení normotenze.

Stejně jako u léčby hyperglykemie, i v léčbě hypertenze u diabetiků hraje významnou roli ve vztahu k výsledku (snížení rizika CMP) zvolený typ antihypertenziva. ACE inhibitor ramipril v dávce 10 mg pro die snížil (studie MicroHOPE) [6] významně relativní riziko nejen obecně kardiovaskulární, ale také riziko CMP u diabetiků 2. typu (o 33 %) při minimálním ovlivnění hodnot krevního tlaku. Ve studii LIFE byl účinnější v ovlivnění kompozitního ukazatele (CMP, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu) losartan proti atenololu, rozdíl byl statisticky významný a podle následné analýzy bylo z 29 % za kladný efekt losartanu odpovědně mírnější snížení urikemie.

UKPDS a další studie posunuly svými výsledky cílové hodnoty pro léčbu hypertenze u pacientů s diabetes mellitus. Podle nejnovějšího doporučení by neměl krevní tlak překročit hodnotu 130/80 mm Hg.

4. Léčba dyslipidemie

Pro pacienty s diabetem 2. typu je typická tzv. diabetická dyslipidemie, která je charakterizována zvýšenou koncentrací triacylglycerolů a snížením HDL-cholesterolu. Do obrazu nepatří zvýšení LDL-cholesterolu, prevalence hypercholesterolemie je u diabetu 2. typu prakticky stejná jako v nediabetické populaci.

Není k dispozici průkaz významu snižování triacylglycerolů pro prevenci CMP. Zvýšení HDL-cholesterolu snižuje obecně riziko kardiovaskulárních nemocí. Studie, která by tento efekt studovala ve vztahu k riziku CMP u diabetické populace, není k dispozici. Nepřímo lze soudit na příznivý účinek z výsledků studie VA-HIT (podrobně tab. 2). Ve studované populaci byla čtvrtina pacientů s diabetes mellitus. Bylo zjištěno, že podání gemfibrozilu vedlo k významnému snížení rizika CMP i TIA.

Účinek statinů byl studován zejména u osob s hypercholesterolemii, nejprve v sekundární a posléze i v primární prevenci. Heart Protection Study (HPS) byla první studií, která se věnovala efektu statinů u diabetické populace (z celého sledovaného souboru bylo 5 963 diabetiků). Osoby zařazené do studie vykazovaly vysoké riziko vzniku komplikací aterosklerózy (stav po infarktu myokardu – IM, tranzitní ischemická ataka, hypertenze, ischemická choroba dolních končetin – ICHDK, diabetes mellitus – DM), byly ve věku 40–80 let. Průměrné sledování bylo téměř 6 let.

Do studie bylo zařazeno 5 963 pacientů s DM (věk 40–80 let), z nichž (stejně jako u nediabetiků) část měla již známou diagnózu ICHS, část byla bez klinických známek komplika-

cí aterosklerózy. 615 (10 %) z celého počtu mělo DM 1. typu, ostatní DM 2. typu. Diabetici byli lehce obéznější, mladší a měli lehce nižší (!) hladiny celkového a LDL-cholesterolu, lehce vyšší koncentraci triacylglycerolů v séru ve srovnání s nediabetickou populací. 40 mg simvastatinu v denní dávce snížilo průměrně LDL cholesterol o 1,5 mmol/l.

V intervenované skupině došlo ke snížení incidence první nefatální a fatální CMP o 25 %. U celé skupiny pacientů s diabetem došlo po léčbě ke snížení rizika tzv. velké kardiovaskulární příhody (IM, CMP, revascularizace) o 24 %. Celkově byly pozitivní efekty léčby simvastatinem shodné s populací nediabetiků. Velmi zajímavá je skutečnost, že efekt léčby nebyl závislý na typu diabetu, době trvání diabetu a vstupní úrovni kompenzace diabetu (stejně výsledky u nemocných s HbA1C < 7 % i > 7 %). Hodnot cholesterolémie < 3,0 mmol/l bylo dosaženo u více než 91 % osob s diabetem.

Studie CARDS byla první studií hodnotící efekt statinů v primární prevenci, která byla provedená výhradně u pacientů s diabetem 2. typu. Pro prokazatelný efekt intervence atorvastatinem na mortalitu byla předčasně z etických důvodů přerušena.

Studie CARDS byla koncipována jako multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie s atorvastatinem v dávce 10 mg pro die. Do studie byla zařazena definovaná skupina osob s diagnózou diabetes mellitus 2. typu se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbiditativy a mortality, ale bez stanovené diagnózy kardiovaskulárního onemocnění, tedy celkem 2 838 pacientů s diabetem a nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Průměrná výchozí hodnota LDL-cholesterolu byla 3,0 mmol/l. Léčba atorvastatinem snížila riziko cévní mozkové příhody o 48 %.

Tab. 2. Studie VA-HIT.

- 2 531 osob se známou ICHS, HDL pod 1,0 mmol/l
- intervence – gemfibrozil 1200 mg pro die
- výstup – kombinovaná incidence nefatálního IM a smrti z KV příčin
- zvýšení HDL-C o 0,13 mmol/l sníží riziko kardiovaskulární příhody o 11 %
- efekt gemfibrozilu nelze vysvětlit pouze ovlivněním HDL cholesterolu

Incidence CMP u DM (25 % pacientů ve skupině s placebem a 24 % s gemfibrozilem)

	placebo	gemfibrozil	
TIA	4,2 %	1,7 %	p = 0,01
CMP	6,9 %	5,1 %	p = 0,04

Tab. 3. Prokazatelně účinná prevence CMP u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Primární

- složení stravy
- pohyb – cvičení
- léčba hypertenze
 - ACEI
 - sartany
- léčba dyslipidemie
 - snížení LDL cholesterolu
 - zvýšení HDL
- antiagregační léčba
- antikoagulace

Sekundární

- identická s primární
- endarterektomie u stenózy karotid

5. Antiagregační léčba

Je v současnosti považována za základní preventivní opatření u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, které snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a tedy i riziko CMP.

Léčba kyselinou acetylsalicylovou po CMP u diabetiků není však zřejmě tak efektivní jako u nemocných bez diabetu. European Stroke Prevention study a VA Cooperative Study neprokázala významný efekt na vznik recidivy CMP či úmrtí. Teprve metaanalýza studií s protidestičkovými léky ukázala pozitivní efekt těchto léků. Pacienti s diabetem vyžadují patrně vyšší dávky kyseliny acetylsalicylové ve srovnání s nediabetiky [10].

Léčba hyperglykemie během CMP

Intervence je vždy indikována v případě, že je pacient symptomatický,

tedy jsou-li klinické příznaky dekompenzovaného diabetes mellitus.

Sporný význam má snižování hyperglykemie u jinak asymptomatických pacientů v akutním stadiu vzniku CMP. Několik větších studií nepřineslo jednoznačný průkaz snížení resp. normalizace hyperglykemie v akutním stadiu pro snížení mortality či morbiditativy. Stejně tak není jasný význam léčby tzv. stresové hyperglykemie pro další vývoj CMP popřípadě osud pacienta.

Základem tak zůstává symptomatická komplexní zejména interní terapie, důraz je kladen na časnou rehabilitaci.

Závěr

Problematika CMP zůstává jakoby stranou zájmu interní medicíny i kardiologie. Snad je důvodem zatím velmi malá efektivita léčebných postu-

pů, které máme k dispozici. V současnosti je již nashromážděno velké množství důkazů o tom, že je možno důslednými preventivními opatřeními významně snížit riziko CMP nejen v obecné populaci, ale zejména v populaci tak rizikové, jako jsou pacienti s diabetes mellitus 2. typu (tab. 3) [9].

Literatura

1. Albers GW et al. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 2502–2511.
2. Aronson SM. Intracranial vascular lesion in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1973; 32: 183–196.
3. Barnett HM et al. Prevention of ischemic stroke. *BMJ* 1999; 318: 1539–1542.
4. Davis TM et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 29. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1097–1103.
5. Candelise L et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661–663.
6. Gerstein HC et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 335: 253–259.
7. Girod M et al. Secondary prevention after ischemic stroke Evolution over time in practice. *J Neurol* 2005; 252: 14–20.
8. Koennecke HC. Secondary prevention of stroke: a practical guide to drug treatment. *CNS Drugs* 2004; 18: 221–241.
9. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003; 52: 19–23.
10. Chlumský J. Cévní příhody u diabetiků. *Postgraduální medicína* 2001; 5: 103–105.

doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

www.lf2.cuni.cz

e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz

Doručeno do redakce: 31. 1. 2005

Přijato k otištění: 31. 1. 2005

www.kardiologickarevue.cz

Cévní mozkové příhody u diabetiků – klinické projevy a léčba

D. Krajíčková¹, A. Krajina²

¹ Neurologická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc.

² Radiodiagnostická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Souhrn: Autoři podávají stručný přehled mechanismu vzniku, etiologie a klinických projevů ischemických mozkových příhod. Diabetes mellitus je spojen s větším rozsahem ischemického poškození a jeho horší prognózou. V léčbě akutní fáze mozkové ischemie je hlavní pozornost věnována složité problematice mozkové trombolýzy, ostatní léčebné metody jsou zmíněny jen okrajově. Navzdory tomu, že nebyla dosud naplněna očekávání související s trombolytickou a neuroprotektivní léčbou, letalita ischemických mozkových příhod v posledních 20 letech významně poklesla.

Klíčová slova: ischemická CMP – etiopatogeneze – léčba akutní fáze – mozková trombolýza

Cerebral vascular events in diabetic patients – clinical manifestation and treatment

Summary: The authors report a short review of the mechanisms of the origin, aetiology and clinical manifestations of cerebral ischaemic events. Diabetes mellitus is associated with larger extent of ischaemic affection and its worse prognosis. In the treatment of acute phase of cerebral ischaemia the main attention is aimed to complex questions of cerebral thrombolysis, while the other treatment methods are mentioned only marginally. In spite of the fact that the expectations related to thrombolytic and neuroprotective treatments weren't fulfilled, the lethality of cerebral ischaemic events significantly decreased in the last 20 years.

Key words: ischaemic CVE – etiopathogenesis – acute phase treatment – cerebral thrombolysis

Úvod

Mimořádná závažnost cévních mozkových příhod (CMP), kromě závažné letality, spočívá v dlouhodobých důsledcích onemocnění. CMP jsou nejčastější příčinou dlouhodobé invalidity, která nejen zabrání nemocnému k návratu do zaměstnání, ale nepříznivě ovlivní i jeho roli v rodině, a recidivující CMP mohou postupným zhoršováním kognitivních funkcí vést k demenci. Třetina nemocných po prodělané CMP zůstává trvale závislá na péči jiné osoby.

Diabetes mellitus je spojen s vyšší incidencí ischemické CMP, s mladším věkem jejího výskytu a s větším rozsahem mozkového infarktu, a tedy i horší prognózou CMP [39]. Patogenetické mechanismy vzniku CMP u diabetiků jsou stejné jako u všech ostatních ischemických CMP.

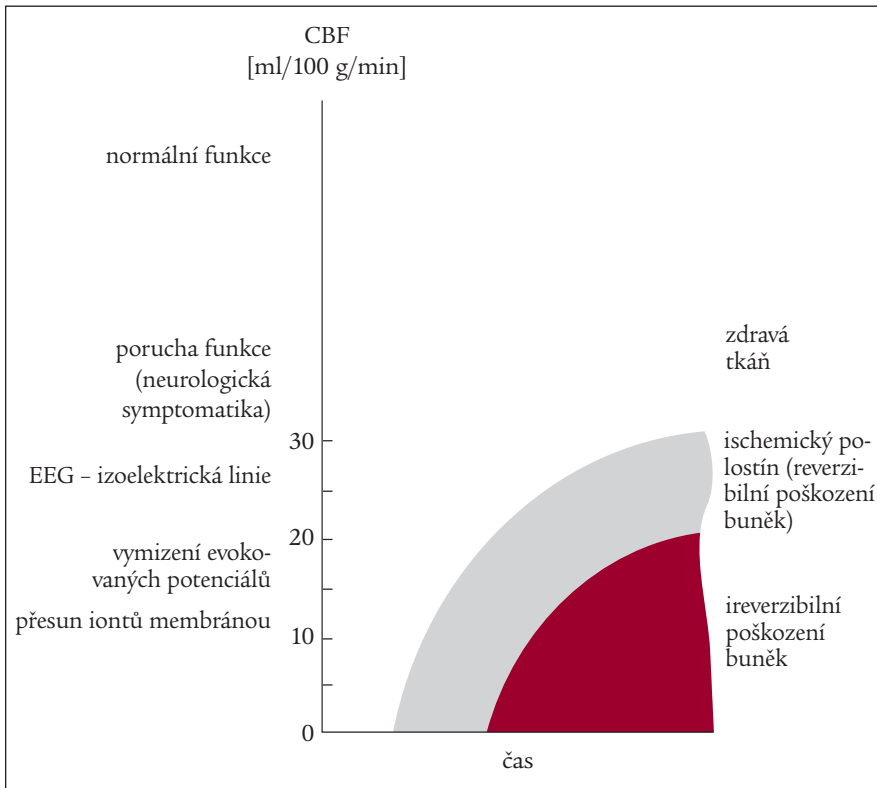
Ischemické CMP

1. Patogenetické mechanismy vzniku ischemické CMP

Pro porozumění mechanismu mozkové ischemie, ale i terapeutického přístupu k akutní CMP, má zásadní význam teorie ischemického polostínu (ischemic penumbra). Podle ní střed (jádro) ischemického ložiska tvořené nekrotickou, tj. rychle a ireverzibilně zničenou tkání, je obklopeno oblastí s hraničně uchovanou perfuzí a metabolickou aktivitou (ischemický polostín). V akutní fázi CMP zaujímá tato hraniční zóna větší část ischemického ložiska a tvoří reálný potenciál pro úzdravu (obr. 1).

Za normálních okolností činí krevní průtok mozkovou tkání (cerebral blood flow – CBF) 50–55 ml/100 g tkáňe/min. U nemocných s akutní ischemickou CMP dochází k jeho poklesu pod hranici autoregulačních

schopností mozkové cirkulace. Experimentální práce prokázaly, že existuje rozdílný ischemický práh pro stav mozkové dysfunkce a zánik neuronů. Při poklesu perfuze na 30 ml/100 g/min dochází k neuronální dysfunkci v důsledku zpomalení metabolické aktivity a intracelulární acidózy. Další pokles na 20 ml/100 g/min způsobí ztrátu informační funkce neuronů z poruchy synaptického přenosu. Tyto změny se projevují izoelektrickou linií na EEG a vymizením evokovaných potenciálů, ale morfologická integrita neuronu s možností obnovy jeho funkce je dosud uchována. Při pokračujícím poklesu mozkové perfuze na úroveň 8–10 ml/100 g/min dojde již k selhání Na/K pumpy s následným přesunem kalciových iontů intracelulárně. Právě intracelulární vzestup kalcia je kritickým okamžikem pro osud neu-



Obr. 1. Ischemický polostín.

ronu, protože aktivací enzymů fosfolipázy, proteázy a endonukleázy a za přispění metabolické acidózy způsobí uvolnění volných radikálů ireverzibilní smrt buňky [23,31,43]. Rozmezí mezi těmito dvěma ischemickými prahy (10 a 30 ml/100 g/min) nazýváme ischemickým polostínem.

Na včasnosti obnovy dostatečné mozkové perfuze závisí další vývoj této oblasti, který se může dít směrem k plné funkční úpravě, nebo v opačném případě k zániku mozkových buněk, a tím k rozšíření ložiska infarktu. Léčebné úsilí u akutního mozkového ischemického infarktu je zaměřeno právě na tuto oblast.

2. Etiologie a klinické projevy ischemických CMP

Ischemické CMP jsou z hlediska etiologického heterogenním onemocněním. Podle příčiny je můžeme rozdělit do několika velkých skupin [3]:

- Ischemické ikty vznikající tromboembolickým mechanismem při

onemocnění extra- i intrakraniálního úseku magistralních mozkových tepen – karotických a vertebrálních, tzv. **makroangiopatie** (20–40 %). Do této skupiny patří i aterosklerotické stenózy velkých tepen.

- Ischemické ikty vznikající **kardioembolickým mechanismem** (20–30 %) při poruchách rytmu a jiných onemocněních srdce.
- Lakunární ikty z postižení malých perforujících arterií na bázi mozku (15–25 %), tzv. **mikroangiopatie** (small vessel disease).
- Ischemické ikty ze **vzácných příčin** (5 %), jakými jsou neaterosklerotické vaskulopatie nezánětlivé (fibromuskulární dysplazie, disekce tepen, postiradiační stenózy aj.) i zánětlivé (vaskulitidy) a protrombotické stavy při hematologických onemocněních (polycytemie, trombocytémie) a koagulopatiích (APC rezistence, antifosfolipidový syndrom, deficit proteinu C a S, eventuálně změny koagulačních para-

metrů v těhotenství, při maligním onemocnění, po traumatu či rozsáhlém chirurgickém výkonu).

- Ischemické ikty z **nezjištěné příčiny** (20–40 %). Je zajímavou klinickou zkušeností, že čím mladší nemocný, tím větší je pravděpodobnost, že příčina mozkové ischemie nebude objasněna.

Pro ischemickou CMP je typický náhlý „apoplektický“ začátek klinických projevů, v naprosté většině s maximem příznaků bezprostředně, které v případě příznivého vývoje postupně regredují. Příznaky, které se vyvíjejí plíživě v horizontu dnů nebo týdnů, nejsou způsobeny CMP. Klinický obraz ischemické CMP, jako každé ložiskové léze cerebrální, prvořadě závisí na lokalizaci a velikosti ischemického ložiska, méně je ovlivněn etiologií mozkové komplikace. Kratičké bezvědomí, ze kterého se nemocný probírá se známkami ložiskového postižení mozku, je podezřelé z kardioemboligenní etiologie při arytmií. Děletrvajícím bezvědomím v prvních hodinách CMP je však vysvětlitelné pouze masivním kmenovým infarktem, většinou při okluzi bazilární tepny. Asi u 5 % nemocných zaznamenáme jako iniciální příznak fokální epileptické konvulze. S vysokou pravděpodobností svědčí pro kardioemboligenní mechanismem vzniklou kortikální ischemií. Na bolest hlavy v akutní fázi si stěžuje 15–25 % nemocných, častěji v případě infarktů v zadní mozkové cirkulaci, zejména mozečkových. U těchto nemocných také častěji zaznamenáme nauzeu a vomitus. Úporná jednostranná hemikranie s maximem ve frontální krajíně předcházející či provázející vývoj ložiskové symptomatiky je podezřelá z disekce karotické tepny, bolest okcipitální a v šíji může souviset s disekcí vertebrální tepny.

Ischemické CMP v sobě zahrnují spektrum událostí různé závažnosti,

Tab. 1. Výsledky studií s intravenózní trombolýzou [32].

trial	no	drug/time	trombolytic (%)	control (%)
ASK	340	SK		
early death (7 days)		< 4 hours	17,8	10,9
haemorrhage			12,6	2,4
death/dependency (3 months)			42,3	44,6
MAST-E	310	SK		
early death (10 days)		< 6 hours	34,0	18,2
haemorrhage			21,2	2,6
death/dependency (3 months)			79,5	81,8
MAST-I	622	SK		
early death (10 days)		< 6 hours	26,5	11,7
haemorrhage			8,0	1,3
death/dependency (6 months)			62,6	64,7
ECASS I	620	rt-PA		
early death (30 days)		< 6 hours	17,9	12,7
haemorrhage			19,8	6,5
death/dependency (3 months)			63,3	71,7
NINDS	624	rt-PA		
early death (30 days)		< 3 hours	12,8	15,7
haemorrhage			6,4	0,6
death/dependency (3 months)			57,4	73,4
ECASS II	800	rt-PA		
early death (7 days)		< 6 hours	6,1	4,9
haemorrhage			8,8	3,4
death/dependency (3 months)			59,7	63,4
ATLANTIS	613	rt-PA		
early death (30 days)		3–5 hours	7,6	4,2
haemorrhage			6,7	1,3
death/dependency (3 months)			58,3	59,5

ASK – Australian Streptokinase Study; MAST-E – Multicenter Acute Stroke Trial Europe; MAST-I – Multicentre Acute Stroke Trial Italy; ECASS I – European Cooperative Acute Stroke Study I; NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ECASS II – European Cooperative Acute Stroke Study II; ATLANTIS – Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke; SK – streptokináza; rt-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu

od krátce trvajících a plně a někdy i spontánně se upravivších příhod až k těžkému mozkovému poškození končícímu invalidizací nemocného či jeho smrtí. Tato různorodost v projevech se odráží i v různorodosti léčebné. Zatímco u tranzitorně probíhajících a drobných mozkových infarktů je naše úsilí prvořadě zaměřeno na prevenci jejich recidivy, u těžkých CMP se musíme v akutní fázi soustředit na zvládnutí všech klinických projevů a komplikací a poté dlouhodobě s pomocí rehabilitace se snažit o další zlepšení reziduálního klinického deficitu.

3. Léčba akutní fáze ischemické CMP

Limitujícím faktorem, který zásadním způsobem ovlivní výsledek léčby, je včasnost jejího zahájení. Léčba musí být zahájena během prvních 3, maximálně 6 hodin od prvních příznaků, aby naděje na dobrý výsledek zůstala zachována. Nemocným je třeba poskytnout péči na specializovaných jednotkách pro léčbu CMP, které jsou vybaveny technicky a personálně pro rychlou diagnostiku, etiologickou klasifikaci a aplikaci léčby odpovídající patofyziologickému mechanismu CMP. Je prokázána skutečností, že výsledky léčby na

těchto jednotkách jsou zřetelně lepší. Bylo zjištěno, že ve srovnání s výsledky léčby na standardních odděleních na těchto jednotkách je nemocniční letalita o 17 % a kombinovaný ukazatel letality a závažné morbiditativy o 31 % nižší [20,40].

Snížení letality je důsledek zejména správné manipulace s extracerebrálními faktory jako např. zajištění správné oxygenace, regulace krevního tlaku, léčba akutních kardiovaskulárních komplikací, zajištění homeostázy vnitřního prostředí, dostatečná nutrice a jiné. Podstatně méně úspěchů zatím zaznamenáváme s meto-

dami, které by měly přímo zachránit nervovou buňku před ischemickou nekrotizací (trombolýza) nebo prodloužit její vitalitu v zóně ischemického polostínu (neuroprotektiva). Do současné doby byla dokončena řada randomizovaných klinických studií testujících více než 50 různých farmak s neuroprotektivním účinkem. Jejich výsledky jsou podstatně méně optimistické, než jsme na základě teoretických východisek i experimentálních zkoušek na zvířatech očekávali. Účinnost žádného zkoumaného léku nebyla v klinické praxi prokázána [5,8,9,18,31,34].

3.1 Mozková trombolýza

3.1.1 Systémová intravenózní trombolýza (IVT)

První pokusy s IVT, které byly učiněny v 60. letech XX. století, vedly ke špatným výsledkům pro vysoký podíl vznikajících iatrogenních fatálních mozkových hemoragií. Příčinou byla absence radiologické metody (CT), která by umožnila spolehlivé rozlišení ischemického a hemoragického infarktu v okamžiku rozhodování o způsobu léčby, stejně jako verifikaci mozkového krvácení vznikajícího během léčby, a skutečnost, že léčba byla zahajována pozdě, často i několik dnů po začátku onemocnění.

Vývoj CT a jeho široké zavedení do praxe počátkem 80. let minulého století umožnil opětovnou renesanci této myšlenky. Do roku 1995 bylo dokončeno 6 rozsáhlých kontrolovaných studií zabývajících se efektem IVT (tab. 1). Jejich výsledky jsou však natolik kontroverzní, že vyvolaly rozsáhlou diskusi o indikaci, metodologii, ale zejména profitu léčby, která trvá dosud [2]. Tři z nich, australská ASK (Australian Streptokinase Study), multicentrická evropská MAST-E (Multicenter Acute Stroke Trial Europe) a italská MAST-I (Multicentre Acute Stroke Trial Italy), které použily streptokinázu, byly předčasně zastaveny pro významné zvýšení letality v důsledku několikanásobné

ho nárůstu intrakraniálního krvácení [10,26,27]. Zbývající americká studie NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) a evropské ECASS-I a ECASS-II (European Cooperative Acute Stroke Study) použily s jistými metodologickými rozdíly tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA) alteplázu [14,15,28]. Terapeutické okno, tj. časový prostor pro zahájení IVT byl pro NINDS stanoven na 3 hodiny, pro obě evropské studie na 6 hodin. Snížení letality neprokázala žádná ze studií s rt-PA. Důvodem takto nepříznivého výsledku byl, stejně jako v případě studií se streptokinázou, nárůst symptomatického mozkového krvácení, které v případě studií s rt-PA stoupl o průměru 3,7krát (ve studii NINDS dokonce 10krát). To, že nedošlo ke zvýšení letality ve studii NINDS a ECASS-II, byť i ve studii NINDS byl zaznamenán nárůst symptomatického mozkového krvácení z 0,6 % ve skupině netrombolyzovaných na 6,6 % ve skupině trombolyzovaných, je vysvětlováno vyšším podílem fatálního mozkového edému ve skupině netrombolyzovaných nemocných. Ve studii ECASS-I se však letalita zvýšila o 6,4 % a horší o 5,6 % byl i ukazatel kombinované letality a těžkého funkčního deficitu. Lepší funkční výsledek při hodnocení za 3 měsíce (o 13 % víc nemocných ve skupině trombolyzovaných dosáhlo funkční nezávislosti) byl prokázán ve studii NINDS a u podskupiny nemocných z ECASS-II, u nichž byla léčba zahájena do 3 hodin. K tomu, aby byl jeden nemocný zachráněn před těžkým funkčním deficitem, bylo třeba ve studii NINDS provést 11 mozkových trombolýz a ve studii ECASS-II 17 trombolýz. Je pravděpodobné, že k příznivějšímu výsledku studie NINDS významným způsobem přispělo uspořádání studie se zařazením většího počtu těžkých CMP do skupiny netrombolyzované (lehký deficit dle National Institutes of Health Stroke Scale =

NIHSS < 5 mělo ve skupině trombolyzované 19 % a ve skupině netrombolyzované 4,2 % nemocných, zatímco těžký deficit dle NIHSS > 20 mělo ve skupině trombolyzované 18,3 % a ve skupině netrombolyzované 27,5 % nemocných). Pochybnosti o kauzální souvislosti výsledku s trombolytickou léčbou vyvolává navíc skutečnost, že při hodnocení za 24 hodin, tj. právě v období, ve kterém by se efekt léčby měl projevit, byl poměr obrácený – o 10 % víc nemocných mělo lepší výsledek ve skupině kontrolní [25,32,37]. Všechny tyto skutečnosti přivedly v roce 2002 kanadskou a americkou odbornou společnost (Canadian Association of Emergency Physicians, American Academy of Emergency Medicine) k prohlášení, že „současné důkazy o účinnosti a bezpečnosti mozkové trombolýzy jako léčby ischemické CMP nejsou dostatečné, a neměla by proto být běžně používána mimo studijní účely“ [1,6].

Výsledek NINDS stačil přesto k tomu, aby byla v červnu roku 1996 ve Spojených státech intravenózní trombolýza pomocí rt-PA schválena jako prostředek k léčbě akutní fáze ischemického infarktu s vypracováním řady závazných doporučení pro její aplikaci. Z nich za zvláštní pozornost stojí časový faktor a radiologická a klinická kritéria.

- **Časový faktor:** horní hranice pro zahájení aplikace rt-PA byla stanovena na 3 hodiny. IVT je třeba zahájit co nejdříve proto, že čas je zatím jediným známým a ovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik iatrogenního mozkového krvácení. Další rizikové faktory, které jistě existují, se dosud nepodařilo určit. Každý okamžik, který uplyne od začátku mozkového infarktu do zahájení léčby, znamená zvýšení rizika mozkového krvácení.
- **Radiologická kritéria:** na CT mozku, provedeném před zahájením trombolýzy a hodnoceném zkušeným neuroradiologem, nesmějí být

přímé ani nepřímé známky rozvíjejícího se rozsáhlého ischemického ložiska, edému ani krvácení.

- **Klinická kritéria:** tj. výběr vhodného nemocného s největší pravděpodobností profitu z tohoto způsobu léčby, jsou nejobtížnější. Toho představuje nemocný se středně těžkým klinickým syndromem (NIHSS 4–20), nejraději z povodí ACM, a kardioemboligenní etiologie. Intravenózní trombolýzou nemají být léčeni nemocní s drobným či přesvědčivě regredujícím deficitem na straně jedné (pro nepříznivý poměr rizika a benefitu léčby) a nemocní se známkami těžkého ischemického poškození mozku (NIHSS větší než 20) na straně druhé pro vysoké riziko prokrvácení ischemického ložiska. V této skupině bylo zjištěno mozkové krvácení u 16 % nemocných.

Technika IVT je taková, že z celkové dávky alteplázy 0,9 mg/kg tělesné hmotnosti (maximální celková povolená dávka 90 mg) je 10 % podáno jako bolus během 1 minuty a zbývající část ve formě pomalé 1 hodinu trvající intravenózní infuze. Po 1 hodině je léčba ukončena bez ohledu na to, zda bylo rekanalizace dosaženo. Studie, jejichž součástí bylo angiografické vyšetření, uvádějí asi 29 % rekanalizací.

Odhaduje se, že kritéria pro IVT splňují pouze 3 až 4 % nemocných s ischemickým iktem.

Dokládá to skutečnost, že v letech následujících po schválení metody bylo ve Spojených státech, které jsou na rozdíl od většiny Evropy pokládány za zemi s vysokým entuziazmem pro tento způsob léčby, takto léčeno průměrně 6 000 nemocných za 1 rok, což při roční incidenci 400 000 ischemických iktů představuje pouze 1,5 % nemocných [30].

Rezervovaný postoj velké části lékařů kromě toho, že se tato léčba týká jen malé pečlivě vybrané skupiny nemocných s ischemickým iktem, vyplývá ze skutečnosti, že:

- léčba nesnižuje letalitu ischemické CMP;
- léčba nezlepšuje klinický výsledek v akutní fázi onemocnění;
- riziková léčba je aplikována u nemocných, u kterých chybí angiografická (AG) verifikace cévního uzávěru;
- studie, jejichž součástí bylo AG vyšetření, prokázaly rekanalizaci u méně než 1/3 nemocných;
- často chybí souvislost mezi rekanalizací a klinickým výsledkem. Znamená to, že někdy zemře nemocný, u kterého bylo trombolýzou dosaženo včasné rekanalizace, zatímco se dobře upraví nemocný s trvalou okluzí. Vysvětlení spočívá v mimořádně významné úloze kolaterálního systému na bázi mozku.
- několikanásobný nárůst iatrogenního symptomatického krvácení proti takto neléčeným, ale i ve srovnání s trombolýzou, aplikovanou pro akutní infarkt myokardu [13].

3.1.2 Lokální intraarteriální trombolýza (LIT)

Jinou možností mozkové trombolýzy představuje lokální intraarteriální trombolýza za pomoci katetrizační techniky, která v sobě spojuje výhody angiografického ověření okluze, lokálního podání fibrinolytika přímo do místa uzávěru a současně možnost narušení povrchu trombu hrotem katétru tak, aby zvětšením jeho povrchu došlo ke zlepšení účinku fibrinolytika. Zavedení katétru do lumina cévy otevírá možnost doplnění LIT angioplastikou se zavedením stentu, případně čistě mechanického odstranění trombu jeho stažením do mikrolasa nebo minikóšičku [42]. Intraarteriální trombolýza může být tedy úspěšně kombinována s mechanickými reperfučními technikami.

Další výhodou LIT je – protože se jedná o lokální podání – potřeba nižší dávky fibrinolytika, což by mělo snížit počet komplikujících mozko-

vých krvácení, a delší terapeutické okno pro zahájení léčby. To v případě karotického řečiště činí 5–6 hodin, zatímco při uzávěru ve vertebro-bazilárním řečišti, jehož prognóza je jinak extrémně nepříznivá, byla LIT provedena i s odstupem 1–2 dnů. Technický výsledek LIT je ve srovnání s IVT lepší, studie uvádějí 40–85 % rekanalizací [41]. Omezením jsou větší časové nároky na přípravu k výkonu, potřeba zkušeného neuroradiologického týmu, nutnost dokonalého technického vybavení pracoviště a možnost lokálních komplikací (krvácení v místě punkce, disekce stěny tepny s rizikem distální intraarteriální embolizace či okluze). Poranění tepny je však řešitelné pomocí angioplastiky (PTA) s ev. zavedením stentu. Tato metoda byla již také použita k rekanalizaci tepny u okluzí rezistentních na farmakologickou trombolýzu metodou LIT [33]. Definitivní výsledky srovnávající klinický efekt IVT a LIT nejsou dosud k dispozici, nicméně zvýšení podílu nemocných, kteří po intraarteriální aplikaci prourokinázy ve studii PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial) dosáhli plné funkční úpravy, na 40 % proti 25 % takto neléčených nedosáhlo statistické významnosti. Přitom technický výsledek v počtu dosažených parciálních či kompletních rekanalizací byl jednoznačně příznivý (66 % ve skupině trombolyzovaných proti 18 % ve skupině netrombolyzovaných). Zklamáním je i 10% podíl mozkových krvácení (5násobné zvýšení ve srovnání s 2% ve skupině netrombolyzované), který nepotvrdil předpoklad nižšího rizika krvácení v případě použití LIT [12,38]. Je otázkou, do jaké míry byly krvácivé komplikace ovlivněny skutečností, že většina okluzí ve studii PROACT II byla kardioemboligenního původu, přičemž je známo, že ischemie v jejich důsledku vznikající mají samy o sobě vysokou tendenci ke spontánní hemoragické transformaci [22].

Tab. 2. Srovnání efektu placebo, systémové a intraarteriální trombolýzy [4].

léčba	NIHSS	mRS 0–1	mRS 2–3	mRS 4–5	6 (smrt)
placebo*	15	26 %	25 %	27 %	21 %
i.v. rt-PA*	14	39 %	21 %	23 %	17 %
i.a. rt-PA**	14	50 %	25 %	3 %	22 %

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; mRS – modifikovaná Rankinova škála

* výsledky studie NINDS 1995 [28]

** výsledky z Bourekas 2004 [4]

Další skutečností, kterou musíme brát v úvahu při hodnocení výsledků PROACT, je fakt, že ve studii byla jako fibrinolytikum použita urokináza, která byla v praxi nahrazena rtPA, a fibrinolytikum nebylo aplikováno přímo do trombu, ale jen do jeho blízkosti.

V roce 2004 byla publikována monocentrická retrospektivní studie, která srovnala výsledky lokální intraarteriální léčby pomocí rt-PA aplikované do 3 hodin od počátku příznaků s literárními výsledky studie NINDS (tab. 2). Srovnání vyznělo ve prospěch LIT, která vykazala významný úbytek závislých nemocných s těžkým deficitem (Rankin 4–5) a zvýšení procenta nemocných bez žádného nebo s minimálním deficitem (Rankin 0–1), aniž by byla významným způsobem nepříznivě ovlivněna letalita.

3.2 Jiné léčebné metody

3.2.1 Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba aplikovaná v akutní fázi ischemické CMP je zdůvodňována snahou zabránit další propagaci trombu, která by postihla i kolaterální cirkulaci, a vedla tak k progresi mozkového postižení. Žádná z multicentrických randomizovaných studií provedených v posledních 20 letech, která se zabývala efektem a bezpečností antikoagulační léčby v akutní fázi mozkové ischemie, však benefit léčby nepotvrdila [16,17,19,24,35]. Prokázána byla naopak souvislost této léčby s větší

frekvencí hemoragických komplikací [36].

3.2.2 Protidestičková léčba

Ačkoliv protidestičkové léky jsou nejpoužívanějšími léky v sekundární prevenci ischemické CMP, jejich léčebný efekt v akutní fázi mozkové ischemie dobře neznáme. Na konci 90. let XX. století byly provedeny dvě rozsáhlé kontrolované studie IST (International Stroke Trial) a čínská CAST (Chinese Acute Stroke Trial), které studovaly efekt aspirinu podávaného v prvních 48 hodinách ischemické CMP asi 10 000 nemocných. Výsledky obou studií nasvědčují tomu, že léčba aspirinem v akutní fázi ischemické CMP je bezpečná a vede k lehkému zlepšení výsledku CMP a snížení jejich recidiv [7,19]. V současné době již existují zprávy o pozitivním efektu intravenózního podání inhibitoru membránových glykoproteinů IIb/IIIa – abciximabu během karotické endarterektomie (CEA) a perkutánní angioplastiky mozkových tepen (PTA) [21]. Bylo prokázáno, že preparát snižuje riziko distální embolizace při manipulaci s tepnou během výkonu [29].

3.2.3 Chirurgická a intervenční léčba v akutní fázi ischemické CMP

V akutní fázi ischemické CMP se jedná o dvojí typ výkonů. Prvním z nich jsou urgentní revaskularizační výkony, ať již chirurgické (akutní karotická endarterektomie či intrakraniální embolektomie) nebo endovasku-

Tab. 3. Letalita nemocných s ischemickou CMP na Neurologické klinice FN v Hradci Králové.

rok	ischemické CMP (počet)	nemocniční letalita (%)
1993	238	10,0
1994	200	9,5
1995	244	11,0
1996	244	11,0
1997	281	11,4
1998	321	8,7
1999	272	10,3
2000	255	11,4
2001	335	11,0
2002	341	8,5
2003	280	10,7

lární, které včasným odstraněním cévního uzávěru mají zachránit mozkovou tkáň před vývojem rozsáhlé ischemické nekrózy. Klinické zkušenosti s urgentními výkony jsou omezené a jejich indikace není podložena výsledky klinických studií. Publikované malé sestavy nemocných potvrzují i naši zkušenost, že tyto výkony jsou provázeny větším počtem komplikací, prováděny by proto měly být ve specializovaných centrech a při jejich indikaci by mělo být postupováno zvláště uvážlivě. Druhým typem výkonů jsou dekompresivní výkony k záchraně života či zmenšení sekundárního mozkového poškození při expanzivně se chovajícím mozkovém infarktu.

Závěr

Posledních 20 let je charakterizováno zásadní změnou přístupu k nemocným s ischemickou CMP. Zatímco dříve převažoval nihilistický přístup, poslední roky jsou charakterizované hledáním, nacházením a rozvíjením nových farmakologických, neuroradiologických a chirurgických metod ve snaze zlepšit prognózu těchto nemocných. Výsledky této multidisciplinární péče, na které

se zásadním způsobem podílí rozvoj radiodiagnostických metod i intervenčních endovaskulárních léčebných technik, přinesly snížení 30denní letality v důsledku ischemické CMP v posledních 10 letech z 30 % na 10–15 %.

Ve věkové skupině > 75 let činí průměrná letalita 20 %, u nemocných mladších je poloviční [11]. Příčina většiny úmrtí v prvním týdnu onemocnění je neurologická, tj. primární rozsáhlá destrukce mozkového parenchymu a mozkový edém, později nemocní umírají v důsledku komplikací infekčních, plicní embolizace a infarktu myokardu. Největší pravděpodobnost úmrtí je při rozsáhlém kardioembolizacím infarktu, nejlepší prognózu mají lakunární infarkty.

Závěrem si dovoluujeme předložit výsledky Neurologické kliniky FN v Hradci Králové, které přesvědčivým způsobem dokládají, že není pravdou často opakované tvrzení, že výsledky péče o nemocné s CMP v České republice jsou horší než v ostatních částech vyspělého světa (tab. 3).

Literatura

1. AAEM. Work Group on Thrombolytic Therapy in Stroke. Position statement of the American Academy of Emergency Medicine on the use of intravenous therapy in the treatment of stroke. www.aaem.org/positionstatements/thrombolytictherapy.html
2. Barber PA, Hill MD, Demchuk AM et al. Doubts, fears and misconceptions. What is the future of thrombolysis in acute stroke? *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 283–287.
3. Bogousslavsky J. Epidemiology of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 4): 7–13.
4. Bourekas EC, Slivka AP, Shah R et al. Intraarterial thrombolytic therapy within 3 hours of the onset of stroke. *Neurosurgery* 2004; 54: 39–46.
5. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 710–722.
6. CAEP Committee on Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Position statement on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Canadian Association of Emergency Physicians. www.caep.ca/002.policies/002-02.guidelines/thrombolytic.html
7. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649.
8. Clark WM, Raps EC, Tong DC et al for the Cervene Stroke Study Investigators. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke. Final results of a phase III efficacy study. *Stroke* 2000; 31: 1234–1239.
9. del Zoppo GJ. Clinical trials in acute stroke: Why have they not been successful? *Neurology* 1998; 51: S59–S61.
10. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (AST) Trial Study Group. *JAMA* 1996; 276: 961–966.
11. el-Rajeh S. Stroke in the elderly aged 75 years and above. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 402–406.
12. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003–2011.
13. Gore JM, Granger CB, Simoons ML et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
16. Haley EC jr, Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 1988; 19: 10–14.
17. Hankey GJ. Heparin in acute ischaemic stroke. The T wave is negative and it's time to stop. *Med J Aust* 1998; 169: 534–536.
18. Horn J, Haas R, Vermuelen M et al. VENUS (Very Early Nimodipine Use in Stroke): preliminary trial results. *Stroke* 1999; 30: 242.
19. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
20. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay and cost. *Stroke* 1995; 26: 1178–1182.
21. Kapadia SR, Bajzer CT, Ziada KM et al. Initial experience of glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting: a safe adjunctive therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 86A.
22. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR et al. and the PROACT II investigators. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke. The PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57: 1603–1610.
23. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB et al. Ischemic care and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999; 30: 93–99.
24. Kay R, Wong KS, Yu YL et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588–1593.
25. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the „brain attack“ campaign. *BMJ* 2002; 324: 723–727.
26. Multicenter Acute Stroke Trial–Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145–150.
27. Multicentre Acute Stroke Trial–Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509–1514.
28. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.
29. Nicholls SC, Olson A, Moore A et al. The evaluation of antiplatelet therapy for postoperative thromboembolism in carotid endarterectomy. *Stroke* 2000; 31: 323.
30. O'Connor RE, McGraw P, Edelsohn L. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: why the majority of patients remain ineligible for treatment. *Am Emerg Med* 1999; 33: 9–14.

31. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S et al. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Current Treatment Options in Neurology* 2003; 5: 367–375.
32. Pereira AC, Martin PJ, Warburton EA. Thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Postgrad Med J* 2001; 77: 166–171.
33. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD et al. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 48: 1282–1290.
34. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1719–1728.
35. Samama MM, Desnoyers PC, Conard J et al. Acute ischemic stroke and heparin treatments. *Thromb Haemost* 1997; 78: 173–179.
36. Sandercock P. Unfractionated heparin in patients with acute ischemic stroke: a treatment to be used in the context of randomized trials only. *Stroke* 2001; 32: 579.
37. Schellinger PD, Fiebich JB, Mohr A et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke – a review. Part I – intravenous thrombolysis. *Crit Care Med* 2001; 29(9): 1812–1818.
38. Schellinger PD, Fiebich JB, Mohr A et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke – a review. Part II – Intra-arterial thrombolysis, vertebrobasilar stroke, phase IV trials, and stroke imaging. *Crit Care Med* 2001; 29(9): 1819–1825.
39. Spittel PC, Brown RD. Cardiovascular disease and diabetes. In Dyck PJ, Thomas PK. *Diabetic neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999: 83–104.
40. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of randomized trials of organized inpatients (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314: 1151–1159.
41. Ueda T, Sakaki S, Kumon Y et al. Multivariable analysis of predictive factors related to outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2360–2365.
42. Wikholm G. Transarterial embolectomy in acute stroke. *AJNR* 2003; 24: 892–894.
43. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1998; 50: 599–603.

MUDr. Dagmar Krajičková, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: krajickova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 17. 6. 2004

Přijato k otištění: 17. 6. 2004

www.vnitrnilekarstvi.cz

Stenózy magistrálních mozkových tepen – léčebné možnosti

D. Krajíčková

Neurologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc.

Souhrn: Stenózy magistrálních mozkových tepen jsou jednou z možných příčin ischemických mozkových příhod. K jejich léčbě je možno kromě farmakoterapie v případě stenózy extrakraniálního úseku vnitřní karotické tepny použít chirurgickou metodu představovanou karotickou endarterektomií nebo endovaskulární metodu představovanou perkutánní transluminální angioplastikou, kterou lze ošetřit extra- i intrakraniální stenózy v karotickém i vertebrobasilárním řečišti. V práci jsou podrobně diskutovány výhody a nevýhody obou metod a jejich indikace. Při ošetření extrakraniálního úseku vnitřní karotické tepny je v současné době karotická endarterektomie pokládána za zlatý standard léčby pro její bezpečnost a dlouhodobý efekt s malým počtem restenóz. Endovaskulární léčba, která je relativně nová a stále se vyvíjí, bude moci být doporučena jako standardní léčba stenóz mozkových tepen teprve poté, až bude prokázána nejen její bezpečnost, ale i efektivita.

Klíčová slova: ischemické CMP – stenózy magistrálních tepen – karotická endarterektomie – mozková angioplastika

Brain magistral arteries stenoses – treatment possibilities

Summary: The stenoses of brain magistral arteries represent one of possible causes of cerebral ischaemic events. To treat them, in addition to the pharmacotherapy in the case of stenosis of extracranial segment of internal carotid artery, it is possible to use surgery method, presented by carotid endarterectomy, or endovascular method, presented by percutaneous transluminal angioplasty, which can be used in treatment of extra- and intracranial stenoses in carotid and vertebrobasilar blood stream. The advantages and drawbacks of the two methods and their indications are closely discussed in the article. At the time being the carotid endarterectomy is considered to be the golden standard of treatment due to its safety and long-term effect with a small number of restenoses in the treatment of extracranial segment of internal carotid artery. Endovascular treatment, which is relatively new and still developing method, would be recommended as a standard treatment of cerebral arteries stenoses only after its safety as well as effectiveness will be proved.

Key words: ischaemic CVE – brain magistral arteries stenoses – carotid endarterectomy – cerebral angioplasty

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) představují jedno z nejzávažnějších onemocnění mozku a ve vyspělé části světa jsou (po infarktech myokardu a zhoubných nádorech) třetí nejčastější příčinou smrti a druhou nejčastější celosvětově. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) zemřelo v roce 1999 na mozkový infarkt na celém světě 5,54 milionů osob [16]. Podle údajů American Heart Association (AHA) za rok 1999 se finanční náklady zahrnující léčbu i ztrátu pracovní produktivity na jednoho nemocného pohybovaly mezi 95 000 a 225 000 USD [44].

Ve 20–40 % případů je příčinou CMP postižení extra- i intrakraniálního průběhu magistrálních mozkových tepen karotického a vertebrobasilárního řečiště, tzv. makroangiopatie. Ve většině případů se tak děje prostřednictvím trombotických formací, které vznikají na ateromatózně změněné cévní stěně. Samotná stenóza, bez spoluúčasti trombu, je příčinou CMP jen zřídka, obvykle pouze v koincidenci s ortostatickou hypotenzí, která působí jako provokační faktor. Ve více než 90 % případů dochází k CMP tak, že část nasedajícího trombu se oddělí a embolizuje (arterio-arteriální embolizace) do dis-

tální části řečiště, kde způsobí uzávěr. Méně často k uzávěru distálních větví vede propagace samotného trombu.

Onemocnění velké tepny jako etiologický faktor při vzniku ischemické CMP je pravděpodobnější za určitých okolností, kterými jsou recidivující tranzitorní ischemické ataky (TIA) ve stejném povodí, manifestace během spánku nebo po probuzení, ev. v souvislosti s hypotenzí jiného původu, relativní uchování vědomí, pokud se nejedná o infarkt v distální části basilárního řečiště, známky aterosklerotického procesu na koronárních a končetinových tepnách a na

aortě, pokročilý věk a časté recidivy s možností vývoje multiinfarktové demence.

Je třeba zdůraznit, že přítomnost extrakraniální stenózy ještě neznamená, že tato musí být příčinou ischemického iktu. Přesvědčivým způsobem to dokumentovali ve své práci z roku 2000 Barnett et al [5]. V období let 1987–1997 sledovali a analyzovali četnost a typ prodělaných ischemických CMP u 2 885 nemocných zařazených ve studii NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial) s různým stupněm symptomatických a asymptomatických stenóz. Zjistili, že ve skupině hemodynamicky významných, tj. více než 70 % původně symptomatických stenóz, téměř 22 % dalších ischemických iktů nevzniklo v kauzální souvislosti s touto stenózou, ale bylo kardioemboligenního typu. Ve skupině stejně významných asymptomatických stenóz činil tento podíl více než 43 %. Ischemický iktus je onemocnění multifaktoriální a stenóza extrakraniální části karotické tepny jen jednou z jeho možných příčin. Dokládá to i skutečnost, že zhruba 1/3 mozkových infarktů vzniká v jiném povodí, než je významná stenóza [26,39].

Léčebné možnosti

Stenózy mozkových tepen lze ošetřit chirurgicky metodou endarterektomie nebo endovaskulárně metodou angioplastiky.

1. Karotická endarterektomie

Karotická endarterektomie (CEA), která v současnosti patří k nejčastěji prováděným cévním operacím na světě, byla prvně provedena dr. Michaelem DeBakeym v roce 1953 [40]. Jedná se o výkon v naprosté většině preventivní, který v případě již proběhlé TIA (tranzitorní ischemická ataka) má zabránit v dalším období vzniku mozkového infarktu, a v případě již dokončené CMP má zabránit její recidivě.

1.1 Karotická endarterektomie symptomatrické stenózy

Teprve o 40 let později byly publikovány (v roce 1991 předběžné a v roce 1998 definitivní) výsledky studie NASCET a ECST (European Carotid Surgery Trial), které stanovily indikace operace. Prokázaly totiž, za předpokladu nízkého procenta perioperačních komplikací, signifikantní přednost chirurgického řešení extrakraniální stenózy vnitřní karotické tepny (ACI), která byla symptomatrická v posledních 4 až 6 měsících. Největší efekt přinesla CEA v kategorii nemocných se 70–99% stenózou. U těchto nemocných operace snížila riziko recidivy ischemické CMP v porovnání s nemocnými léčenými Aspirinem o 17 % pro 2 roky. V kategorii 50 až 69% stenóz byla redukce rizika již podstatně menší, 6,5 % pro 5 let, tj. 1,3 % pro 1 rok [4,14,34,42]. Důležitý je časový faktor. Největší riziko recidivy ischemického iktu u nemocných se symptomatrickou stenózou je v prvních 6 měsících po primárním infarktu a poté prudce klesá, takže ve 3. roce je stejně jako u asymptomatických stenóz nebo u nemocných po CEA. Během této doby dojde zřejmě ke zhojení a stabilizaci aterosklerotického plátu, a tím k významnému snížení jeho emboligenního rizika [41]. Znamená to tedy, že čím déle zůstává nemocný po prvním mozkovém infarktu asymptomatický, tím více klesá pravděpodobnost recidivy CMP, ale současně i pravděpodobnost profitu, ev. CEA [35].

Při indikaci CEA u konkrétního nemocného musíme zvažovat několik problémových okruhů:

- *Neurologický obraz.* Klasickou indikací je TIA či drobný ischemický infarkt, zatímco rozsáhlý mozkový infarkt vzhledem k tomu, že se nejedná o výkon léčebný, ale preventivní, pouze v případě příznivého vývoje, který lze definovat jako dosažení soběstačnosti. V této souvislosti je třeba řešit otázku správného načasování výkonu v závis-

losti na velikosti ložiska (TIA co nejdříve, malé infarkty s časovým odstupem asi 3 týdnů, větší infarkty po 5 až 6 týdnech).

- *Přítomnost obecných rizikových faktorů,* kterými jsou věk nad 75 let, kardiální onemocnění, obstrukční plicní choroba, renální insuficience, nekorigovaná arteriální hypertenze, zvyšuje riziko výkonu. Důraz na dobrý stav kardiální kompenzace je kladen proto, že kardiální selhání je nejčastější příčinou smrti v pooperačním období.
- *Angiografické rizikové faktory:* těsná a dlouhotrvající stenóza pro nebezpečí vývoje pooperačního hyperperfuzečního syndromu, okluze kontralaterální karotické tepny pro zvýšení perioperačního rizika na 14 % [17], intrakraniální tandemové stenózy v oblasti sifonu, ulcerace, trombus v poststenotickém úseku, neošetřené intrakraniální aneuryzma aj.

Aby CEA splnila svůj účel spočívající v prevenci ischemické CMP, musí být splněny 2 podmínky. První z nich – nízké procento perioperačních komplikací ve smyslu letality a/nebo závažné morbiditě představované nejčastěji mozkovým infarktem (pro TIA < 5 až 6 %, pro mozkový infarkt < 7 až 8 %) závisí nejen na zkušenosti a erudici chirurga, ale i na úrovni pooperační péče [11]. Druhou podmínkou je fakt, že benefit operace spočívající v udržení průchodnosti operované tepny musí, aby perioperační riziko bylo oprávněné, přetrvávat řadu let.

Uváděný podíl *restenóz* po CEA kolísá mezi 1 % až 35 % v závislosti na jejich definici, použité diagnostické metodě a délce sledování. Restenózy větší než 50 % zjišťujeme asi u 10 % nemocných v průběhu prvního roku po CEA. Poté jejich pravděpodobnost klesá až na 1 % ve 3. roce po operaci a toto číslo se již v dalších letech nemění [18,32,36]. Někteří autoři proto doporučují po

4 letech od CEA ukončit USG-vyhledávání restenóz [38]. Z hlediska časového faktoru a podle morfologické povahy rozlišujeme tzv. časné restenózy vznikající v průběhu prvních 2 let po operaci, jejichž podstatou je hladká myointimální hyperplazie a pozdní restenózy aterosklerotického typu. Názory na klinickou významnost restenóz nejsou jednotné. Přestože se jeví logické, že časné restenózy by na rozdíl od pozdních aterosklerotických restenóz měly mít pro hladký povrch minimální emboligenní potenciál, neexistuje dosud žádná studie, která by rozdíl v riziku obou typů restenóz potvrdila [18]. Naprostá většina restenóz zůstává asymptomatická a ev. reintervenci vyžaduje zřídkakdy. Téměř všechny sestavy nemocných dokumentují, že 95–98 % nemocných po CEA po zbytek svého života neprodělá nové ošetření operované tepny [37]. V případě symptomatické restenózy považujeme angioplastiku (PTA) za vhodnou metodu k jejímu ošetření. Rozhodování o ev. ošetření asymptomatické restenózy je stejně problematické jako v případě primární asymptomatické stenózy.

Klinické výsledky operace spočívající v **prevenci ischemické CMP** jsou dobré. V největším souboru dlouhodobě sledovaných 1 728 nemocných po CEA pro symptomatickou stenózu bylo zjištěno jen 1% roční riziko vývoje ipsilaterální ischemické CMP, které takto nízké přetrvávalo 10 let, takže kumulativní 10leté riziko ipsilaterálního infarktu bylo 9,7 % [13]. Přitom ipsilaterální CMP se na celkovém počtu všech ischemických CMP vzniklých po operaci podílely jen jednou polovinou. U 326 nemocných po CEA zařazených ve studii NASCET bylo 8leté riziko ipsilaterálního ischemického CMP 9,4 % a jakékoliv ischemické CMP 23,6 % [17].

1.2 Karotická endarterektomie asymptomatické stenózy

Asymptomatické stenózy zjišťujeme u 2–14 % osob starších 65 let. Výcho-

zím klinickým poznatkem při zvažování CEA je v tomto případě skutečnost, že roční riziko mozkového infarktu u asymptomatické stenózy léčené konzervativně je asi 2,5 % [27, 47]. Se stupněm stenózy riziko relevantního ischemického infarktu narůstá, nicméně i v kategorii 70–99 % dosahuje nanejvýš 1/3 rizika symptomatické stenózy. Ze 4 dokončených multicentrických studií srovnávajících efekt CEA a konzervativní léčby v této kategorii nemocných pouze jediná studie z roku 1995 ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) prokázala benefit CEA u asymptomatických stenóz [15]. Tato studie zařadila 1 662 nemocných s více než 60% stenózou, kteří byli sledováni v průměru 2,7 roků. Její výsledky je třeba hodnotit s opatrností. Ačkoliv relativní redukce rizika ischemické CMP ve prospěch CEA bývá v této studii uváděna jako 53%, roční absolutní redukce rizika je pouze 1%, a to za předpokladu nízkého 1,5% rizika perioperačních komplikací. Podivná je skutečnost, že nebyl zjištěn rozdíl benefitu v závislosti na stupni stenózy a ještě více fakt, že uváděný benefit platí pouze pro muže. Ve skupině žen byl eliminován vyšším procentem perioperačních komplikací, které pro muže činily 1,7 %, ale pro ženy 3,6 %. Toto číslo již převyšuje riziko přirozeného vývoje a průběhu a znamená popření benefitu CEA. Panuje obava, že nekritické přijímání výsledků ACAS může vést až k 10násobnému zvýšení počtu výkonů, jejichž užitečnost je přinejmenším sporná [30]. Efektivnost CEA u asymptomatické stenózy dokumentují i statistické výsledky. Zatímco u symptomatických stenóz k prevenci 1 mozkového infarktu stačí provést 8 CEA, u asymptomatických stenóz je ke stejnému výsledku třeba 83 výkonů [7]. Prof. Barnett, hlavní investigátor studie NASCET, uvádí: „Provedení karotické endarterektomie pro asymptomatickou stenózu bychom měli vždy velmi pečli-

vě zvažovat. Jestliže smyslem výkonu má být prevence ischemické CMP, pak postrádáme přesvědčivé důkazy o tom, že za těchto okolností operace přinese nemocnému více prospěchu než škody. Hranice mezi benefitem operace a poškozením nemocného v jejím důsledku je v tomto případě velmi úzká. Může sice existovat podskupina nemocných, kteří by z výkonu mohli mít prospěch, ale v současné době ji nejsme schopni na základě vědeckých důkazů identifikovat.“ [5,7].

Existují však situace, které rozhodnutí k operaci asymptomatické stenózy usnadní. K operaci se snáze rozhodneme v případě exulcerované stenózy, či progresivní stenózy v čase, či při CT- nebo MRI-průkazu „silent“ mozkových infarktů. Rozhodnutí k operaci asymptomatické stenózy u nemocného s druhostrannou okluzí vnitřní karotické tepny, ke které nás vedou obavy ze závažné cerebrální hypoperfuze, je však velmi obtížné při vědomí vysoké rizikovitosti tohoto výkonu (14 %). V tomto případě se jako vhodnější jeví endovaskulární ošetření stenózy metodou perkutánní angioplastiky.

V současné době výsledky studií ani každodenní praxe neopravňují aktivní vyhledávání asymptomatických stenóz [6].

Z asi 150 000 karotických endarterektomií, které jsou ve Spojených státech každoročně provedeny, se pouze v jedné polovině jedná o operaci symptomatické stenózy [20,45]. V Evropě je situace příznivější. Operace pro symptomatické stenózy převažují, celkový počet výkonů je nižší [28]. Obě tyto skutečnosti jsou dokladem uvážlivé indikační taktiky.

2. Perkutánní transluminální angioplastika

Perkutánní angioplastika případně doplněná zavedením stentu (PTAS) představuje v současné době další možnost ošetření aterosklerotické i neaterosklerotické stenózy mozko-

vých tepen. První angioplastika karotické tepny byla provedena v roce 1980 Kerberem [23]. Ve srovnání s chirurgickou endarterektomií má řadu předností. Může být provedena v lokální anestezii, či bez ní, někdy dokonce i ambulantně [2] a nemocný není ohrožen rizikem poranění hlavového nervu. Velkou výhodou je skutečnost, že endovaskulární metoda umožňuje současné provedení diagnostické a léčebné intervenční procedury, a zlepšuje tak komfort nemocného. Tyto přednosti však musí být porovnány se specifickými a dalšími ještě ne zcela známými riziky angioplastiky. Přechodná okluze karotické tepny naplněným balonkem, stejně jako reflexní bradykardie a systémová hypotenze často provázející výkon mohou způsobit cerebrální ischemii. Navíc vzhledem k relativně krátkodobým zkušenostem s touto metodou neznáme dosud její dlouhodobé výsledky a procento případných restenóz.

Mozková angioplastika je metoda, kterou lze ošetřit zúžení extra i intrakraniálních úseků mozkových tepen, a to jak v karotickém, tak i vertebrální řečišti.

2.1 Angioplastika extrakraniálního úseku karotické tepny

V extrakraniálním úseku vnitřní karotické tepny představuje angioplastika alternativu chirurgické endarterektomie, propracované metody s dobře známými výsledky a riziky, jejíž efekt při léčbě symptomatické a hemodynamicky významné stenózy byl prokázán. CEA je považována za zlatý standard pro svoji prokázanou bezpečnost, dlouhotrvající efekt a menší ekonomickou náročnost ve srovnání s angioplastikou [9,37].

Ačkoliv existuje řada literárních zpráv dokládajících pozitivní výsledky endovaskulární metody, jedná se většinou o observační nebo retrospektivní studie vybraných nemocných. Dobře uspořádaných studií s precizně dokumentovanými výsledky není

dostatek. Srovnávací studie CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) z druhé poloviny 90. let 20. století zjistila prakticky stejně vysoký (asi 10%) podíl sdružené letality a závažné morbidit u 504 nemocných léčených metodou chirurgickou nebo endovaskulární [10]. Wallstent Trial srovnávala efekt CEA a PTAS u 219 nemocných s $\geq 60\%$ symptomatickou stenózou. Studie byla předčasně zastavena pro špatné výsledky ve skupině PTAS, v níž riziko perioperační CMP nebo smrti činilo 12,1 %, zatímco ve skupině CEA bylo jen 4,5 % [1]. Nedávno uzavřená studie SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy trial) s 307 nemocnými naopak potvrdila, že méně invazivní PTAS je pro vysoce rizikové nemocné (s městnavou formou ICHS nebo ejekční frakcí $< 30\%$, infarktem myokardu v posledních 4 týdnech, nestabilní anginou pectoris, plánovaným výkonem na otevřeném srdci v následujících 6 týdnech) bezpečnější. Perioperační CMP nebo úmrtí postihly 4,4 % nemocných po PTAS, ale 7,7 % po CEA. Infarkt myokardu komplikoval 2,6 % PTAS a 7,3 % CEA. Netrpělivě očekáváme výsledky probíhající rozsáhlé studie CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial), která by měla randomizovat nejméně 2 500 nemocných s $\geq 50\%$ symptomatickou stenózou.

V současné době dáme přednost endovaskulárnímu ošetření u [8,24,25,31,49]:

- hladkých neaterosklerotických stenóz vznikajících po radioterapii v oblasti šíje, v důsledku fibromuskulární dysplazie nebo disekce tepny, a to pro jejich nízký emboligenní potenciál
- restenóz po CEA, a to jak časných neaterosklerotických způsobených myointimální hyperplazií, tak i pozdních aterosklerotického typu, protože ev. reoperace je zatíže-

na neakceptovatelným 10% rizikem perioperačních komplikací

- stenóz u nemocných s okluzí druhostranné ACI pro neakceptovatelné 14% riziko chirurgického řešení
- významného preokluzivního polystenotického postižení
- nemocných se závažnou, zejména kardiální komorbiditou, zvyšující chirurgické riziko
- z technických důvodů, nejčastěji u vysoko uložené karotické bifurkace

2.2 Angioplastika extrakraniálního úseku vertebrální tepny

Při ošetření stenózy extrakraniálního úseku vertebrální tepny nejsme postaveni před nutností obtížné volby mezi chirurgickou a endovaskulární metodou. Absence alternativy chirurgického řešení analogické CEA v extrakraniálním úseku karotické tepny je důvodem, proč je angioplastika v této oblasti dominantní léčebnou metodou [22].

2.3 Angioplastika intrakraniálních tepen

Ve srovnání s angioplastikou extrakraniální části karotické tepny se jedná o výkon se zvýšeným rizikem vyžadující zkušeného intervenčního neuroradiologa, a nelze jej považovat za metodu první volby při rozhodování o způsobu léčby intrakraniální stenózy [21]. Je třeba jej však zvažovat u nemocných s intrakraniální stenózou, která je přesvědčivě symptomatická navzdory optimální farmakoterapii. Kromě rizik každé mozkové angioplastiky spočívající v distální embolizaci, disekci tepny, krvácení v důsledku nutné antikoagulační léčby během výkonu a projevů možného reperfučního poranění má intrakraniální angioplastika svá specifická rizika a omezení [3,19,22]. Ta spočívají v možnosti okluze konečných perforujících arterií zejména v distálním řečišti a. cerebri media a a. basilaris s nepříznivými důsledky pro mozkový parenchym a skuteč-

nosti, že stenty lze použít jen na cévy o větším průměru než 2,5 mm. Stent na menší cévě zvyšuje nejen riziko její restenózy a okluze, ale mohl by uzavřít i odstup cévní větve. Zvláště rizikové jsou angioplastiky v oblasti vertebrobasilárního spojení a jen o něco méně v oblasti středního segmentu a. basilaris.

2.4 Dlouhodobé výsledky angioplastik

Vzhledem k tomu, že mozková angioplastika je metoda ve srovnání s CEA poměrně nová, postrádáme dostatek dat, která by spolehlivě dokumentovala dlouhodobé výsledky této léčby. Problémem studií, které se tímto problémem zabývají, je často inkompletní dlouhodobé sledování a nepřesná definice restenózy. Mathias et al [29] uvádějí 5leté uchování průsvitu (patency rate) extrakraniálního úseku vnitřní karotické tepny u 91,6 % nemocných. Wholey et al [46] zjistili za 1 rok od výkonu restenózu vnitřní karotické tepny definovanou jako reziduální stenózu větší než 50 % u 3,46 % v souboru 3 924 nemocných. Jiné studie uvádějí až 16 % restenóz po samotné angioplastice vnitřní karotické tepny, zatímco ve skupině angioplastik doplněných stentem počet restenóz klesl na 4 % [43,48,49]. Obecně se soudí, že riziko restenózy je v porovnání s CEA větší. Po angioplastice intrakraniální stenózy jsou restenózy nalézány u 10–20 % nemocných [12,33]. Ve většině případů jsou řešitelné opakovanou angioplastikou.

Závěr

Bylo třeba více než 40 let a řady mezinárodních randomizovaných studií, aby byla chirurgická endarterektomie uznána za standardní způsob léčby symptomatické hemodynamicky významné stenózy karotické tepny. Diskuse o prospěšnosti této metody při léčbě asymptomatické stenózy pokračuje do dnešních dnů. Srovnání efektu obou metod je v sou-

časné době velmi obtížné, protože je vždy poplatné době, ve které probíhá. Na rozdíl od CEA, již řadu let dobře propracované metody, se angioplastika stále vyvíjí jak ve smyslu získávání obecně platných zkušeností, tak ve smyslu rozvoje stále dokonalejšího instrumentaria. Zavedení stentů do rutinní praxe zlepšilo dlouhodobé výsledky angioplastiky, protože významně klesl počet restenóz. Vývoj protektivních filtrů a jejich rutinní užívání v posledních letech dále zlepšily výsledky mozkové angioplastiky, protože nejen snížily riziko mozkové embolizace během výkonu, ale umožnily tak i méně intenzivní antikoagulační léčbu s nižším rizikem krvácivých komplikací.

Endovaskulární metoda bude moci být doporučena jako standardní léčba stenóz mozkových tepen teprve poté, až budeme na základě pečlivé analýzy znát nejen její bezpečnost, ale i její efektivitu.

Literatura

1. Alberts MJ. Results of multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 3: 23–25.
2. Al Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ et al. Procedural safety and short-term outcome of ambulatory carotid stenting. *Stroke* 2001; 32: 2305–2309.
3. Bando K, Satoh K, Matsubara S et al. Hyperperfusion phenomenon after percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic stenosis of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 2001; 94: 826–830.
4. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–1425.
5. Barnett HJM, Gunton RW, Eliasziw M et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283(11): 1429–1435.
6. Barnett HJM, Meldrum HE. Endarterectomy for carotid stenosis: new approaches in patient selection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 1): 105–111.
7. Barnett HJM, Meldrum HE, Eliasziw M. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ* 2002; 166(9): 1169–1179.
8. Bejjani GK, Monsein LH, Laird JR et al. Treatment of symptomatic cervical carotid dissections with endovascular stents. *Neurosurgery* 1999; 44: 755–761.
9. Brooks WH, McClure RR, Jones MR et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *JACC* 2001; 38(6): 1589–1595.
10. Brown MM. Carotid angioplasty and stenting: are they therapeutic alternatives? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl): 112–118.
11. Cebul RD, Snow RJ, Pine R et al. Indications, outcomes, and provider volumes for carotid endarterectomy. *JAMA* 1998; 279: 1232–1237.
12. Connors JJ, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999; 91: 415–423.
13. Cunningham EJ, Bond R, Mehta Z et al. for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Long-term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk factors for late postoperative stroke. *Stroke* 2002; 33: 2658–2663.
14. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243.
15. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421–1428.
16. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003; 2: 43–53.
17. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751–1758.
18. Fredricks H, Kievit J, van Baalen JM et al. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke. A systematic review of the literature. *Stroke* 1998; 29: 244–250.
19. Higashida RT, Tsai FY, Halbach V et al. Transluminal angioplasty, thrombolysis, and stenting for extracranial and intracranial cerebral vascular disease. *J Intervent Cardiol* 1996; 9: 245–255.

20. Hsia DC, Moscoe LM, Krushat M. Epidemiology of carotid endarterectomy among medicare beneficiaries. *Stroke* 1998; 29: 346–350.
21. Chimowitz MI. Angioplasty or stenting is not appropriate as first-line treatment of intracranial stenosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1690–1693.
22. Kellogg JX, Nesbit GM, Clark WM et al. The role of angioplasty in the treatment of cerebrovascular disease. *Neurosurgery* 1998; 43: 549–556.
23. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *Am J Neuroradiol* 1980; 1: 348–349.
24. Krajina A, Náhlovský J. Endovaskulární výkony při léčbě a prevenci ischemických cévních mozkových příhod. In: Černoch, Z et al. *Neuroradiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK 2000.
25. Lanzino, G., Mericle, R. A., Lopes, D. K. et al.: Percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for recurrent carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 1999; 90: 688–694.
26. Lyden PD, Marler JR. Acute medical therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 139–145.
27. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. *Neurology* 1997; 48: 896–903.
28. Masuhr F, Busch M, Einhaupl KM. Differences in medical and surgical therapy for stroke prevention between leading experts in North America and Western Europe. *Stroke* 1998; 29: 339–345.
29. Mathias K, Jager H, Sahl H et al. Interventional treatment of arteriosclerotic carotid stenosis. *Radiology* 1999; 39: 125–134.
30. Meldrum HE, Taylor DW. Do the facts and figures warrant a 10-fold increase in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology* 1996; 46: 603–608.
31. Mericle RA, Kim SH, Lanzino, G. et al.: Carotid artery angioplasty and use of stents in high-risk patients with contralateral occlusions. *J Neurosurg* 1999; 90: 1031–1036.
32. Myers SI, Valentine RJ, Chervu A. Saphenous vein versus primary closure for carotid endarterectomy: long-term assessment of a randomized prospective study. *J Vasc Surg* 1993; 17: 1114–1121.
33. Nasher HC, Henkes H, Weber W et al. Intracranial vertebrobasilar stenosis: angioplasty and follow-up. *AJNR* 2000; 21: 1293–1301.
34. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–453
35. Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe BL et al. Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70 % to 90 % carotid artery stenosis. *Stroke* 2000; 31: 2037–2042.
36. Perler BA, Ursin F, Shanks U et al. Carotid Dacron patch angioplasty: immediate and long-term results of a prospective series. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 631–636.
37. Perler BA. Carotid endarterectomy: The „gold standard“ in the endovascular era. *J Am Coll Surg* 2002; 194(S1): S2–S8.
38. Post PN, Kievit J, van Baalen JM et al. Routine duplex surveillance does not improve the outcome after carotid endarterectomy: a decision and cost utility analysis. *Stroke* 2002; 33: 749–755.
39. Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM et al. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology* 2000; 54: 878–882.
40. Robertson JT. Carotid endarterectomy: a saga of clinical science, personalities, and evolving technology. *Stroke* 1998; 29: 2435–2441.
41. Rothwell PM. Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(Suppl 5): 21–33.
42. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. for the European Carotid Surgery trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; 34: 514–523.
43. Schoser B, Becker V, Eckert B et al. Clinical and ultrasonic long-term results of percutaneous transluminal angioplasty. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 38–41.
44. Taylor TN, Davis PH, Torner JC et al. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27: 1459–1466.
45. Tu JV, Hannan EL, Anderson GM et al. The fall and rise of carotid endarterectomy in the United States and Canada. *N Engl J Med* 1998; 339: 1441–1447.
46. Wholey MH, Wholey M, Mathias K et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2000; 50: 160–167.
47. Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA et al. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 1990; 21: 984–988.
48. Yadav JS, Roubin GS, King P et al. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy. *Stroke* 1996; 27: 2075–2079.
49. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S et al. Elective stenting of extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997; 95: 376–381.

MUDr. Dagmar Krajíčková, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: krajickova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 4. 6. 2004

Přijato k otištění: 4. 6. 2004

Možnosti vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie

J. Olšovský¹, H. Svačinová²

¹ Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Klinika funkční diagnostiky a rehabilitace Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jarmila Siegelová, CSc.

Souhrn: Autoři předkládají možnosti vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN). Ukazují současně epidemiologii, rozdělení, význam detekce KAN i možnosti její terapie.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kardiovaskulární autonomní neuropatie – spektrální analýza variability srdeční frekvence – baroreflexní senzitivita

Examination possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy

Summary: The authors bring out examination possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy (CAN). They show all at once epidemiology, distribution, importance of CAN detection and its treatment possibilities.

Key words: diabetes mellitus – cardiovascular autonomous neuropathy – spectral analysis of cardiac rate variability – baroreflexive sensitivity

Autonomní neuropatie (AN) je definována jako zhoršení funkce periferního autonomního nervového systému. Součástí autonomního nervového systému (ANS) jsou klasické neurotransmitery, nově objevené transmittory a neuromodulátory (substance P, neuropeptid Y, oxid dusnatý) a dřeň nadledvin.

Etiopatogeneticky je autonomní neuropatie u diabetu vysvětlována řadou teorií zahrnujících etiologii metabolickou, autoimunitní, vaskulární i neurohormonální.

Rozdělení autonomní neuropatie ukazuje tab. 1. Autonomní neuropatie u diabetika má význam pro prognózu nemocného, ovlivňuje, respektive snižuje kvalitu života svého nositele, může zhoršovat jeho metabolickou kompenzaci i zakrývat příznaky jiných onemocnění. AN často vyžaduje symptomatickou terapii či komplikuje terapii jiných onemocnění a komplikací. AN vyžaduje

značnou opatrnost při podání řady léků.

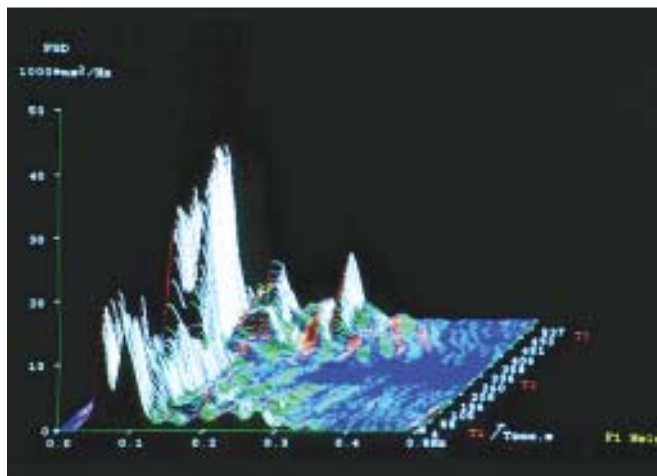
Výskyt kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) je uváděn podle různých pramenů různě. Souhrnně se uvádí výskyt KAN kolem 25 % u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a 33 % u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Ziegler et al [10] uvádějí, že KAN představuje asi 5násobné zvýšení rizika mortality, proto je detekce jejích počátečních projevů velmi důležitá. Tentýž autor uvádí výskyt KAN ve 20–40 % u diabetiků bez uvedeného typu diabetes mellitus.

Mezi projevy KAN patří posturální hypotenze, klidová tachykardie a poruchy variability tepové frekvence (srdeční denervace). Dalším projevem je zhoršení kardiovaskulární reakce na zátěž, které může být příčinou náhlé smrti. Dalšími projevy jsou intolerance tepla, zhoršení vazodilatace a vznik otoků na podkladě venoarteriolárního reflexu.

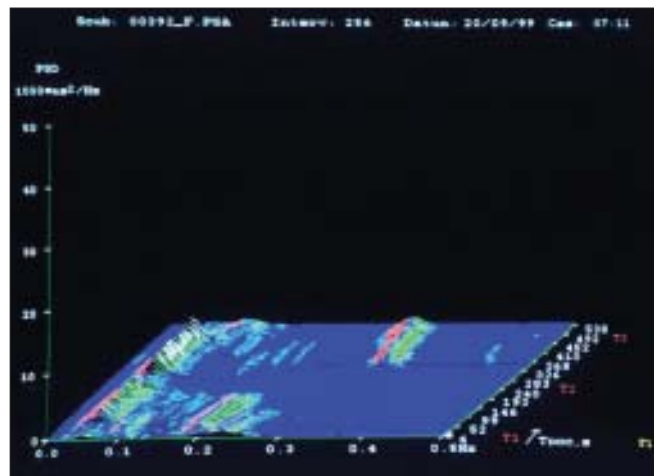
Kardiovaskulární autonomní neuropatii je vhodné vyšetřovat u rizikových skupin diabetiků a u nemocných se symptomy postižení jiných systémů (urogenitální, gastrointesti-

Tab. 1. Rozdělení autonomní neuropatie (AN).

- I. AN se strukturální lézí periferního autonomního neuronu – strukturální léze malých vláken cholinergního, adrenergního a peptidergního nervového systému
 - A – forma **subklinická** (diagnostika možná speciálními testy AN)
 - B – forma **klinická**
- II. AN s poruchou funkce, bez léze neuronu – hypoglykemie spojená s autonomní dysfunkcí – redukce adrenomedulární a parasympatické odpovědi na hypoglykemii



Obr. 1. Spektrální analýza VSF u diabetika bez KAN.



Obr. 2. Spektrální analýza VSF u diabetika s těžkou formou KAN.

Tab. 2. Indikace k vyšetření KAN – rizikové skupiny.

- trvání diabetes mellitus nad 10 let
- při manifestaci periferní neuropatie
- při nejasné klidové tachykardii či ortostatické hypotenzii
- před operací v celkové anestezii
- při anamnéze němé ischemie
- při vzniku syndromu diabetické nohy
- při těhotenství diabetičky s trváním diabetes mellitus nad 5 let
- při dávkování tělesné zátěže
- při nepoznaných hypoglykemiích
- při monitoraci farmakoterapie při cytostatické léčbě
- pro posudkové účely

nální apod). Naopak velmi problematické a neindikované je vyšetření KAN u polymorbidních diabetiků, případně alkoholiků, u nichž jsou výsledky kardiovaskulárních testů ovlivněny jinými faktory. Indikace k vyšetření – rizikové skupiny ukazuje tab. 2.

K odhalení iniciálních fází KAN je možné využívat anamnestická data. K tomu účelu existují například dotazníky, kde je nemocný dotazován na projevy, jako je bušení srdce, omdlávání nebo točení hlavy po postavení apod. Nejvíce jsou k odhalení KAN používány kardiovaskulární reflexní testy, které jsou založeny na

reflexně podmíněných změnách srdeční frekvence a krevního tlaku vyvolaných kašlem, ortostázou, hlubokým dýcháním, Valsalvovým manévrem apod (Ewingova baterie testů).

Na rozdíl od těchto na čas i spolupráci pacienta náročných testů existují pro klinickou praxi metody výhodnější, a to vyšetření variability srdeční frekvence (VSF) a baroreflexní senzitivity srdeční frekvence (BRS) [1].

Metoda spektrální analýzy VSF spočívá v provedení krátkodobého záznamu srdeční frekvence (SF) pomocí telemetrického snímače SF VariaPulse TF3 (Sima Media, Olomouc). Toto zařízení umožňuje telemetrický přenos srdečního signálu (charakterizujícího délku R–R-intervalů) pomocí infračerveného záření do přijímače vybaveného monitorem s displejem a speciálním softwarem pro výpočet parametrů VSF [6]. Tento software transformuje intervaly R–R (ms) do spektrálního obrazu v rozmezí frekvencí od 0–0,5 Hz. Snímání srdeční frekvence se provádí ve třech polohách 1. leh – 2. stoj – 3. leh s kontrolovaným dýcháním podle metronomu s frekvencí 0,33 Hz pro oddělení vlivu dýchání na srdeční frekvenci. Předpokladem hodnocení VSF je sinusový rytmus artefakty a extrasystoly výrazně zkreslují periodicitu rytmů, a tím i hodnoty spektrální analýzy VSF.

Pro hodnocení VSF se používá parametrů **spektrálního výkonu [spectral power – SP (ms²)]** získaných v poloze 3:

- **SP v oblasti nízkých frekvencí – LF (low frequency)** v pásmu 0,05 až 0,15 Hz, zahrnující jak aktivitu sympatiku, tak vagu;
- **SP v oblasti vysokých frekvencí – HF (high frequency)** v pásmu 0,15–0,50 Hz, reprezentující respiračně vázanou aktivitu vagu;
- **SP celkový (součet LF + HF) – TP (total power);**
- **poměr LF/HF** – poměr spektrálních výkonů pásem nízké a vysoké frekvence jako ukazatel sympatovagální rovnováhy.

Variabilita srdeční frekvence se fyziologicky snižuje v souvislosti se zvyšujícím se věkem. U diabetické kardiovaskulární neuropatie dochází ke snížení celkového spektrálního výkonu i hodnot v obou složkách spektra (obr. 1, 2). Při hodnocení VSR je třeba respektovat četné faktory ovlivňující výsledky (standardní metodika provedení, vliv léčby atd), navíc zatím nebylo dosaženo shody o nejvhodnějším parametru pro klinickou diagnostiku diabetické autonomní neuropatie a nebyly stanoveny normální hodnoty parametrů SA VRS pro klinické použití. Hosová et al [2] navrhuje jako vhodné parametry pro hodnocení

diabetické autonomní neuropatie součet TP všech vyšetřovaných poloh (TP 1 + 2 + 3) k odlišení manifestní autonomní terapie od normálního nálezu a součet spektrálních výkonů nízkých frekvencí všech poloh (SP LF 1 + 2 + 3) pro odlišení incipientní a manifestní neuropatie. S výhodou lze použít vyšetření VSF v rámci intraindividuálního sledování vzhledem k vyhovující reprodukcibilitě parametrů u diabetiků i zdravých osob. Lze např. hodnotit vliv tréninku na variabilitu srdeční frekvence u diabetiků s diabetickou kardiovaskulární neuropatií. Dlouhodobý trénink může zvýšit variabilitu srdeční frekvence u diabetiků [3], případně měnit autonomní rovnováhu ve prospěch parasympatiku. Při vyšetření VSF u skupiny diabetiků 2. typu jsme zaznamenali po 12 týdnech tréninku chůzí zvýšení spektrálního výkonu v oblasti HF, která odpovídá frekvenční oblasti parasympatiku. S tím souvisí i příznivé ovlivnění poměru LF/HF, u nějž byl patrný trend ke statistické významnosti rozdílu hodnot (nepublikované údaje).

Baroreflexní senzitivita srdeční frekvence (BRS) charakterizuje do jisté míry funkci baroreceptorů, které se podílejí na regulaci krevního tlaku a srdeční frekvence a vyjadřuje vztah mezi spontánním kolísáním STK a R-R-intervalů.

BRS je homeostatický mechanismus definovaný jako koeficient linearity mezi navozenou změnou krevního tlaku a následnou změnou srdeční frekvence (délky srdečního cyklu). Vyjadřuje prodloužení R-R-intervalu v milisekundách na zvýšení systolického krevního tlaku o 1 mm Hg. Jednotkou BRS je ms/mm Hg.

Jednou z metod určení BRS v klinické praxi je metoda spektrální analýzy hodnot spontánních oscilací STK a tepových intervalů. Vyšetření spočívá v 5minutovém záznamu krevního tlaku tep po tepu dle Peňázovy fotopletyzografické metody [5] přístrojem Finapres Ohmeda, je-

hož součástí je software pro výkonovou spektrální analýzu.

Klidové referenční hodnoty u zdravých osob jsou 8–20 ms/mm Hg. BRS klesá exponenciálně s narůstajícím věkem. Patologicky snížená BRS byla prokázána u onemocnění, která jsou charakterizována určitým stupněm autonomní neuropatie, tudíž je možno se domnívat, že případná patologická BRS a VSF u pacientů s diabetem je časným projevem kardiovaskulární autonomní neuropatie jako důsledek zvýšené aktivity sympatiku. Průměrná hodnota BRS souboru našich 43 pacientů s diabetem 2. typu byla 4,2 ms/mm Hg. U části tohoto souboru jsme sledovali vliv pohybové léčby na hodnotu BRS. Její zvýšení z $4,9 \pm 2,2$ na $5,8 \pm 2,2$ ms/mm Hg⁻¹ po 12 týdnech pohybové léčby chůzí podporuje význam i této aktivity o mírně intenzitě pro příznivé ovlivnění vagové reflexní aktivity [7,8,9]. Podobné výsledky u diabetiků 2. typu uvádějí Loimaala et al [4] po kombinovaném vytrvalostním a silovém tréninku, podle kterých došlo k signifikantnímu zvýšení BRS.

Na přítomnost KAN lze léčebně reagovat jednak kauzálně, a jednak symptomaticky. Kauzálně je na místě snaha o co nejlepší metabolickou kompenzaci s využitím intenzifikované inzulinové terapie, popřípadě i inzulinové pumpy. Za kauzální lze považovat i experimentální snahy s využitím inhibitorů aldózoreduk-tázy, kyseliny α -lipoové či aminoguanidinu. Symptomatická terapie tachykardie spočívá v použití selektivních beta blokátorů či verapamilu. K symptomatické léčbě posturální hypotenze je využívána fyzioterapie, spánek v sedě i medikamentózní terapie s využitím midodrinu (Gutron), fludrokortizonu, dihydroergotaminu či erythropoetinu. V prevenci náhlé smrti u nemocných s KAN je doporučován dostatek tekutin a solí a bandáže dolních končetin. Z farmakoterapie jsou doporučovány se-

lektivní beta-blokátory a význam mají snad i ACE-inhibitory.

Literatura

1. Frattola A, Parati G, Gamba P et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologie* 1997; 40: 1470–1475.
2. Hosová J, Jirkovská A, Bouček P et al. Návrh parametrů spektrální analýzy variability srdeční frekvence vhodných pro klinické hodnocení různých stadií diabetické kardiovaskulární autonomní neuropatie. *Vnitř Lék* 2001; 47(10): 682–688.
3. Howorka K, Pumpřila, J, Haber, P et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 206–214.
4. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1837–1842.
5. Peňáz J. Photoelectric measurements of blood pressure, volume and flow in the finger. Dresden: Digest of 10th Internat Conf Med Biol Engineering 1973.
6. Salinger J, Opavský J, Bůla J et al. Programové vybavení měřicího systému, typ TF-2, určeného pro spektrální analýzu intervalů v kardiologii. *Lék Techn* 1994; 25: 58–62.
7. Svačinová H, Siegelová J, Olšovský J et al. Baroreflex Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Effect of Exercise Training. *Brno: Scripta medica* 2002; 4: 209–213.
8. Svačinová H, Siegelová J, Fišer B et al. Baroreflex sensitivity in patients with diabetes mellitus and essential hypertension. *Clin Auton Res* 2003; 1: 61.
9. Svačinová H, Siegelová J, Fišer B et al. Baroreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *J Hypertens* 2004; Suppl 2: S210.
10. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339–383.

MUDr. Jindřich Olšovský

www.fnusa.cz

e-mail: jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 12. 1. 2005

Přijato k otištění: 12. 1. 2005

Patofyziologie a patogeneze diabetické neuropatie

J. Škrha

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: V patofyziologii diabetické neuropatie se uplatňuje hypoxie a snížený průtok krve nervem, na němž se zčásti podílejí arteriovenózní spojky umístěné mezi endoneurálním a epineurálním řečištěm. Vedle endotelové dysfunkce vasa nervorum dochází též k dysfunkci neuronu, které jsou následně vystřídány morfologickými změnami. Patogeneze neuropatie je komplexní, neboť zahrnuje kombinaci následků hyperglykemie, mezi než patří oxidační stres, neenzymová glykace proteinů a lipidů, sorbitolová cesta, zvýšená aktivita proteinkinázy C a pokles dostupnosti oxidu dusnatého. Poznání jednotlivých patogenetických faktorů umožňuje využívat kauzálního ovlivnění v terapii, která je však zatím omezeně účinná.

Klíčová slova: diabetická neuropatie – dysfunkce neuronu – hypoxie – oxidační stres

Pathophysiology and pathogenesis of diabetic neuropathy

Summary: Hypoxia and reduced nerve blood flow with partial contribution of arteriovenous shunts between endoneurial and epineurial vasculature are the main features in pathophysiology of diabetic neuropathy. Endothelial dysfunction in the nerve vasculature is accompanied by neural dysfunction and they both are followed by morphological changes. Pathogenesis of neuropathy is rather complex because it involves consequences of hyperglycemia between them oxidative stress, non-enzymatic glycation of proteins and lipids, sorbitol pathway, increased protein kinase C activity and decreased nitric oxide availability are the most important. Recognition of separate pathogenic factors facilitates causative treatment which is however only partly effective.

Key words: diabetic neuropathy – neuronal dysfunction – hypoxia – oxidative stress

Úvod

Diabetes mellitus je komplexní metabolická porucha, která se promítá do všech tkání organismu včetně tkáně nervové. Nejde přitom výhradně o hyperglykémii, i když její úloha je v patogenezi změn zřejmě nejvýznamnějším faktorem, ale i o abnormality postihující metabolismus lipidů a dalších látek. Soubor mechanismů se pak podílí na změnách tkání, které nakonec vyústí do orgánového postižení.

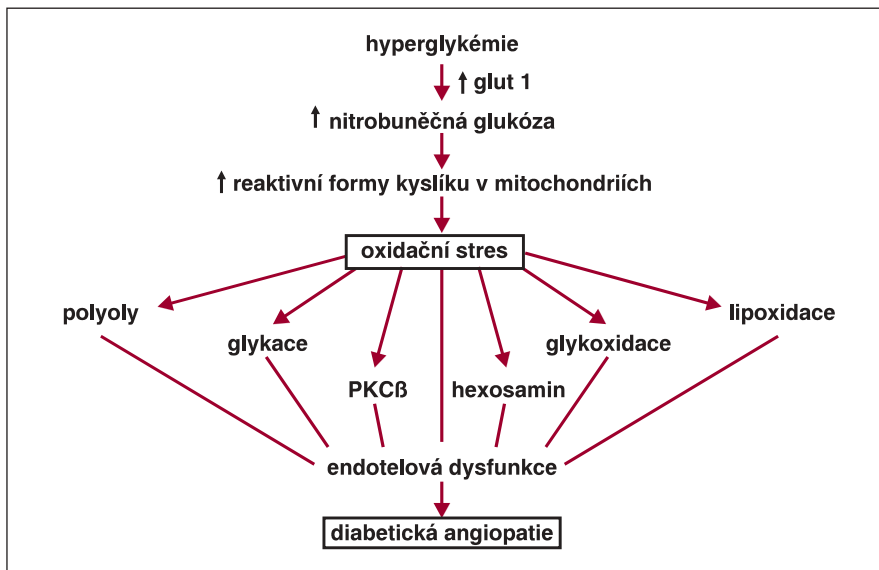
Diabetická neuropatie je jednou z nejčastějších chronických komplikací diabetu, jejíž výskyt závisí na délce trvání onemocnění. Proto jsou také výsledky statistik ovlivněny výběrem souboru jedinců, který byl ke zpracování použit. U pacientů s více než 15letým trváním diabetu lze pro-

kázat známky neuropatie u více než poloviny. Navíc se na výsledcích podílejí i nedostatky v diagnostice, neboť u řady pacientů zejména s minimální symptomatologií bývá výskyt neřídka podhodnocen. Častá přítomnost postižení nervového systému u diabetiků a její vztah k dlouhodobému stavu kompenzace choroby vede k představě, že diabetická neuropatie je spíše součástí, a tedy následkem choroby, a nikoli jen náhodnou komplikací.

V periferní nervové tkáni dochází vlivem diabetu k velmi časným změnám vyvolaným hyperglykemií. Jsou důsledkem zvýšeného přestupu glukózy do nervové buňky zprostředkovaného facilitovanou difuzí, tedy na podkladě koncentračního spádu. Nervová buňka není cílovou buňkou

působení inzulínu a transport glukózy do ní je tudíž na inzulínu nezávislý. Vzestup koncentrace glukózy uvnitř buňky pak vede ke kvantitativním odchylkám v reakcích intermediárního metabolismu, jejichž produkty se účastní patogeneze diabetické neuropatie (viz níže). Diabetický organizmus není totiž schopen vrátit reakce do rozsahu zdravého jedince a jejich udržování trvale zvýšenou koncentrací glukózy je příčinou nejprve funkčních a později i morfologických změn.

Podobně jako existuje endotelová dysfunkce, je možno v nervové tkáni pozorovat **dysfunkci neuronu** (či **neuronální dysfunkci**). Při diabetu se jedná o funkční změny podmíněné hyperglykemií, u nichž nelze prokázat významnější morfologické od-



Obr. 1. Patogeneze rozvoje mikroangiopatie „vasa nervorum“.

chylky, ale je možno zjistiť zmeny v vedení nervem [1]. Nejde pritom zřejmě o přímý vliv hyperglykémie, neboť se předpokládá, že endotelová dysfunkce předchází rozvoji dysfunkce neuronu. Dlouhodobá lepší kompenzace diabetu zejména ihned po stanovení diagnózy vede ke zlepšení této funkce včetně lepší prognózy [2]. Je tedy patrné, že tyto velmi časné funkční abnormality jsou reverzibilní a je možno je terapeuticky vylepšit. Dlouhodobá expozice hyperglykemií pak vede ke **strukturálním změnám**, tedy k **morfologickému poškození nervu**. Mikroskopická vyšetření nervů u diabetiků ukázala změny samotných nervových buněk, u nichž je vystupňována apoptóza (programovaná smrt), dále změny v myelinizaci nervů (segmentární demyelinizace) s poškozením Schwannových buněk a konečně výrazné odchylky v endoneuriu s nálezem typické diabetické mikroangiopatie postihující kapilární úseky vasa nervorum. Je pritomno ztlustění bazální membrány kapilár, degenerace a zánik pericytů a hyperplazie endotelu. Tyto změny jsou výraznější v endoneuriu než epineuriu.

V patofyziologii diabetické neuropatie se podílejí především dva faktory, jednak **hypoxie** a jednak **sníže-**

ný průtok krve nervem. V experimentech byla invazivní technikou pomocí mikroelektrod zjištěna snížená tenze kyslíku v endoneuriu [3], později byl tento nález doložen neinvazivním spektrofotometrickým měřením oxygenace hemoglobinu [4]. Současně byla pozorována snížená perfuze, která korelovala s neurofyziologickými změnami i sníženou intrakapilární saturací kyslíkem [4,5]. Experimentální studie ukázaly, že hypoxie je hlavní příčinou rozvoje dysfunkce neuronu [6]. Hypoxie je však obecným faktorem, který se podílí na změnách funkce nervu, neboť dysfunkci neuronu lze vyvolat chronickou hypoxií i u jedinců bez diabetu (např. při chronické obstrukční plicní chorobě). Expozice nervu chronické hypoxii vede ke zvýšené rezistenci k ischemii, což je zřejmě adaptační fenomén, při němž se nerv snaží zachovat normální funkci. Přísun kyslíku pak vede k poklesu této rezistence [7]. Podobně i zvýšení průtoku krve vlivem podání vazodilatační látky se projeví poklesem rezistence [8]. Provedené studie svědčí o tom, že hypoxie a perfuze jsou v úzkém vztahu a že vaskulární komponenta je nedílnou součástí rozvoje dysfunkce neuronu. Endoneurium je vystaveno zřejmě vyššímu stupni hypoxie, a proto

jsou i morfologické změny endoneurálních kapilár výraznější [9]. Ztlustění bazální membrány i hyperplazie endotelu zhoršují difuzní kapacitu pro kyslík, což zesiluje hypoxii nervu. Také v kapilárách vasa nervorum dochází vlivem hypoxie k adaptačním změnám, které vedou i ke změnám průsvitu (lumen kapiláry), a tedy ke změnám průtoku.

Významný podíl v patofyziologii diabetické neuropatie mají také arteriovenózní spojky, jejichž úloha spočívá v regulaci průtoku krve mezi endoneuriem a perineuriem. Spojky jsou regulovány nemyelinizovanými vlákny, k jejichž poškození dochází již v časně fázi rozvoje neuropatie. Porucha se projeví zvýšeným průtokem v perineuriu, kdežto pokles průtoku krve do endoneuria vede k exacerbaci hypoxie [10]. Ke změnám průtoku krve dochází také při akutně probíhajících změnách kompenzace diabetu. Prudké zlepšení kompenzace vlivem intenzivní léčby inzulinem projevující se akutní bolestivou neuropatií (tzv. inzulinová neuritida) je následkem změn v průtoku s exacerbací hypoxie endoneuria [11]. Otevření spojek vede ke sníženému průtoku v endoneuriu. Současně byla pozorována tvorba nových kapilár na povrchu nervu podobně jako při neovaskularizaci retiny.

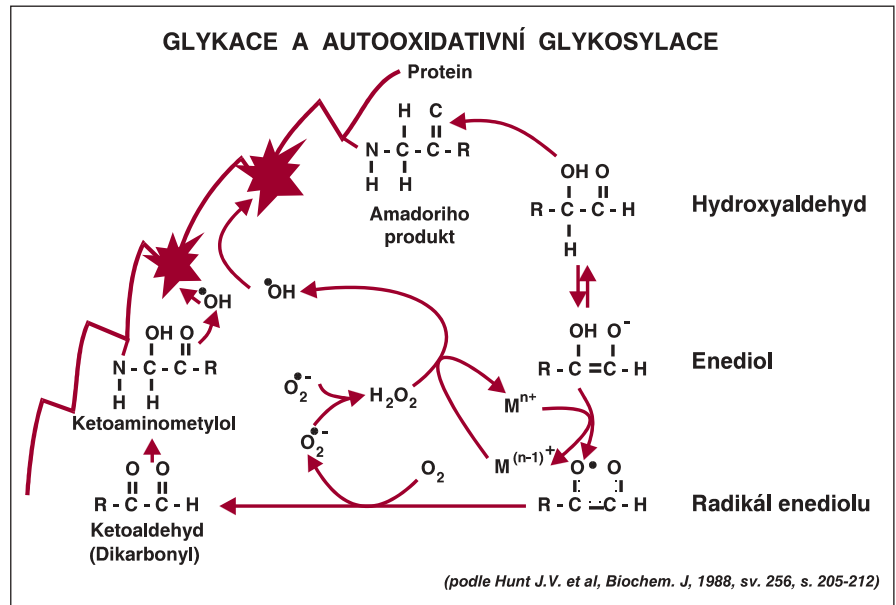
V současné době je považována účast mikroangiopatie postihující vasa nervorum za základní příčinu rozvoje patologických změn periferní nervové tkáně. Endotelová a neuronální dysfunkce jsou tudíž na sebe úzce navazujícími změnami v časně fázi rozvoje diabetické neuropatie. Četné experimentální i klinické studie dokládají, že podání vazodilatačně působících látek (inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu, blokátorů AT1 receptorů a kalciových kanálů, beta-blokátorů, prostacyklinu, inhibitorů fosfodiesterázy či otevření ATP-dependentního draslíkového kanálu aj) může ovlivnit i rychlost vedení nervem [12].

Patogenetické mechanismy v rozvoji diabetické neuropatie

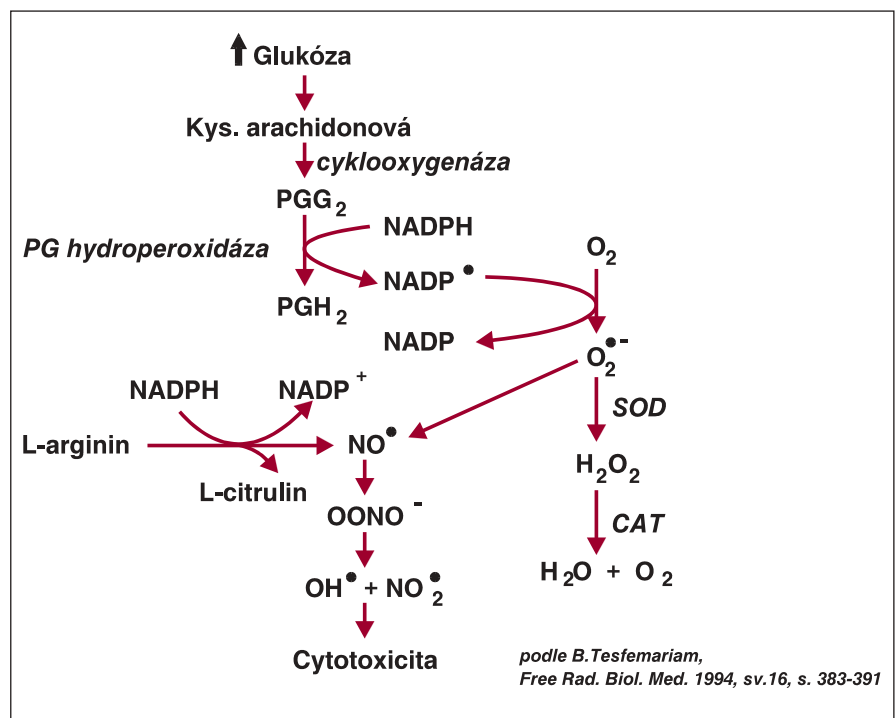
Endotelová dysfunkce a s ní úzce související dysfunkce neuronu jsou podmíněny při diabetu obdobnými změnami, k nimž dochází vlivem zvýšeného přísunu glukózy do nitra buňky. Vzestup nitrobuňkové koncentrace glukózy vede ke komplexu změn zahrnujících zvýšený oxidační stres, osmotický stres, autooxidační a glykační děje, aktivaci proteinkinázy C, sníženou dostupnost oxidu dusnatého, pokles tvorby myoinozitolu, změnu v aktivitě Na,K-ATPázy a dalších (obr. 1). Diskuse o tom, co je primární a co sekundární změnou, vedla k podnícení výzkumu, který ukázal, že zvýšený oxidační stres tvořený mitochondriemi sice ovlivňuje další pochody, a zdá se být tudíž ústředním dějem katalyzujícím všechny ostatní, ale i některé z dalších pochodů jej mohou přímo zesilovat (např. neenzymová glykace či polyolová cesta) [13]. Jejich kombinované působení vyvolává nejprve funkční změny jak v endotelové buňce, tak v neuronu.

Oxidační stres

Glykace a tvorba reaktivních forem kyslíku jsou v případě diabetu velmi úzce propojeny, a proto je vhodné uvést jejich účast na patogenezi diabetické neuropatie současně. Při diabetu vznikají ve zvýšené míře reaktivní formy kyslíku, především superoxidový radikál, hydroxylový radikál, peroxynitritový radikál či peroxid vodíku. Jejich zdrojem je glukóza samotná, která podléhá autooxidaci a podmiňuje neenzymovou glykaci, dále oxidace lipidů, metabolismus prostanoidů, mitochondrie, systémy spotřebovávající NADPH a též systém generující tvorbu oxidu dusnatého. Na oxidačním stresu se však podílejí i další mechanismy včetně ischemie a reperfuze. Jeho úroveň je samozřejmě závislá i na antioxydačních systémech, které reaktivní formy kyslíku inaktivují. Porušená rovnováha mezi prooxidačními a antioxydačními mechanismy pak vede k převaze reaktivních forem kyslíku se všemi funkčními a posléze i morfologickými následky.



Obr. 2. Glykace a autooxidace glukózy; upraveno dle [27].

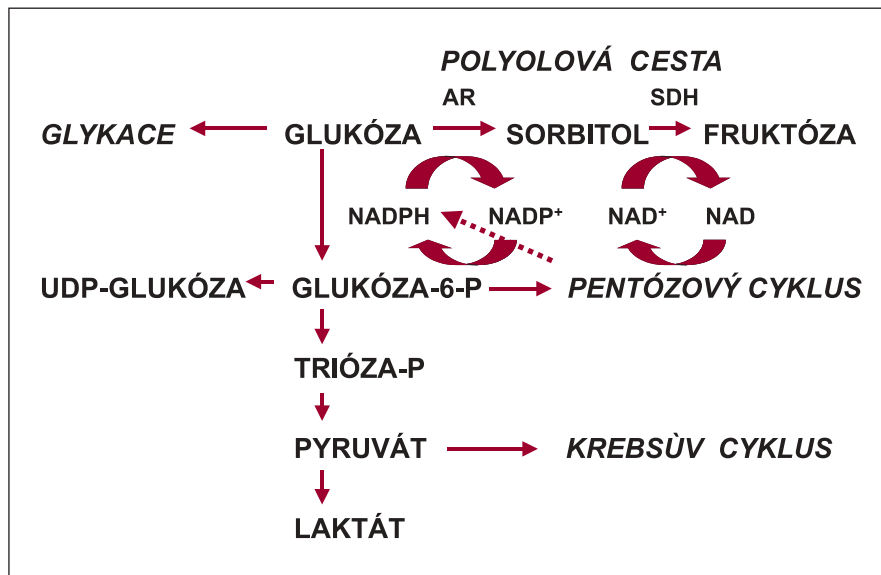


Obr. 3. Tvorba prostaglandinů a oxidační stres v endotelové buňce.

nováha mezi prooxidačními a antioxydačními mechanismy pak vede k převaze reaktivních forem kyslíku se všemi funkčními a posléze i morfologickými následky.

Molekula glukózy obsahující polární skupiny je sama zdrojem změn, při nichž vzniká nestabilní enediol a následně dikarbonyl. Při této přeměně se za účasti přechodných kovů

(mědi a železa) vytvářejí reaktivní formy kyslíku, v první fázi superoxidový radikál a pak i toxický hydroxylový radikál (obr. 2). Koncentrace glukózy je tudíž limitujícím faktorem, který ovlivňuje úroveň (intenzitu) probíhajících změn. Ukázalo se, že použitím chelatačních látek vyvažujících přechodné kovy, např. deferoxamin a trientin, lze ovlivnit jak



Obr. 4. Metabolismus glukózy při diabetu.

dysfunkci endotelu, tak neuronu [14]. V rozvoji poruchy vedení nervem má zřejmě větší význam cévní složka než přímý vliv reaktivních forem kyslíku na nervová vlákna, i když oba faktory jsou obtížně oddělitelné. Použití kyseliny alfa-lipoové, která má účinek zametače (scavengeru) a současně chelatační látky, ve studii ALADIN III [15] ukázal další perspektivy založené na využití poznatků z patogeneze diabetické neuropatie.

Oxidační stres má bezprostřední vztah k oxidu dusnatému, a tím k uplatnění jeho vazodilatačního efektu. Superoxidový radikál vznikající různými mechanismy se váže na oxid dusnatý za vzniku peroxy-nitritu, a tím dochází k poklesu koncentrace oxidu dusnatého v endotelové buňce (obr. 3). Klesá vazodilatační schopnost endotelu (na endotelu závislá relaxace). Navíc peroxy-nitrit nitrosyluje proteiny, a tím následně mění jejich funkce. Tento děj byl dokumentován průkazem zvýšené koncentrace nitrotyrosinu [16]. Navíc peroxy-nitrit je zdrojem hydroxylového radikálu s cytotoxickým účinkem [17]. Pro zvýšené utváření peroxy-nitritu se dále nabízí vystupňovaná tvorba oxidu dusnatého vlivem vyšší aktivity jeho syntázy (NOS) v endotelu, která byla pozorována při expe-

rimentálním diabetu. Tato „up-regulace“ NOS však neprobíhá ve všech úsecích řečiště a nebyla pozorována ve *vasa nervorum*. Proto použití inhibitoru NO syntázy, které pak vede ke snížení průtoku krve nervem, znamená ve svých důsledcích naopak zhoršení neuropatie a je opakem příznivého efektu vazodilatačně působících látek [12].

Vedle glukózy mají významnou úlohu v rozvoji oxidačního stresu také lipidy, a to zejména LDL. Snadno podléhají oxidaci za vzniku lipoperoxidů, které jsou pak zdrojem dalších hydroxylových radikálů. Proto má hypolipidemická léčba vliv též na úroveň oxidačního stresu a nepřekvapí, že podání statinu v experimentu vedlo ke zlepšení rychlosti vedení vzruchu a k úpravě průtoku krve nervem [18].

Lipofilní nebo hydrofilní zametače (scavengery) reaktivních forem kyslíku byly v experimentu použity ve výrazně vyšších dávkách, proto nelze jejich efekt hodnotit a srovnávat s použitím v klinické praxi [19].

Neenzymová glykace

Vazba glukózy na protein, k níž dochází bez katalýzy enzymem, je řadu let považována za jeden z důležitých patogenetických mechanismů rozvo-

je diabetické mikroangiopatie a chronických změn pojivové tkáně [20]. Touto cestou vznikají produkty pokročilé glykace (AGE), které moduluji aktivity makrofágů i endotelových buněk. Jsou totiž rozpoznávány receptory (RAGE) na povrchu těchto buněk, které pak exprimují jednak cytokiny v makrofázích, jednak cytoadhezivní molekuly (např. E-selektin, ICAM), a tím je dále ovlivněna aktivita endotelu [21]. Zmíněné děje jsou zprostředkovány aktivovaným nukleárním transkripčním faktorem κ -B (NF- κ B), který je současně stimulován reaktivními formami kyslíku. Zde je tudíž patrný úzký vztah mezi oxidačním stresem a produkty pokročilé glykace, neboť výsledný signál je oběma cestami zesilován. Oba mechanismy působí synergičtě, jeden ovlivňuje druhý. AGE také ovlivňují oxid dusnatý, a to jak přímo jeho inaktivací, tak prostřednictvím reaktivních forem kyslíku. Opakované pokusy s aminoguanidinem ukázaly jeho příznivý efekt na průtok krve nervem i rychlost vedení vzruchu [22]. Aminoguanidin není pouze inhibitorem AGE, ale blokuje také inducibilní syntázu oxidu dusnatého. V klinické praxi se tato látka neuplatnila pro nežádoucí účinky.

Pokročilé produkty glykace i reaktivní formy kyslíku ovlivňují zpočátku časné změny projevující se buněčnou dysfunkcí (endotelu i neuronu), kdežto chronická expozice pak vede ke strukturálním změnám včetně apoptózy, zahrnujícím též buněčnou degeneraci podmíněnou poruchou mitochondriálních funkcí.

Polyolový mechanismus

Nitrobuněčná přeměna glukózy na sorbitol a následně na fruktózu patří již řadu let k mechanismům považovaným za příčinu rozvoje diabetické neuropatie. Opakovaně byla doložena v experimentu zvýšená aktivita aldózoreduktázy podmiňující tvorbu osmoticky aktivního sorbitolu (obr. 4). Jeho akumulace uvnitř

buňky vedla proto k pojmu osmotický stres. Použití inhibitorů aldózoreduktázy u experimentálního diabetu způsobilo jednak redukcii tvorby sorbitolu, jednak zlepšilo vedení vzruchu nervem, a projevilo se tudíž elektrofyziologickým účinkem [23]. Současně byl pozorován zlepšený průtok krve nervem. Dávka použitá v experimentu však byla výrazně větší než při klinické aplikaci, což může být jednou z příčin, proč efekt těchto blokátorů v klinice nebyl tak úspěšný. Inhibitory aldózoreduktázy působí též jako antioxidanta, mají ochranný vliv na tvorbu a působení oxidu dusnatého. Je to podmíněno zvýšením koncentrace endogenního antioxidantu glutathionu, který se při expozici oxidačnímu stresu zvýšeně oxiduje, a tím dostupnost jeho redukované formy klesá. Obnova redukované formy glutathionu je důležitá pro funkčnost endogenního antioxidantního systému.

Polyolový mechanismus vede ještě k dalším změnám. V první reakci katalyzované aldózoreduktázou se spotřebovává redukovaná forma nikotinamidadeninukleotidfosfátu (NADPH), který je též kofaktorem syntázy oxidu dusnatého (NOS) a dále je potřebná k redukcii oxidované formy glutathionu v mitochondriích. Zvýšená spotřeba NADPH v několika významných reakcích a jeho nedostatečná regenerace se podílí na akceleraci oxidačního stresu, na rozvoji dysfunkce endotelu i neuronu. Ve druhé reakci při oxidaci sorbitolu na fruktózu katalyzované sorbitoldehydrogenázou vzniká redukovaná forma nikotinamidadeninukleotidu (NADH), a tím se mění rovnováha NADH/NAD ve prospěch NADH. Její důsledky jsou velmi podobné ischemii, a proto se již dříve použil termín hyperglykemická pseudohypoxie, neboť je primárně podmíněna zvýšenou koncentrací glukózy [24]. Je otázkou, která z obou reakcí se významněji uplatňuje u diabetické neuropatie. Někteří autoři se

domnívají, že první reakce je důležitější, neboť přispívá k oxidačnímu stresu a k časně fázi rozvoje dysfunkce neuronu podmíněné přímo *vasa nervorum* [12].

Změny pozorované v souvislosti v tvorbou a metabolismem sorbitolu svědčí o významu normalizace koncentrace glukózy v extracelulárním a následně i v intracelulárním prostoru a též o úloze oxidačního stresu v rozvoji dysfunkce neuronu.

Proteinkináza C

Hyperglykemie a oxidační stres jsou hlavními příčinami aktivace enzymu proteinkinázy C (PKC), zejména izoformy-beta, k níž dochází v endotelu. Mezi tkáněmi však byly pozorovány rozdíly a v případě nervu zřejmě nejsou změny PKC primární poruchou, která by vedla k funkčním změnám nervu. Aktivace PKC vede k vazokonstrikci a ischemii, které mohou ovlivňovat především endotel a tak i průtok krve *vasa nervorum*. U experimentálního diabetu bylo popsáno zlepšení dysfunkce neuronu při použití specifického inhibitoru PKC [25]. Přesto se předpokládá, že hlavním místem uvedeného mechanismu je endotelová buňka.

Esenciální mastné kyseliny

Pro úplnost je třeba uvést, že na rozvoji diabetické neuropatie se podílejí také ω -6 mastné kyseliny [26]. Porucha konverze kyseliny linolenové na arachidonovou vede ke snížení tvorby prostanoidů. Tento defekt je možno substituovat podáváním γ -linolenové nebo arachidonové kyseliny, které zlepšují průtok krve nervem i rychlost vedení vzruchu [26]. U diabetických potkanů byla pozorována snížená produkce prostacyklinu (PGI₂), která se zvýšila právě uvedenou substitucí.

Polynenasycené esenciální mastné kyseliny mohou být cílovou molekulou pro oxidační stres. Jsou pak potenciálními prooxidačně působícími

látkami. Tato negativní vlastnost je však vyvažována zmíněným pozitivním vlivem na metabolismus prostanoidů. Jako perspektivní se zdá být využití kombinace α -lipoové kyseliny a ekvimolárního množství γ -linolenové kyseliny. Substituce oběma kyselinami totiž působí synergicky.

Závěr

Porušený průtok krve a hypoxie endoneuria tvoří základní příčinu diabetické neuropatie. Sepětí metabolických změn s endotelovou dysfunkcí i poruchou na úrovni *vasa nervorum* je podkladem pro perspektivní opatření, která by mohla zabránit rozvoji dysfunkce neuronu nebo jej alespoň zpomalit. Z krátkého přehledu vyplývá, že vlivem diabetu existuje řada odchylek podmiňujících změny v nervu jednak přímo, jednak prostřednictvím vaskulární dysfunkce. Cílem je ovlivnit časná stadia, která jsou reverzibilní. Centrální úlohu sehrává oxidační stres, který posunuje rovnováhu mezi vazokonstrikcí a vazodilatací. Poškození cév endoneuria pak vede k neurodegenerativním změnám. Obnovení normálního průtoku krve endoneuriem a současně odstranění hypoxie je základním předpokladem úspěšné terapie rozvíjející se neuropatie. Nové poznatky o patogeneze diabetické neuropatie svědčící o úloze cévních změn mohou napomoci nejen k léčbě, ale i prevenci diabetické mikroangiopatie a zároveň i neuropatie.

Literatura

1. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 189–224.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.

3. Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J et al. Sural nerve oxygen tension in diabetes. *Brit Med J* 1986; 293:1053–1054.
4. Ibrahim S, Harris N, Radatz M et al. A new minimally invasive technique to show nerve ischemia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 737–742.
5. Tesfaye S, Harris ND, Jakubowski J et al. Impaired blood flow and arteriovenous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia* 1993; 36:1266–1274.
6. Young MJ, Veves A, Walher MG et al. Correlation between nerve function and tissue oxygenation in diabetic patients: further clues to the aetiology of diabetic neuropathy? *Diabetologia* 1992; 35: 1146–1150.
7. Masson EA, Church S, Woodcock A et al. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988; 31:762–765.
8. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC et al. Pharmacological manipulation of vascular endothelium in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats: effects on nerve conduction, hypoxic resistance and endoneurial capillarization. *Diabetologia* 1993; 36: 516–522.
9. Malik R, Tesfaye S, Thompson SD et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 454–459.
10. Beggs J, Johnson P, Olafsen A et al. Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1992; 51: 612–629.
11. Tesfaye S, Malik R, Harris ND et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in macute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) *Diabetologia* 1996; 39: 329–335.
12. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
13. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int* 2000; 58(Suppl 77): S26–S30.
14. Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular deficits in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *J Clin Invest* 1995; 96: 1159–1163.
15. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22:1 296–1301.
16. Du XL, Stockklauser-Faber K, Rösen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF-kappa B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose. Role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 752–763.
17. Beckman JS, Beckman TW, Chen J et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 1620–1624.
18. Cameron NE, Smith G, Mactagaard F et al. Effects of treatment with the statin, ZD4522, on peripheral nerve function and perfusion in diabetic rats. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A50.
19. Keegan A, Walbank H, Cotter MA et al. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995; 38: 1475–1478.
20. Skrha J. Pathogenesis of angiopathy in diabetes. *Acta Diabetol* 2003; 40 (Suppl 2): S324–S329.
21. Bucala R, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic complications. Biochemical basis and prospects for therapeutic intervention. *Diabetes Rev* 1995; 3: 258–268.
22. Cameron NE, Cotter MA. Rapid reversal by aminoguanidine of the neurovascular effects of diabetes in rats: modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Metabolism* 1996; 45: 1147–1152.
23. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Zenarestat Study Group. Neurology* 1999; 53: 580–591.
24. Williamson JR, Chang K, Frenges M et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993; 42: 801–813.
25. Nakamura J, Kato K, Hamada Y et al. A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2090–2095.
26. Cameron NE, Cotter MA. Role of linolenic acid in diabetic polyneuropathy. In Dyck PL, Thomas PK. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders 1999: 359–367.
27. Hunt et al. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J* 1988; 256: 205–212.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 6. 2004
Přijato k otištění: 4. 6. 2004

Diabetická neuropatie z pohledu neurologa

E. Ehler

Neurologické oddělení Krajské nemocnice Pardubice, přednosta doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Souhrn: Diabetická neuropatie je nejčastěji se vyskytující neuropatií v rozvinutých zemích. Vyskytuje se až v 66 % u diabetiků 1. typu a v 59 % u diabetiků 2. typu. Z patofyziologického hlediska se jedná o primární lézi axonální s následnou lézí myelinové pochvy. V různém rozsahu a různé tíži jsou postižena vlákna silná i vlákna tenká, a to motorická, senzitivní i vegetativní. Jednotlivé formy diabetické neuropatie je možno klasifikovat na podkladě symetrie a lokalizace postižení na formy symetrické (senzitivně motorická distální polyneuropatie, autonomní neuropatie, akutní bolestivá neuropatie), formy asymetrické (mononeuropatie kraniální i končetinové, torakoabdominální polyradikulopatie, diabetická amyotrofie) a formy smíšené. Z pohledu neurologa je nutno určit formu neuropatie, stupeň postižení, vyloučit jiné neuropatie (také se mohou vyskytnout u diabetika), vyjádřit se k léčebným možnostem (reverzibilita některých forem, léčba neuropatické bolesti) a přispět ke stanovení prognózy (výskytu komplikací na podkladě neuropatie). V anamnéze je důležitý vznik a dynamika rozvoje i příznaky poruch senzitivních vláken. V klinickém vyšetření je nutno zhodnotit poruchy senzitivity (včetně vibračního, tepelného a algického čítí), parézy a atrofie svalů, příznaky vegetativní (sudomotorické poruchy). Z pomocných vyšetření je nejdůležitější elektromyografie (zejména vyšetření vedení motorickými i senzitivními vlákny).

Klíčová slova: diabetická neuropatie – axonální léze – formy neuropatie – elektromyografie – neuropatická bolest

Neurologist's view of diabetic neuropathy

Summary: Diabetic neuropathy is the most frequently occurring neuropathy in the developed countries. It occurs in up to 66% of diabetics type 1 and in 59% of diabetics type 2. From a pathophysiological point of view it is primary axonal lesion with subsequent lesion of myelin sheath. Both thick fibres and thin fibres, namely motoric, sensory and vegetative, are affected in various extents and various severities. Individual forms of diabetic neuropathy may be classified on the basis of symmetry and localisation of the infliction in symmetric forms (sensory motoric distal polyneuropathy, autonomous neuropathy, acute painful neuropathy), asymmetric forms (cranial and limb mononeuropathy, thoracoabdominal polyradiculopathy, diabetic amyotrophy) and mixed forms. From a neurologist's view it is necessary to determine the form of neuropathy, degree of infliction, to exclude other neuropathies (they may occur in diabetic patient, too), to express opinion of treatment possibilities (reversibility of some forms, treatment of neuropathic pain) and to contribute to prognosis determination (occurrence of complications of underlying neuropathy). Origin and dynamics of development and signs of sensory fibres disorders are important in the medical history. During the clinical examination it is necessary to assess sensitivity disorders (including vibration, heat and algesic sensations), muscular pareses and atrophies, vegetative signs (sudomotoric disorders). Among the auxiliary examinations the most important is an electromyography (especially the examination of motoric and sensory nerves conduction).

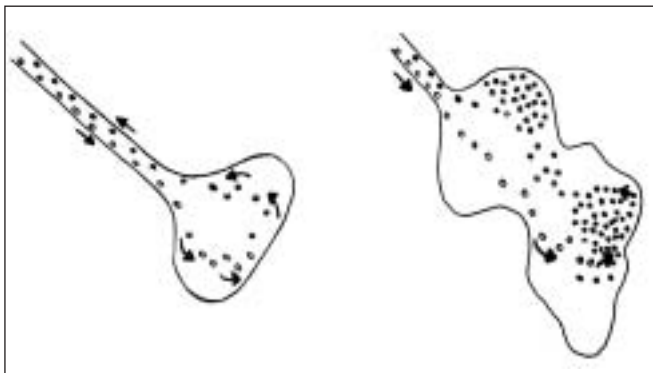
Key words: diabetic neuropathy – axonal lesion – forms of neuropathy – electromyography – neuropathic pain

Diabetes mellitus je nejčastější příčinou neuropatie v rozvinutých zemích. Pirart (1978) ve svém souboru 4 400 diabetiků na podkladě klinického vyšetření zjistil diabetickou neuropatii (DN) u 8 % nemocných v době diagnózy diabetu a po 25 letech již u 50 %. Dyck [4] při dlouhodobém sledování populace diabetiků našel objektivní známky DN u 66 % diabetiků 1. typu a u 59 % 2. typu.

Vondrová [14] hodnotila nejen výskyt, ale i tíži DN (včetně EMG-nálezů) a zjistila, že do 5 let trvání DM 1. typu se vyskytuje DN asi ve 30,5 %, a to pouze lehké formy. Po 10 letech se DN nachází u 87 % a po 20 letech u 100 % diabetiků, přičemž progresivně narůstá podíl těžkých forem.

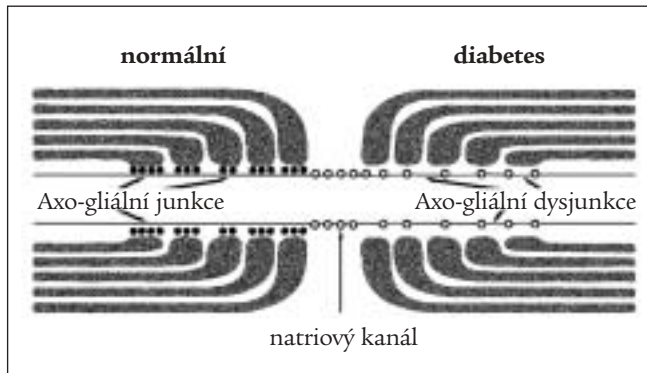
Z patofyziologického hlediska se na rozvoji DN podílí jak axonální lé-

ze, tak i poruchy myelinové pochvy. U nejčastější formy DN – distální senzitivně motorické neuropatie – je primární poruchou axonální léze a teprve později se přidává porucha myelinové pochvy. Axonální léze se u DN vyznačuje poruchou obrátky axonálního transportu a defektním retrográdním transportem s následným deficitem strukturálních proteinů v konečném úseku nejdělsích axonů



Obr. 1. Defekt obrátky axonálního transportu.

Na levém obrázku jsou normální poměry mezi přísunem nových vezikul (světlé vybarvení) do oblasti nervových zakončení, a to cestou rychlého anterográdního transportu. Pak následuje obrátka a pak retrográdní transport „použitého materiálu“ (tmavé vybarvení). Vpravo jsou poměry u diabetické neuropatie. Současně s poruchou obrátky je i porucha retrográdního transportu, což vede k lokálnímu zduření koncových částí axonu, které obsahují membránové struktury (vezikuly).



Obr. 2. Porucha myelinové pochvy.

Za normálních poměrů (vlevo) jsou jednotlivé ohyby myelinové pochvy pevně ukotveny k membráně axonu a natriové kanály se nacházejí pouze v oblasti Ranvierova zářezu. Jedním z prvních nálezu u diabetické neuropatie bývá rozvolnění spojení myelinových pochv k axonu v paranodálních úsecích, což má za následek rozšíření natriových kanálů na tyto paranodální úseky. Tyto změny se podílejí na poruše vedení myelinizovanými vlákny.

Tab. 1. Klasifikace diabetické neuropatie na podkladě reverzibility (volně dle Tesfaye 2002) [11].

reverzibilita	jednotlivé formy
rychle reverzibilní	hyperglykemická neuropatie inzulinová neuritis
reverzibilní	mononeuropatie proximální diabetická neuropatie kraniální neuropatie (n. III., IV., VI., VII.) torakoabdominální polyradikulopatie
kompresivní neuropatie	úžinové syndromy zevní komprese nervů
progredující	symetrická distální polyneuropatie autonomní neuropatie
smíšené formy	

Tab. 2. Klasifikace diabetické neuropatie podle symetrie a lokalizace postižení (volně dle Mendella 2001) [8].

symetrie	jednotlivé formy
fokální a multifokální polyneuropatie	kraniální neuropatie mononeuropatie torakoabdominální polyradikulopatie proximální diabetická neuropatie
symetrické formy	diabetická distální polyneuropatie akutní bolestivá diabetická neuropatie hyperglykemická neuropatie inzulinová neuritis diabetická autonomní neuropatie

a nálezem inkluzí v terminálních úsecích vláken (obr. 1). Při progresi axonální léze dochází k „vyhubnutí“ axonů, až ke ztrátě axonů. Při lézi myelinové pochvy se nejprve nacházejí změny v paranodálním úseku (oblast myelinizovaného úseku nervového vlákna sousedící s Ranviérovým zářezem – který není kryt pochvou), které se vyznačují rozvolněním pevných axogliálních spojení (zakotvení jednotlivých vrstev myelinové pochvy) s následným rozšířením výskytu natriových kanálů i na tento nedostatečně izolovaný paranodální úsek (obr. 2). Tímto mechanismem dochází k výskytu velkých ztrátových proudů, ke snížení gradientu polarizace membrány a k poruše vedení vzruchů vlákny s porušenou myelinovou pochvou [1,3].

Klasifikaci DN je možno založit na reverzibilitě jednotlivých forem (tab. 1) [11] či na symetrii a lokalizaci postižení u jednotlivých forem neuropatie (tab. 2).

Pro stanovení tíže postižení vytvořil Dyck 4stupňovou škálu (tab. 3) [4]. Vondrová [14] ve své 5stupňové kvantitativní klasifikaci hodnotí klinický nález (myotatické reflexy DK, vibrač-

ní cití, parézy a atrofie svalů, pohybovit) v korelaci s abnormními EMG-nález (snížení rychlosti vedení motorickými a senzitivními vlákny, pokles amplitudy či nevýbavnost motorických a senzitivních odpovědí).

Z pohledu neurologa je nezbytné u diabetika s neuropatií určit formu neuropatie a stupeň postižení. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné vyloučit neuropatie, které mají jinou příčinu než diabetes. Neurolog se má vyjádřit k léčebným možnostem (k reverzibilitě a ke zvládnutí neuropatické bolesti) a přispět ke stanovení prognózy (zejména k výskytu komplikací, na nichž se DN také podílí) [1,4,13,14].

Při získávání anamnestických dat se snažíme zjistit okolnosti vzniku prvních příznaků a rychlost rozvoje neuropatických potíží. Senzitivní příznaky bývají v popředí stesků nemocných. Při postižení silných vláken (vedou propriocepce a vibrační cití) se objevuje instabilita stoje a chůze. Při lézi tenkých vláken (vnímání tepla, chladu, bolesti) se objevují jak příznaky negativní (hypestezie, anestezie), tak příznaky pozitivní. Jsou to parestezie („brnění“ – vznik vjemu bez vnějšího podnětu), dysestezie (vnímání jiné kvality než by odpovídalo podrážděnému receptoru), alodynii (bolestivé vnímání nebolestivých podnětů), hyperalgezie (zvýšené vnímání bolesti), hyperpatie a další. Může se objevit i disociace cití. Z motorických příznaků se vyskytuje únavnost svalů, různě rychlý rozvoj paréz (akrálně na DK u distální polyneuropatie – a naopak proximálně na končetinách či na trupu u asymetrických forem DN) a atrofií svalů. Nápadné bývají trofické změny kůže a adnex (akrálně lokalizované výpadky ochlupení, tenká a zranitelná kůže, nehojící se defekty na kůži). Z vegetativních příznaků se vyskytuje téměř symetrická akrohypohidróza (a kompenzačně zvýšené pocení na obličejí a trupu), vazomotorické poruchy (nápadně teplé ruce a no-

Tab. 3. Klasifikace tíže distální diabetické senzitivně-motorická polyneuropatie (volně dle Dycka 2000) [4].

tíže postižení	klinický nález
stupeň 0	nepřítomnost neuropatie
stupeň 1	asymptomatická neuropatie, bez subjektivních potíží
stupeň 2a	má subjektivní potíže, 2 a více klinických či EMG abnormit, je schopen chůze po patách
stupeň 2b	není schopen chůze po patách
stupeň 3	těžká invalidizující polyneuropatie, výrazné subjektivní potíže, těžký klinický i EMG-nález

Tab. 4. Distální diabetická polyneuropatie.

Diabetická distální senzitivně-motorická polyneuropatie

Klinické projevy

- manifestace po déletrvajícím hyperglykemii u diabetu typu 1 i 2
- někteří nemocní s DM 2. typu již mají známky polyneuropatie v době diagnózy DM
- senzitivní příznaky převažují – ponožkovitá a rukavicová porucha cití; bolest
- lehké oslabení akrálních svalů (zejména dorzální flexe nohy a prstů nohou)
- tíže autonomní poruchy je v korelaci se stupněm poruchy motorických a senzitivních vláken
- typické autonomní příznaky (posturální hypotenze, impotence, gastroparéza, noční průjmy)

Elektrodiagnostika

- neliší se u DM 1. či 2. typu
- poruchy vedení v závislosti na délce vláken; senzitivní vlákna postižena dříve a výrazněji
- jehlová EMG: změny předcházejí rozvoji poruch vedení

Patologické změny nervů

- ztráta myelinizovaných i nemyelinizovaných vláken
- axonální degenerace; sekundární remyelinizace
- změny bazální membrány zásobujících cév

Léčba

- striktní kontrola hyperglykemie oddálí vznik polyneuropatie

hy), kardiovaskulární, gastrointestinální a velmi časté poruchy urogenitální (včetně impotence).

Při neurologickém vyšetření se testuje vibrační cití pomocí graduované ladičky (C 128, s jezdcí), jemný dotek pomocí Semmes-Weinsteinova filamenta (vlákno se ohne tlakem 10 g), termické podněty přiložením zkumavek s teplou a chladnou vodou a algické cití pomocí jednoduchého algeziometru (vždy jednorázové pomůcky!) [14]. Přesnější testování porušené funkce tenkých vláken (termické a algické cití) lze provést pomocí přístrojů se zjišťováním prahu

termického cití a termicky indukované bolesti. Pro testování poruchy autonomních vláken se běžně využívá potní test a test variability R–R-intervalu (program již dodáván v moderních elektrokardiografech). Zásadní roli v přesné diagnostice DN, při sledování průběhu DN a při stanovení diagnózy méně častých forem (včetně trupové polyradikulopatie či mononeuropatií) má elektromyografie (EMG). Jehlovou EMG se zjišťují známky axonální léze (přítomnost fibrilací či neurogenní změny akčních potenciálů). Vyšetření vedení v motorických či senzitivních vláknech se

Tab. 5. Rozdíly při postižení tenkých a silných vláken u diabetické polyneuropatie.**Neuropatie tenkých vláken**

- neuropatická bolest výrazná (alodynne, parestezie, bolestivé dystezie)
- není porucha hlubokého čítí
- výrazná porucha termického čítí
- myotatické reflex zachovány
- svalová síla neporušena
- normální EMG nálezy
- biopsie kůže (úbytek tenkých vláken)

Neuropatie silných vláken

- senzitivní příznaky málo výrazné
- výrazná porucha vibračního čítí, polohocitu, pohybočitu
- vnímání tepla a chladu neporušeno
- myotatické reflexy snižené až vymizelé
- oslabení akrálních svalů
- výrazně patologický EMG-nález (F – vlny, H – reflex, vedení, jehlová EMG – fibrilace)

Tab. 6. Diferenciální diagnostika diabetické distální polyneuropatie.**Diabetes mellitus – senzitivně-motorická distální polyneuropatie**

- vrozené neuropatie (hereditární – Charcot-Marie-Tooth)
- zánětlivé neuropatie (chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie)
- neuropatie při vaskulitidách (systémové či nesystémové)
- neuropatie v rámci infekčních nemocí (Lymeská borrelióza, tabes dorsalis, neuropatie u HIV)
- metabolické a endokrinní nemoci (uremie, hypotyreóza)
- nutriční a toxické neuropatie (průmyslové – lékové)

Tab. 7. Klinická charakteristika akutní bolestivé diabetické neuropatie.**Akutní bolestivá DN (Diabetic neuropathic cachexia)**

- popsána Ellenbergem (1974)
- náhle vzniklý a závažný pokles hmotnosti (až 40 %)
- převažují muži, DM 1. typu, špatná metabolická kompenzace
- výskyt rovněž u žen, zejména v kombinaci s anorexií (Mendell)
- neuropatická bolest výrazná (na plantách s průvodnými otoky)
- alodynne i porucha povrchového čítí; svaly nebývají postiženy
- přítomna deprese i vegetativní příznaky (typicky – impotence)

Tab. 8. Rychle reverzibilní symetrické formy diabetické neuropatie (volně dle Tesfaye 2002) [11].**Rychle reverzibilní symetrické formy DN***hyperglykemická neuropatie*

- rychlá manifestace polyneuropatie
- rychlá úprava po kompenzaci DM
- rychlá úprava poruchy vedení (EMG)
- u dekompenzace DM s ketoacidózou

inzulinová neuritis

- bolestivá neuropatie
- vznik po zahájení léčby inzulinem (rovněž u inzulinových šoků)
- autoimunitní neuritis dle biopsie (Said, 1998)
- poměrně rychlá úprava

provádí pomocí stimulace i snímání signálů povrchovými elektrodami. Je to vyšetření méně invazivní, nemocní je také lépe tolerují a je možno takto sledovat rozvoj či ústup neuropatie pomocí opakovaných kontrol. Při vyšetření vedení má význam amplituda senzitivních a motorických odpovědí (počet vláken v nervu, desynchronizace signálu při demyelinizaci – polyfazie odpovědi) a rychlost vedení motorickými či senzitivními vlákny (léze myelinové pochvy). Pro testování proximálních úseků nervů a vedení přes kořeny se využívá metody F-vlny a H-reflexu [1,2,6,12].

Jednotlivé formy DN – nejprve formy symetrické (tab. 4, 5, 6, 7 a 8). Mezi asymetrické formy DN se řadí izolované léze periferních nervů, které jsou třetí nejčastější formou DN. Mononeuropatie se mohou vyskytovat v úžinách (např. léze n. medianus v karpálním tunelu) či v typických místech zevní komprese nervu (např. n. radialis v sulcus spiralis či n. peroneus za hlavičkou fibuly). U diabetiků však dochází také k rozvoji neuropatie v netypických lokalizacích – např. n. femoralis v proximálním úseku či n. obturatorius. U této 3. skupiny lézí periferních nervů je možno přepokládat určitý defekt v cévním zásobení nervu, takže může snadno vzniknout ischemie jednotlivých nervů [5].

Syndrom karpálního tunelu (SKT) se u diabetiků vyskytuje často (až ve 21 %) a téměř ve 45 % je provázen i distální diabetickou polyneuropatií. Na rychlém rozvoji atrofií u SKT se u diabetiků podílí i vyšší tolerance senzitivních vláken vůči ischemii. Tím dochází až k opožděnému varování nemocného, který mění svou polohu až později, a pak teprve se různými manévry a cviky snaží zlepšit prokrvení ruky. V posledních letech se doporučuje operovat diabetiky s výrazným SKT, a to i v případech prokázané polyneuropatie. Výsledky operačního řešení SKT mají být do-

konce lepší u diabetiků než u nemocných bez diabetu [1,5].

U diabetiků se často vyskytují mononeuropatie mozkových nervů, mezi než se řadí léze n. IV., n. VI., n. VII., n. II (i edém) a zejména n. III (tab. 9) [8], (tab. 10, 11).

Trvalá a vyrovnaná metabolická kompenzace je nejlepší prevencí rozvoje diabetické neuropatie. V léčbě všech forem DN je pak kompenzace diabetu základním předpokladem úspěšného postupu. Existuje velké množství různých medikamentů, které slouží k podpůrné terapii DN. U většiny z těchto léků byl prokázán efekt převážně na senzitivní symptomy diabetické neuropatie – např. kyselina linolenová, gangliosidy, vitaminy B (benfotiamin). Mnoho nadějí se vkládá do použití růstových faktorů. Různé inhibitory aldozoreduktázy prokázaly příznivý efekt na klinický obraz i EMG-nález, ale vždy se projeví závažné nežádoucí účinky. U mnoha nemocných s DN je hlavním problémem neuropatická bolest, která nemocného vyčerpává, a nezřídka vede k depresi. V léčbě neuropatické bolesti se u DN může postupovat od běžných analgetik (paracetamol), přes nesteroidní anti-revmatika (indometacin čípky), celkové podání anestetik (lidokain i.v.), antidepresiva (malé dávky tricyklických antidepresiv mají výraznější efekt než moderní SSRI) až po silná analgetika (typu tramadolu) a antiepileptika [1,7,10]. Na podkladě důkladné analýzy dosavadních studií (Cochrane Review) lze určit účinnost těchto léků, a to podle NNT (number needed to treat). Pro karbamazepin je NNT 2,3; pro gabapentin 3,8 a pro fenytoin 2,1. Nežádoucí vedlejší účinky je možno vyjádřit pomocí NNH (number needed to harm), a to je pro karbamazepin 3,7; gabapentin 2,5 a fenytoin 3,2 [15]. Použití tramadolu je velmi efektivní, kdy pro 50% efekt je NNT 3,5 a přitom se preparát velmi dobře snáší – NNH je 7,7 [3]. Pro nepřijemné senzitivní příznaky

Tab. 9. Léze n. oculomotorius u diabetiků.

Léze n. III. – diabetická oftalmoplegie

Klinické projevy

- náhlý vznik léze n. oculomotorius u diabetika staršího 50 let
- retro- a supraorbitální bolest předcházející parézu; 50 % případů bez bolesti
- zachována inervace zornice (pouze ve 14–18 % může být mydriáza)
- důležitá je diferenciativní diagnostika (zejména proti aneurysmatu mozkových tepen)

Patologické nálezy

- infarkt n. III. při průchodu sinus cavernosus
- u některých nemocných je příčinou malý infarkt mesencefala

Léčba

- spontánní úprava v průběhu 3–5 měsíců

Tab. 10. Diabetická torakoabdominální polyradikulopatie.

Klinické projevy

- náhle vznik ve středním a vyšším věku
- diabetici 1. i 2. typu
- bolest v hrudní stěně a v horní polovině břicha – jednostranná
- hyperpatie a neuropatická bolest hrudní a břišní stěny
- slabost svalů břišní stěny (vyklenutí) a hrudníku (postižená polovina méně dýchá)

Elektrodiagnostické nálezy

- EMG – fibrilace a pozitivní vlny v interkostálních a paraspinálních svalech, ve svalech břišní stěny

Patologický nález

- není jasně stanoven; předpokládá se ischemický původ

Terapie

- výborná prognóza
- léčba neuropatické bolesti

Tab. 11. Proximální diabetická neuropatie (diabetická amyotrofie).

Klinické projevy

- náhlý vznik bolesti u staršího (nad 50 let) diabetika 2. typu
- převaha postižení mužů
- svalová slabost nastupuje později než bolest a postihuje více proximální svaly DK
- potíže progredující v průběhu týdnů i měsíců
- začátek je jednostranný a druhostranná DK bývá postižena s latencí dnů až měsíců

EMG-nález

- nález fibrilace v paraspinálních, proximálních a často i distálních svalech DK
- poruchy vedení v nervech odpovídají polyneuropatii; více jsou porušeny F-vlny

Patologický nález

- mnohočetné ischemické změny v kmenech nervů i v lumbosakrálním plexu
- mononukleární infiltráty

Léčba

- výrazně zaměřena na průvodnou neuropatickou bolest
- fyzikální léčba a protetické pomůcky k usnadnění chůze

včetně lehčích forem neuropatické bolesti je prokázán velmi dobrý efekt kyseliny alfa lipoové, a to v denní dávce 600 mg intravenózně po dobu 3 týdnů [8].

Literatura

1. Ambler Z. Diabetická polyneuropatie. In: Rušavý Z et al. Diabetická noha. Diagnostika a terapie v praxi. Praha: Galén 1998: 26–39.
2. Andersen H, Stalberg E, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 10: 1296–1302.
3. Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain. Issue 2. Chichester: The Cochrane Library 2004.
4. Dyck JP, Thomas PK. Diabetic neuropathy. Philadelphia: WB Saunders 1999.
5. Ehler E. Mononeuropatie u metabolických a endokrinních nemocí. In: Ehler E, Ambler Z. Mononeuropatie. Praha: Galén 2002:159–167.
6. Krendel DA. Diabetic neuropathy. In: Brown FW, Bolton CF, Aminoff MJ. Neuromuscular function and disease. Philadelphia: WB Saunders 2002: 1061–1080.
7. Kučera P, Kurča E. Bolestivé formy diabetické neuropatie. In: Krahulec B, Kučera P, Kurča E et al. Diabetická polyneuropatia II. Bratislava: ARIMES 2003: 18–35.
8. Mendell JR. Diabetic neuropathies. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: Oxford University Press 2001: 373–399.
9. Morfis L, Schwartz RS, Diamond T et al. Inflammatory polyneuropathy in the setting of diabetes mellitus. *J Clin Neurosci* 1998; 3: 365–368.
10. Stewart JD. Peripheral neuropathic pain. In: Stewart JD. Focal peripheral neuropathies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 531–550.
11. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977; 3(4): 245–256.
12. Tesfaye S. Diabetic Neuropathy. In: Was JAH. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. Oxford: Oxford University Press: 2002: 1789–1798.
13. Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 10: 1749–1752.
14. Veves A. Clinical management of diabetic neuropathy. New Jersey: Humana Press 1998.
15. Vondrová H. Neurologické projevy endokrinních onemocnění. Praha: GEUM 2003.
16. Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Issue 2. Chichester: The Cochrane Library 2004.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
www.nem.pce.cz
e-mail: ehler@nem.pce.cz

Doručeno do redakce: 27. 6. 2004
Přijato k otištění: 27. 6. 2004

www.praktickagyneekologie.cz

Diabetes a extrapyramidová onemocnění

E. Růžička

Neurologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Souhrn: V přehledu se uvádějí hypokinetické a hyperkinetické extrapyramidové pohybové poruchy. Nejzávažnější jednotkou vyskytující se jako specifická komplikace diabetu je akutní choreatický syndrom při hyperglykemii. Dále je popsána frontální apraxie chůze při vaskulární encefalopatii, jež zvláště u starších nemocných často provází diabetes. Koincidence diabetu s nejčastějšími extrapyramidovými onemocněními (esenciální tremor, Parkinsonova nemoc) může ohrožovat pacienta kombinací chorobných projevů a lékovými interakcemi. Závažné extrapyramidové poruchy mohou vznikat v souvislosti s neuroleptickým účinkem léků užívaných v interních indikacích. Závěrem se stručně zmiňují nové poznatky o roli inzulínu v metabolismu a regulaci činnosti mozku, s možným spolupodílem na mechanismech neurodegenerace.

Klíčová slova: diabetes mellitus – inzulín – extrapyramidové poruchy – parkinsonský syndrom – chorea – poruchy chůze

Diabetes and extrapyramidal diseases

Summary: Hypokinetic and hyperkinetic extrapyramidal movement disorders are presented in the review. Acute choreatic syndrome with hyperglycaemia is the most severe entity occurring as a specific complication of diabetes. Further the frontal gait apraxia at vascular encephalopathy is described, which frequently accompanies diabetes particularly in elderly patients. Coincidence of diabetes with the most frequent extrapyramidal diseases (essential tremor, Parkinson's disease) may compromise the patient with the combination of pathological manifestations and drug interactions. Serious extrapyramidal disorders can originate in the connection with neuroleptic effect of drugs used in various indications of internal medicine. In conclusion new findings are mentioned describing a role of insulin in metabolism and regulation of the brain with possible participation in mechanisms of neurodegeneration.

Key words: diabetes mellitus – insulin – extrapyramidal disorders – parkinsonian syndrome – chorea – gait disorders

Úvod

Označení **extrapyramidová onemocnění** či **extrapyramidové pohybové poruchy**¹ se používá pro pestrou skupinu syndromů a onemocnění vznikajících při postižení systému bazálních ganglií. Vyznačují se **omezením volní a automatické hybnosti a abnormálním držením částí těla nebo mimovolními pohyby**. Patří sem závažná neurologická onemocnění, která byla tradičně nazírána jako etiologicky nejasná, diagnosticky obtížně rozpoznatelná a v naprosté většině případů neléčitelná. To již dnes neplatí. U řady onemocnění byly detailně popsány patogenetické

mechanizmy a zavedena účinná symptomatická léčba (např. u Parkinsonovy nemoci, fokálních dystonií aj), u některých jednotek se podařilo zjistit jejich genetický podklad (např. u Huntingtonovy nemoci, spinocerebelárních ataxií aj) a hledají se možnosti kauzální terapie [8,9].

V následujícím přehledu budou stručně uvedeny extrapyramidové poruchy se zdůrazněním klinicky nejzávažnějších jednotek. Nejčastější onemocnění (esenciální tremor, Parkinsonova nemoc) se zvláště u starších nemocných mohou vyskytovat současně s diabetem nebo s jiným interním onemocněním a ohrožovat pa-

cienta kombinací chorobných projevů a lékovými interakcemi. Zvláště pak budou uvedeny extrapyramidové syndromy vznikající v přímé souvislosti s orgánovým postižením u diabetu.

Přehled extrapyramidových poruch

Systém bazálních ganglií je funkčně uspořádán do několika paralelních zpětnovazebních okruhů, jež se spolupodílejí na řízení hybnosti, regulaci kognitivních funkcí, osobnosti a chování. Nejrůznější postižení bazálních ganglií a jejich spojů zpravidla zasahují do funkce několika okruhů a vedou k současnému vzniku

¹Název vychází z tradiční dichotomické představy o řízení hybnosti, podle které extrapyramidový systém (bazální ganglia, jejich spoje, kmenová jádra, navazující ascendentní a descendentní dráhy) zajišťuje základní posturální a hybné mechanismy a pohybové automatizmy, zatímco pyramidový systém (korové neurony v gyrus praecentralis a kortikospinální dráha) odpovídá za volní hybnost. Ve skutečnosti je však pro volní pohyby i pro mimovolní a automatické pohybové aktivity zapotřebí dokonalé souhry obou systémů.

motorické a psychické symptomatiky. Neurologické extrapyramidové poruchy tak mohou obsahovat komponentu psychickou, naopak některá duševní onemocnění bývají doprovázena poruchami hybnosti, a navíc psychotropní látky, zvláště neuroleptika, často vyvolávají extrapyramidové vedlejší účinky.

Z popisného hlediska lze extrapyramidové poruchy dělit na **hypokinetické**, kde je omezena volní hybnost, a **hyperkinetické (dyskinetické) poruchy**, které se vyznačují abnormálními mimovonnými pohyby.

Hypokinetické poruchy

Mezi hypokinetické příznaky se řadí **hypokineze**, která v tomto užším slova smyslu znamená snížení rozsahu (amplitudy) pohybů, **akineze** označuje poruchu iniciace (startu) volních pohybů a **bradykineze** zpomalený průběh pohybů. Tyto příznaky se zpravidla vyskytují společně, ale mohou být vyjádřeny nestejnou měrou. Ojedinele vznikají zcela samostatně. **Rigidita**, zvýšení svalového napětí, většinou provází hypokinetické příznaky, ale může se vyskytnout i nezávisle. Svalový hypertonus u rigidity je plastického rázu, klade odpor aktivnímu i pasivnímu pohybu v celém jeho rozsahu, přirovnává se proto k odporu ohýbané trubice z měkkého kovu (fenomén olověné trubky). Při pasivní extenzi končetiny nemocného (např. v zápěstí nebo v hlezenném kloubu) je hmatný přerušovaný odpor tvořený reflexními stahy protahovaných flexorů (tzv. fenomén ozubeného kola). Rovněž při pasivním zkracování svalu jsou hmatné náskoky šlach fixujících segment končetiny v nově zaujatých polohách (zvýšené elementární reflexy posturální, např. na flexorech předloktí při ohýbání v lokti).

Parkinsonský syndrom (též hypokineticko-hypertonický nebo hypokineticko-rigidní syndrom) je porucha hybnosti charakterizovaná hypokinézi (akinezi, bradykinezi), rigiditou,

a navíc ve většině případů klidovým třesem a posturálními abnormalitami (poruchami stoje a chůze). Obecným podkladem syndromu je postižení nigrostriatálního dopaminergního přenosu nebo defekt navazujících vnitřních spojů systému bazálních ganglií. Nejčastějším onemocněním s projevy parkinsonského syndromu je Parkinsonova nemoc (PN), jejímž podkladem je degenerace pigmentových buněk v pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem dopaminu ve striátu. PN se tedy vyznačuje presynaptickou poruchou dopaminergního přenosu a postsynaptické receptory pro dopamin zůstávají neporušeny. Tím je umožněna odpověď příznaků na dopaminergní medikaci, jež potvrzuje diagnózu PN a je předpokladem úspěšné symptomatické léčby (levodopou či agonisty dopaminu). Parkinsonský syndrom může být způsoben řadou dalších příčin (jiná neurodegenerativní onemocnění, polékové a toxické postižení, vaskulární, poúrazový, postencefalitický syndrom), zpravidla však v těchto případech bývá vyjádřena další symptomatika a pozitivní nálezy pomocných vyšetřovacích metod. Všeobecně se u těchto sekundárních parkinsonských syndromů jedná o postsynaptický typ postižení, kde dopaminergní léčba bývá neúčinná.

Hyperkinetické (dyskinetické) poruchy

Tremor

Tremor (třes) je rytmický oscilační pohyb části těla působený střídavými stahy svalových agonistů a antagonistů.

Tremor je vůbec nejčastější extrapyramidový příznak, který se za určitých okolností může vyskytnout u každého zdravého jedince jako tzv. fyziologický tremor. Třes může dále být příznakem různých neurologických onemocnění a chorobných stavů metabolického, toxického nebo jiného původu. Pro určení povahy a příčiny třesu je rozhodující určení, zda je nejvíce vyjádřen v klidu (**kli-**

dový tremor, například rukou ležících v klíně), ve statické poloze (**statický, posturální tremor**, při udržování těla nebo jeho části ve statické poloze proti působení gravitace) nebo při pohybu (**kinetický** při každém pohybu, **intenční tremor** při cíleném pohybu).

Klidový tremor se nalézá u **Parkinsonovy nemoci** (typicky asymetrický akrální třes kolem 5 Hz), v menší míře u jiných příčin parkinsonského syndromu. Nejčastější formou **posturálního třesu** je **fyziologický tremor** – jemný rychlý třes (nad 10 Hz) vznikající u zdravých osob při prochlazení, hladu, emoci, úzkosti, svalovém přetížení, vyčerpání. Míra vyjádření fyziologického třesu závisí na konstitučních předpokladech jedince. K akcentaci fyziologického třesu dochází při různých metabolických a endokrinních onemocněních (hypertyreóza aj), intoxikacích, vlivem léků (sympatomimetik, metylxantinů aj). Nejčastější chorobnou příčinou třesu je **esenciální tremor**, u nějž zpravidla dominuje posturální složka, může však být přítomen i kinetický a klidový třes. Posturální třes může dále být projevem Wilsonovy nemoci a ložiskových lézí mozku v oblasti horního mozečkového stonku (Holmesův neboli rubrální tremor). **Kinetický** nebo **intenční tremor** typicky vzniká při lézích **mozečku** a jeho drah.

Chorea

Chorea je tvořena nepravidelnými, náhodně se vyskytujícími pohyby různých částí těla. Pohyby bývají krátké a rychlé, ale kontinuálně navazující, obvykle krouživého rázu.

Choreatické dyskineze zpravidla převažují na akrech končetin a v orofaciální oblasti, obvykle se zesilují při pohybu, řeči, při emocích. Důležitým rysem chorey je neschopnost udržet zaujaté postavení či vytrvat ve volním pohybu. Stisk ruky je přerývaný, pacient není schopen udržet

vyplazený jazyk. Chorea může být zabudována do účelných pohybů, jež ruší a dodává jim bizarní ráz. Příkladem může být charakteristická taneční chůze. V dětském věku bývají choreatické pohyby pomalejší, delšího trvání a kroutivého rázu. Používá se někdy pro ně termínů **atetóza** nebo choreoatetóza.

Podkladem chorey je poškození striáta, zejména nucleus putamen, kde dochází k funkční převaze dopaminergní neurotransmise, proto základním symptomatickým postupem je antidopaminergní léčba neuroleptiky. Chorea může být projevem řady neurodegenerativních onemocnění (**Huntingtonova choroba**, dopaminergní dyskineze u Parkinsonovy nemoci, atd.). **Sekundární choreatické syndromy** vznikají při ložiskových postiženích bazálních ganglií v rámci perinatální encefalopatie, u cévních mozkových příhod, ale též u diabetu – viz dále. Dalšími příčinami chorey jsou metabolické, toxické a polékové vlivy (např. jaterní encefalopatie, otravy oxidem uhelnatým, manganem, choreatické tardivní dyskineze po neurolepticích, aj).

Balizmus

Balizmus je variantou chorey s prudkými, nepravidelnými, házivými pohyby větší amplitudy, převážně na proximálních segmentech končetin.

Hemibalizmus je nejčastějším obrazem balizmu, který postihuje jednu stranu těla. Pohyby končetin jsou velmi hrubé, vedoucí až ke zraněním. Podkladem je poškození kontralaterálního nucleus subthalamicus Luysi, ale obdobný obraz může vzniknout i při postižení putamen. V potlačování balizmu bývají účinná neuroleptika podobně jako u chorey. Klasickou příčinou hemibalizmu je cévní mozková příhoda, kdy pohybová porucha vzniká náhle, během několika dnů pak zpravidla projevy poleví a změní se na mírnější choreu.

Dystonie

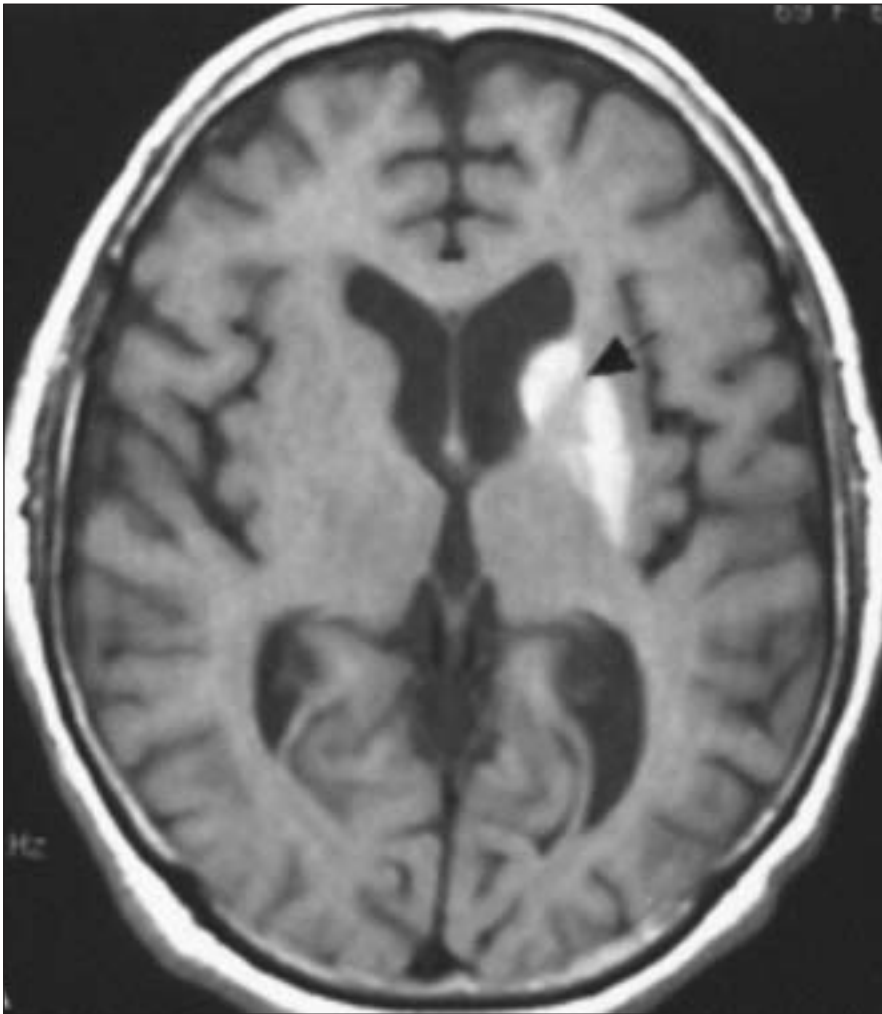
Dystonie je tvořena přetrvávajícími svalovými stahy působícími kroucení a opakované pohyby nebo abnormální postavení postižených částí těla.

Pokud jsou dystonické stahy trvalého rázu, vedou k výrazné změně konfigurace či držení postižených tělesných částí. Volní pohyby jsou rušeny nadměrnými stahy zúčastněných svalů a zapojováním svalových skupin normálně se na daném pohybu nepodílejících. Projevy dystonie se obvykle aktivují nebo zvýrazňují volním pohybem. Dystonie se klinicky dělí podle lokalizace a rozsahu projevů na fokální, segmentové, generalizované, multifokální a hemidystonie. Etiologicky se dělí na **idiopatické dystonie**, kde jsou dystonické příznaky jedinými nebo hlavními projevy onemocnění, a na **dystonické syndromy symptomatické (sekundární)**, zpravidla v kombinaci s dalšími příznaky při nejrůznějších onemocněních mozku. Nejčastějšími dystonickými syndromy v populaci jsou idiopatické fokální a segmentové dystonie (idiopatický blefarospasmus, cervikální dystonie atd). Sporadickými příčinami sekundárních dystonií jsou záněty mozku, cévní mozkové příhody, úrazy mozku, lékové a toxické vlivy (neuroleptika, mangan, oxid uhelnatý) aj. Pravděpodobnost, že dystonie je sekundární, je velmi vysoká u hemidystonie a dále při nálezu přídatné neurologické symptomatiky, možného vyvolávajícího faktoru v anamnéze, při přetrvávání dystonických projevů v klidu, časném počátku řečových poruch a jsou-li abnormální nálezy morfologických vyšetření mozku nebo jiné laboratorní výsledky. Pokud se neprokáže sekundarita a není možná kauzální léčba dystonie, symptomatickým postupem volby je u fokálních dystonií aplikace botulotoxinu do postižených svalů, u generalizovaných dystonií mohou být účinná anticholinergika.

Myoklonus

Myoklonus je tvořen prudkými záškuby svalů nepravidelného vzniku, postihujícími izolovaně nebo současně jednotlivé svaly na končetinách, trupu, hlavě a obličeji.

Na rozdíl od třesu jsou svalové stahy myoklonu monofazické (zároveň se stahují agonisté i antagonisté v dané oblasti), na rozdíl od chorey mají mimovolní pohyby postižené části těla jednodušší šhubavý ráz a jsou prudké, až bleskovitě rychlosti. Mohou být rytmické (rytmický myoklonus, myorytmie) nebo nepravidelné. Jednotlivé záškuby mohou vznikat spontánně, ale často jsou vyvolávány nebo zhoršovány určitou polohou, pohybem (akční myoklonus) a zejména senzoryckými podněty. Podle rozsahu projevů lze myoklonus dělit – analogicky k dystoniím – na fokální, segmentový, multifokální a generalizovaný. Tzv. negativní myoklonus (asterixis) může působit podobným dojmem jako ostatní případy myoklonu, jeho podstatou jsou však náhlé krátkodobé výpadky svalového tonu. Z patofyziologického hlediska vznikají svalové stahy myoklonu na podkladě zvýšené dráždivosti a synchronizace výbojů nervových buněk na úrovni kortikální, subkortikální (retikulární formace, kmenová jádra), nebo spinální. Výbojovou aktivitu (a tím i myoklonus) lze relativně specificky tlumit na kortikální úrovni nootropiky (piracetam), na úrovni subkortikální a spinální GABAergními přípravky (klonazepam, valproát). **Kortikální myoklonus** se vyznačuje náhlými záškuby svalů obličeje a končetin. Etiologicky bývá podmíněn metabolickými poruchami (např. uremie, elektrolytové dysbalance), farmakologicky a toxicky (např. tricyklická antidepresiva, lithium, některá antibiotika, rentgenové kontrastní látky, mangan, oxid uhelnatý, strychnin, benzin), doprovází záněty mozku (např. Creutzfeldtovou-Jakobovu nemoc, subakutní sklerozující panencefalitis, herpes



Obr. Z práce Lee et al [4]: nález MR u 68leté nemocné s 8letou anamnézou diabetu, s náhle vzniklou pravostrannou hemichoreou při hyperglykemii (333 mg %). T1 - vážené zobrazení MR ukazuje hyperintenzní ložiska v levém putamen a v hlavě ncl. caudatus s ušetřením předního raménka capsula interna (šipka).

simplex encefalitis). Záškuby bývají vyvolávány zejména somestetickými, ale i zrakovými podněty, jsou obvykle nepravidelné v čase, ale mohou mít i rytmický ráz, takže napodobují tremor. **Subkortikální** (kmenový, retikulární reflexní) myoklonus postihuje např. oční svaly (opsoklonus) nebo měkké patro. **Spinální** myoklonus je fokální nebo segmentový, postihuje končetiny a trup. U tzv. propriospinálního myoklonu se aktivita šíří míšními propriospinálními svazky. Spinální myoklonus bývá projevem úrazového, zánětlivého, demyelinizačního, nádorového a jiného postižení míchy.

Tiky

Tiky jsou rychlé, nepravidelně se opakující, stereotypní pohyby nebo vokalizace provázené uvolněním vnitřní tenze. Důležitým rysem tiků je jejich částečná ovlivnitelnost vůlí.

Touretteův syndrom (TS, tiková nemoc) je nejčastější příčinou tiků. Základním projevem TS je chronický výskyt vícečetných pohybových a zvukových tiků se začátkem v dětství a dospívání. Tiky jsou často doprovázeny problémovým chováním (hyperaktivita s deficitem pozornosti, neovladatelná impulzivnost a obsedantně-kompulzivní po-

rucha). V malém procentu případů mohou tikové projevy TS přetrvávat do dospělosti.

Projevy extrapyramidových poruch u diabetu

Chorea při hyperglykemii

Akutní hemichorea, hemibalismus nebo generalizovaná chorea je poměrně vzácnou, ale nápadnou komplikací diabetu, typicky vznikající při **hyperglykemii bez ketoacidózy**, někdy dokonce jako první příznak dosud nepoznaného diabetu [5]. Charakteristicky postihuje postmenopauzální ženy a mívá většinou příznivou prognózu s ústupem obtíží za několik dnů až týdnů po normalizaci glykemie. Za příčinu poruchy se považuje ložiskové postižení striáta při jeho hypoperfuzi, vznikající zřejmě v souvislosti s hyperosmolaritou krve a s poruchou mikrocirkulace v koncové kapilární síti, s možným spolupodílem preexistujících ischemických změn [2,3]. Magnetickou rezonancí (MR) mozku byly zachyceny ložiskové hyperintenzity v ncl. caudatus a v putamen s typickým ušetřením capsula interna (obr.), odpovídající podle různých autorů nekrotickým změnám, petechiálním hemoragiím nebo reaktivní astrocytóze [4,10]. Remitentní ráz obtíží však svědčí proti trvalému poškození striáta a může nasvědčovat tomu, že chorea vzniká přímým vlivem glykemie na neurony nebo v důsledku metabolicky podmíněné neuromediátorové dysbalance ve striátu. Podobnými mechanismy lze vysvětlit i akutní **hemichoreu při hypoglykemii** [6], která ustupuje ihned po normalizaci glykemie, což jsme pozorovali i u ojedinělých případů v naší praxi.

Vaskulární encefalopatie a frontální apraxie chůze

Poruchy prokrvení mozku se v etiologii extrapyramidových poruch obvykle přeceňují. Například poměrně

často diagnostikovaný vaskulární parkinsonský syndrom netvoří ve skutečnosti více než asi 5 % všech případů. Projevy vaskulární encefalopatie bývají difuznějšího a méně specifického rázu. Mimo poruch cerebrální mikrovaskularizace při diabetu se na nich spolupodílejí další rizikové faktory jako stáří, hypertenzní choroba, kouření, hyperhomocysteinemie, hyperfibrinogenemie [7]. Charakteristickými prvky postižení jsou **kognitivní deficit** (až tzv. subkortikální ischemická vaskulární demence), **poruchy chování** (prefrontální syndrom, tj. dezinhibice chování a axiálních reflexů) a **frontální apraxie chůze** (syndrom astazie-abazie neboli tzv. parkinsonismus dolní poloviny těla). Podkladem poruchy bývají mnohočetné ischemické léze bílé hmoty frontálních laloků odpovídající multiinfarktové nebo subkortikální encefalopatii (Binswangerově nemoci), případně ohraničená malacie v oblasti zásobené a. cerebri anterior. Na charakteristické poruše chůze se tu mohou spolupodílet i periferní senzorycké a motorické poruchy podmíněné diabetickou polyneuropatií. Pacient si obvykle stěžuje na zpomalení a snížení jistoty při chůzi, případně na strach z pádu. Objektivně bývá patrné abnormální držení těla ve stoji, trup je vzpřímený, někdy s tendencí k záklonu, s pokrčením dolních končetin v kolenou a poklesem pánve. Základna je většinou rozšířená, při chůzi až excesivně, ať je či není výrazná porucha rovnováhy. Obvykle je zřetelná porucha startu chůze, krok je zkrácený, nohy šoupají a našlapují na celá chodidla. Je výrazná tendence k retropulzi až k pádu skáčením nazad. Hybnost horních končetin a jejich souhyby při chůzi zůstávají zachovány. V příkrém kontrastu s těžkou poruchou chůze je poměrně dobře zachovaná hybnost dolních končetin při vyšetření vleže, včetně schopnosti chůzových pohybů a šlapání jako na kole. Proto se hovoří o „apraxii chůze“.

Farmakoterapeutické interakce diabetu a extrapyramidových poruch

Akcentovaný fyziologický třes

Akcentace fyziologického třesu je typickým příznakem hypoglykemie a dalších metabolických a endokrinních poruch (hypertyreóza, hepatopatie aj). Objevuje se též u infekčních horečnatých onemocnění, jako polékový projev (lithium, beta sympatomimetika, amfetamin, tricyklická antidepresiva, kofein, kortikosteroidy, valproát aj) nebo jako projev toxický (rtuť, olovo, arsen, sirouhlík, sirovodík, brom, abstinční příznak u abusu alkoholu aj). Léčba spočívá v odstranění vyvolávající příčiny, v případě potřeby se doporučují benzodiazepiny (clonazepam, diazepam aj) nebo **beta sympatolytika** (propranolol, metipranolol), jež jsou však **kontraindikována u diabetu**.

Esenciální tremor

Esenciální tremor (synonyma benigní familiární třes, senilní třes) je nejčastější příčinou chorobného třesu a vůbec nejčastějším onemocněním ze skupiny extrapyramidových poruch s nejméně 1% prevalencí (ještě podstatně vyšší v nejstarších věkových skupinách populace). Vyskytuje se obvykle hereditárně s dědičností autosomálně dominantního typu. Typickým obrazem je statický třes rukou zhoršující se pohybem, postihující často hlavu a hlasivky. Na rozdíl od Parkinsonovy nemoci nebo jiných parkinsonských syndromů není esenciální třes doprovázen hypokinezi a rigiditou. Onemocnění se obvykle rozvíjí po desítky let, v některých familiárně vázaných případech již od dětství, ale těžší kinetický třes obvykle vzniká až ve vyšším věku. Třes zvláště ruší drobné pohyby, psaní, jídlo (rozlévání ze lžice, ze sklenice). Léčba esenciálního třesu bývá málo úspěšná. Charakteristického zlepšení třesu po alkoholu nelze obvykle využít pro pravidelnou léčbu. **Beta-sympatolytika** (propranolol, metipranolol) jsou u esenciálního třesu

léky první volby, bývají však často účinná teprve v dávkách působících hypotenzi a bradykardii, a **u diabetu jsou kontraindikována**. Další doporučený lék, antiepileptikum primidon, většinou pacienti s esenciálním třesem špatně snášejí pro nevolnost a extrémní sedaci, takže je nutno léčbu začínat minimálními dávkami. Účinek benzodiazepinů (klonazepam) je nespecifický a obvykle se brzy vyčerpává.

Postneuroleptické extrapyramidové syndromy

Neuroleptika, jejichž účinek je zprostředkovan blokádou dopaminergního přenosu, mohou vyvolávat závažné hypo- a hyperkinetické extrapyramidové poruchy. Mimo psychiatrické preskripce typických neuroleptik (haloperidol, chlorpromazin ap) tyto poruchy často vznikají působením léků, jež se běžně mezi neuroleptika nezařazují – např. thietylperazinu, promethazinu, a zejména často metoklopramidu hojně užívaného jako prokinetikum trávicí trubice, dále vazoaktiva cinnarizinu a historicky antihypertenziv reserpinu a alfametyldopy. Jde tedy o léky potenciálně předepisované u interních chorob, mj. i u diabetu. Vedle polékového **parkinsonského syndromu** mohou léky s neuroleptickým účinkem vyvolat řadu akutních i chronických dyskinetických syndromů. **Akutní dyskineze** má nejčastěji ráz segmentové nebo generalizované torzní **dystonie**, často s projevy rázu tzv. okulogyrních krizí (stáčení bulbů vzhůru a ke stranám) s tendencí k retrocollis, opisthotonu. Projevy závisejí na aktuální výši dávky léku, u disponovaných jedinců, častěji u dětí a žen, může akutní dystonie nastat dokonce po jediné parenterální dávce. První pomocí je podání anticholinergika (biperidenu) i.v. **Akatizie**, motorický neklid spojený s intenzivním pocitem nutkání k pohybu, může být akutním dyskinetickým polékovým projevem, který

by se neměl zaměnit za psychotickou agitaci. **Tardivní dyskineze** (TD) mívají nejčastěji stereotypní **chorea-tický ráz**, typicky postihují orolingvobukofaciální svalstvo, ale mohou probíhat i pod obrazem jakékoli jiné hyperkinetické poruchy. TD jsou pozdním projevem antidopaminergní léčby, jejich vznik nezávisí na aktuální dávce, ale na celkovém množství podaného farmaka (s možností celoživotní kumulace), mohou vzniknout i po ukončení medikace, bývají velmi úporné a v některých případech neodstranitelné.

Inzulin a bazální ganglia

Výzkumné práce z poslední doby ukazují, že inzulin má význam pro metabolismus mozku a pro regulaci jeho činnosti. Přítomnost inzulinu a inzulinových receptorů byla prokázána v hypotalamu, hipokampu a temporální kůře (s možným vztahem k mechanismům učení a paměti), ale také v bazálních gangliích, substantia nigra a frontální kůře, tedy v extrapyramidovém systému. Inzulin se zřejmě podílí na regionálním řízení buněčného metabolismu a poruchy jeho tvorby mohou souviset s mechanismy neurodegenerace. Spolu-

podíl hyperinzulinemie a inzulinové rezistence se předpokládá jak u Alzheimerovy nemoci, tak u vaskulární demence. Zatím nevyjasněna tu je role růstového faktoru IGF-1. U Parkinsonovy nemoci byly zatím údaje rozporné. Na jedné straně jsou důvody hypoteticky předpokládat její koincidence s diabetem či s hyperinzulinemií (reciproční regulace inzulin/dopamin), na druhé straně z klinické zkušenosti taková koincidence nevyplývá. Podrobný přehled na téma vztahů inzulinu a neurodegenerativních chorob viz např. v práci Craftové a Watsona [1].

Poděkování

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSMT CEZ J13/98 111100001.

Literatura

1. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169–178.
2. Hamide A, Kumarsamy R, Srimannarayana J et al. Chorea due to nonketotic hyperglycemia. *Neurol India* 2002; 50: 213–214.
3. Chu K, Kang DW, Kim DE et al. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hy-

perglycemia: a hyperviscosity syndrome? *Arch Neurol* 2002; 59: 448–452.

4. Lee BC, Hwang SH, Chang GY. Hemiballismus-hemichorea in older diabetic women: a clinical syndrome with MRI correlation. *Neurology* 1999; 52: 646–648.

5. Lin JJ, Chang MK. Hemiballismus – hemichorea and non-ketotic hyperglycemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 748–750.

6. Newman RP, Kinkel WR. Paroxysmal choreoathetosis due to hypoglycemia. *Arch Neurol* 1984; 41: 341–342.

7. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426–436.

8. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P et al. Dyskinetické syndromy a onemocnění. Extrapyramidová onemocnění II. Praha: Galén 2002.

9. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění I. Praha: Galén 2000.

10. Shan DE, Ho DM, Chang C et al. Hemichorea – hemiballismus; an explanation for MR signal changes. *AJNR* 1998; 19: 863–870.

prof. MUDr. Evžen Růžicka, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: ruzicka@tremor.anet.cz

Doručeno do redakce: 1. 7. 2004

Přijato k otištění: 1. 7. 2004

www.urologickelisty.cz

Epilepsie a diabetes mellitus

H. Hojdíková

Neurologická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc.

Souhrn: Epilepsie představuje jedno z nejčastějších neurologických onemocnění. U mnoha pacientů dochází k současnému výskytu diagnózy epilepsie a diabetes mellitus. Dochází k vzájemnému ovlivnění nejen obou onemocnění, ale i jejich léčby. Předpokladem racionální péče o takové pacienty je znalost obou onemocnění, jejich komplikací, vzájemného ovlivnění a správné užití terapie.

Klíčová slova: epilepsie – epileptický záchvat – diabetes mellitus – epileptický syndrom – antiepileptika

Epilepsy and diabetes mellitus

Summary: Epilepsy and epileptic seizures are very often in neurologic patients. In many of them, we can find epilepsy and diabetes together. It is very interesting to study the influence of the epilepsy on diabetes mellitus, the influence of diabetes on epileptic seizures and the influence of the therapy of both diseases. It is very important to understand both epilepsy and diabetes and to treat them carefully.

Key words: epilepsy – epileptic attack – diabetes mellitus – epileptic syndrome – antiepileptics

Úvod

Epilepsie a diabetes mellitus se jako onemocnění často setkávají u jednoho pacienta. Pro správný postup terapie u těchto pacientů je třeba znát dobře diagnostiku a léčbu obou těchto onemocnění. Epilepsie jako diagnóza se v poslední době velmi vyvíjí se stále širším rozsahem klasifikace, a to symptomatiky jednotlivých záchvatů i řazení do syndromů. Vyvíjí se i léčba jednotlivých záchvatů i epileptických syndromů. Do léčby pacientů vstupuje 2. a 3. generace antiepileptik. Jejich ovlivnění interních onemocnění a interakce s ostatními léky včetně antiepileptik jsou předmětem intenzivního sledování. Ovlivnění epilepsie diabetem a jeho komplikacemi je v literatuře popisováno, stejně jako ovlivnění diabetu opakovanými epileptickými záchvaty.

Epilepsie – základní pojmy

Epilepsie a epileptické záchvaty patří k velmi častým neurologickým poruchám. Vyskytují se v kterémkoli věku. Celková prevalence epilepsie v popula-

ci se odhaduje mezi 0,5–0,8 %. Pravděpodobnost ojedinělého epileptického záchvatu u jedince se v průběhu života pohybuje kolem 9 %, pravděpodobnost výskytu epilepsie je kolem 3 %.

Epileptický záchvat je přechodná funkční porucha mozku, jejíž příčinou jsou abnormální výboje skupiny nebo skupin korových neuronů, které trvají vteřiny až minuty. Příčinou je změna vlastností buněčné membrány neuronu na chemické, mechanické či elektrické podněty, která vede ke vzniku série rychle po sobě následujících akčních potenciálů. K vytvoření epileptického ohniska je potřeba, aby počet epileptických neuronů překročil kritické množství a synchronní aktivitou vytvářel výboje. Záchvat se projeví změnou vědomí, příznaky motorickými, senzitivními, sensorickými nebo vegetativními.

Dosud obecně užívaná klasifikace epileptických záchvatů dělí záchvaty na 3 základní skupiny (tab. 1):

- ložiskové
- generalizované
- neklasifikované.

Generalizované záchvaty mají od samého začátku poruchu funkce obou hemisfér. Porucha vědomí se objevuje hned zpočátku, na záchvat je amnézie. Motorické příznaky (pokud se objeví) jsou přítomné oboustranně, většinou symetricky.

Ložiskové záchvaty mají alespoň zpočátku poruchu funkce v omezené oblasti mozkové kůry jedné hemisféry. Podrobnější klasifikace ložiskových záchvatů je určena tím, zda během záchvatu dojde k poruše vědomí. Je-li vědomí zachované a pacient nemá amnézii, jedná se o záchvat jednoduchý. *Jednoduchý záchvat* se projeví abnormálním motorickým, senzitivním, sensorickým, vegetativním nebo psychickým příznakem. Při alteraci vědomí hovoříme o záchvatu komplexním. V průběhu komplexního záchvatu se nezřídka objeví prvky neúčelného nebo jen částečně účelného jednání – automatizmy. Na záchvat je částečná nebo úplná amnézie. Při *komplexním záchvatu* postihuje paroxysmální dysfunkce postupně hemisféry obě. Obě

Tab. 1. Klasifikace epileptických záchvatů podle ILAE.**Ložiskové**

- ložiskové jednoduché (simplexní) s příznaky
 - motorickými
 - senzitivními a senzorickými
 - autonomními
 - psychickými
- ložiskové komplexní
 - ložiskové jednoduché s následnou poruchou vědomí
 - s jednoduchými klinickými projevy a následnou poruchou vědomí
 - s automatizmy
 - s iniciální poruchou vědomí
 - pouze porucha vědomí
 - s automatizmy
- ložiskové se sekundární generalizací
 - jednoduché ložiskové se sekundární generalizací
 - komplexní ložiskové se sekundární generalizací
 - jednoduché ložiskové s přechodem do komplexních, a poté se sekundární generalizací

Generalizované

- absence
 - typické
 - atypické
- myoklonické
- klonické
- tonické
- tonicko-klonické
- atonické

Neklasifikovatelné

- např. některé novorozenecké křeče

formy ložiskových záchvatů se mohou vyvinout do druhotné generalizace.

Záchvaty ložiskové lze také dělit podle oblasti mozkové kůry, ze které záchvat vychází. Z anatomického hlediska člení epileptické záchvaty anatomická klasifikace z roku 1989.

Temporální lalok. Záchvaty mají typicky delší trvání (1–2 minuty), epigastrickou nebo psychickou auru, záraz v činnosti, orolimentární automatizmy, méně často sekundární generalizaci, delší postparoxysmální dezorientaci.

Frontální lalok. Záchvaty jsou typické krátkým trváním, časným ložiskovým projevem, krátkou postparoxysmální dezorientací a postparoxysmální parézou. Převládají motorické projevy, při bilaterálních výbojích se objeví pády. Typická je rychlá sekundární generalizace. Maximum výskytu je ve spánku. Záchvaty mají tendenci ke kumulaci. Frontální lalok se funkčně dále dělí na mnoho oblastí, které mají typické záchvatové

projevy, například záchvaty z primární motorické oblasti se projeví kontralaterálními klonickými, výjimečně tonickými křečemi, které jsou statické nebo s jacksonským šířením, mají somatotopickou organizaci projevů, někdy jim předchází pocit napětí v dané části těla a/nebo následuje postparoxysmální paréza, mohou se objevit i poruchy řeči.

Parietální lalok. Typické pro parietální lalok jsou somatosenzorická aura, somatotopické uspořádání projevů, statické nebo s jacksonským šířením. Dále pocit změny tělesného schématu, iluze pohybu, vertigo, komplexní zrakové halucinace, dyslexie, dysgrafie, dyskalkulie. Z parietální oblasti může dojít k dalšímu vývoji do záchvatu frontálního nebo temporálního. Někdy se objevuje pozáchvatová paréza nebo dysfazie.

Okcipitální lalok. Typická je zraková aura, která se projeví elementárními vzorci, méně se objevují komplexní zrakové halucinace nebo iktální sle-

pota. Pacienti udávají pocit pohybu očí. Pozorujeme tonický pohyb očí, nystagmus, oboustranné frekventní mrkání. Někdy se objevuje iktální nebo postiktální bolest hlavy. Může dojít k dalšímu vývoji do záchvatu temporálního nebo frontálního.

Z hlediska *etiologie* dělíme epileptické záchvaty na:

- idiopatické (primární)
- symptomatické (sekundární)
- kryptogenní (pravděpodobně symptomatické).

Idiopatické mají genetický podklad, manifestují se nejčastěji v dětském věku a adolescenci, a to jak ve formě generalizované, tak ložiskové.

Symptomatické záchvaty mají známou příčinu. K jejich vzniku vedou: a) akutní postižení mozku, b) stacionární chronické postižení mozku, c) progresivní encefalopatie. Akutní postižení mozku nebo akutní systémové postižení mohou vyvolat epileptický záchvat kdykoliv v životě,

například při úrazech mozku, neuroinfekcích, při vaskulárních lézích mozku, při metabolických encefalopatiích. Ze systémových poruch může záchvat vyvolat febrilní stav nejrůznější etiologie, sepse, hypo- i hyperglykemie, poruchy vodního a iontového hospodářství, oběhové poruchy, hyperosmolaritu, hypoparatyreoidismus, dále intoxikace, abstinenční příznaky, i rychlé vysazení antiepileptické terapie. Systémové poruchy se projeví většinou generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, metabolické encefalopatie vedou spíše k myoklonickým záchvatům. Mezi stacionární postižení mozku se řadí vývojové vady mozku (zejména korové dysplazie a heterotopie), některé benigní tumory, stavy po perinatálním poškození mozku, po kranio-cerebrálních traumatech, neuroinfekcích, cévních mozkových příhodách. Na pomezí mezi stacionárními a progresivními postiženími je mezeitemporální skleróza a některé typy cévních malformací. Mezi progresivní onemocnění patří proliferující nádory, metabolické a neurodegene-

rativní onemocnění, ale i chronicky probíhající záněty (Rasmussenova encefalitida) a některá cévní onemocnění CNS.

Pokud budeme vycházet z přehledu etiologie epilepsie u lidí starších 65 let (tab. 2), řadu z onemocnění, která vedou ke vzniku epileptických záchvatů, může diabetes mellitus přímo či nepřímo ovlivnit. Významnou skupinou symptomatických epileptických záchvatů jsou záchvaty v souvislosti s vaskulární etiologií, které tvoří asi 30 % epilepsií v této věkové skupině.

Známe-li symptomatiku epileptických záchvatů, pokusíme se je zařadit do některého z epileptických syndromů, které vymezují: etiologie, typický záchvatový projev, typický EEG korelát, manifestace v určité věkové periodě. Epileptické syndromy se opět dělí na ložiskové a generalizované. Obě skupiny se podle etiologie člení na symptomatické, idiopatické a pravděpodobně symptomatické (kryptogenní) (tab. 3).

Racionální farmakoterapie epileptických záchvatů se řídí typem zá-

Tab. 2. Etiologie epileptických záchvatů u osob nad 65 let.

etiologie	%
• kryptogenní	48,4
• vaskulární	31,2
• tumory	9,0
• posttraumatická	4,9
• perinatální	0,8
• etylická	0,7
• postinfekční	0,5
• reflexní	0,2
• jiné	

chvatu a typem epileptického syndromu. U záchvatů ložiskových a/nebo sekundárně generalizovaných tonicko-klonických je lékem první volby karbamazepin a valproát. U záchvatů primárně generalizovaných tonicko-klonických je lékem první volby valproát a lamotrigin. U myoklonických záchvatů je lékem první volby lamotrigin a valproát. Do racionální terapie patří nejen léčba medikamentózní, ale i režimová opatření, včetně omezené možnosti řízení motorových vozidel, pravidelného rytmu spánku a bdění, zákazu alkoholo-

Tab. 3. Výběr antiepileptika podle typu záchvatu či syndromu.

záchvat – syndrom	1. volba	2. volba	3. volba
• ložiskové s druhotnou generalizací nebo bez ní	CBZ, VPA	GBP, LTG, TPM	BZD, LEV, PB, PHT, PRM, TG, VGB, FBM
• primárně generalizované tonicko-klonické	VPA, LTG*	CBZ, TPM	LEV, PHT, PB, PRM
• absence	VPA	LTG	
• myoklonické	LTG, VPA	BZD, ESM	
• Westův syndrom (WS)	ACTH/steroidy, VGB	VPA	BZD, LTG, TPM
• Lennox-Gastautův syndrom (LGS)	VPA	LTG, TPM	BZD, ESM, FBM, PB
• myoklonicko-astatická epilepsie Doose (MAE)	LTG, VPA	BZD	ESM
• pyknoleptické absence	ESM (pod 10 let), VPA	LTG	Acetazolamid, BZD, TPM
• juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	VPA	LTG, CLZ, TPM	PRM
• juvenilní absence (JAE)	VPA	LTG	ESM
• benigní idipatické epilepsie (BERS)	GBP, STM	VPA, CBZ	BZD, LTG, PHT, PB, PRM, TPM
• Landauův-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH/steroidy	VPA, STM	
• epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	VPA	LTG	PRM

Léky v tabulce jsou řazeny abecedně, nikoli podle preference.

Zkratky: BZD benzodiazepiny, CBZ karbamazepin, CLZ klonazepam, GBP gabapentin, ESM etosuximid, FBM felbamát, LEV levetiracetam, LTG lamotrigin, PB fenobarbital, PHT fenytoin, PRM primidon, STM sulthiam, TG tiagabin, TPM topiramát, VGB vigabatrin, VPA valproát

* u dívek a žen ve fertilním věku

lických nápojů, pracovních omezení. V současné době se znovu zdůrazňují i dietní pravidla.

Vzájemné ovlivnění epileptického záchvatu či syndromu a diabetu

Diabetes může ovlivnit nervový systém různými způsoby. Z neurologických onemocnění může přímo ovlivnit:

- vaskulární onemocnění mozku
- záchvatové projevy včetně hypoa a hyperglykemických stavů
- diabetická kómata
- neuropatie mozkových a periferních nervů
- svalové postižení.

Diabetes mellitus se může podílet na vzniku epileptického ložiska a následně i epileptických záchvatů. Mechanismus vzniku závisí na věku pacienta, na celkovém stavu pacienta, na vývojovém a funkčním stavu mozku a na řadě dalších faktorů.

Glukóza je prakticky výhradním zdrojem metabolismu mozku. Při poklesu hladiny glukózy závisí na rychlosti a celkové délce snížení. V literatuře není definovaný časový údaj a hodnota poklesu glukózy, která vede k postižení neuronu. Při poklesu hladiny pod 1,2 mmol/l výrazně rostou tendence ke vzniku epileptického záchvatu. Při krátkodobé hypoglykémii, například navozené podáním inzulínu, se popisují ložiskové záchvaty, převážně myoklonie, podstatně méně se vyskytují generalizované tonicko-klonické záchvaty. Záchvaty charakteru myoklonií se mohou objevit i při opakovaných hypoglykemiích již v novorozeneckém věku. Při déletrvajícím poklesu glykémie může dojít k ložiskovým záchvatům jednoduchým, komplexním i generalizovaným, až k hlubokému kómatu. Déletrvajícím kómatu, zejména pokud je spojené s dalšími komplikacemi, může mít za následek encefalopatii se sekundárními epileptickými záchvaty, opět jak ložiskovými, tak generalizovanými.

V pokusu s opakovanými hypoglykemiemi (podáním inzulínu) se u krys popisují strukturální změny hippokampu s následnými poruchami učení a vznikem epileptických záchvatů. V dětském věku může opakovaná hypoglykémie ovlivnit vznik různého stupně postižení psychomotorického vývoje, způsobit větší fragilitu CNS a možnost vzniku epileptických záchvatů. Ve vyšším věku je diabetes mellitus rizikovým faktorem pro vznik akutních i chronických lézí mozku, na jejichž podkladě se mohou objevit epileptické záchvaty.

Diferenciální diagnostika stavu porušeného vědomí by vždy měla začínat u poruchy hladiny glykémie, a tedy nejprve odlišit kóma s poruchou hladiny glykémie. U epileptických záchvatů se udává spíše mírná hyperglykémie po odeznění samotného záchvatu. V literatuře jsou popisované případy mylně léčených stavů hypoglykémie u hyperinzulinizmu, které byly považovány za epileptické záchvaty. Příznaky, jako je krátká cyanóza, apnoická pauza, generalizované tonické křeče, se neliší od epileptických projevů. V diferenciální diagnostice je nutné pečlivě neurologické i interní a laboratorní vyšetření k odlišení symptomatických epileptických záchvatů při poklesu hladiny glykémie (například při zvýšené zátěži), symptomatických epileptických záchvatů při hyperinzulinizmu, epileptických záchvatů jiné etiologie. Naopak některé projevy diabetických komplikací mohou ovlivnit příznaky typické pro epilepsii, a tak oddálit správnou diagnózu. Mohou se obtížně diagnostikovat ložiskové záchvaty s vegetativními příznaky, senzitivními příznaky a dokonce i záchvaty generalizované, zejména pokud chybí objektivní anamnéza.

Vzájemné ovlivnění terapie

Antiepileptika (AED) v poslední době prožívají bouřlivý rozvoj. Přibýly celé 2 generace léků, používaných v léčbě epilepsie.

Z I. generace AED je nejčastěji užívaným lékem **fenytoin**, ačkoliv má řadu nežádoucích účinků. U pacientů s diabetem je třeba myslet na vysokou vazbu fenytoinu na bílkoviny séra a na sníženou funkci ledvin, k tomu příslušně upravit dávkování. Z dalších nežádoucích účinků je možné zhoršení periferní neuropatie a osteoporózy. Jsou popisovány i interakce s antiarytmiky a blokátory kalciových kanálů, kdy může dojít až k AV bloku III. stupně. Naopak fenytoin snižuje účinek furosemidu a digoxinu. U **fenobarbitalu** jsou popisované psychické poruchy, poruchy krvetvorby a postižení funkce jater.

Z II. generace AED jsou nejužívanějšími léky karbamazepin a kyselina valproová. **Karbamazepin** patří mezi induktory jaterních funkcí a přes cytochrom P450 vstupuje do interakce s antibiotiky, paracetamolem, kodeinem a dalšími léky. Z interakcí je důležité vzájemné působení s antiarytmiky (možnost vzniku AV bloku III. stupně), diuretiky (zvýšené riziko hyponatremie). **Kyselina valproová** (KV) a její soli se vysoce váží na sérové proteiny, proto je u hypoproteinemie třeba upravit výši dávky. Z nežádoucích účinků KV se v poslední době nejvíce zdůrazňuje možnost endokrinních poruch u dívek v období puberty a u žen ve fertilním věku. Nejčastěji se vyskytují hyperaldosteronismus, menstruační poruchy, ovulační dysfunkce s polycystickými ovarii nebo se může objevit i syndrom polycystických ovarii. Syndrom polycystických ovarii je endokrinní poruchou u žen, jeho příznaky jsou hyperaldosteronismus, akné, hirsutismus a obezita. Je spojený s hyperinzulinemií, rezistencí na inzulín, dyslipidemií, sklonek k diabetu 2. typu a kardiovaskulárním chorobám.

Z III. generace AED jsou nejdéle používanými léky lamotrigin, vigabatrin a gabapentin. **Lamotrigin** může způsobit rash (3–6 %), více u dětí a u pacientů s pozitivní aler-

gickou anamnézou, větší pozornost je třeba věnovat pacientům se současnou terapií kyselinou valproovou a v kombinaci s antibiotiky penicilinové řady. Výjimečně je popisovaný Steven-Johnsonův syndrom. V literatuře se z nežádoucích účinků udávají ataxie, závratě, extrapyramidové příznaky (zejména v kombinaci s fenytoinem a karbamazepinem), dvojité a rozmazané vidění, nauzea a zvracení. Minimálně ovlivňuje hmotnost pacienta. Kognitivní funkce spíše zlepšuje, proto je lékem volby u starších pacientů se zachovanými jaterními funkcemi a u žen ve fertlím věku. **Vigabatrin** se v současné době užívá jen u přesně určených epileptických syndromů vzhledem k vyššímu riziku vzniku poruch perimetru. **Topiramát** má popisované negativní ovlivnění kognitivních funkcí, a proto není vhodným lékem u pacientů staršího věku. S ostatními novými AED není dostatečně dlouhá klinická zkušenost k tomu, abychom mohli objektivně zhodnotit jejich interakce a nežádoucí účinky.

Snad nejužívanějším lékem z III. generace AED je **gabapentin**, i když jeho užití je podstatně větší v terapii periferních neuropatií a algických syndromů než u epilepsie. Je lékem velmi dobře tolerovaným, je však třeba upravit dávkování u pacientů s renální insuficiencí a dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s pankreatickými lézemi a glaukomem. Nejsou popisovány významné interakce ani s AED, ani s ostatními skupinami léků. Výhodné je užití gabapentinu u pacientů s kombinovaným po-

stížením, jako je epilepsie a periferní neuropatie, nebo u pacientů s hepatální lézí.

Závěr

Epilepsie je časté neurologické onemocnění, ale než stanovíme diagnózu epilepsie, mělo by předcházet velmi pečlivé vyšetření nejen neurologické, ale i interní s vyloučením symptomatických epileptických záchvatů a neepileptických stavů. Pokud se nepodaří po prvním záchvatu přesně stanovit etiologii, musíme se o to pokusit opakovaně, eventuálně rozšířit spektrum vyšetřovacích metod. Epilepsie a diabetes mellitus se vzájemně mohou ovlivnit. Výsledek vzájemného působení závisí na věku pacienta, délce, intenzitě a frekvenci stavů. Záchvaty způsobené hypoglykemií mají charakter spíše ložiskový (nejčastěji myoklonických) než generalizovaný. Pokud nasazujeme antiepileptickou terapii, je vždy třeba volit uvážlivě s ohledem na typ epileptického záchvatu a epileptického syndromu, věk a pohlaví pacienta, na komorbiditu a v neposlední řadě i na podávanou léčbu. AED mohou ovlivnit řadu léků, které pacienti s diabetem užívají jako primární nebo jako léčbu komplikací.

Literatura

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York: Demos Medical Publishing 1990: 1–51.
2. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1–66.

3. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
4. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C et al. A new epileptic seizure classification base exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 1–5.
5. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
6. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies; a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007–1016.
7. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 2000; 41:1269–1275.
8. Tallis R, Boon P, Perucca E et al. Epilepsy in elderly people: Management issues. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 33–39.
9. Tettenborn B, Genton P, Polson D. Epilepsy and women's issues: An update. *Epileptic disorders* 2002; 4: 23–31.
10. Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate. A Summary After 35 Years of Clinical Experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 675–714.
11. Zárubová J, Doležal T. Lamotriginum. *Remedia* 2002; 6: 375–379.
12. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323–329.

MUDr. Helena Hojdíková

www.fnhk.cz

e-mail: hojdikovah@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 18. 1. 2005

Přijato k otištění: 18. 1. 2005

Spánková apnoe a nemocní s diabetem

K. Šonka

Neurologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Souhrn: Spánková apnoe, zejména její obstrukční forma, je často asociována s diabetem 2. typu. Definitivně nebylo rozhodnuto, jestli se jedná o důsledek obezity, která provází obě onemocnění, a nebo obě onemocnění mají další společné patofyziologické momenty. Diabetická polyneuropatie vegetativního nervstva mění kardiální odezvu na apnoické pauzy a pravděpodobně se účastní na vzniku periodického dýchání a centrálních apnoí, které byly zjištěny u diabetiků 2. typu. Spánková apnoe zhoršuje také inzulínovou rezistenci a dle některých autorů má těsnou spojitost s metabolickým syndromem X. Obstrukční spánková apnoe je léčitelné onemocnění a efektivní léčba zlepšuje nemocným zdravotní stav, kvalitu života a snižuje zdravotní náklady.

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe – centrální spánková apnoe – periodické dýchání – diabetes mellitus – polyneuropatie – inzulínová rezistence – metabolický syndrom

Sleep apnoea and patients with diabetes

Summary: Sleep apnoea, namely its obstructive form, is frequently associated with diabetes type 2. It was not decided definitely, if it is a result of obesity, which accompanies both diseases, or if the two diseases have other common pathophysiological moments. Diabetic polyneuropathy of vegetative nerves changes cardiac response to apnoic pauses and probably participates in the genesis of periodic breathing and central apnoeas, which were found in type 2 diabetics. Sleep apnoea deteriorates also the insulin resistance and, according to some authors, it has a close connection with metabolic syndrome X. Obstructive sleep apnoea is a treatable disease and effective treatment improves patient's health status, quality of life and decreases health care costs.

Key words: obstructive sleep apnoea – central sleep apnoea – diabetes mellitus – polyneuropathy – insulin resistance – metabolic syndrome

Spánková apnoe je časté, svými kardiovaskulárními souvislostmi (hypertenze, ateroskleróza a městnavá srdeční slabost) [7] závažné onemocnění spojené s vyšší mortalitou u mužů středního věku [8]. Spánková apnoe je zároveň sociálně velmi handicapující [14]. Rozlišuje se obstrukční, centrální a smíšená apnoe. Apnoe je považována za obstrukční, jestliže během jejího trvání přetrvává dýchací úsilí, a za centrální, jestliže dýchací úsilí není přítomno. Apnoe se nazývá smíšenou, jestliže začíná jako centrální (bez dýchacího úsilí), ale dýchací úsilí se během jejího trvání obnoví. Hypopnoe je přechodné omezení dechových objemů nejméně o 50 % normální hodnoty [13,2]. Opakování apnoí a hypopnoí během spánku vymezuje u dospělých nejméně 2 základní klinické jednotky – obstrukční spánkovou apnoe (OSA) a centrální

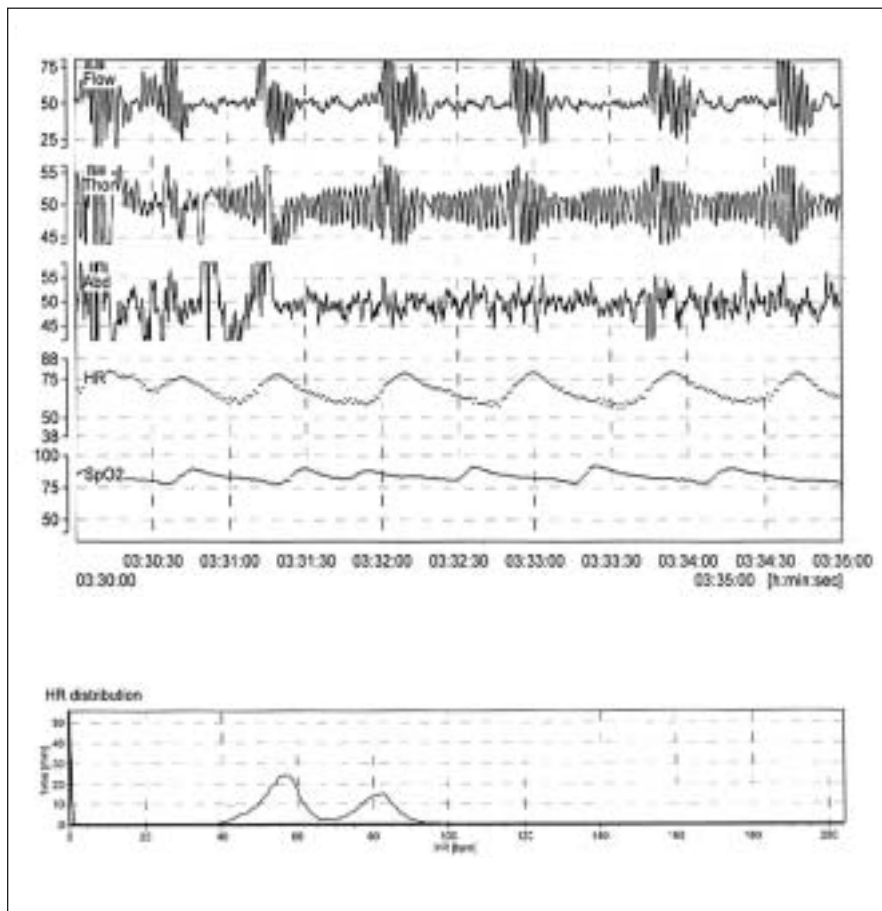
spánkovou apnoe (CSA). OSA je charakterizována repetičními epizodami obstrukce horních cest dýchacích ve spánku, které jsou většinou doprovázeny poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem. Na jejich vzniku se podílí jak anatomická dispozice, tak porucha řízení průsvitu hltanu. CSA znamená opakovaná omezení ventilace během spánku, která nejsou způsobena obstrukcí horních cest dýchacích, ale abnormálním řízením dýchání v centrální nervové soustavě [13,1].

Výsledky prevalečních studií OSA se liší [8], což je dáno zejména omezenými vzorky vyšetřované populace, použitím nestejných kritérií a etnickými rozdíly. Maximální prevalence OSA zjištěná objektivní studií je 9 % žen a 24 % mužů, přičemž dle stejné studie 2 % žen a 4 % mužů mělo

k nočním příznakům ještě prokazatelnou nadměrnou spavost [15]. Prevalence CSA nebyla řádně studována a je podstatně menší než u OSA.

OSA a CSA mají některé společné klinické projevy – nekvalitní noční spánek, intermitentní dýchací zvuky a nadměrnou denní spavost. Anamnesticky a fyzikálním vyšetřením včetně vizuálního pozorování není možné tyto dvě jednotky rozlišit, proto se diagnostikují celonočním monitorováním, které zaznamenává proud vzduchu při dýchání, dýchací pohyby, saturaci hemoglobinu kyslíkem, frekvenci srdeční a případně elektroencefalogram, pohyby očí a elektromyogram [13,2].

OSA se efektivně léčí trvalým přetlakem v cestách dýchacích ve spánku – CPAP, redukcí případné obezity, chirurgickou korekcí eventuálních abnormit hltanu a orofaciálního



Obr. 1. 5minutový úsek ze záznamu polyMESAM a histogram interQRS intervalů z celé doby záznamu (6 hodin) u nemocného s obstrukční spánkovou apnoí.

1. kanál – proud vzduchu před nosem a ústy, 2. kanál – dýchací pohyby hrudníku, 3. kanál – dýchací pohyby břicha, 4. kanál – frekvence srdeční (vzdálenost interQRS), 5. kanál – saturace hemoglobinu kyslíkem. V záznamu jsou patrné opakující se obstrukční apnoe provázené poklesy saturace. Ukončení apnoí provází také vzestup frekvence srdeční, což vede k typické bradytachyrytmii a dvojvrcholovému rozložení histogramu interQRS-intervalů.

skeletu a případně spánkem na boku. Léčba CSA je složitější – někdy je efektivní CPAP, v některých případech je třeba ventilační podpory 2úrovňovým přetlakem v dýchacích cestách – BiPAP [13].

Ostrukční i centrální apnoí ukončuje alarmová sympatková reakce, která vede k obnově ventilace (až ke kompenzační hyperventilaci), tachykardii, zvýšení systémového krevního tlaku a k probouzení reakci. Tento soubor náhlých změn se opakuje až několikrát za noc (stejně jako apnoe a hypopnoe). Je obecně zná-

mo, že je tím spánek fragmentovaný, což vyvolává poruchu denní bdělosti a pocit únavy u některých nemocných. Méně se ví, že spánek je pak provázen bradytachyrytmii a kolísáním krevního tlaku. Během spánku s apnoemi je také akutně i chronicky vyšší aktivita sympatiku a zvýšené vylučování katecholaminů. Zvýšené hladiny katecholaminů disponují k hyperinzulinemii, ke glukoneogenezi a ke vzniku hypertenze u OSA.

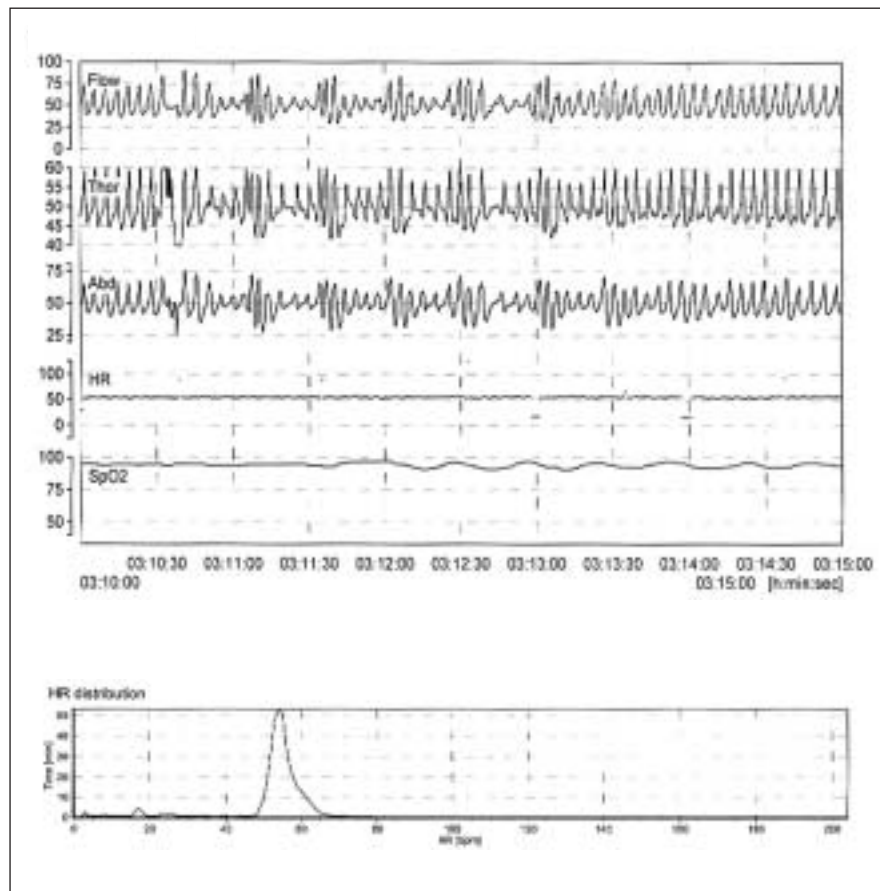
Při hledání souvislostí spánkové apnoe a diabetu je nutno se zmínit

o obezitě. Přítomnost obezity u OSA je prokázána mnoha epidemiologickými a klinickými pracemi a o jejím významu pro vznik OSA se nepochybuje. Dle většiny studií je obezita nejsilnější prediktor neastmatických poruch dýchání ve spánku. Obezita má ve většině případů androgenní charakter. Bylo prokázáno, že OSA je u mužů spojena se zmnožením viscerálního tuku [18]. Naopak více než 15 klinických studií prokázalo, že redukce zvýšené hmotnosti snižuje závažnost OSA. Existuje však i dosud ne zcela přijímaná hypotéza, že OSA podporuje vznik obezity. Teoreticky by se při tom mohla uplatnit chronická intermitentní hypoxie a fragmentovaný spánek, které by mohly způsobit změny v centrální kontrole energetického metabolismu, řízení chuti, příjmu potravy a metabolismu [3]. Navíc u závažné spánkové apnoe je celkový energetický výdej nižší než u zdravého člověka. Nemocní s OSA mají změněnou senzitivitu na serotonin v hypotalamu, což může ovlivňovat potravní chování. V této souvislosti nutno připomenout nízkou sekreci anabolických hormonů při OSA. Předpokládá se, že snížení sekrece růstového hormonu při OSA je způsobeno fragmentovaným spánkem nebo redukcí spánku 3 a 4 NREM a možná i centrální obezitou a menší denní pohybovou aktivitou [3]. Biologický dopad této souvislosti není zcela jasný, ale pravděpodobně se může účastnit na rozvoji obezity a u dětí zpomalit růst [12]. Úloha leptinu v patofyziologii apnoí není dosud zcela jasná; jeho vyšší hladina u OSA může souviset s obezitou, i když studie spíše ukazují, že jeho vyšší hladina u OSA je na obezitě nezávislá [10].

Vyšší výskyt diabetu 2. typu u OSA byl opakovaně zjištěn v souborech nemocných s OSA. Například Meslier mezi 595 nemocnými konsekutivně vyšetřovanými pro suspekci na spánkovou apnoí našel mezi nemoc-

nými s prokázanou OSA diabetes 2. typu ve 30,1 %, ale ve skupině prosté ronchopatie jen ve 13,9 % [9]. Nicméně v literatuře se stále vrací otázka, jestli vyšší výskyt diabetu 2. typu není spíše jen důsledkem obezity, která je při OSA často přítomná. Důležitá byla informace, kterou přineslo zpracování dat 5 874 osob vyšetřených v rámci americké Sleep Heart Health Study, i když s výhradou, že výskyt diabetu u vyšetřovaných osob byl zjišťován jen z anamnestických údajů diabetu nebo léčby perorálním antidiabetikem a inzulinem. Při prostém porovnání diabetiků a osob bez diabetu byly nalezeny následující rozdíly: množství respiračních událostí za hodinu spánku, podíl spánkových stadií, saturace hemoglobinu, počet centrálních apnoí za hodinu spánku a periodické dýchání. Při hlubším rozboru multivariantní regresní analýzou vztaženou k věku, pohlaví, BMI, etnicitě a obvodu krku byl zjištěn rozdíl v trvání REM spánku (19 % u diabetiků a 20 % u osob bez diabetu, což se nezdá důležité) a vyšší prevalence periodického dýchání u diabetiků. To naznačuje, že diabetici jsou vystaveni nedokonalému centrálnímu řízení ventilace ve spánku [11]. Vysvětlení tohoto jevu není jasné a autoři navrhují, že by mohl souviset s diabetickou vegetativní neuropatií a jejím ovlivněním dostředivé informace z chemoreceptorů a alterací kardiovaskulárních funkcí [11]. Diabetická polyneuropatie vegetativních nervů se mimo jiné typicky manifestuje právě sníženou odpovědí na hyperkapnii a hypoxemii a spánkovou apnoí [19]. Přítomnost polyneuropatie vegetativního nervstva při diabetu (a při jiných méně častých chorobných stavech) je při spánkové apnoí patrná při polygrafickém vyšetřování – nedochází k tachykardické odpovědi na apnoí a hypopnoí (obr. 1 a 2).

U obézních mužů je OSA nezávislým prediktorem hyperinzulinemie [18]. Citlivost na inzulin klesá se



Obr. 2. 5minutový úsek ze záznamu polyMESAM a histogram interQRS-intervalů z celé doby záznamu (6 hodin) u nemocného se spánkovou apnoí (zaznamenané hypopnoe, proto není možné rozlišit centrální nebo obstrukční původ respirační poruchy) a současným onemocněním diabetem 2. typu včetně polyneuropatie.

1. kanál – proud vzduchu před nosem a ústy, 2. kanál – dýchací pohyby hrudníku, 3. kanál – dýchací pohyby břicha, 4. kanál – frekvence srdeční (vzdálenost interQRS), 5. kanál – saturace hemoglobinu kyslíkem. V záznamu jsou patrné opakující se hypopnoe provázené poklesy saturace. Ukončení hypopnoí neprovází vzestup frekvence srdeční, histogram interQRS-intervalů je jednovrcholová křivka.

stoupající intenzitou OSA [9]. Že se nejedná jen o souhru vlivu obezity, naznačují studie sledující vliv léčení spánkové apnoe na inzulinovou citlivost. Používáním CPAP se u 40 nemocných s OSA již za 2 dny významně zvýšila citlivost na inzulin a setrvala na stejné úrovni další 3 měsíce, přičemž účinek na inzulinovou citlivost byl menší u obézních než neobézních. To naznačuje, že u obézních OSA ovlivňuje citlivost na inzulin menší měrou [5]. Stejná pracovní skupina publikovala stejně koncipovanou studii vlivu CPAP na inzulinovou cit-

livost u 9 nemocných s diabetem 2. typu a s OSA. Došlo také ke zmírnění rezistence, ale toto zlepšení bylo patrné až po 3 měsících [4].

Vzrůstající počet důkazů, že spánková apnoe ovlivňuje nejen výskyt kardiovaskulárních onemocnění, ale také inzulinovou rezistenci a aterogenezu vedly některé autory k návrhu přiřadit spánkovou apnoí k metabolickému Reavenovu metabolickému syndromu (obezita, hyperlipoproteinemie, hypertenze a porucha glukózové tolerance) jako jeho 5. faktor.

Vgontzasova skupina z Pensylvánie publikovala sérii studií [17], ve kterých zjistila u OSA vyšší tumor- nekrotizující faktor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 a hladinu inzulínu, a to nezávisle na obezitě. Popsali, že TNF- α a IL-6 vedou k nadměrné denní spavosti nezávisle na apnoích a že u žen se syndromem polycystických ovaríí se častěji vyskytuje porucha dýchání ve spánku a denní spavost. Domnívají se, že na spánkovou apnoii lze nahlížet nejen jako na prosté opakování omezení dýchání, ale jako na závažné metabolické onemocnění, které vyvolává aterosklerózu a kardiovaskulární choroby a které postižením některých tkání vede k dalšímu zhoršování dýchání ve spánku [17,6,16].

Literatura

1. ICSD – International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy M. Rochester: American Sleep Disorders Association 1990: 1–396.
2. Benoit O, Goldenberg F. Exploration du sommeil et de la vigilance chez l'adulte. Cachan: Éditions Médicales Internationales 1997: 1–428.
3. Grunstein RR. Neuroendocrine changes in sleep apnea. In Pack AI. Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. New York: Marcel Dekker 2002: 411–442.
4. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004; 71: 252–259.
5. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 139–140.
6. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665–671.
7. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429–1437.
8. Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 411–433.
9. Meslier A, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156–160.
10. Ozturk L, Unal M, Tamer L. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 538–540.
11. Resnick HE, Redline S, Shahar E et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702–709.
12. Stradling JR. Handbook of sleep-related breathing disorders. Oxford: Oxford University Press 1995: 1–296.
13. Šonka K. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Praha: Grada – Avicenum 2004: 1–24.
14. Šonka K, Vyskočilová J. Socio-ekonomický aspekt nemoci s poruchou ventilace ve spánku. *Sborn Lék* 2002; 103(1): 59–63.
15. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
16. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Med Hypotheses* 2004; 62: 852–856.
17. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32–44.
18. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–1168.
19. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2001; 1: 216–227.

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: ksonka@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 6. 2004
Přijato k otištění: 4. 6. 2004

www.geriatrickarevue.cz

Diabetes mellitus v adolescenci

J. Lebl, E. Feigerlová, Š. Průhová

Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Souhrn: Adolescence je pro pacienty s diabetes mellitus 1. typu obtížným obdobím. K rizikovým faktorům pro zhoršení metabolické kontroly patří: 1. hormonální změny provázené vzestupem inzulinové rezistence, 2. vysoké energetické nároky vyvíjejícího se organismu spojené s nárůstem chuti k jídlu a 3. změna způsobu myšlení a přirozená touha po nezávislosti. Průběh potřeby inzulinu a metabolické kontroly byl longitudinálně hodnocen u 108 dětí a dospívajících (43 chlapců, 65 dívek), u kterých trval diabetes mellitus 1. typu více než 1 rok. Bylo posouzeno celkem 1 134 časových bodů. Dávka inzulinu v celé skupině činila $0,82 \pm 0,25$ IU/kg/den (medián 0,80; rozmezí 0,04–1,61) a nelišila se mezi chlapci a dívkami. Denní potřeba inzulinu u obou pohlaví vrcholila ve 14 letech (u dívek průměr 1,04 IU/kg, u chlapců průměr 0,94 IU/kg) a poté mírně klesala. Hladina glykosylovaného hemoglobinu HbA1C (hodnocená dle škály DCCT platné v ČR do 31. 12. 2003) byla v celé skupině $7,65 \pm 1,46$ % (medián 7,4; rozmezí 4,1–14,1). Dívky dosahovaly nejvyšších hodnot ve 13 letech (průměr 8,26 %). Poté se jejich kompenzace již mírně zlepšovala. U chlapců docházelo v celém období dospívání k progresivnímu zhoršení kompenzace diabetu s maximem v 17 letech (průměr 9,39 %). Tyto výsledky dokumentují nejen odlišné časování puberty u obou pohlaví, ale zřejmě také pozdější dosažení psychosociální zralosti u chlapců. U mladých mužů právě předaných do péče ambulancí pro dospělé tedy může hrozit další zhoršování metabolické kontroly.

Klíčová slova: diabetes mellitus – adolescence – metabolická kontrola – dávka inzulinu

Diabetes mellitus in adolescence

Summary: Adolescence represents a difficult period for subjects with Type 1 diabetes mellitus. Risk factors for deterioration of metabolic control include 1. hormonal changes associated with increased insulin resistance, 2. high energetic demand of the developing organism leading to increased food intake and 3. changes in way of thinking and natural desire for independence. The insulin dosage and metabolic control was evaluated on a longitudinal basis in 108 children and adolescents (43 males, 65 females) with diabetes duration over 1 year. Totally, 1134 time points were included into analysis. The insulin dose in the whole group was 0.82 ± 0.25 IU/kg/day (median 0.80; range 0.04–1.61) and did not differ between males and females. Daily insulin dose peaked in both sexes at 14 years (girls: mean 1.04 IU/kg; boys: mean 0.94 IU/kg) and slightly declined thereafter. The level of glycosylated haemoglobin HbA1C (according to DCCT scale valid until 31. 12. 2003 in the Czech Republic) was 7.65 ± 1.46 % in the whole group (median 7.4; range 4.1–14.1). Girls reached highest levels at 13 years (mean 8.26%). Thereafter, their metabolic control moderately improved. In males, metabolic control worsened during the whole period of adolescence and reached a maximum at 17 years (mean 9.39%). These results document not only different timing of puberty in both sexes but probably also the later achievement of psychosocial maturity in males. A further deterioration of metabolic control may occur in young men immediately after their transfer to adult clinics.

Key words: diabetes mellitus – adolescence – metabolic control – insulin dose

Úvod

Adolescence je obdobím přerodu dítěte v dospělého člověka. Je obtížnou fází vývoje jak pro dospívajícího, tak i pro jeho rodiče. Klinická zkušenost ukazuje, že v dospívání je léčení diabetes mellitus náročné, bývá provázeno zhoršením metabolické kontroly, absolutním i relativním vzestupem dávek inzulinu, výkyvy v kompenzaci a v některých případech i stoupající četností akutních komplikací diabetu [9]. Proto se v posledních le-

tech začíná v rámci dětské diabetologie věnovat diabetu v adolescenci mimořádná pozornost.

Hormonální systémy v dospívání

Během dospívání se mění funkce **několika významných hormonálních systémů**. Za počátek dospívání bývá považována **aktivace osy hypotalamus-hypofýza-gonády** (schéma 1). Hypotetický „gonodostat“ v hypotalamu, který je pod kontrolou neuroendokrinních regulací, zahajuje na

prahu dospívání sekreci gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Ten indukuje v gonadotrofních buňkách hypofýzy postupně narůstající pulzatilní sekreci folikulostimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Gonády, které byly po celé dětství prakticky afunkční, se pod vlivem pulzů FSH a LH aktivují a začínají produkovat testosteron, resp. estrogeny. První klinickou známkou dospívání je u chlapců zvětšení testes (objem testes nad 3 ml) a u dí-

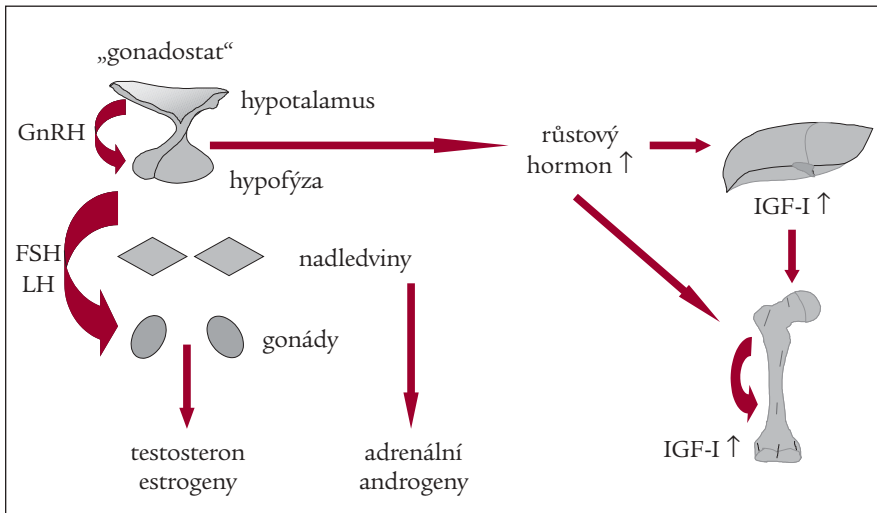


Schéma 1. Hlavní hormonální systémy, zodpovědné za nástup a průběh dospívání.

Tab. 1. Základní fyzické a psychické komponenty dospívání, jejichž důsledkem může být nepříznivý vliv na léčbu a kompenzaci diabetu.

- aktivace a zrání gonád
- vývoj genitálu
- vývoj sekundárních pohlavních znaků
- pubertální růstový výšvih
- rozvoj svalové (M) a tukové (Ž) hmoty
- akumulace vrcholné kostní hmoty
- vysoké energetické nároky → přirozená vysoká chuť k jídlu
- zrání CNS, změna způsobu myšlení

vek zduření základu mléčné žlázy (stadium „prsního poupěte“). K tomu dochází u chlapců v průměrném věku 12,5 roku, u dívek v 10,5 letech, s rozptylem u obou pohlaví ± 2 roky (95% interval spolehlivosti).

Ještě před aktivací osy hypotalamus-hypofýza-gonády zraje **zóna reticularis nadledvin** a aktivují se její enzymatické systémy. Tento proces je nezávislý na gonadotropinech a je zřejmě řízen prostřednictvím adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Důsledkem je sekrece adrenálních androgenů.

V období dospívání se zvyšuje pulzatilní **sekrece růstového hormonu** v somatotrofních buňkách hypofýzy. Současně také postupně stoupá výroba růstového faktoru-I podobného inzulinu (insulin-like growth

factor-I – **IGF-I**) v játrech a zřejmě také roste jeho autokrinní a parakrinní produkce v růstových zónách dlouhých kostí. **Růstový hormon a IGF-I dosahují v období dospívání svých celoživotních maxim.** V dospělosti poté jejich sekrece trvale mírně klesá, přibližně o 10 % za každou dekádu lidského života.

Z uvedených hormonálních změn **je pro léčení diabetu nejpodstatnější vliv zvýšené sekrece růstového hormonu na vzestup inzulinové rezistence** [3,7,8]. Pohlavní hormony mají z tohoto hlediska zřejmě pouze okrajový vliv.

Fyzické zrání

Hormonální změny ve vzájemné souhře vedou k charakteristickým fyzickým projevům dospívání (tab. 1) [5].

Patří mezi ně **aktivace a zrání gonád** (vliv FSH a LH), **vývoj genitálu** (vliv testosteronu, resp. estrogenů), **vývoj sekundárních pohlavních znaků** (vliv testosteronu, resp. estrogenů a adrenálních androgenů), **pubertální růstový výšvih** (současný vliv růstového hormonu, IGF-I, testosteronu resp. estrogenů, snad za mírného přispění adrenálních androgenů), **rozvoj svalové hmoty** (především u chlapců) a **tukové hmoty** (především u dívek) a **akumulace vrcholné kostní hmoty** (současný vliv růstového hormonu, IGF-I a testosteronu, resp. estrogenů).

Plné pohlavní zralosti (menarche u dívek, první ejakulace u chlapců) je dosaženo přibližně 2,5 roku po prvních známkách aktivace osy hypotalamus-hypofýza-gonády. V té době také **vrcholí pubertální růstový výšvih**. Lineární růst definitivně končí za další 2 roky (v průměru v 15 letech u dívek a v 17 letech u chlapců). Právě ukončení lineárního růstu bylo donedávna považováno za závěr fyzického dospívání [4].

Výzkumy posledního desetiletí prokázaly, že **fyzické zrání pokračuje i po ukončení lineárního růstu**. Jeho hlavními projevy jsou akumulace vrcholné svalové a kostní hmoty. Trvá zřejmě do 20–25 let. Proto byl původní koncept tří vývojových období tělesného zrání (infantilního, dětského a pubertálního) doplněn o období čtvrté, závěrečné, ale z hlediska budoucí definitivní podoby lidského těla neméně významné (graf 1) [10].

Většina dějů spojená s fyzickým zráním je **energeticky velmi náročná**. Proto je období dospívání provázeno vysokou chutí k jídlu, která má za cíl zajistit pro organismus dostatek živin a energie. Vývoj spontánní potřeby jídla nejlépe dokumentují jídelní plány diabetických pacientů tak, jak si je ve spolupráci se svými rodiči a diabetickým týmem sami sestavili (tab. 2). Zatímco energetická potřeba dívek vrcholí ve 12 letech

Tab. 2. Denní příjem sacharidů ve výměnných jednotkách (1 výměnná jednotka = 12 g sacharidů) dle údajů pacientů, resp. jejich rodičů od 5 do 19 let. Zatímco u dívek energetický příjem vrcholí ve 12 letech a poté klesá, u chlapců dále stoupá a zůstává vysoký do 19 let. Tento energetický příjem pravděpodobně obráží skutečnou potřebu příjmu stravy během dospívání u obou pohlaví [6].

věk	dívky	chlapci
5 let	10–16	
6 let	12–16	
7 let	14–17	
8 let	16–18	
9 let	16–20	
10 let	16–20	
11 let	17–22	
12 let	17–23	
13 let	14–20	20–24
14 let	13–20	17–27
15 let	13–20	18–27
16 let	13–16	20–26
17 let	11–17	18–24
18 let	9–19	18–24
19 let	9–16	20–26

a poté klesá, u chlapců zůstává vysoká nejméně do 19 let [6].

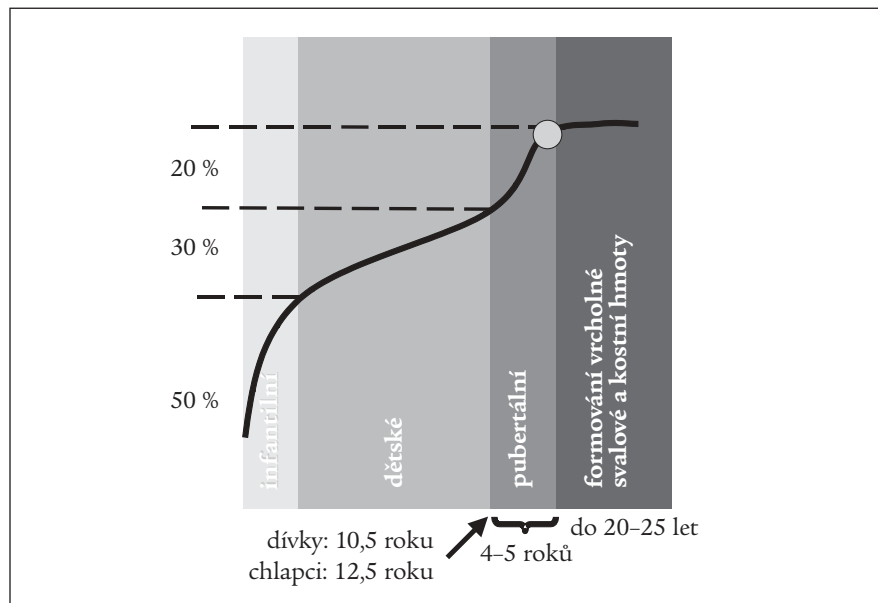
Právě vysoký příjem potravy je dalším významným rysem dospívání, který je nutné respektovat při léčení diabetu.

Změny myšlení v dospívání

Během dospívání dochází k významnému zrání myšlení, nejvyšší funkce centrálního nervového systému. Nejen jasné, zda podkladem tohoto vývoje jsou morfologické či funkční změny mozku, ani jakým způsobem k němu přispívají pohlavní hormony.

Všechny významné vývojové teorie lidského chování vyčleňují dospívání jako samostatnou etapu (tab. 3) [1].

Dle **Ericksona** je pro období dospívání typický rozpor mezi **hledáním vlastní identity** a „**zmatením rolí**“ (role confusion). Adolescent je vysta-



Graf 1. Čtyři fáze růstu a zrání lidského jedince. Během rychlé fáze infantilního růstu (fáze 1), která zahrnuje prenatální a postnatální komponentu, získává dítě asi 50 % své budoucí dospělé výšky. Klidné dětské růstové období (fáze 2) přináší dalších cca 30 % budoucí dospělé výšky. Pubertální období (fáze 3) začíná dříve u dívek (v průměru v 10,5 letech) než u chlapců (v průměru ve 12,5 letech), trvá u obou pohlaví 4–5 let, vrcholí dosažením plné pohlavní zralosti (menarché; první ejakulace) a přináší závěrečných asi 20 % tělesné výšky. Tím je longitudinální růst člověka ukončen. Do 20–25 let poté pokračuje období akumulace vrcholné svalové a kostní hmoty („trojrozměrný růst“; fáze 4). Obě závěrečná období lidského zrání (fáze 3 a 4) jsou energeticky náročná a jsou spojena s fyziologicky vysokou chutí k jídlu, zejména u jedinců mužského pohlaví [4,10].

Tab. 3. Období dospívání v kontextu tří základních vývojových teorií lidského chování. Freudova teorie je založena na formě uspokojování libida, Ericksonova teorie na řešení základního vývojově specifického problému a Piagetova teorie na formě vyšší nervové činnosti v souladu s vývojem mozku [1,2].

věk	Freud	Erickson	Piaget
12–17 let	genitální	identita vs. zmatení rolí	formálně operativní

ven opětnému problematizování dřívějších vývojových kroků, jako vývoje individuality a nezávislosti, tentokrát ale v novém kontextu svého překotně rostoucího a dospívajícího těla a rychle se měnících kognitivních schopností [2].

V souladu s **Piagetovou** teorií dosahuje lidský jedinec v adolescenci vrcholného způsobu myšlení – stadia **formálních operací** [1]. Při řešení problémů začíná mladý člověk **uva-**

žovat především abstraktně. Plně chápe vztah příčiny a následku. Postupně domýšlí vztah svého momentálního počínání a jeho dlouhodobých důsledků. Egocentrismus ve vztahu ke druhým lidem ustupuje do pozadí. Dospívající je schopen vnímat stanovisko jiného člověka nejen citem, ale i rozumem.

Do stadia formálních operací však dozrává v první fázi dospívání jen velmi málo adolescentů. Myšlení vět-

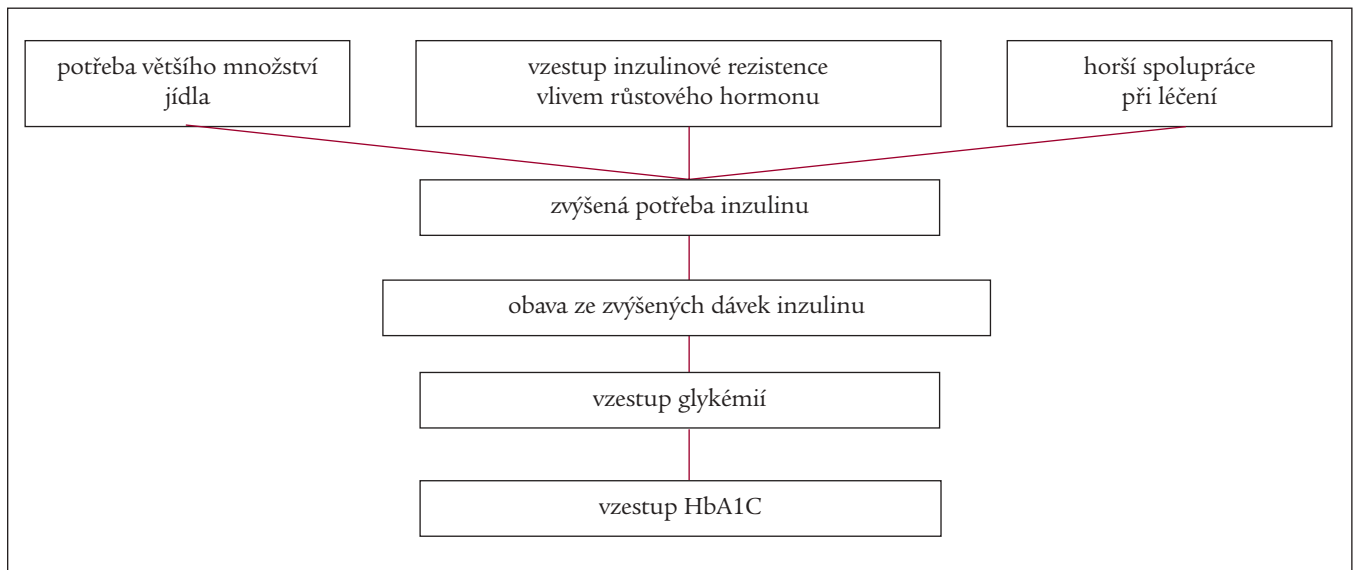


Schéma 2. Hlavní příčiny zhoršené kompenzace diabetu u dospívajících.

šiny ostatních je naopak rigidní a egocentrické. Někteří ještě nedokážou vnímat budoucí důsledky svého momentálního jednání a nejsou schopni pojmového myšlení. V rozhovoru často odpovídají jednoslovně a neumějí déle diskutovat o problému.

Na vrcholu dospívání začíná abstraktně myslet již většina adolescentů. Vývoj abstraktního myšlení je ale postupný a kontroverzní proces. Začíná **introspekci**, která je opět další variantou egocentrismu. Dospívající přemýšlejí o svém vlastním myšlení a jednání a bývají na ně pyšní. Mají však sklon přezírat ostatní, zvláště dospělé, protože se u nich právě vyvinula schopnost kritizovat myšlenkové procesy druhých a jsou touto schopností přechodně opojeni.

Teprve v pozdní adolescenci či v časně dospělosti se obvykle ustálí **dospělé normy chování**. Ustupuje egocentrismus a objevuje se skutečná empatie ve vztahu k ostatním. Rigidita myšlení je vystřídána flexibilitou, díky čemuž mladý člověk lépe akceptuje ty, kteří jsou v určitém směru odlišní. Ztráta impulzivita, kontrola vlastního jednání, přiměřená spolupráce a vnímání dlouhodobých důsledků jednání usnadňují v této fázi akceptování léčebné péče.

Někteří adolescenti však nedosáhnou fáze zralosti dříve než v časně dospělosti, určití jedinci psychosociální zralosti nedosáhnou nikdy.

Všechny tyto změny myšlení se promítají do kompenzace diabetu, jehož úspěšné léčení závisí na schopnosti analytického a syntetického myšlení a na uvědomělé spolupráci. Stadium formálních operací poprvé v lidském životě umožňuje analyzovat a syntetizovat řadu proměnných, které jsou pro rozhodovací procesy spojené s léčením diabetu nejdůležitější. Z tohoto hlediska působí dospívání na léčení diabetu pozitivně. Naopak kritické postoje k názorům dospělých oslabují potenciálně příznivý vliv rodičů na kompenzaci diabetu. V extrémním případě dochází až ke ztotožnění revolty proti dospělým s revoltou proti léčení diabetu.

Příčiny zhoršené kompenzace diabetu u dospívajících

Zhoršená kompenzace diabetu u dospívajících je tedy podmíněna nejméně třemi faktory (schéma 2).

Hormonální změny (především celoživotní maximum v sekreci růstového hormonu) zvyšují inzulínovou rezistenci. K dosažení téhož účinku

je tedy zapotřebí vyšších dávek inzulínu [3,8].

Přirozená vysoká chuť k jídlu, která je projevem vysokých energetických nároků dospívajícího organismu, dále stupňuje potřebu inzulínu [6]. Stoupající potřebě inzulínu se zdráhají vyhovět někteří lékaři – a z obav před hypoglykemií někdy i samotní pacienti a jejich rodiče. Zákonitým důsledkem nepřizpůsobení dávek inzulínu metabolickým potřebám je vzestup glykemií a HbA1C. Řídit vědoucím způsobem inzulínovou léčbu u adolescenta patří tedy k nejtěžším úkolům dětského diabetologa.

Nespolupráce při léčení v době narůstající nezávislosti a samostatnosti, která dosud není spojena s plnou zodpovědností, k obtížné kompenzaci diabetu dále přispívá [1,2]. Ukazuje se však, že v rodinách, v nichž byly vztahy mezi dítětem a rodiči po celé dětství harmonické, v nichž panovala vzájemná důvěra a vstřícnost, ale také kde práva a povinnosti dítěte byly jasně pojmenovány a respektovány, tam ve většině případů dospívání nepřinese problémy ani ve vztazích mezi rodiči a dítětem, ani pro léčení diabetu.

Potřeba inzulínu a kompenzace diabetu v dětství a dospívání

Potřebu inzulínu a kompenzaci diabetu (vyjádřenou hladinou glykozylovaného hemoglobinu HbA1C) jsme posoudili u 108 dětí a dospívajících s diabetem mellitus 1. typu (DM1T), z nichž bylo 43 chlapců a 65 dívek. Diabetes u nich byl diagnostikován v letech 1997–2002, trval déle než 1 rok a pacienti byli po celou dobu sledováni na jednom pracovišti dětské diabetologie. Všichni byli léčeni vícečetnými denními injekcemi inzulínu (3–4krát denně) nebo inzulínovou pumpou.

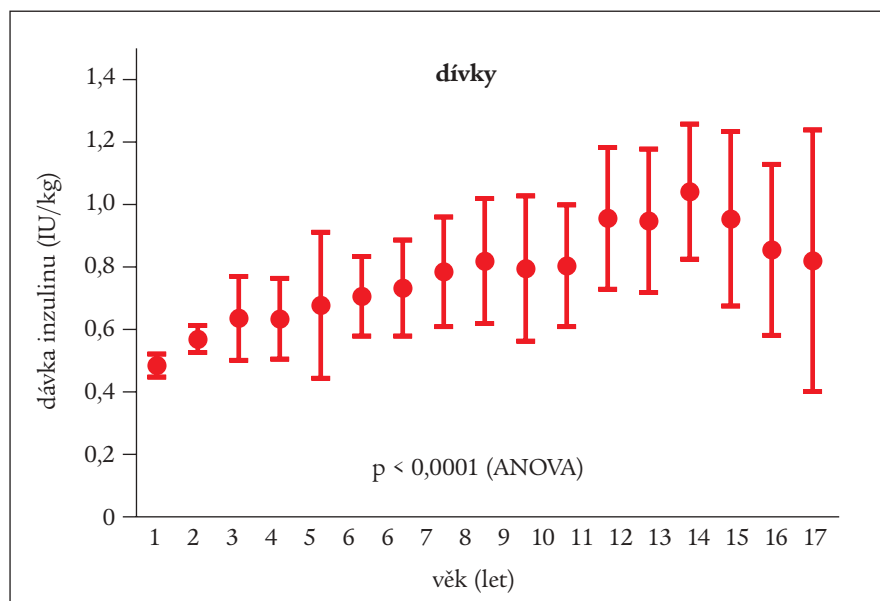
HbA1C a dávka inzulínu byly zjišťovány každé 3 měsíce, posuzovali jsme celkem 1 134 časových bodů.

Průměrná dávka inzulínu v celé skupině činila $0,82 \pm 0,25$ IU/kg/den (medián 0,80; rozmezí 0,04–1,61) a nelišila se mezi chlapci a dívkami (chlapci: průměr $0,81 \pm 0,27$ IU/kg, medián 0,81, rozmezí 0,10–1,61; dívky: průměr $0,82 \pm 0,24$ IU/kg, medián 0,80, rozmezí 0,04–1,56).

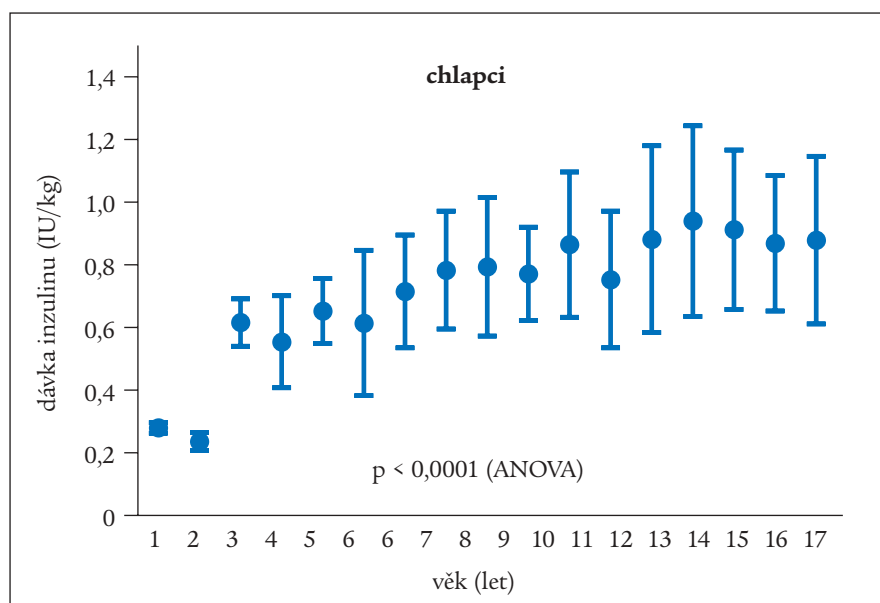
Průměrná hladina glykozylovaného hemoglobinu HbA1C (hodnocená dle škály DCCT platné v ČR do 31. 12. 2003) byla v celé skupině $7,65 \pm 1,46$ % (medián 7,4; rozmezí 4,1–14,1). Byla nevýznamně nižší u chlapců (průměr $7,58 \pm 1,45$ %, medián 7,4, rozmezí 4,1–12,7) než u dívek (průměr $7,70 \pm 1,47$ %, medián 7,5, rozmezí 4,2–14,1).

Vývoj denní dávky inzulínu u dívek a u chlapců v průběhu dětství a dospívání ukazují schéma 2 a 3. Po relativně plynulém vzestupu denní dávka inzulínu u obou pohlaví vrcholila ve 14 letech (u dívek v průměru 1,04 IU/kg, u chlapců v průměru 0,94 IU/kg) a poté mírně klesala.

Odlišný průběh však ukázala hladina HbA1C, nejspolehlivější indikátor kompenzace diabetu. Dívky dosahovaly nejvyšších hodnot ve 13 letech (průměr 8,26 %; hodnoceno ve škále DCCT). Poté se jejich kompenzace již nezhoršovala, spíše mírně zlepšovala (graf 4). U chlapců dochá-



Graf 2. Vývoj denní dávky inzulínu u dívek s diabetem v dětství a dospívání. Dívky dosahují nejvyšších dávek inzulínu ve 14 letech (průměr 1,04 IU/kg/den).



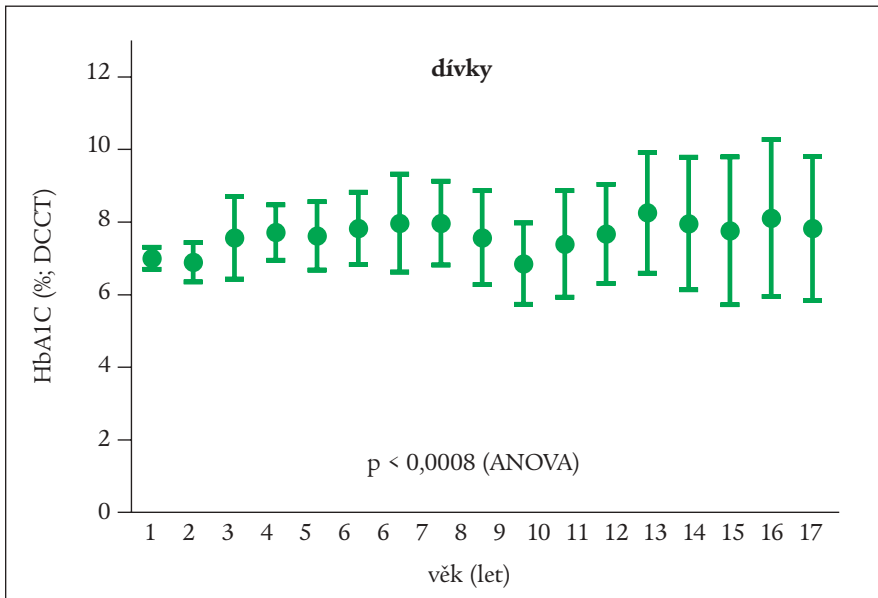
Graf 3. Vývoj denní dávky inzulínu u chlapců s diabetem v dětství a dospívání. Chlapci dosahují nejvyšších dávek inzulínu ve 14 letech (průměr 0,94 IU/kg/den).

zelo v celém období dospívání k progresivnímu zhoršení kompenzace diabetu s maximem v nejzazším hodnoceném věku, tj. v 17 letech (průměr 9,39 %; hodnoceno dle škály DCCT) (graf 5).

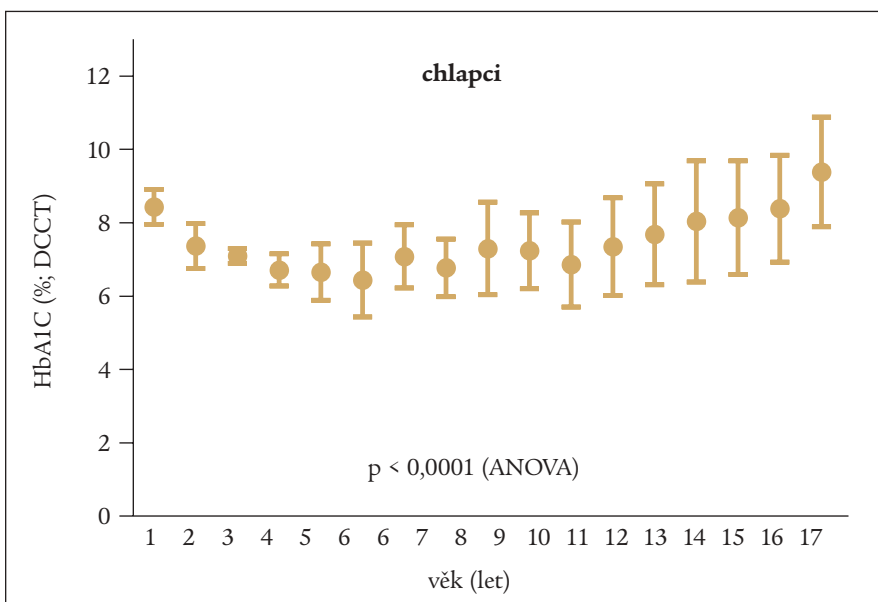
Tyto výsledky dokumentují nejen odlišné časování puberty u obou pohlaví, ale zřejmě také pozdější dosa-

žení psychosociální zralosti u chlapců. U mladých mužů právě předaných do péče ambulancí pro dospělé tedy může hrozit další zhoršování metabolické kontroly.

Vzhledem k přesahu adolescence do časně dospělosti by nejen pediatři, ale i diabetologové dospělých měli dobře rozumět zákonitostem



Graf 4. Hladiny HbA1C (ve stupnici dle DCCT) u dívek s diabetem. Dívky jsou nejhůře kompenzovány ve 13 letech (průměr 8,26 %).



Graf 5. Hladiny HbA1C (ve stupnici dle DCCT) u chlapců s diabetem. Chlapci jsou nejhůře kompenzováni v 17 letech, na samém prahu dospělosti (průměr 9,39 %).

dospívání a jeho vlivu na potřebu jídla, inzulinu i na specifika metabolické kontroly v této věkové skupině. Tato znalost nejen pomůže navodit

vzájemný respekt a souznění mezi diabetology dětského a dospělého věku, ale především prospěje léčbě a metabolické kontrole diabetických

pacientů v kritickém věkovém období mezi dětstvím a dospělostí.

Literatura

1. Eisenberg L. Experience, brain and behavior: The importance of a head start. *Pediatrics* 1999; 103: 1031–1035.
2. Erikson EH. *Childhood and society*. 2. ed. New York: WW Norton 1963.
3. Gerich JE. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 1608–1617.
4. Karlberg J. *Modeling of human growth*. 1. ed. Göteborg: Göteborg University Press 1987.
5. Lebl J, Krásničanová H. *Růst dětí a jeho poruchy*. 1. ed. Praha: Galén 1996.
6. Lebl J, Průhová Š. *Abeceda diabetu*. 2. ed. Praha: Maxdorf 2004.
7. Lebl J, Schober E, Frisch H et al. Urinary growth hormone excretion in diabetic children: Relation to nocturnal course of blood glucose levels. *Horm Res* 1993; 40: 204–208.
8. Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 810–815.
9. Swift PGF. *ISPAD Guidelines 2000*. 1. ed. Zeist: Medical Forum International 2000.
10. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: A 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 4124–4129.

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
www.fnkv.cz
e-mail: lebl@fnkv.cz

Doručeno do redakce: 30. 7. 2004
Přijato k otištění: 30. 7. 2004

Centrální mechanismy regulace příjmu potravy u diabetiků

V. Palička

Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Souhrn: Centrální regulace příjmu potravy je jednou ze základních metabolických cest, bránících podvýživě i obezitě. Regulační mechanismy patří k fylogeneticky nejstarším a byly v průběhu vývoje pravděpodobně nastaveny tak, aby spíše preferovaly ochranu organismu proti nedostatku potravy. Významnou roli sehrávají především hormony produkované tukovou tkání a působky pocházející z GIT. Součinnost orexigenních a anorexigenních působků vyvažuje za normálních okolností zásoby tuku a příjem energie a energetický výdej. Porucha systému vedoucí k obezitě může být vyvolána nedostatečnou protektivní funkcí systému proti nadbytku energetického příjmu nebo rezistencí na fungující signální systém.

Klíčová slova: centrální regulace – neurohumorální působky – obezita – leptin

Central mechanisms of food intake regulation in diabetic patients

Summary: Central regulation of food intake is one of the essential metabolic pathways preventing malnutrition and obesity. Regulation mechanisms belong to phylogenetically oldest ones and they were set to prefer the body protection against lack of food during development. Hormones produced by a fat tissue and the mediators derived from GIT play the significant role first of all. Co-operation of orexigenic and anorexigenic mediators counterbalances fat supplies and energy intake and energy release under normal conditions. A disorder of the system leading to obesity can be induced by insufficient protective function of the system against the excess of energy intake or by the resistance to the functioning signalling system.

Key words: central regulation – neurohumoral mediators – obesity – leptin

Obezita je nepochybně jednou z nejfrekventnějších metabolických poruch. Postihuje asi polovinu obyvatel naší republiky, třetinu populace USA a je velmi častá i v jiných zemích. Nejde o sólovou poruchu, patří do metabolického syndromu a často je spojena s poruchou metabolismu glukózy a diabetem 2. typu, hyperurikemií, hypertenzí, hyperinzulinizmem a dalšími poruchami. Snaha nalézt její podklad je velmi stará, ale teprve v posledních desetiletích a letech se objevily údaje, které pomáhají objasnit její kořeny.

V roce 1950 byla popsána tzv. „ob myš“, která je nositelem syndromu připomínajícího lidskou morbidní obezitu s nadváhou, diabetem 2. typu a infertilitou. Znak, který je dědičný jako autozomálně recesivní, byl popsán jako *ob gen*, v homozy-

gotní konstelaci jako *ob/ob*. V roce 1953 Kennedy předložil tzv. lipostatickou teorii, zmiňující roli depotního tuku v hypotalamické kontrole příjmu potravy [3]. O pět let později Hervey identifikoval hormon, který v interakci s hypotalamem reguluje tělesnou hmotnost [2]. Trvalo však ještě dlouho, než byl *ob gen* popsán jako gen pro mRNA o délce 4,5 kb [8]. Výsledný sekreční protein má 167 aminokyselinový řetězec. Tento produkt *ob genu* byl následně nazván *leptin* (podle řeckého slova *leptos*, značícího *štíhlý, hubený*). Myši s genetickou konstelací *ob/ob*, tedy homozygotní, leptin neprodukují. Podání leptinu takovýmto obézním myším vede k prudkému poklesu jejich hmotnosti [1]. Pokles hmotnosti je přitom provázen nejen poklesem chuti k jídlu a snížením příjmu potravy, ale

i vzestupem termogeneze a celkové metabolické aktivity. Normalizace hyperglykemie a hyperinzulinemie dokonce poklesu hmotnosti předcházela [1]. Dalšími výzkumy bylo objasněno, že místem účinku leptinu je centrální nervový systém. Leptin se s vysokou afinitou váže na plazmatické membrány buněk hypotalamu. Výsledkem působení leptinu na hypotalamus je pokles produkce hypotalamického neuropeptidu Y (NPY), který je vyvolán jak sníženou expresí mRNA pro neuropeptid Y, tak i sníženým výdejem neuropeptidu Y z hypotalamu. Neuropeptid Y stimuluje příjem potravy, snižuje termogenezu a zvyšuje plazmatickou hladinu inzulínu a kortikosteroidů. Zdá se tedy logické, že neuropeptid Y je „výkonným systémem“ leptinové aktivity v hypotalamu.

Na rozdíl od *ob/ob* myši s morbidní obezitou a prakticky nulovou produkcí leptinu existují však i jiné modely geneticky podmíněné obezity myši. Tzv. *db/db* obézní myš je úplně rezistentní na účinek leptinu. Myši s dietně vyvolanou obezitou jsou k leptinu rezistentní, ale zvýšení koncentrace leptinu na 5–10násobek vede k poklesu jejich hmotnosti.

Situace u lidské obezity se ukázala překvapivě odlišná. U obézních jedinců je koncentrace leptinu v přímé pozitivní korelaci s množstvím tělesného tuku. Existuje i pozitivní korelace mezi hmotností obézních jedinců a množstvím OB mRNA v jejich tukové tkáni. Zdá se tedy, že u obézních lidských jedinců adipocyty, které jsou hlavním místem produkce mRNA leptinu, fungují normálně a defekt leží jinde. Nejpravděpodobnějším vysvětlením se zdá být rezistence k endogennímu leptinu.

V roce 1995 Tartaglia [6] poprvé popsal receptor pro leptin. Tento receptor patří do rodiny cytokinových receptorů, což odpovídá i faktu, že přes unikátnost primární struktury je sekundární struktura leptinu blízká struktuře cytokinů. Leptinový receptor má extracelulární vazebnou doménu sestávající z 840 aminokyselin, transmembránovou doménu tvořenou 34 aminokyselinami a variabilní intracelulární doménu. Podle této intracelulární části jsou dnes rozlišovány nejméně 3 typy leptinových receptorů. Krátký leptinový receptor, označovaný ob Ra, má intracelulární doménu o 34 aminokyselinách a je považován za transportér. Dlouhý leptinový receptor, ob Rb, má intracelulární doménu sestávající z 304 aminokyselin a soudí se, že funguje jako první stupeň leptinového signálu. Tato dlouhá intracelulární doména aktivuje Janusovy proteinové kinázy a transducery signálu a aktivátory transkripce (STAT), působí tedy obdobně jako signál interleukinů a cytokinů. Třetí typ receptoru, ob Rc, má krátkou intracelu-

lární doménu a je rovněž považován za transportní. Mimo tyto 3 typy je popisován ještě leptinový receptor ob Re, který má zvláštní stavbu především v tom smyslu, že postřádá transmembránovou doménu, a bývá proto považován za solubilní receptor.

Přes všechny tyto poznatky zůstává stále mnoho nejasných kapitol. Vlastní mechanismus, kterým leptin ovlivňuje krátkodobé omezení příjmu potravy, a jak je toto omezení propojeno s tzv. dlouhodobými signály, jsou stále předmětem zkoumání [4]. Mezi **neurotransmitery zvyšující příjem potravy** jsou řazeny především:

Neuropeptid Y: 36aminokyselinový peptid, produkováný v hypothalamu. Je uvolňován z nucleus paraventricularis a jeho sekrece zvyšuje příjem potravy a snižuje metabolický obrat. Je hlavním cílovým produktem leptinu a jeho receptory (především Y5) je možno blokovat protilátkami. Obézní pacienti mají vyšší plazmatickou koncentraci NPY a tato hladina stoupá po podání cukrů – podobně jako koncentrace inzulinu a endorfinů. U obézních diabetiků je zřejmě porušena vazba mezi NPY a leptinem.

Agouti-related protein: je kolokalizován s NPY v CNS. Je hlavním endogenním antagonistou receptoru pro melanokortin a útlumem účinku α -MSH zvyšuje příjem potravy.

Orexin: Orexiny A a B (zvané též hypokretiny) jsou produkovány v laterálním hypothalamu. Zvyšují příjem potravy (hypoglykemie zvyšuje expresi jejich mRNA) a jejich deficit vede k narkolepsii.

Mezi další orexigenní neurotransmitery patří **galanin** (krátkodobý efekt), **opioidy** (sladkosti), **kanabinoidy** či **NO**.

Mezi **neurotransmitery snižující příjem potravy** jsou řazeny především:

α -melanocyty-stimulující hormon (α -MSH). Jde o produkt proopiome-

lanokortinového genu, který v hypothalamu působí cestou melanokortinového receptoru. Jeho produkce je stimulována leptinem.

Kokain, který je lokalizován podobně jako proopiomelanokortin, **serotonin**, který má nejčastější léčebné použití, **glukagon-like peptid 1**, který je uvolňován nejen v GIT, ale i v CNS, **neurotesin** a další.

Celou oblast výzkumu lze schematicky rozdělit do dvou pohledů. Jedním z nich je otázka tzv. krátkodobé – rychlé regulace a proti ní otázka dlouhodobé regulace příjmu potravy. Druhou oblastí je trvající problém, zda celý mechanismus, jehož porucha vede k obezitě, je důsledkem centrální rezistence vůči hormonům nebo zda jde o poruchu „obránných“ mechanismů.

Krátkodobá a dlouhodobá regulace příjmu potravy

Množství přijímané potravy je kontrolováno množstvím hormonálních a neurohumorálních signálů, především vycházejících z gastrointestinálního traktu [7]. Mezi nejvýznamnější patří cholecystokinin a ghrelin, které jsou rychlou reakcí na okamžitou situaci organismu a její energetické potřeby. Dlouhodobou kontrolu, vycházející především z energetických a tukových zásob, pak reprezentují leptin, inzulin a cirkulující nutrienty. Všechny tyto působky ovlivňují centrální nervový systém, především oblast hypothalamu. Vzhledem k tomu, že pro přežití organismu je důležitější zajistit dostatek výživy, jsou cesty zvyšující příjem a snižující energetický výdej obecně preferovány. Při poklesu energetických zásob klesá produkce leptinu a tedy i jeho cirkulující množství, což zvyšuje hypothalamickou produkci neuropeptidu Y, agouti-related proteinu a galaninu. Současně klesá produkce α -melanocyty-stimulujícího hormonu, kokainu a neurotenu. Tato souhra vede následně ke zvýšení chu-

ti k jídlu a zvýšení množství i frekvence jídla a vyrovnaní energetické bilance.

Souhrnně lze konstatovat, že krátkodobými signály (působky s krátkodobým, rychlým a intenzivním působením) jsou především cholecystokinin, glukagon, gastrin-releasing peptid a samozřejmě také nutriční složky potravy – glukóza, aminokyseliny (především tryptofan) a mastné kyseliny. Cholecystokinin je uvolňován z duodenální sliznice po přijetí potravy. Po vazbě na periferní receptory reguluje např. kontrakce žlučníku. V hypothalamu jsou ale i tzv. centrální receptory pro CCK, a je tedy nepochybné, že CCK má i centrální efekt.

Mezi tzv. dlouhodobé regulační signály patří především leptin, inzulín, kortikosteroidy a někdy je sem řazen i ghrelin. Cesta, kterou leptin a inzulín působí (po aktivaci příslušných receptorů na buněčném povrchu), se setkává ve fosforylaci STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3). STAT3 reaguje se specifickými sekvencemi DNA v buněčném jádře s následnou regulací transkripce genů [7].

Jak komplikovaná je orchestrace metabolických regulací, které se pak ovšem už netýkají jen centrálních mechanismů příjmu potravy, ale zasahují do metabolických dějů velmi široce, dokazuje soubor stále se kumulujících poznatků, jejichž dopad dosud není uspokojivě objasněn. Patří mezi ně poznatek, že intracerebroventrikulární aplikace neuropeptidu Y stimuluje genovou expresi rezistinu s následným vznikem inzulínové rezistence, nebo že mateřské mléko krys s gestačním diabetem podávané zdravým jedincům vede ke zvýšené expresi NPY a AGRP v nucleus arcuatus a snížené expresi POMC a α -MSH i při normální koncentraci glukózy i inzulínu a další. Do ještě širších souvislostí míří poznatky, že neuropeptid Y je růstovým faktorem pro kardiomyocyty, buňky hlad-

ké svaloviny cévní medie a postnatální neuronální prekurzorové buňky a že může indukovat replikaci β -buněk, aniž by ovlivňoval délku jejich života.

Vědecký rozvoj a pátrání po příčinách poruch výživy, především ve smyslu obezity, se v posledním období ale přesouvá od regulačních působků k vlastním poruchám regulace. Stále není vyřešena otázka, proč i při tak extenzivním systému kontroly energetického příjmu a výdeje narůstá počet a závažnost poruch. Je zřejmé, že v historickém vývoji se vyvíjely především mechanismy, které chránily lidský organismus proti nedostatku potravy – stavu, který byl jistě daleko častější, než systematický nadbytek energetického příjmu. Nabízí se tedy otázka, zda současná epidemie obezity není vlastně nedostatečným obranným mechanismem organismu proti nadbytku energetického příjmu. V genetickém vývoji byli jistě preferováni jedinci (resp. jejich genová výbava), kteří se dokázali vyrovnat s nedostatkem nutriční. Takovýto genotyp navíc zvyšoval fertilitu (viz vazba mezi množstvím tukové tkáně a funkcí ovarii) a umožňoval lepší výživu novorozenců kojením. V dnešním obezitogenním prostředí se takovýto genotyp může stát nevýhodou, vedoucí snadno k obezitě. Nedostatečně vybudovaný protektivní mechanismus pak může vést ke zvyšování tělesné hmotnosti. Podle této teorie pak např. zvýšená produkce leptinu větším množstvím tukové tkáně není dostatečně „vnímaným“ signálem, který by měl zpětnově tlumit příjem potravy. K podpoře této teorie existuje řada studií – jmenujme alespoň častou obezitu u populačních skupin z „neoběžného prostředí“ po přesídlení do „energeticky a nutričně bohatých zemí“, neúspěch podávání leptinu při léčbě obezity a další.

Model tzv. „centrální rezistence“ předpokládá naopak, že obrana pro-

ti obezitě existuje a je geneticky, endokrinně a neurohumorálně zabezpečena. U některých osob je však narušena a měl by být definován přesný sled událostí, který k této poruše vedl – nejčastěji je zmiňována rezistence patřičných jader CNS (resp. receptorů) proti působení leptinu a/nebo inzulínu. I k tomuto modelu lze ovšem přiřadit jako podpůrný argument např. malý léčebný úspěch podávání leptinu. K definitivnímu průkazu jednoho či druhého modelu (nebo možná jejich kombinace?) nám stále chybí dostatek znalostí a vědeckých důkazů [5].

Literatura

1. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW et al. Leptin: The Tale of an Obesity Gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455–1462.
2. Hervey GR. The effects of lesion in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1959; 145: 336–352.
3. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140: 578–596.
4. Morton GJ, Blevins JE, Williams DL et al. Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. *J Clin Invest* 2005; 115: 703–710.
5. Schwartz MW, Niswender KD. Adiposity Signaling and Biological Defense against Weight Gain: Absence of Protection or Central Hormone Resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5889–5897.
6. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263–1271.
7. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Med* 2002; 19: 619–627.
8. Zhang Z, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue. *Nature* 1994; 372: 425–432.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: palicka@fhnk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 4. 2005
Přijato k otištění: 5. 4. 2005

Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory a inzulinové receptory v mozku

A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Inzulinové receptory a jaderné receptory (PPAR) se vyskytují také v mozku. Experimentální i klinické studie ukazují, že ovlivnění těchto receptorů může mít význam v léčbě degenerativních a autoimunitních onemocnění mozku, ischemických mozkových příhod, i v léčbě mozkových nádorů. Zvláště nadějnými, dnes již v klinické praxi používanými léky, jsou fibráty a thiazolidinediony a jejich nové formy.

Klíčová slova: PPAR – inzulinové receptory – ischemie mozku – Alzheimerova choroba – Parkinsonova choroba – metabolický syndrom – zánět

Peroxisome proliferator-activated receptors and insulin receptors in the brain

Summary: Insulin receptors and nuclear receptors PPAR are also expressed in the brain. The experimental and clinical studies suggest that influence of these receptors may be important in the treatment of degenerative and autoimmune disease of the brain, ischemic cerebral strokes and cerebral tumors. Most suitable drugs used in clinical practice are fibrates, thiazolidinediones and the novel forms of these drugs.

Key words: PPAR – insulin receptors – ischemic stroke – Alzheimer disease – Parkinsons' disease – metabolic syndrome – inflammation

Úvod

Hematoencefalická bariéra je základní ochrannou hradbou mozku a jejím prostřednictvím je mozek současně úzce propojen s ostatními součástmi organismu. Tím je umožněno, že psychické, cévní a metabolické děje spolu úzce souvisejí a vzájemně se ovlivňují. Patofyziologie této součinnosti není ještě zcela vyjasněna a v současné době je intenzivně studována.

V rozvinutých společnostech se dnes vyskytuje velmi často metabolický syndrom, jehož významnou součástí je i diabetes mellitus 2. typu [1,2]. V poslední době byla nalezena řada důkazů, které potvrzují vzájemné vztahy a propojení metabolického syndromu s cévními i psychickými onemocněními. To je podmíněno jak samotnou inzulinovou rezisten-

cí, tak vztahy k dalším receptorům, tzv. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors).

PPAR – receptory aktivované proliferátory peroxizomů

Jedním z klíčů k objasnění těchto vztahů je i zkoumání receptorů jaderné membrány, které jsou aktivovány peroxizomovými proliferátory (většinou prostaglandiny a lipidy). Po přidání těchto látek k buněčným kulturám došlo k proliferaci peroxizomů. Jaderné receptory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) byly objeveny v řadě tkání, zejména v tuku a játrech, které jsou pro metabolické pochody v organismu nejdůležitější. Expresе jejich subtypů se liší v různých tkáních [3].

PPAR δ (β) se uplatňují ve všech tkáních, PPAR α a γ hlavně v játrech a svalu, přičemž PPAR γ působí hlavně v tkáni tukové. Receptory se vyskytují u lidí zejména v bílé tukové tkáni, zatímco u hlodavců v hnědé tukové tkáni [3]. Izoformy PPAR- γ byly nalezeny v srdci, hladkém svalstvu cév (včetně aterosklerotických lézí a neo-intimální tkáně, která se vytváří po angioplastice) a také v monocytech, slezině, ledvinách, játrech, v nadledvinách a kosterním svalu. V poslední době se množí důkazy jejich přítomnosti v mozku a jejich úlohy při závažných a degenerativních onemocněních centrálního nervového systému [4]. Nález PPAR v mozku dokládá vzájemné propojení somatického-metabolického a psychického onemocnění centrální nervové soustavy (tab. 1).

Tab. 1. PPAR a mozek.

- objeveny v souvislosti se zkoumáním orgánů klíčových pro metabolismus organismu (játra, tuk)
- dnes zkoumány v souvislosti s *centrálním nervovým systémem*
- *doklad vzájemného propojení onemocnění somatického (metabolického) a psychického (nemoci mozku)*

Tab. 2. Je mozková buňka inzulínová?

1. inzulín se váže v mozku
2. anorektický účinek inzulínu
3. Lundbergova teorie sympatikotonie a esenciální hypertenze
4. vztahy k depresi, deficit serotoninergního systému

Poruchy transkripční dráhy, jejichž prostředníkem jsou PPAR, vyvolávají abnormality (inzulínovou rezistenci, obezitu, dyslipidemii a zánět), které souvisejí s aterosklerotickým procesem se známými důsledky. PPAR tak patrně mohou ovlivnit vývoj aterosklerotického procesu nepřímo prostřednictvím těchto abnormalit nebo přímým účinkem na cévní stěnu. Ovlivnění transkripčních cest agonisty PPAR by mohlo příznivě působit na poruchy, vznikající v důsledku poruch transkripčních drah, a tím i na klinické projevy, které jsou jejich důsledkem.

V současné době je dobře prokázán příznivý vliv klinicky používaných zástupců agonistů γ -receptorů rosiglitazonu a pioglitazonu, kteří působí synergicky s inzulínem přímo na PPAR v adipocytech, jaterních buňkách a buňkách kosterního svalu. Tohoto účinku je dosaženo patrně snížením inzulínové rezistence, která je vyvolávána rezistencí a tumor-nekrotizujícím faktorem alfa. Thiazolidinedion navozuje zvýšenou diferenciaci preadipocytů, zvýšení počtu a aktivity přenašečů glukózy přes buněčnou membránu GLUT4, snížení hladiny volných mastných kyselin a lipolýzy a zvýšené vychytávání glukózy v buňkách, zejména kosterního svalu.

Inzulínové receptory

Inzulínová rezistence, která je základní poruchou u metabolického syndromu, je vyjádřena hlavně ve svalu.

Po vyřazení inzulínových receptorů v játrech v experimentálních myších modelech (LIRKO myši – liver insulin receptor knockout mice) se rozvinula těžká inzulínová rezistence s hyperglykemií a hyperplazií beta-buněk. Vyřazení těchto receptorů v tukové tkáni (FIRKO myši – fat insulin receptor knockout mice) znamenalo naopak ochranu před obezitou a diabetem. Jestliže však tyto inzulínové receptory nefungovaly v membráně beta-buňky (BIRKO myši – beta cell insulin receptor knockout mice), došlo ke ztrátě časné sekrece inzulínu a vývoji s věkem progredujícího diabetu, samotné beta-buňky se zmenšily.

Pokud byly vyřazeny inzulínové receptory v mozkové tkáni (NIRKO myši – neuron insulin receptor knockout mice), glykemie zůstala normální, avšak vyvinuly se charakteristické znaky metabolického syndromu, hyperinzulinemie, hyperlipoproteinemie, obezita a u samic také sterilita. Mozková inzulínová rezistence je tedy pravděpodobně velmi významná pro rozvoj metabolického syndromu [5].

Dosud se tradovalo, že mozková buňka nepotřebuje ke svému metabolismu inzulín (tab. 2). Těto představě však neodpovídají nálezy, podle nichž je inzulín v mozku vázán dokonce více než leptin. Rovněž vysvětlení centrálního anorektického účinku může souviset s vazbou mozkové buňky na inzulín. Základem známé Lundbergovy teorie je

těsná souvislost inzulínové rezistence se zvýšenou generalizovanou sympatikotonií a esenciální hypertenzí [6]. Z českých autorů se věnoval vztahům deprese a deficitu serotoninergního systému Horáček [7].

Možný klinický význam ovlivnění inzulínových a jaderných receptorů v mozku

Ovlivnění PPAR, které jsou lokalizovány na membráně mozkových buněk, je nezávislé na inzulínu. Agonisté PPAR mají v mozku antiproliferativní, protizánětlivý i metabolický účinek. Hlavním cílem jsou především buňky gliové tkáně a lymfocyty. Cílovými buňkami k ovlivnění PPAR jsou především astrocyty, které exprimují receptory α , δ i γ [8,9].

Dosud není zodpovězena řada důležitých otázek, mezi něž patří skutečná úloha mozkových PPAR při vývoji mozku, při tvorbě lipidů a glykogenu v mozkových buňkách.

Z výsledků dosavadních experimentů vyplývá, že mozek si tvoří vlastní cholesterol de novo. Přechod tohoto mozkového cholesterolu mozko-cévní bariérou je řízen receptory pro retinoidy, které vytvářejí dimery s PPAR receptory. Předpokládá se, že tento proces může mít důležitou úlohu u depresivního syndromu [10].

V současné době je studována možnost ovlivnění receptorů α -inzulínovými nethiazolidinovými senzitizerými, například GFT4, GFT229, GFT500. Z dosavadních výsledků se zdá, že tato možnost by mohla představovat velmi perspektivní prevenci cévních mozkových příhod [11,12]. Mechanismus, jakým fibráty mírně chrání mozek před ischemickými příhodami, souvisí pravděpodobně s přítomností PPAR α v mozku [13,14].

Výsledky ovlivnění PPAR γ v experimentu naznačují, že thiazolidinediony by mohly v budoucnu příznivě ovlivnit řadu mozkových onemocnění

ní – degenerativních, autoimunitních, ischemických i nádorových.

Protizánětlivý účinek agonistů PPAR γ v mozkové tkáni je prokázán v experimentálním modelu, ve kterém suprimují autoimunitní encefalomyelitidu [11]. Agonisté PPAR- γ snižují markery oxidačního stresu a zánětu při ischemii mozkové tkáně, která je důsledkem iktu.

Degenerativní mozková onemocnění by mohla být v budoucnu rovněž příznivě ovlivněna léky, které jsou agonisty PPAR. Pokusy s MPTOP-6-hydroxytryptaminovým modelem u myši (myši model extrapyramidových onemocnění) naznačují možnost prevence Parkinsonovy choroby ovlivněním receptorů γ [12].

Při použití pioglitazonu byla prokázána snížená tvorba β -amyloidu, což má zásadní význam u Alzheimerovy choroby [15,16,17].

Ovlivnění PPAR v experimentu rovněž ukazuje na snížení proliferace mozkové tkáně u mozkových nádorů [18]. Zlepšení metabolismu v astroglích a snížení známek zánětu i pozorování, že agonisté γ -receptorů suprimují v experimentálním modelu autoimunitní encefalomyelitidu, naznačuje také nadějně možnosti léčby či dokonce prevence degenerativních onemocnění mozku [19].

Nové léky, ovlivňující skupinu receptorů buněčného jádra, tzv. PPAR- γ , které jsou v posledních letech používány v klinické praxi jako antidiabetika v diabetologii, mají mnohem širší využití. Již více než 3 roky je u nás používán v běžné klinické praxi rosiglitazon (Avandia) a dále je registrován pioglitazon (Actos) – zástupci thiazolidinedionů – v léčbě diabetu 2. typu. Výsledky experimentů naznačují, že léky, které ovlivňují PPAR, účinkují nejenom v periferních tkáních, ale i v tkáni mozkové.

Výsledky experimentů naznačují i jejich budoucí využití v léčbě mozkových onemocnění. Průkazné výsledky byly získány u demyelinizačních degenerativních i cévních a ná-

Tab. 3. Využití nových léků, ovlivňujících PPAR.

dnes:	- v klasické diabetologii
v budoucnu:	- v léčbě mozkových onemocnění: - demyelinizační choroby - Alzheimerovu chorobu - Parkinsonovu chorobu - nádorů - v prevenci a léčbě iktů

dorových onemocnění mozku. Možná, že v budoucnu bude mezi klinické indikace těchto léků patřit i léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy, Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby a mozkových nádorů. Výsledky současných klinických studií dokazují už dnes místo thiazolidinedionů v prevenci mozkových cévních příhod jako klinických důsledků mozkové aterosklerózy (tab. 3).

Závěr

Dnes je známo, že metabolický syndrom, jehož častou součástí je diabetes mellitus 2. typu, má úzkou souvislost s depresí a schizofrenií [20]. Zejména o depresi s deficitem klíčového neuromediátoru serotoninu víme, že zánětlivý proces hraje u tohoto onemocnění důležitou roli. Skupina významných a v populaci často se vyskytujících zánětlivých a degenerativních onemocnění centrálního nervového systému se jeví z hlediska léků ovlivňujících PPAR jako nejperspektivnější.

Ukázalo se také, že dosud tradovaný názor, že mozková tkáň funguje nezávisle na účinku inzulinu, není správný. Inzulin je hormon, který má nepochybně významnou úlohu i v mozkové tkáni. Úloha inzulinu v mozku může úzce souviset s metabolickým syndromem, jeho rozvojem i projevy a důsledky.

Průkaz inzulinových receptorů a receptorů PPAR v mozku dokazuje, že psychické a metabolické pochody tvoří komplex, ve kterém je možné ovlivněním jedné či druhé složky ovlivnit příznivě klinické onemocnění.

Literatura

1. Krentz AJ. Insulin Resistance: a clinical handbook. Oxford: Blackwell Publishing 2002.
2. Reaven G, Laws J. Insulinresistance – metabolic syndrom X. New York: Humana Press 1999.
3. Wagstaff AJ, Goa K. Rosiglitazone. A Review of its Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2002; 62(10): 1–33.
4. Moreno S, Farioli-Vecchioli S, Ceru MP. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience* 2004; 123: 131–145.
5. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Textbook of Type 2 Diabetes. London: Martin Dunitz 2003.
6. Rosolová H. Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha: Maxdorf Jesenius 2000.
7. Horáček J et al. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 785–797.
8. Kielian T, Drew PD. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists on central nervous system inflammation. *J Neurosci Res* 2003; 71(3): 315–325.
9. Woods JW, Tanen M, Figueroa DJ et al. Localization of PPARdelta in murine central nervous system: expression in oligodendrocytes and neurons. *Brain Res* 2003; 975(1–2): 10–21.
10. Panzenboeck U et al. LXR dependent autoregulation of reverse sterol transport at an in vitro blood brain barrier. *Proc. 2nd International symposium on PPARs*. Florence: Fondazione Giovanni Lorenzini 2003: 5.
11. Bertrand K et al. A novel class of hypolipidemic/antioxidant compounds with beneficial effects in mice models of dyslipidemia and cerebral ischemia. *Proc.*

2nd International symposium on PPARs. Florence: Fondazione Giovanni Lorenzini 2003: 53.

12. Bordet R. PPARs: a new pharmacological target in cerebrovascular and neurodegenerative diseases? Proc. 2nd International symposium on PPARs. Florence: Fondazione Giovanni Lorenzini 2003: 25.

13. Inoue H, Jiang XF, Katayama T et al. Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor alpha in mice. *Neurosci Lett* 2003; 352: 203–206.

14. Deplanque D, Gele P, Petraut O et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced

by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci* 2003; 23(15): 6264–6271.

15. Yan Q, Zhang J, Liu H et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003; 23: 7504–7509.

16. Feinstein DL. Neuroprotective roles for PPAR agonists in brain: therapeutic implications for MS and AD. Proc. 2nd International symposium on PPARs. Florence Fondazione Giovanni Lorenzini 2003: 26.

17. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003; 17(1): 27–45.

18. Strakova N, Ehrmann J, Dzubak P et al. The synthetic ligand of peroxisome

proliferator-activated receptor-gamma ciglitazone affects human glioblastoma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309(3): 1239–1247.

19. Lee CH et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR delta. *Science* 2003; 302: 453–457.

20. Svačina Š. *Obezita a psychofarmaka*. Praha: Triton 2001.

MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: smahelov@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 1. 9. 2004

Přijato k otištění: 1. 9. 2004

www.kardiologickeforum.cz

Transportní mechanismy glukózy mezi krví a likvorem

J. Tichý

Neurologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Souhrn: Autor po podrobnějším popisu anatomie a fyziologických funkcí mozkomíšního moku se věnuje jeho dynamice a hydrostatickým závislostem. Uvádí současné názory na hematoencefalickou a hematoliquorovou bariéru, usnadněnou difuzi glukózy a transportní proteiny. Jsou popsány jednotlivé izoformy GLUT podle jejich specifických funkcí pro transport glukózy přes bariéry do cílových struktur. Věnuje se rozdílu v koncentraci glukózy v krvi a v lumbálním likvoru, představující jen 60 až 66 % glykemie. Zmiňuje se o rozdílné koncentraci glukózy ve ventrikulárním a v lumbálním likvoru a stručně pojednává o metabolismu glukózy v kompartmentech: likvoru, extracelulární tekutině a nervových tkáních. Kriticky hodnotí tzv. „nutriční“ funkci likvorové glukózy pro nervovou tkáň, i když spotřebovávání glukózy strukturami v těsném sousedství likvorových cest považuje za pravděpodobné.

Klíčová slova: fyziologie likvoru – glukóza ve ventrikulárním a lumbálním moku – bariéry hematoencefalická a hematoliquorová – GLUT1-4 – nutriční úloha likvoru

Glucose transport mechanisms between blood and liquor

Summary: The author addresses dynamics and hydrostatic dependence of cerebrospinal fluid following its more detailed description of anatomy and physiological functions. He presents current opinion on hematoencephalic and hematoliquor barrier, facilitated glucose diffusion and transport proteins. Individual isoforms of GLUT according to their specific functions for glucose transport over barriers to target structures are described. The author addresses the difference in glucose concentration in blood and lumbar liquor, presenting only 60–66% of glycaemia. He mentions different glucose concentration in ventricular and lumbar liquor and briefly discusses glucose metabolism in compartments: liquor, extracellular fluid and nerve tissues. He critically evaluates so-called „nutritional“ function of liquor glucose for nerve tissue, even if he admits the consumption of glucose by structures in close vicinity of liquor pathways as possible.

Key words: physiology of cerebrospinal fluid – ventricular and lumbar glucose – blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers – GLUT1-4 – nutritive function of CSF

Úvod

Činnost nervového systému (NS) u člověka a jeho naprostá závislost na kyslíku a glukóze jsou všeobecně známé. Mozek za tělesného klidu spotřebovává asi 15–20 % srdečního minutového výdeje, spotřebuje 65 % bazálně metabolizované glukózy a i za extrémní svalové zátěže zachovává svou standardní mozkovou perfuzi. Mozek, mícha i periferní nervy jsou opatřeny bariérami, oddělujícími krev od vnitřního prostředí nervové soustavy. Jsou to bariéry hematoencefalická (BBB), tvořená nefenestrováním endotelu kapilár, hematoliquorová (HCSFB), kterou tvoří epiteloidní buňky plexus

chorioidei a bariéra mezi krví a perineuriem periferních nervů. Pro studium bariérových mechanismů slouží kromě jiného i tzv. facilitovaná difuze glukózy, zprostředkovaná glukózovými transportéry, zejména GLUT-1. Z etických důvodů je obtížné cíleně zkoumat fyziologii likvorové novotvorby a cirkulace a transportní mechanismy glukózy jak v experimentu se zvířaty, tak u člověka, u nějž však jsou tato sledování možná jen indikovanými zákroky za patologických stavů.

Funkce likvoru

Lze ji uměle rozdělit na funkci mechanicky ochrannou – mozek a mícha

jsou uloženy na „vodním polštáři“, což snižuje jejich hmotnost na 14 % hmotnosti skutečné. Flotace umožňuje minipohyb křehkých struktur a jejich vztah k arteriálně-venóznímu systému.

Druhou komplexní úlohu představuje funkce metabolická. Likvor svým stálým složením zajišťuje optimální prostředí pro buněčné struktury CNS. Jeho regionální složení se poněkud liší v komorách, cisternách, subarachnoidálních prostorech a zejména v jeho lumbální části [16,19, 45,50,73,86,98,102].

Drenážní funkce extracelulární tekutiny (ECF) přes intersticiální pro-

story, ústící do likvorových cest, nahrazuje lymfatický systém. Likvorem jsou transportovány některé transmittery a jejich metabolity, neuropeptidy, beta-endorfiny a hormony hypotalamo-hypofyzární oblasti. Tak zvaná „nutriční funkce“ likvoru – zejména co do glukózy – je stále málo probádána a budeme se jí věnovat níže.

Likvorové prostory, tvorba, cirkulace a vstřebávání

Intracerebrální makroskopické likvorové prostory jsou tvořeny dvěma postranními, třetí a čtvrtou mozkovou komorou. Jejich objem představuje asi 13–20 % celkového likvorového volumu. Je velmi variabilní, stárnutím individua se zvětšuje.

Obdobně je tomu i s prostory subarachnoidálními, kde se nachází většina likvoru z celkového objemu kolem 150 ml [12,38,50,73].

Objem spinálního durálního vaku je rovněž variabilní a závisí na prostornosti spinálního kanálu [97,98,99].

Embryonální a fetální vývoj struktur obsahujících likvor je neobyčejně složitý [11].

Likvor se tvoří aktivní sekrecí v plexus chorioidei. Zdrojem likvorové glukózy je pravděpodobně jen plexus chorioidei [44,45,88]. Denní produkce likvoru je asi 500 ml a jeho značná část vzniká extrachoroidálně [38]. Podle Milhorata a Hammockové [73] oboustranná plexektomie nevede k ústupu příznaků u obstrukčního hydrocefalu. Extrachoroidální sekrece CSF se uskutečňuje přes ependym komor.

Obecně známý je směr cirkulace likvoru z postranních komor třetí komorou, akveduktem a komorou čtvrtou do velké cisterny. Odtud vede přední cesta podél kmene přes cisterny báze lební na spodinu čelních laloků a kolem hemisfér k hornímu šípovému splavu, kde se likvor vstřebává, přesněji „přepouští“, do horního šípového splavu a Pachionskými granulacemi do diploických žil. Druhá cesta je vedena kolem mozečku pod ten-

toriem nad mozkový kmen, kolem čtverohrbolí na bázi dorzální části konvexit a do zadní části šípového splavu [38,73]. Méně je známo o cirkulaci ve spinálním durálním vaku. Zde pravděpodobně dochází, obdobně jako v extracelulárním a intersticiálním prostoru, převážně k difuzi. Pohyb likvoru ve spleťových strukturách subarachnoidálního prostoru kolem spinální míchy je ale prokázán v obou směrech – ze zadní jámy lební sestupně (kaudálně) i vzestupně (kranálně) od konusu míchy do velké cisterny. DiChiro et al [19] prokázali, že pohyb likvoru dolů je téměř 2krát rychlejší – z cisterny cerebelomedulární do durálního vaku putoval značený jodalbumin 60–90 min. „Cirkulaci“ likvoru kolem míchy napomáhají změny polohy těla, dýchací pohyby. Pomocným motorem pohybu likvoru jsou arteriální pulzace, rozhodujícím faktorem likvorové cirkulace je gradient mezi likvorovým tlakem a negativním nitrožilním tlakem v oblasti horní duté žíly a zející struktury sinusů tvrdé pleny. Tento tlakový gradient je třeba korigovat o výšku sloupce likvoru při vertikální poloze trupu, sahající od kaudální části durálního vaku v sakrální krajině (500–600 mm) po kranální část subarachnoidálního prostoru parietálně. Venózní tlak v přemostujících žilách je fyziologicky o něco vyšší než tlak intrakraniální.

Díky tomu, že jde o uzavřený systém, cirkulační homeostáza přetrvává i v bizarní poloze hlavou dolů (stoj a chůze po rukou), při potápění i ve stavu beztlíže. U člověka je uložení pravé síně, pracující jako pumpa na sání, přibližně v polovině likvorového vodního sloupce, jak jsme si ověřili proměřováním na osobách i měřením polohy, zobrazené v topografických atlasech (Tichý, vlastní pozorování). To nepochybně přispívá ke zmíněné cirkulační likvorové rovnováze, novotvorbě i vstřebávání likvoru. Závislostí likvorového tlaku na poloze těla se podrobně zabýval

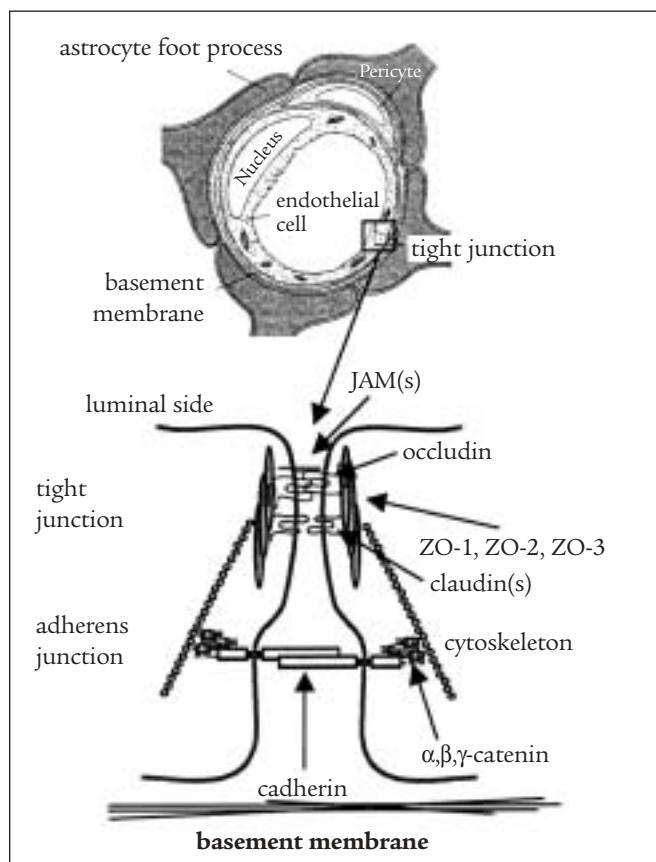
Magnaes [69], určil tzv. bod nulového tlaku, který se u sedící osoby nachází v oblasti velké cisterny. O poloze srdeční a venózním tlaku se nezmiňuje, uvádí ale, že novotvorba a vstřebávání likvoru jsou na poloze nezávislé. Likvoru se vytvoří denně kolem 500 ml. Znamená to, že se za 24 hodin asi 3krát likvor „obmění“.

Vstřebávání likvoru je realizováno arachnoidálními klky, které mají funkci jednocestných ventilů. Uzavření tubulárních struktur např. při náhlém zvýšení nitrobřišního a nitrohruďního tlaku (např. při Valsalvově pokusu) zamezí nežádoucímu přestupu krve včetně erytrocytů ze žilního systému do likvoru. Jen malé množství likvoru se vstřebává kolem míšních kořenů.

Bylo prokázáno i napojení likvorových cest na cervikální lymfatický systém [8,15].

Hematoencefalická a hematollikvorová bariéra

Hemato-encefalickou bariéru (BBB) tvoří endoteliální buňky mozkové a míšní mikrovaskulatury. Endotelie kapilár CNS jak v mozku, tak i v *canus medullaris*, obsahují řadu specifických enzymatických a transportních systémů. Ty mohou být modulovány činností astrocytů [1]. Do transportních systémů patří i glukózové transportní proteiny, o kterých pojednáme níže. Podle Bauera et al [5] právě GLUT-1 je markerem ustavování BBB. Přítomnost nefenestrováných endotelií v kapilárách mozku i míchy je závislá na stupni maturace [27]. Do likvoru i do nervové tkáně však mohou vstupovat některé makromolekulární bílkoviny cestou přes cirkumventrikulární orgány – *area postrema*, *eminentia medialis*, oblast *infundibula* či v částech hypotalamu, kde BBB není vytvořena [30], což může hrát roli u autoimunitních onemocnění [9]. V těchto zmíněných oblastech jsou systémy kontaktních neuronů, zprostředkujících nesynaptické informace [105,106]. Habgood



Tab. 1. Přehled transportních proteinů cukrů podle Joosta et al [53,54].

• třída I.	GLUT-1	endotelie, erythrocyty
	GLUT-2	glukosenzor
	GLUT-3	neurony
	GLUT-4	inzulindependentní
• třída II.	GLUT-5	fruktózový tr.
	GLUT-7	
	GLUT-9	
	GLUT-11	
• třída III.	GLUT-6	mozek, leukocyty
	GLUT-8	mozek, svaly, adipocyty, varlata
	GLUT-10	játra, pankreas
	GLUT-11	srdce, svalstvo
	GMIT1	myoinositolový kotransportér

◀ **Schéma 1. Struktura těsných spojení (tight junctions) podle Gloora et al [31].**

Příčný řez kapilárou mozku a schematická prezentace proteinů zúčastněných na funkci těsných spojení. Molekuly claudin a occludin představují pravděpodobně primární bariéru pro difuzi.

[35] zjistil větší prostupnost některých proteinů hematolikorovou bariérou (BCSFB) ve srovnání s BBB. Holash et al [46] zdůrazňují, že přes intimní vztah ke kapilárám CNS astrocyty vlastní BBB netvoří. Forsyth et al [26] prokázali, že indukují tvorbu těsných spojení kapilárních endotelií a v rámci nutričních funkcí pro neurony se zúčastňují přenosu glukózy a laktátu do nervových buněk. Právě těsná spojení kapilár (tight junctions) CNS, obsahujících molekuly ZO-1, occludin, claudin-1 a claudin-5, plní funkci BBB [65,79]. Proteiny regulující funkci těsných spojení byly nalezeny i v astrocytech. To podle Gloora et al [31] ukazuje na jejich význam pro činnost BBB. Strukturu a funkci těsných spojení uvádíme na schématu 1.

Méně je známo o bariéře mezi krví a periferním nervem včetně spinálních kořenů, dorzálních spinálních ganglií a některých nervových zakončení, kde rovněž platí vývojový stupeň

maturace [95]. Hematomíšní bariéra plní identické funkce jako bariéra hematoencefalická.

Usnadněná difuze a glukózové transportní proteiny

Transport látek přes biologické membrány je spjat s životem buněk. Buněčnou membránou procházejí molekuly podle jejich velikosti, ev. elektrického náboje. U elektroneutrálních molekul do molekulární hmotnosti 100–150–180 Da se přestup nazývá prostou difuzí, která ale vůbec není „prostá“ (viz např. funkce 11členné rodiny aquaporinů [59]). Blíže o tom učebnice biochemie a příslušná literatura. U molekul větších jde o usnadněnou (facilitovanou) difuzi, kterou pro glukózu, ev. další cukry provádějí specifické transportní proteiny označované zkratkou GLUT. Jejich počet díky intenzivnímu výzkumu neustále narůstá.

Za expresi jednotlivých izoforem proteinů GLUT zodpovídají geny,

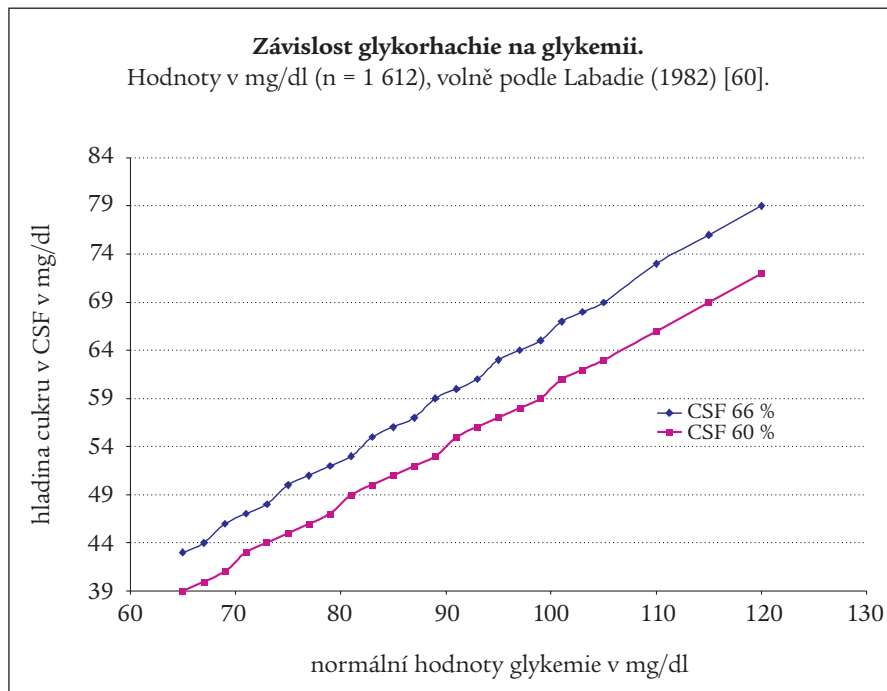
označované podle HUGO zkratkou SLC2A (solute carriers 2A) na 9. chromozomu [21].

Přehled transportních proteinů pro cukry podle Joosta et al [53,54] uvádíme v tab. 1.

Proteiny se liší v sekvenci aminokyselin a jsou určeny pro různé cílové struktury. Transport glukózy zprostředkovává první třída (skupina) proteinů – GLUT 1-4.

GLUT-1 je určen pro erythrocyty a endotel kapilár NS, GLUT-2 pro játra a pankreatické ostrůvky, GLUT-3 pro neurony, GLUT-4 pro kosterní svaly, myokard a tukovou tkáň a je zodpovědný za přenos glukózy v tzv. inzulin-senzitivních buňkách [108]. V mozku je exprimován v hypothalamu jen v místech chybějící BBB [4,66].

GLUT-3 provádí přenos v membránách neuronů [107], zejména v místech jejich největší synaptické aktivity – v dendritech, axonech a v neuropilu [24]. GLUT-2 představuje „glukózový senzor“ pro lokální moz-



Graf 1. Závislost glykorachie na glykemii.

kovou či plazmatickou koncentraci glukózy [63,64] a byl prokázán např. v endymu III. komory [76]. Další GLUT kromě GLUT-5 se na transportu glukózy nezúčastňují [21,22, 53,82].

Přenos glukózy přes bariéry mezi krví a kompartmentem nervové soustavy (BBB, BCSFB, perineurium) uskutečňuje Na-independentní GLUT-1.

To, že GLUT-1 je přítomný v membráně erytrocytů a je imunochemicky identický s GLUT-1 v kapilárách CNSi – „erythroid/brain type“ [36] – přispělo nepochybně k jeho detailnímu studiu a poznání.

Zabývala se jím téměř nepřehledná řada autorů [14,18,20,23,30,33,36, 37,39,40,41,42,56,57,70,74,84,87,89, 91,92,93,95,107,112].

Podle Zuniga et al [113] struktura molekuly usnadňujícího transportéru glukózy GLUT-1 je známa včetně její 3rozměrné podoby. Obsahuje dva kanály, obklopené 12 polypeptidovými α -šroubovicemi z celkových 492 aminokyselin.

V kapilárách plexus chorioidei, které jsou fenestrovány, nebyl GLUT-1 nalezen [36], ale ve vysoké koncentraci se vyskytoval v bazální membráně epiteloidních buněk chorioidálního

plexu. Bylo prokázáno, že transport glukózy chorioidálním plexem je bidirekcionální [16,67,68].

Díky sofistikovaným technikám lze stanovit expresi a koncentraci GLUT-1 v lumenální a ablumenální části endoteliálních buněk mozkových kapilár [13,14] v poměru 1 : 4 [91,92,93,107].

Vztah mezi glykemií a glykorachii

Je nejděle a nejlépe známým faktem, že totiž koncentrace glukózy v lumbálně odebraném likvoru tvoří 60 až 70 % glukózové koncentrace krevní plazmy, jak uvádějí učebnice [6,12,50, 98,99,100] a klinické či experimentální práce [18,44,49,51,85,94,101], u dětí pak řada autorů, studujících zejména neuroinfekce [32,90,104]. U novorozenců a u dětí mladších 3 let je glykorachie nižší než u dospělých [60]. Obdobný poměr, tj. nález koncentrace glukózy v likvoru menší než 2/3 její koncentrace v krvi byl nalezen u různých obratlovců [28,91, 110]. Nejpodrobnější údaje včetně referencí jsme našli v práci Labadieho [60]. Po převedení jeho numerických hodnot „normogramů“ pro 60 % a 66 % glykorachie z velkého počtu (n = 1 612) sledovaných pacientů uvádíme vztah mezi glykorachii a glykemií na grafu 1.

Vidíme, že hladina glukózy v likvoru při glykemii v rozmezí 65–120 mg/dl z klinického materiálu likvorů s vyloučením zánětlivých likvorů a likvorů od dětí mladších 3 let je prakticky v lineární závislosti.

Za hypoglykorachii Labadie považuje hodnoty pod 55 mg/dl. Stejný autor vybral z literatury velkou řadu zánětlivých procesů, provázených hypoglykorachii. Za zmínku stojí, že hypoglykorachie byla zjištěna u 98 % hnisavých meningitid, u 90 % TBC a plísňových zánětů, ale jen u 10–20 % virových zánětů s výjimkou hypoglykorachii do 35 % u infekcí herpes simplex a zoster. Podle našich zkušeností se normální glykorachie pohybuje mezi 2,2–4,2 mmol/l [98,99,100].

Tab. 2. Hodnoty glukózy a proteinů v krvi a v různých oddílech likvorových prostorů.

glukóza

• krev	70–110 mg/dl	4–6 mmol/l
• mozkové komory	50–90 mg/dl	2,8–5,5 mmol/l
• lumbální likvor	40–70 mg/dl	2,2–4,2 mmol/l

proteiny

• krev	70 g/l
• ventrikulární likvor	5–15 mg/dl
• cysternální likvor	10–25 mg/dl
• lumbální likvor	15–45 mg/dl

Koncentrace glukózy v různých oblastech likvorových prostorů

V literatuře [6,12,50,98,99,100] je tradováno, že zatímco v lumbálně odebraném moku glykorachie představuje 60–66 % glykemie, ve ventrikulárním moku je to 90 %. Údaje se opírají o klinický materiál za patologických stavů, kdy je plná indikace k ventrikulární punkci, či v experimentech, které stále obtížněji splňují přísné etické požadavky [44,45]. Koncentrace proteinů ve ventrikulárním a lumbálním moku je v obráceném gradientu, než platí pro glukózu [12,50].

Hodnoty cukru a proteinů v krvi a v různých oddílech likvorových prostorů uvádíme v tab. 2.

Rozdíly ve složení ventrikulárního a lumbálního moku byly nalezeny při cysticerkóze [86]. Při stanovení glykorachie a poměru pyruvát : laktát v cisternálním a v lumbálním likvoru byla nalezena obrácená korelace s vyšší hladinou laktátu a nižší hladinou glukózy v lumbálním moku proti cisternálnímu [102]. Při sledování složení neutrálních a polárních lipidů v likvoru [99] jsme v II. porci po 12,5 ml lumbálně odebraného likvoru u pacientů s atrofickými cerebrálními procesy (tj. v porci moku více kranálně uloženého, resp. více „cerebrálního“) nacházeli větší procentuální zastoupení cerebrosidů, sulfatidů, fosfatidyl-etanolaminů a mono- a dvojnásobných mastných kyselin, tj. molekul typických pro cerebrální struktury.

Likvor, extracelulární a intersticiální tekutina ve vztahu k metabolismu glukózy

Metabolizmu glukózy v CNS se pro jeho rozsah lze věnovat jen okrajově. Někteří autoři nalézají obsah glukózy v extracelulární tekutině a v likvoru stejný, jiní uvádějí výrazné rozdíly [26,33,72,78]. Pohyb likvoru a intersticiální tekutiny, která plní hlavně drenážní roli [78], je pomalý. Extracelulární tekutina je však mediem,

přes které do neuronů glukóza vstupuje díky aktivitě GLUT-3.

Experimentální studia o složení extracelulární tekutiny jsou mimořádně technicky náročná [71]. Při použití mikrodialýzy McNay et al [72] zjistili, že již malé odchylky v iontovém složení promývacího roztoku (arteficiální extracelulární tekutiny – aECF) vyvolávají až 4násobné rozdíly v koncentraci glukózy v ECF. Hochwald et al [44] zjistili, že hladina glukózy ve ventrikulárním likvoru se upravuje podle hladiny v krvi do několika minut. V další rozsáhlé práci o metabolismu glukózy v likvoru Hochwald et al [45] uvádějí, že nervová tkáň může „spotřebovat“ likvorovou glukózu. Habgood [35] poznamenává, že rovnovážný stav v koncentraci substancí v likvoru a v extracelulární tekutině je závislý na jejich přívodu a odstraňování. Propustnost hemato-likvorové bariéry je větší než bariéry hematoencefalické, což se projevuje zejména v přestupu proteinů. Podle Fishmana [25] může být glukóza z krve do likvoru transportována i proti koncentračnímu gradientu.

Facilitovaný transport bariérami je energeticky náročný. Podle Hochwalda et al [44] plných 21 % glukózy během transportu spotřebovávají samotné struktury chorioidálního plexu. Nejintenzivnější utilizace glukózy probíhá v míšních motoneuronech [2,52]. Přívod kyslíku a glukózy je pochopitelně vitální otázkou. Cerebrální adaptace na hypoglykemii se podle Lee et al [61] projevuje více na expresi GLUT-3 než na GLUT-1. Chronická hypoxie u krys vedla ke zvýšení exprese GLUT-1 u embryí den před narozením a do 30 dnů věku, u dospělých 90–120 dní starých krys tento efekt nebyl [110]. V experimentu u krys byl sledován regionální mozkový průtok (rCBF) a při glykemii od 4,5 do 30 mmol/l glukózová koncentrace v mozku nekolicila. Stabilní CBF s hodnotami 73 ± 6 ml/100 g/l byl při glykemii vyšší než 2 mmol/l. Za kritickou hodnotu glykemie, při kte-

ré by se cerebrální glukóza měla blížit nule, autoři vypočítali pro glykemii 2,1 mmol/l. Při dalším klesání glykemie CBF začal prudce stoupat o 57 ± 22 % [49]. Obdobné výsledky uvádějí Harik et al [40] u krys za hypobarické hypoxie. Při krátkodobém hladovění s hypoglykemii u člověka, u něž nastala ketonemie a přestup ketolátek do mozku, stoupl více než 10krát, pozorovali Hasselbach et al [42] zvýšení transportu glukózy o 55 ± 31 %, a to při nezměněném CBF. Selektivní hyperglykemie při euinzulinemii zvyšovala expresi GLUT-3 v mozku ovčích fětů 2 až 3krát [3]. Akutní hyperglykemie nemění lokální utilizaci glukózy mozku krys [23], chronická snižuje expresi GLUT-1. U posttraumatických stavů u krys se zvyšovala exprese GLUT-1 i GLUT-3 [110], zejména však GLUT-3 neuronů [37]. Postnatální ischemická hypoxie u myši zvyšovala selektivně GLUT-1 [112]. Po aplikaci dexametazonu in vivo a in vitro u krys se zvyšovala koncentrace GLUT-1 a extrakce glukózy v mozku [48]. Novou nemoc – genetickou jednotku s hypoglykorachií, epilepsií, mikrocefalií a vývojovými defekty mozku popsali DeVivo et al. [18]. Jde o vrozený defekt GLUT-1 [56,57]. Těžká hypoglykemie snižuje produkci CSF [10].

Snížená aktivita GLUT-1 byla popsána po aplikaci barbiturátů [41], po alkoholu [107], tricyklických anti-depresivách [84].

Důležitou úlohu v metabolismu glukózy představuje studium laktátu. Zde jen několik údajů: stanovení laktátu v likvoru může přispět k diferenciální diagnóze mezi arteficiální a patologickou příměsí krve v likvoru – u první se zvyšuje jen glukóza, u patologické příměsi je tomu opačně [99]. Zvyšující se hladina laktátu v tkáních i v obou kompartmentech (likvoru, krvi) svědčí o metabolické acidóze a je většinou prognosticky závažná [32,33,55,62,65,68,80,81,85,110].

Existuje „nutriční funkce“ likvoru?

Hlavním záměrem referátu bylo upozornit na opomíjenou a do značné míry spekulativní roli CSF jako „výživného média“. Nutriční vliv likvoru pro míchu byl považován za nepravděpodobný [43,67].

Okamžité požadavky na dodávku glukózy do neuronální sítě v čase jsou řádově odlišné (s až ms) a tyto časově limitované nároky na přísun glukózy mluví proti využívání metabolické nabídky glukózy z pomalu se tvořícího a pomalu proudícího likvoru. Údaje o tom, že

- a) likvor ventrikulární je na glukózu bohatší než lumbální,
 - b) jediným zdrojem glukózy likvoru je její aktivní transport z krve přes plexus chorioidei,
 - c) extracelulární prostory a likvorové prostory nejsou navzájem odděleny bariérami
- jsou při nejmenším provokující.

Závěry

Neurony a další struktury nervové soustavy mohou glukózu z likvoru metabolizovat, pravděpodobně ale jen pokud jsou v bezprostřední blízkosti likvorových cest, což může platit zejména pro míchu.

K objasnění „nutriční funkce“ likvoru by mohla přispět další zjištění koncentrace glukózy v nově vytvořeném likvoru v těsném sousedství plexus chorioideus a z míst v těsném sousedství struktur pro jeho vstřebávání, tj. arachnoidálními klky, resp. Pachionskými granulacemi. Další pokrok přinesou mikrodialyzační a metabolická studie extracelulární tekutiny. Nutriční role glukózy z likvoru zůstává nevyjasněná, i když pro struktury v blízkém sousedství likvorových prostorů ji nelze vyloučit.

Literatura

1. Abbot NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *Journal of Anatomy* 2002; 200: 629–633.
2. Akabayashi A, Kato T. Microdetermination of 2-deoxyglucose 6-deoxygluco-

se 6-phosphate to determine glucose utilization rates in single neurons and small CVNS regions after injecting nontracer amounts of 2-deoxyglucose. *J Neurochem* 1992; 59: 888–896.

3. Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das UG et al. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr. Comp Physiol* 2001; 281: R1545–R1552.
4. Baldwin SA, Barros LF, Griffiths M. Trafficking of glucose transporters—signals and mechanisms. *Biosci Rep* 1995; 15: 419–426.
5. Bauer H, Sonnleitner U, Lametschwandtner A et al. Ontogenic expression of the erythroid-type glucose transporter (Glut 1) in the telencephalon of the mouse: correlation to the tightening of the blood-brain barrier. *Brain Res* 1995; 86: 317–325.
6. Bauer JD, Ackerman PD, Toro G. Clinical laboratory methods. St. Louis: AV Mosby 1974.
7. Begovac J, Bace A, Soldo I et al. Lactate and glucose in cerebrospinal fluid heavily contaminated with blood. *Acta Med Croatica* 1991; 45: 341–345.
8. Brinker T, Ludemann W, Berens von Rautenfeld D et al. Dynamic properties of lymphatic pathways for the absorption of cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1997; 94: 493–498.
9. Broadwell RD, Sofroniew MV. Serum proteins bypass the blood-brain fluid barriers for extracellular entry to the central nervous system. *Exp Neurol* 1993; 120: 254–263.
10. Carey ME, Davson H, Bradbury MW. The effect of severe hypoglycemia upon cerebrospinal fluid formation, ventricular iodide clearance, and brain electrolytes in rabbits. *J Neurosurg* 1981; 54: 370–379.
11. Catala M. Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexus. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998; 48: 153–169.
12. Cívárek Z. Klinická biochemia cerebrospinalního likvoru. Martin: Osveta 1974.
13. Cornford EM, Hyman S, Schwartz BE. The human brain GLUT1 glucose transporter: ultrastructural localization to the blood-brain barrier endothelia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 145: 106–112.
14. Cornford EM, Hyman S, Cornford ME et al. A single glucose transporter configuration in normal primate brain endothelium: comparison with resected human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 699–713.
15. Csanda E, Komoly S, Major O. The connection between CNS and extracranial lymphatics in man. XIII World Congress of Neurology Hamburg 1985. *J Neurol Suppl* 1985; 232146.
16. Cutler RWP. Neurochemical Aspects of Blood-Brain. In Wood JH. *Cerebrospinal Fluid Barriers in Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. New York: Plenum Press 1982: 41–51.
17. DeSalles AA, Muizelaar JP, Young HF. Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery* 1987; 21: 45–50.
18. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Eng J Med* 1991; 325: 703–709.
19. DiChiro G, Hammock MK, Bleyern WA. Spinal descent of cerebrospinal fluid. *Neurology (Minneapolis)* 1976; 26: 1–8.
20. Dobrogowska DH, Vorbrod AW. Quantitative immunocytochemical study of blood-brain barrier glucose transporter (GLUT-1) in four regions of mouse brain. *Histochem Cytochem* 1999; 47: 1021–1030.
21. Doege H, Bocianski A, Joost HG et al. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochem J* 2001; 356: 791–792.
22. Doege H, Schurmann A, Bahrenberg G. et al.: Glut-8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 16275–16280.
23. Duelli R, Maurer RH, Staudt R et al. Increased cerebral glucose utilization and decreased glucose transporter Glut1 during chronic hyperglycemia in rat brain. *Brain Res* 2000; 858: 338–347.
24. Fattoretti P, Bertoni-Fredrari C, Di-Stefano G et al. Quantitative immunohistochemistry of glucose transport protein (Glut3) expression in the rat hippocampus during aging. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 671–672.

25. Fishman RA. Carrier transport of glucose between blood and cerebrospinal fluid. *Am J Physiol* 1964; 206: 836–844.
26. Forsyth R, Fray A, Boputelle M et al. A role for astrocytes in glucose delivery to neurons? *Dev Neurosci* 1996; 18: 360–370.
27. Fujimoto K, Hisaichi M. Fenestrated capillaries in subarachnoid space in the caudal spinal cord of the premature rat: an electron microscopic observation. *Brain Res* 1995; 702: 284–286.
28. Furr MO, Bender H. Cerebrospinal fluid variables in clinically normal foals from birth to 42 days of age. *Am J Vet Res* 1994; 55: 781–784.
29. Gaposchkin CG, Garcia-Diaz JF. Modulation of cultured brain, adrenal, and aortic endothelial cell glucose transport. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1285: 255–266.
30. Garcia MA, Carasco M, Godoy I et al. Elevation expression of glucose transporter - in hypothalamic ependymal cells not involved in the formation of the brain cerebrospinal fluid barrier. *J Cell Biochem* 2001; 80: 491–503.
31. Gloor S, Wachtel M, Bollinger MF et al. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Research Reviews* 2001; 36: 258–264.
32. Green KA, Shaw NJ. Is a low cerebrospinal fluid blood glucose ratio indicative of infection in patients with post hemorrhagic hydrocephalus. *Early Human Development* 1994; 36: 187–190.
33. Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER. Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. *J Neurochem* 1998; 70: 397–408.
34. Guerra-Romero L, Tauber MG, Fournier MA et al. Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1992; 166: 546–550.
35. Habgood MD. The nature of increased blood-cerebrospinal fluid barrier exchange during CO₂ inhalation in newborn and adult rats. *Experimental Physiology* 1995; 80: 117–128.
36. Hacker HJ, Thorens B, Grobholz R. Expression of facilitative glucose transporter in rat liver and choroid plexus. A histochemical study in native cryostat sections. *Histochemistry* 1991; 96: 435–439.
37. Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA et al. Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic injury in rats. *J Neurotrauma* 2001; 18: 1011–1018.
38. Hammock NK, Milhorat TH. Recent studies on the formation of the cerebrospinal fluid. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15(Suppl 29): 27–34.
39. Handa RK, DeJoseph MR, Singh LD et al. Glucose transporters and glucose utilization in rat brain after acute ethanol administration. *Metab Brain Dis* 2000; 15: 211–222.
40. Harik SI, Behmand RA, LaManna JC. Hypoxia increases glucose transport at blood-brain barrier in rats. *J Appl Physiol* 1994; 77: 896–901.
41. Haspel HC, Stephenson KN, Davies Hill T et al. Effects of barbiturates on facilitative glucose transporters are pharmacologically specific and isoform selective. *J Membr Biol* 1999; 169: 45–53.
42. Hasselbach SG, Knudsen GM, Jakobsen J et al. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: 1161–1116.
43. Hawkins RA, Peterson DR, Vina JR. The complementary membranes forming the blood-brain barrier. *IUBM Life* 2002; 54: 101–107.
44. Hochwald GM, Gandhi M, Goldman S. Net transport of glucose from blood to cerebrospinal fluid in the cat. *Neuroscience* 1983; 10: 1035–1040.
45. Hochwald GM, Magee J, Ferguson V. Cerebrospinal fluid glucose: Turnover and metabolism. *J Neurochem* 1985; 44: 1832–1837.
46. Holash JA, Noden DM, Stewart PA. Re-evaluating the role of astrocytes in blood-brain barrier induction. *Dev Dyn* 1993; 19: 14–25.
47. Cheng CM, Cohen M, Wang J et al. Estrogen augments glucose transporter and IGF1 expression in primate cerebral cortex. *FASEB J* 2001; 15: 907–915.
48. Chipkin SR, van Bueren A, Bercl E et al. Effects of dexamethasone in vivo and in vitro on hexose transport in brain microvasculature. *Neurochem Res* 1998; 23: 645–652.
49. Choi IY, Lee SP, Kim SG et al. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 653–663.
50. Chusid JG. Correlative neuroanatomy and functional neurology. Los Angeles: Lange 1982: 229–232
51. Inui A, Okita M, Miura M et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of pancreatic polypeptide in the dog: Effects of feeding, insulin induced hypoglycemia and physical exercise. *Endocrinology* 1993; 132: 1235–1239.
52. Johnson JL. A comparative analysis of compartmentation of metabolism in the dorsal root ganglion and ventral spinal cord gray using (U-14C) glucose, (2-14C) glucose, (6-14C) glucose, (3,4-C) glucose, NaH¹⁴CO₃ glucose, and (2-14C) pyruvate. *Brain Res* 1976; 101: 523–532.
53. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar-polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol* 2001; 18: 247–256.
54. Joost BG, Bell GI, Best JD et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar-polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2002; 282: E974–E976.
55. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001; 58: 1209–1212.
56. Klepper J, Wang D, Fischbark J et al. Defective glucose transport across brain tissue barriers: A newly recognized neurological syndrome. *Neurochemical Research* 1999; 24: 587–594.
57. Klepper J, Willemsen M, Verrips A et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 63–68.
58. Kobayashi M, Nikami H, Horimatsu M et al. Expression and localization of insulin-regulatable glucose transporter (GLUT4) in rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 213: 103–106.
59. Kozler P. Manipulace hematoencefalickou bariérou a edém mozku u laboratorních zvířat. Disertační práce. Univerzita Karlova 1. LF Praha 2002.
60. Labadie EL. Cerebrospinal Fluid Alterations Associated with Central Nervous System Infections. In Wood JH. *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. New York: Plenum Press 1982: 433–448.
61. Lee DH, Chung MY, Lee J et al. Changes of glucose transporters in the cerebral adaptation to hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 15–23.
62. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) Lactate level versus CSF-blood

- glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Inf Diss* 1999; 29: 69–74.
63. Leloup C, Arluison M, Lepetit N et al. Glucose transporter (GLUT2): Expression in specific brain nuclei. *Brain Res* 1994; 638: 221–226.
64. Leloup C, Orosco M, Serradas P et al. Specific inhibition of GLUT2 in arcuate nucleus by antisense oligonucleotides suppresses nervous control of insulin secretion. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 57: 275–280.
65. Lippold A, Kniesel U, Liebner S et al. Structural alterations of tight junctions are associated with loss of polarity in stroke-prone spontaneously hypertensive rat blood-brain barrier endothelial cells. *Brain Res* 2000; 885: 251–261.
66. Livingstone C, Lyall H, Gould GW. Hypothalamic GLUT4 expression: a glucose – and insulin – sensing mechanism? *Mol Cell Endocrinol* 1995; 107: 67–70.
67. Lund-Andersen H. Transport of glucose from blood to brain. *Physiological Reviews* 1979; 59: 305–352.
68. MacMillan V. Effect of probenecid on cerebral and cisternal cerebrospinal fluid lactate content. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 118–123.
69. Magnaes B. Body Position and Cerebrospinal Fluid Pressure. In Wood JH. *Cerebrospinal Fluid Barriers in Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. New York: Plenum Press 1982: 629–642.
70. McAllister MS, Krizanac-Bengez L, Macchia F et al. Mechanisms of glucose transport at the blood-brain barrier: an in vitro study. *Brain Res* 2001; 904: 20–30.
71. McCrimmon RJ, Jakob RJ, Fan X et al. Effect of recurrent antecedent hypoglycaemia and chronic hyperglycaemia on brainstem extra-cellular glucose concentrations during acute hypoglycaemia in conscious diabetic BB rats. *Diabetologia* 2003; 46: 1658–1661.
72. McNay EC, Sherwin RS. From artificial cerebro-spinal fluid (aCSF) to artificial extracellular fluid (aECF): microdialysis perfusate composition effects on in vivo brain ECF glucose measurements. *J Neurosci Methods* 2004; 132: 35–43.
73. Milhorat TH, Hammock MK. Cerebrospinal Fluid as Reflection of Internal Milieu of Brain. In Wood JH et al. *Cerebrospinal Fluid Barriers in Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. New York: Plenum Press 1982: 1–24.
74. Nagamatsu S, Sawa H, Wakizaka A et al. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in human brain tumors. *J Neurochem* 1993; 61: 2048–2053.
75. Nakamura S, Hochwald GM. Spinal fluid formation and glucose influx in normal and experimental hydrocephalic rats. *Exp Neurol* 1983; 82: 108–117.
76. Ngarmukos C, Baur EL, Kumagai AK. Co-localization of GLUT-1 and GLUT-4 in the blood-brain barrier of the rat ventromedial hypothalamus. *Brain Res* 2001; 900: 1–8.
77. Nualart F, Godoy A, Reinicke K. Expression of the hexose transporters GLUT1 and GLUT2 during the early development of the human brain. *Brain Res* 1999; 824: 97–104.
78. Ohata K, Marmarou A. Clearance of brain edema and macromolecules through the cortical extracellular space. *J Neurosurg* 1992; 77: 387–396.
79. Omidi Y, Campbell L, Barar J et al. Evaluation of the immortalized mouse brain capillary endothelial cell line b.END3, as an in vitro blood-brain model for drug uptake and transport studies. *Brain Res* 2003; 990: 95–112.
80. Park WS, Chang YS, Lee M. Effect of induced hyperglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during early phase of experimental meningitis in newborn piglets. *Brain Res* 1998; 798: 195–203.
81. Park WS, Chang YS, Lee M. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation-reperfusion period after acute transient global hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Brain Res* 2001; 901: 102–108.
82. Payne J, Maher F, Simpson I et al. Glucose transporter GLUT5 expression in microglial cells. *Glia* 1995; 21: 327–331.
83. Peters A, Schweiger PA, Fruhwald-Schultes B et al. The neuroendocrine control of glucose allocation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 199–204.
84. Pinkofsky HB, Dwyer DS, Bradley RJ. The inhibition of GLUT1 glucose transport and cytochalasin B binding activity by tricyclic antidepressants. *Life Sci* 2000; 66: 271–278.
85. Powers WJ. Cerebrospinal fluid to serum glucose ratios in diabetes mellitus and bacterial meningitis. *Am J Med* 1991; 71: 217–220.
86. Rubalcava MA, Sotelo J. Differences between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid in hydrocephalus secondary to cysticercosis. *Neurosurgery* 1995; 37: 668–671.
87. Russo VC, Kobayashi K, Najdovska S et al. Neuronal protection from glucose deprivation via modulation of glucose transport and inhibition of apoptosis: a role for the insulin-like growth factor system. *Brain Res* 2004; 1009: 40–53.
88. Segal MB. Transport of nutrients across the choroid plexus. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 38–48.
89. Shi J, Simpkins JW. 17-beta Estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1997; 272: E1016–E1022.
90. Silver TS, Todd JK. Hypoglycorrhachia in pediatric patients. *Pediatrics* 1976; 67–71.
91. Simpson IA, Appel NM, Hokari M et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem* 1999; 72: 238–247.
92. Simpson IA, Vannucci SJ, DeJoseph MR et al. Glucose transporter asymmetries in the bovine blood-brain barrier. *J Biol Chem* 2001; 276: 12725–12729.
93. Simpson IA, Vannucci SJ. Glucose transport into brain: Effects of hypoglycemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 281–284.
94. Skipper BJ, Davis LE. Ascertaining hypoglycorrhachia in an acute patients. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 378–380.
95. Stark B, Carlstedt T, Cullheim S et al. Developmental and lesion-induced changes in the distribution of the glucose transporter Glut-1 in the central and peripheral nervous system. *Exp Brain Res* 2000; 131: 74–84.
96. Stewart PA, Vinters HV, Wong CS. Blood-spinal cord barrier function and morphometry after single doses of x-rays in rat spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 703–711.
97. Taborsky SJ Jun, Betrgman RN. Effect of insulin, glucose, and 2-deoxy-glucose infusion into the third cerebral ventricle of conscious dogs on plasma insulin, glucose and free fatty acids. *Diabetes* 1980; 29: 278–283.
98. Tichý J. Patofyziologie mozkomíšního moku. In: Kolektiv autorů. *Pokroky v neurovědách*. Praha: Univerzita Karlova (Sekce postgraduálního studia v biomedicině) 1995: 248–262.
99. Tichý J. Mozkomíšní mok u cerebrovaskulárních onemocnění. In Kalvach P. *Mozkové ischemie a hemoragie*. Praha: Grada Avicenum 1997: 259–257.
100. Tichý J. Klinická biochemie a likvologie. In: Nevšimalová S, Růžička E, Ti-

chý J. Neurologie. Praha: Galén 2002: 145–148.

101. Tichý J. Subarachnoidální krvácení – nálezy v likvoru, zejména hladina cukru. Čs Neurologie 2003; 66/69: 14–19.

102. Vamosi B, Dioszeghy P, Molnar L. Lactate and pyruvate content of the human cisternal cerebrospinal fluid. Normal values, age and sex dependency, correlations with glucose concentrations. Arch Psychiatr Nervenkr 1983; 232: 521–532.

103. Vannucci SJ, Gibbs EM, Simpson IA. Glucose utilization and glucose transporter protein GLUT-1 and GLUT-3 in brains of diabetic (db/db) mice. Am J Physiol 1997; 272: E267–E274.

104. Vaz FA, Livramento JA, Spina-Franca A. Cerebrospinal fluid in the healthy preterm newborn infant. Arq Neuropsiquiatr 1977; 35: 183–181.

105. Vigh B, Vigh-Teichmann I. Actual problems of the cerebrospinal fluid–contacting neurons. Microsc Res Tech 1998; 41: 57–83.

106. Vigh B, Manzano E, Silva MJ et al. The system of cerebrospinal fluid–contacting neurons, its supposed role in nonsynaptic signal transmission of the brain. Histochem J 2004; 36: 607–628.

107. Vorbrodt AW, Dobrogowska DH, Kozłowski P et al. Effect of a single embryonic exposure to alcohol on glucose transporter (GLUT-1) distribution in brain vessels of aged mouse. J Neurocytol 2001; 30: 167–174.

108. Watson RT, Pepsin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT-4 translocation. Recent Prog Horm Res 2001; 56: 175–193.

109. Welles EG, Ugh DG, Wenzel JG et al. Composition of cerebrospinal fluid in healthy adult llamas. Am J Vet Res 1994; 55: 1075–1079.

110. Xia Y, Warshaw JB, Haddad GG. Chronic hypoxia cause opposite effects on glucose transporters 1mRNA in mature versus immature rat brain. Brain Res 1995; 675: 224–230.

111. Yin W, Tibbs R, Aoki K et al. Metabolic alterations in cerebrospinal fluid from double hemorrhage model of dogs. Neurol Res 2001; 23: 87–92.

112. Zovein A, Flowers-Ziegler J, Thamocharan S et al. Postnatal hypoxic-ischemic injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286: R273–R282.

113. Zuniga FA, Guangpu S, Haller JF et al. A three-dimensional model of the human facilitative glucose transporter Glut-1. J Biol Chem 2001; 276: 44970–44975.

prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: jiri.tichy@lf1.cuni.cz

Došlo do redakce: 1. 9. 2004

Přijato k otištění: 1. 9. 2004

www.ceskaurologie.cz

Metody nutriční podpory psychiatricky nemocných při hospitalizaci

L. Sobotka¹, M. Navrátilová²

¹ *Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.*

² *Psychiatrická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednostka prof. MUDr. Eva Češková, CSc.*

Souhrn: Poruchy výživy často komplikují hospitalizaci nemocných trpících psychickými poruchami. Znalost postupů nutriční podpory je přitom nezbytnou součástí péče o uvedené nemocné. Zejména by měla být využívána přirozená - perorální výživa, kterou je možno doplnit o nutriční moduly (přídavky zvyšující nutriční hodnotu stravy). Další možností je podávání kompletní výživy jak formou tzv. sippingu, tak pomocí gastrické a jejunální sondy. Parenterální výživa se u zmíněné skupiny pacientů používá podstatně méně.

Klíčová slova: malnutrice - enterální výživa - modulované dieta - sipping - gastrostomie

Methods of nutritional support of psychiatric patients during hospitalisation

Summary: Nutrition disorders often complicate the hospitalisation of patients suffering from psychic disorders. Knowledge of nutritional support techniques is nevertheless essential part of management of mentioned patients. Especially natural - peroral nutrition should be used, which is possible to supplement with nutrition modules (supplements increasing the nutritional value of food). Feeding with complete nutrition both in the form of so-called sipping and by means of gastric and jejunal feeding tubes is the another possibility. Parenteral nutrition in mentioned group of patients is used substantially less.

Key words: malnutrition - enteral nutrition - module diet - sipping - gastrostomy

Malnutrice

Malnutrice (podvýživa) je stav, k němuž dochází, pokud příjem základních energetických substrátů a bílkovin je nižší, než je jejich potřeba. Nerovnováha mezi příjmem a potřebou vznikne buď při sníženém příjmu a neměnicích se potřebách (např. mentální anorexie) nebo při zvýšených potřebách a neměnicím se příjmu (akutní onemocnění, zvýšená tělesná námaha). Pokud dojde k nerovnováze mezi příjmem energie a jejím výdejem, pak organizmus čerpá energii z vlastních zásob.

Enterální výživa

Enterální výživa v širším slova smyslu znamená, že jednotlivé nutrienty jsou do organismu dodávány střevní cestou.

- V širším slova smyslu sem řadíme i normální perorální výživu, která

se po zpracování v dutině ústní a v žaludku a po natrávení v žaludku a proximální části tenkého střeva dále ve střevě resorbují. Po resorpci se jednotlivé nutrienty dostávají cestou portálního řečiště do jater, kde dochází k jejich metabolickým změnám. Cestou jaterních žil se pak jednotlivé substráty (změněné pasáží přes splachnicovou oblast) dostávají do systémového cévního řečiště.

- V užším slova smyslu pod pojmem enterální výživa uvádíme výživu podávanou přímo do žaludku nebo střeva pomocí sondy.

U poruch příjmu potravy zahajujeme enterální výživu (ať již perorální nebo parenterální) co nejdříve, abychom zabránili dalšímu hladovění pacienta, stimulovali GIT a zpomalili atrofii střevních klků, k níž během hladovění dochází.

Cesty pro enterální přívod výživy

- **perorální cesta:**
 - dieta, ev. dieta modulovaná;
 - sipping;
- **gastrická cesta** (podávání výživy do žaludku):
 - nazogastrická sonda;
 - punkční gastrostomie;
 - chirurgická gastrostomie;
- **jejunální cesta** (podávání výživy do tenkého střeva):
 - nazojejunální sonda;
 - punkční gastro-jejunostomie;
 - punkční jejunostomie.

Perorální příjem

Perorální příjem je z hlediska fyziologického optimální a je vždy preferován. To souvisí i se skutečností, že již pouhý pohled na jídlo a styk potravy s dutinou ústní vyvolává řadu reflexních a humorálních mechanismů, které napomáhají správnému

trávení, resorpci i asimilaci vstřebaných substrátů.

Na tomto místě má nezastupitelné místo dietní sestra, která by měla sledovat celkový stav nemocného (včetně stravovacích zvyklostí, stavu výživy a vlivu interkurentního onemocnění), doporučovat optimální složení výživy a kontrolovat příjem jednotlivých nutričních složek. V našich podmínkách je využíván dietní systém, který je založen na výběru složek výživy a způsobech jejich zpracování, které nejvíce vyhovují danému onemocnění. Tato praxe však není běžná ve většině vyspělých zemí, kde dietní sestra (ev. dietolog) adaptuje dietu přímo na individuální potřeby jednotlivých nemocných. Existuje reálný předpoklad, že i v našich podmínkách bude v budoucnu více využíváno individuálního přístupu k nemocnému při výběru diety. Tomu by měl napomáhat i tak zvaný tabletový systém.

Tabletový systém je systém, který je založen na předpokladu, že veškerá strava je rozdělena do minimálních jednotek – tabletů. Tyto tablety jsou definovány jak po stránce technologické, tak po stránce nutriční. Vzájemnou kombinací jednotlivých tabletů je pak možno sestavit jakoukoliv dietu, která vyhovuje nejenom povaze onemocnění, ale také strhovacím zvyklostem a chuti nemocného.

Výživu je pak možno adaptovat pro jednotlivé nemocné a současně ji doplňovat (fortifikovat) o některé složky.

Modulovaná dieta

Běžnou dietu je možno doplnit o některé základní složky (energie, bílkoviny), aniž by se změnil její charakter – tak zvaná fortifikace diety. Navíc je možno upravovat texturu diety tak, aby byla požitelná i pro nemocné s poruchou polykání malých soust.

Fortifikace diety

Energie

Pokud je třeba zvýšit energetickou hodnotu jednotlivých pokrmů, je do

nich možno přidávat některé složky bohaté na energii. Jde zejména o:

- **přídavek tuků a olejů**, které zvyšují energetickou hodnotu a současně zvyšují její chutnost. Za tímto účelem
 - podáváme oleje či majonézy do salátů;
 - mažeme pečivo máslem;
 - podáváme tučné mléčné výrobky (smetanové jogurty, tučné sýry apod.);
 - podáváme masné výrobky obsahující tuk;
 - přidáváme tuk (nejčastěji máslo) do hotových pokrmů.

Pozn.: Je samozřejmé, že upřednostňujeme tuky v čerstvém stavu, nejvhodnější je máslo (pro svůj obsah mastných kyselin o středním řetězci) a rostlinné oleje. Vyhýbáme se tukům oxidovaným (přepáleným) a žluklým (např. starým ořechům).

- **přídavek sacharidů**, které zvyšují její energetickou hodnotu a nezatěžují gastrointestinální trakt. Tento předpoklad splňují zejména maltodextriny (polymery glukózy o 15–30 glukózových jednotkách):
 - maltodextriny jsou velmi dobře stravitelné;
 - jejich dobrá rozpustnost a skutečnost, že neovlivňují chuť potravin, umožňuje jejich přidávání téměř do všech druhů potravin;
 - lze je stejně dobře přidávat do polévek a omáček, jako do nejrůznějších nápojů a jiných potravin.

Pozn.: U nás je za tímto účelem využíván zejména maltodextrin Protifar (Nutricia).

Bílkoviny

Proteinové koncentráty, které je možno přidávat do jídla, jsou založeny především na mléčné bílkovině. U nás je za tímto účelem využíván zejména kaseinát – Protifar (Nutricia). Přidání tohoto přípravku k jakékoliv potravine podstatně zvyšuje její proteinovou hodnotu.

Fortifikace diety kombinovanými preparáty

Běžnou dietu je možno rovněž fortifikovat kombinovanými preparáty kompletní enterální výživy. Jde zejména o práškové diety, které je možno přidávat do hotových jídel či nápojů. Tím se zvyšuje nejen obsah energie a bílkovin, ale současně i obsah vitaminů a stopových prvků ve výživě. Pro tento účel je možno používat celé spektrum firemních diet dodávaných v práškovité podobě.

Sipping

Zvláštní formou perorálního přívodu výživy je tak zvaný sipping. Jde o popíjení speciální modifikované výživy, která má definované množství energetických substrátů, bílkovin, minerálů, a vitaminů. Tato výživa může být podle potřeby obohacena o vlákninu a je zpravidla dodávána v široké škále příchutí, což umožňuje její dlouhodobé používání a doplňování energetického příjmu. Tato forma nutriční podpory je upřednostňována:

- při nedostatečném perorálním příjmu u malnutričních nemocných, kteří trpí akutním onemocněním:
 - pneumonie;
 - horečnaté stavy;
 - postižení dutiny ústní;
 - zánětlivé postižení jícnu;
- při zvýšených potřebách energie u některých chorob:
 - Alzheimerova nemoc;
 - některé nádory;
 - nespavost;
- při omezeném perorálním příjmu vlivem vyšetřovacích postupů:
 - RTG-vyšetření;
 - UZ-vyšetření;
 - endoskopická vyšetření;
- v období realimentace:
 - mentální anorexie;
 - demence různé etiologie;
 - chronická toxikomanie s nutričními deplecemi;
- během rekonvalescence a rehabilitace po prodělaném akutním onemocnění, kdy je třeba zvýšit příjem všech složek výživy.

Gastrická cesta (podávání výživy do žaludku)

Gastrická aplikace je zpravidla upřednostňována před aplikací enterální, neboť žaludek je přirozeným rezervoárem pro uvolňování potravy do střeva, čímž dochází k plnému využití trávicí a absorpční kapacity jejunu i ilea. Navíc má kyselé prostředí v žaludku baktericidní účinek, a tím se snižuje riziko přestupu infekce do distálnějších částí gastrointestinálního traktu.

Do žaludku je možno podávat jak farmaceuticky připravenou výživu, tak i mixovanou stravu. Od mixované stravy je však v současnosti všeobecný odklon vzhledem k tomu, že mixovaná strava je:

- nedostatečná, zejména vzhledem k příjmu bílkovin a mikronutrientů;
- nestandardní z hlediska obsahu jednotlivých složek diety;
- riziková z hlediska možné bakteriální a jiné kontaminace;
- nehomogenní (což může vést k časté obstrukci sondy).

Z uvedených důvodů je u nás pro gastrickou výživu výhradně používána firemně připravovaná výživa různého typu a složení podle potřeb nemocného.

Gastrické aplikaci se však vyhýbáme u:

- žaludeční atonie, časté u mentálních anorexií a bulimií;
- jícnových a žaludečních píštěl;
- komatózních stavů, kde hrozí riziko aspirace;
- alkoholiků s možností přítomnosti jícnových varixů, Mallory-Weisova syndromu a gastropatie – v těchto případech provádíme před zavedením sondy vždy gastrofibroskopické vyšetření.

Metody podávání výživy do žaludku**Nazogastrická sonda**

Pro podávání výživy do žaludku volíme nejčastěji nazogastrickou sondu. Tato sonda má nejčastěji délku 75 cm. Vnitřní průměr většiny gastrických sond se pohybuje v rozmezí 2–4 mm a zvyšuje se v případě, kdy je třeba

sondou odsávat žaludeční obsah. Vzhledem k tomu, že žaludeční sonda bývá zaváděna na kratší dobu, je nejčastěji požívaným materiálem PVC. Pokud je plánována aplikace výživy po dobu delší než 14 dní, je vhodnější zavést sondu vyrobenou z polyuretanu.

Punkční endoskopická gastrostomie (PEG)

Další metodou, kterou je možno použít pro podávání výživy do žaludku, je PEG. Jde o metodu, při níž je speciální kanyla zavedena do žaludku (nejčastěji v oblasti žaludečního fundu) přímo přes stěnu břišní. Zavedení sondy se provádí pomocí gastroskopu s použitím speciálního gastrostomického setu. Výkon se provádí v lokálním znecitlivění a trvá 5–15 minut. Zavedení gastrostomie je poměrně jednoduché a výživu je možno do žaludku podávat prakticky nemezeně dlouhou dobu, aniž by byl nemocný obtěžován nazogastrickou sondou a riziky s ní spojenými.

Po zavedení gastrostomie se u některých dlouhodobých nemocných zavádí tak zvaný výživový knoflík (feeding button), který je podstatně menší než klasický katétr pro punkční gastrostomii, mezi epizodami podávání výživy je možno jej uzavřít a v této době je jen pouze malé riziko jeho spontánního vytažení a odstranění.

Tato poměrně mladá metoda zavádění gastrické sondy (široce používána asi 12 let) je vhodná zejména pro nutriční podporu u nemocných, kteří vyžadují dlouhodobou nutriční podporu. V našem případě jde zejména o nemocné v dlouhodobém katatonickém stavu, nemocné s Parkinsonovou chorobou nebo demencí na vaskulárním podkladě a současným pseudobulbárním syndromem. Metoda je vhodná i pro nemocné s neurologickým postižením.

Chirurgická gastrostomie

Chirurgická gastrostomie byla prováděna v minulosti. V současné době

je zaváděna v případě, kdy použití punkční metody není nemožné nebo se její zavedení provádí během současného chirurgického výkonu.

Chirurgickou gastrostomii je možno zavést během klasické operace, nebo je její zavedení možné pomocí miniinvazivní laparoskopické techniky.

Jejunální výživa (podávání výživy přímo do tenkého střeva)

Během jejunální výživy je výživa podávána přímo do tenkého střeva. Výhodou podávání výživy přímo do tenkého střeva je minimální riziko aspirace, neboť antiperistaltika je za Treitzovou řasou velmi vzácná. Je rovněž zajímavé, že výživa je většinou velmi dobře resorbována, přestože obchází duodenum, a tedy přímo nestimuluje duodenální sekreci některých gastrointestinálních hormonů, a tím i sekreci trávicích enzymů slinivkou či sekreci žluči.

Do tenkého střeva je nutné podávat pouze farmaceuticky připravenou tekutou výživu, nebo speciální nutriční přípravky hromadně vyráběné firmami, které splňují přísná kritéria na složení i sterilitu. Hlavním důvodem je skutečnost, že při podání výživy za pylorus obcházíme přirozené baktericidní prostředí žaludeční i schopnost hormonální a reflexní kontroly žaludečního vyprazdňování, a tedy i kontroly správného množství cukrů, tuků a bílkovin, které do proximální části střeva při zachovalé funkci žaludku dostává. Z hlediska složení je možno do střeva podávat dietu polymerní, oligopeptidickou i molekulární (viz příslušná část).

Metody podávání výživy do tenkého střeva**Nazojejunální sonda**

Nejběžnějším způsobem podávání výživy do proximální části tenkého střeva je použití různých druhů nazojejunálních sond. Tyto sondy jsou přirozeně delší než sondy gastrické (jejich délka je 125–150 cm), avšak jejich průměr je menší (vnitřní prů-

Tab. 1. Způsoby podávání enterální výživy.

místo podání	způsob podání	rychlost	poznámka
• žaludek	bolusově	100–200 ml každé 2 hodiny	před každým bolusem je třeba zkontrolovat, zdali je žaludek prázdný
• duodenum a jejunum	kontinuálně nepřerušovaně přerušovaně	50–120 ml/hod 120–200 ml/hod	nejmenší termický efekt denní pauza umožňuje denní perorální příjem, noční pauza umožňuje zachování diurnálního rytmu, dvouhodinové pauzy mají preventivní vliv na přerůstání bakterií v žaludku

Tab. 2. Dělení enterální výživy.

	cukry	tuky	bílkoviny
polymerní			
• kompletní bílkovina	maltodextrin škrob sacharóza	rostlinné oleje LCT nebo MCT/LCT	kasein syrovátka vaječná bílkovina
oligopeptidické			
• proteinový hydrolyzát	maltodextrin	rostlinné oleje vždy MCT/LCT	hydrolyzát syrovátky hydrolyzát pšeničné bílkoviny
molekulární			
• aminokyseliny • esenciální MK	maltodextrin sacharóza glukóza	rostlinné oleje pokrývají pouze potřeby esenciálních mastných kyselin	směs syntetických aminokyselin

měr je 1,2–1,4 mm). Nazojejunální sondy jsou nejčastěji vyrobeny ze silikonové gumy nebo z polyuretanu. Pro snadnější pasáž a fixaci ve střevě jsou sondy vybaveny různými závažičky, olivkami, balónky nebo fixačními terčíky (uvedené fixační terčíky jsou použity u naší originální sondy vyvinuté prof. Zadákem a prof. Sobotkou).

Nazojejunální sondu je možno zavést několika způsoby:

- Sondu je možno zavést „naslepo“ do žaludku a vyčkat na spontánní zaplávání do tenkého střeva. Většinou ji zavádíme vsedě, zvlhčenou borglycerinem do vzdálenosti 50 cm. Při zavádění necháme pacienta polykat malé množství tekutiny (čaj, voda). Po zavedení sondy je vhodné, aby nemocný ležel na pravém boku. Pro snadnější spontánní pasáž přes pylorický kanál jsou někdy využívána prokinetika (metoklopramid – Cerucal 10 mg i.m.

nebo i.v.), nebo je jednorázově podán erytromycin.

- Další možností je zavedení sondy do tenkého střeva pod RTG-kontrolou za pomoci vodiče.
- Sondu je rovněž možno zavést do střeva pomocí gastrokopu. V tomto případě je možno postupovat několika způsoby.
 - Sondu je možno uchopit pomocí kličky nebo klíštěk a zavést tak do duodena.
 - Do duodena je rovněž možno zavést bioptickým kanálem fibroskopu dlouhý (třímetrový) vodič, který je tam ponechán i po vytažení fibroskopu; po tomto vodiči je do duodena zavedena nazojejunální sonda.

Punkční gastro-jejunostomie

Při této metodě je sonda zavedena do proximální části střeva skrz kanylu zavedenou do žaludku jako punkční gastrostomie (viz příslušná stať).

K tomuto účelu je používán speciální zaváděcí set. Metoda punkční gastro-jejunostomie nám nejen umožňuje podávat výživu do střeva, ale gastrostomická část setu může být využívána k žaludeční dekompresi (např. u žaludeční atonie).

Způsob aplikace výživy

Pokud je enterální výživa podávána jinou než perorální cestou (to znamená pomocí sondy), může být aplikována bolusově (pouze do žaludku) nebo kontinuálně pomocí pumpy. Kontinuální podávání může být uskutečňováno buď nepřerušovaně (trvale během 24 hodin) nebo může mít intermitentní charakter (podávání je přerušováno denními nebo nočními pauzami). Způsoby podávání enterální výživy jsou přehledně uvedeny v tab. 1.

Někteří autoři doporučují použití tak zvaných „startovacích“ režimů. Jde o to, že začínají kontinuálním

podáváním rychlostí 50 ml/hod a rychlost postupně zvyšují na 100 až 120 ml/hod, podle jiných není tento postupný způsob podávání výživy nutný. Výživu je však mnohdy nutno zpomalit při dyspeptických potížích. V tomto případě je třeba přesně bilancovat skutečný příjem všech nutrientů, podaných enterální sondou tak, aby bylo možno nemocnému dodat chybějící složky výživy jiným způsobem (například infuzní cestou).

Složení enterální výživy

Z hlediska složení je možno dělit enterální výživu podle několika kritérií (tab. 2).

Výběr a použití jednotlivých typů enterálních výživ jsou dány stupněm postižení trávení v gastrointestinálním traktu a stupněm postižení

vstřebávání. U zachovalé digesce a resorpce se podává výživa polymerní, která je rovněž finančně nejméně náročná. Při narušení výše uvedených funkcí gastrointestinálního traktu je podávána dieta oligopeptidická ev. výživa molekulární.

Kontraindikace enterální výživy

Enterální výživu je možno podávat velkému množství nemocných a měla by být základní metodou nutriční podpory pro psychiatrické nemocné. Za některých situací však není možno enterální výživu podávat. Kontraindikace enterální výživy jsou absolutní a relativní.

Absolutní kontraindikace enterální výživy

- mechanický a paralytický ileus
- těsné stenózy GIT

- krvácení do GIT
- perforace GIT
- akutní peritonitida
- šokové stavy
- další akutní chirurgické stavy – náhlé příhody břišní (NPB)
- silné a nevládnutelné zvracení zabráňující zavedení sondy
- vrozené poruchy metabolismu aminokyselin (zde je třeba použít speciálních diet).

Relativní kontraindikace enterální výživy

- těžké formy mentální anorexie s těžkou deplecí elektrolytů vitamínů a stopových prvků – zde zahájíme zpočátku parenterální výživu, kterou hradíme deficity elektrolytů a ostatních složek výživy a co nejdříve postupně přecházíme na realimentaci enterální;

- všechny stavy spojené s rizikem aspirace výživy do plic (zde je třeba při podávání výživy do střeva zajistit sledování nemocného);
- těžká poškození digestivní či resorpční funkce GIT (spojené s intolerancí jakékoliv enterální výživy);
- toxické megakolon.

Během některých klinických stavů je možno enterální výživu podat, v tomto případě je však třeba věnovat nemocným zvýšenou pozornost. Na naší klinice jsou všichni takto riziková nemocní hospitalizováni na jednotce intenzivní psychiatrické péče.

Zvýšenou pozornost během enterální výživy je třeba věnovat následujícím stavům:

- tracheozofageální píštěl a jiné píštěle jícnové nebo žaludeční – pokud je výživa zahájena, musí být podávána do tenkého střeva a poloha sondy musí být jednoznačně známa a opakovaně sledována;
- distenze žaludku – zde je třeba podávat výživu do tenkého střeva za současné dekomprese žaludku (využíváme k tomu speciální sondy nebo punkční gastro-jejunostomie);
- těžké slizniční léze ústní dutiny – zde je nutné použít tenkou sondu a sledovat ev. vznik dekubitů v dutině nosní, ústní či v nazofaryngu;
- proximální jejunální střevní píštěle – konec sondy by měl být zaveden za ústí píštěle;
- jícnové a žaludeční stenózy – pozor na perforaci při obtížném zavádění.

Parenterální výživa

Parenterální výživa je metoda, během níž jsou podávány všechny nezbytné nutriční složky mimo trávicí trubici – nejčastěji přímo do cévního řečiště.

Parenterální výživu je možno aplikovat:

- samostatně jako jediný zdroj výživy nemocného – totální parenterální výživa – TPN;

- jako doplnění výživy enterální nebo perorální – částečná, nebo doplňková parenterální výživa.

V psychiatrii je parenterální výživa navíc zahajována u nespolupracujících či pseudospolupracujících pacientů (vlivem psychické poruchy). Parenterální výživou je také možno překlenout období těžkých nutričních deficitů před zahájením plně enterální nebo perorální výživy (například těžká forma mentální anorexie).

Pro lepší přehlednost jsou stavy, u nichž dochází k podvýživě a kdy je nejčastěji třeba sáhnout u psychiatrických onemocnění k parenterální výživě, rozděleny do 3 skupin:

- stavy, kdy odmítání potravy je jeden z příznaků psychické poruchy;
- stavy, kdy nedostatečný příjem potravy je důsledkem převážně kvalitativního narušení některé z psychických funkcí:
 - poruch myšlení: blud;
 - poruch vnímání: halucinace;
 - poruch vědomí: kvalitativní – delirantní syndrom;
 - poruch motoriky: katatonní syndrom;
 - poruch intelektu: demence.

Tyto jednotlivé symptomy, resp. syndromy se mohou vyskytovat u řady psychických poruch nebo mohou být podmíněny somatickou poruchou:

- stavy, kdy nepřijímání potravin je komplikací psychofarmakologické léčby:
 - maligní neuroleptický syndrom;
 - těžké, ohrožující akutní dyskinézy.

Kontraindikace

Podávání parenterální výživy má pouze jedinou kontraindikaci, a tou je schopnost žít nemocného enterální cestou.

Cesta podávání parenterální výživy:

- periferní žilní řečiště – periferní parenterální výživa;
- centrální žilní řečiště – centrální parenterální výživa.

Ve výjimečných případech je u lidí parenterální výživa podávána do portálního cévního řečiště nebo do peritoneální dutiny.

Uvedený výčet si kladl za cíl především upozornit na možnosti nutriční podpory u psychiatrických pacientů. U této skupiny nemocných totiž bývá nutriční podpora velmi často opomíjena, což se projeví nejen rozvojem podvýživy, ale i zhoršenou léčbou základního psychiatrického onemocnění, ale často i zhoršením kompenzace základního psychiatrického onemocnění.

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR NR/7964-3.

Literatura

1. Compher C, Kim JN, Bader JG. Nutritional requirements of an aging population with emphasis on subacute care patients. AACN Clin Issues 1998; 9: 441–450.
2. Du W, DiLuca C, Growdon JH. Weight loss in Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 1993; 6: 34–38.
3. Dvorak RV, Poehlman ET. Appendicular skeletal muscle mass, physical activity, and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998; 51: 1386–1390.
4. Gray GE. Nutrition and dementia. J Am Diet Assoc 1989; 89: 1795–1802.
5. Navrátilová M, Češková E, Sobotka L. Klinická výživa v psychiatrii. Praha: Maxdorf 2000.
6. Shils ME, Olson JA, Shike M et al. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia: Williams and Wilkins 1999.
7. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition. Praha: Galén 2004.

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: pustik@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 18. 1. 2005

Přijato k otištění: 18. 1. 2005

Dietní edukace psychotiků v prevenci diabetu

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Počet diabetiků v celém světě výrazně narůstá, což je podmíněno nejen geneticky, ale zejména tzv. toxickým prostředím (nevhodná skladba diety a absence pohybu). U psychotiků léčených zejména atypickými neuroleptiky je vzestup výskytu diabetu ještě výraznější. Zkušenosti posledních let ukázaly všude ve světě, že je možná edukace i pacientů se schizofrenií v dietní léčbě a ve fyzické aktivitě. Nyní jsou i u nás používány české edukační materiály pro psychotiky. Podle posledních studií se zdá, že vlivem edukace je riziko vzniku diabetu stejné při používání starších i novějších (klasických i atypických) neuroleptik.

Klíčová slova: diabetes mellitus – deprese – schizofrenie – atypická neuroleptika – prevence diabetu

Education in diet as prevention of diabetes in psychotic patients

Summary: The number of diabetic patients is increasing in the whole world, influenced not only by genetics but also by toxic environment (bad diet composition and limited physical activity). In psychotic patients treated by atypic neuroleptics an increased diabetes risk is observed. Experiences of last years have shown that education in diet and physical activity is also possible in psychotic patients. Original Czech materials are used now to educate patients. Recent studies performed in United States have shown that in the era of education the incidence of diabetes in groups treated with typical and atypical (older and newer) antipsychotics is the same.

Key words: diabetes mellitus – depression – schizophrenia – atypic neuroleptics – diabetes prevention

Úvod

Výskyt diabetu se celosvětově zvyšuje alarmující rychlostí. Za příštích 25 let se výskyt diabetu ve světě pravděpodobně zdvojnásobí. I u nás výrazně přibývá diabetiků 2. typu a mírně i diabetiků 1. typu. Část našich diabetologů pamatuje doby, kdy bylo diabetiků pod 2 % populace, dnes je diabetiků kolem 7 % a je pravděpodobné, že do několika let jich bude více než 10 % populace. Diabetem pravděpodobně onemocní během života každý třetí dnes narozený Čech.

Zvýšený výskyt diabetu byl u pacientů s depresí a schizofrenií zaznamenáván vždy [6,13]. Až 90. léta minulého století ukázala, jak výrazné je riziko vzniku diabetu u pacientů léčených zejména tzv. atypickými neuroleptiky. Metabolické riziko za léčby psychofarmaky je komplexnější [1,2]:

1. Hrozí vznik diabetu s prvky diabetu 1. typu. Nemocný je za několik týdnů po nasazení psychofarmak přijat do nemocnice s těžkou diabetickou ketoacidózou podmíněnou pravděpodobně toxickým efektem léků na beta-buňku. Byla opakovaně popsána i úmrtí. Po vysazení antipsychotika odchází obvykle již bez léčby inzulinem.
2. Vzestup hmotnosti, a s tím související rozvoj některých dalších složek metabolického syndromu [11] – dyslipidemie, systémový zánež, rozvoj aterosklerózy.
3. U části pacientů pak vznikne typický diabetes 2. typu.

Rozvoj těchto komplikací je nepochybně preventabilní. Jde jistě o problém konkrétního léku, ale i problém životního stylu – toxického prostředí kolem nás – s nevhodnými dietami

a absencí pohybu, kterému jsou vystaveni psychotici pravděpodobně stejně jako ostatní populace. Všichni se přejídáme a málo se pohybujeme, a tak stoupá výskyt obezity i diabetu.

Prevence ketoacidózy za léčby neuroleptiky

Výskyt diabetické ketoacidózy je závažnou a nebezpečnou, naštěstí ale málo frekventní, komplikací. Vyskytuje se podle závažnosti formy v frekvenci 1 na tisíc až 10 tisíc léčených pacientů [4,5].

Psychiatri by se měli pacientů ptát na pocit žízně, ale zejména nabrat glykemii před léčbou a znovu v průběhu prvních týdnů léčby. Chybou je nasadit medikaci a pacienta nekontrolovat (to se vyskytuje se i v jiných oborech – např. nesledování hmotnosti po hormonální léčbě v gynekologii či pneumologii). Tato kompli-

kace je vzácná a není důvodem neuzívat kvůli ní velmi hodnotné léky.

Prevence metabolického syndromu a diabetu 2. typu u psychotiků

Prevence vzniku obezity, diabetu 2. typu a metabolického syndromu je stejně významná. Tyto komplikace jsou daleko častější a jejich prevence vyžaduje větší úsilí, jednak pro větší počet pacientů a jednak pro dlouhodobou nutnost se k edukaci vracet při každé návštěvě pacienta. Psychotherapie je samozřejmě součástí i klasické léčby obezity a diabetu 2. typu u zdravých [7,13].

Klasická psychotherapie obezity a diabetu u psychicky zdravých

Psychotherapie by měla být součástí každé dietní a režimové léčby. V budoucnu by měl mít obezitolog i diabetolog určité psychotherapeutické vzdělání. Bez vstupního posouzení psychologických a životních problémů nemocného není možné rozumnou léčbu obezity a diabetu zahájit.

Přístupy mohou být individuální i skupinové, při nejasnosti v indikacích je třeba konzultovat odborníka na psychotherapii (tedy na psychotherapii specializovaného psychologa či psychiatra). Přístup k nemocnému musí být z hlediska lékaře vždy individuální, ale právě rozbor špatných návyků, rozbor životního stylu a zkušeností s léčbou mohou být zejména u extrovertních pacientů velmi úspěšně prováděny skupinově.

Takzvaná kognitivně-behaviorální léčba obezity vychází z potřeby odnaučit nemocného nevhodnému životnímu stylu, tj. malé fyzické aktivitě a zejména nevhodným dietním návykům. Je třeba odstranit především tzv. nevhodné zevní podněty. Nemocný musí poznat nevhodné podněty k jídlu a nevhodné jednání a nahradit je novým jednáním pozitivním (tedy i novým myšlením a postoji).

Většina obezitologických center ve světě užívá americké metody Stunkar-

dovy, kam patří tyto kognitivně-behaviorální techniky:

1. sebezpozorování (např. složení jídla, okolnosti jídla, frekvence jídla, podněty při jídle, okolnosti cvičení, okolnosti pasivního jednání, analýza chvilí nudy apod),
2. aktivní kontrola vnějších podnětů (eliminace rizikových situací s nevhodným příjmem jídla, nevhodnou aktivitou, nevhodné nákupy, zvládání stresových situací),
3. techniky sebezposilování (stanovování si odměn, podpora rodiny, chválení),
4. kognitivní techniky (odstranění sebeobviňování, navození pozitivního myšlení, navození dlouhodobé změny životního stylu).

Součástí psychologických postupů je běžně i výchova v dietoterapii a cvičení.

Je vhodné vysvětlit, co je obezita, co je diabetes, jejich rizika, klasickými tématy jsou i androidní a gynooidní obezita (obezita typu jablko a hruška). Vhodná je instruktáž k vedení zápisů o jídlu, o fyzické aktivitě, o problémech a jejich aktivním řešení, zápisy o vlastních pocitech, o cílech a odměnách, o tom, co a jak dlouho pacient jedl, zápis nálady, co dělal při jídlu.

Edukace nemocných s psychózou

Hmotnostní vzestup po léčbě psychofarmaky je velkým problémem. Rozdíly mezi jednotlivými léky jsou často nadměrně zdůrazňovány a reakce hmotnosti je velmi individuální. Váhový vzestup a vznik diabetu se týká zejména osob s metabolickým syndromem a s genetickou zátěží diabetem 2. typu.

Pro internistu může být překvapivé, že pacient s psychózou je psychotherapií dobře edukovatelný. Psychotherapeutickými postupy v léčbě schizofrenie se zabývají například konference pořádané v Jáchymově.

Podle našich zkušeností lze u pacientů snadno vzbudit o problematice diet a metabolismu zájem. Obvykle tito pacienti také rádi plní úkoly

a mají určité pedantské rysy, překvapivě rádi provádějí i dietní výpočty.

Edukace psychotiků s obezitou v zahraničí

Nejrozsáhlejší a úspěšný výzkum a následně zavedení edukačních postupů do běžné praxe provedla firma Lilly v souvislosti s užíváním olanzapinu. Po tomto léku, jak bylo uvedeno výše, hmotnost stoupá a může vzniknout diabetes.

Pro pacienty užívající olanzapin byly vyvinuty rozsáhlé edukační programy. Tyto barevné letáky jsou mnohem jednodušší než ty, na jaké jsou běžně zvyklí internisté a diabetologové.

Stručná doporučení zní přibližně takto:

1. Používejte tuky a oleje velmi zřídka.
2. Jezte maximálně 2–3 kelímky ze skupiny: mléko, sýr, jogurt denně.
3. Denně jezte maximálně 2–3 kousky ze skupiny: maso drůbeží, rybí, vejce či ořechy.
4. Denně jezte 3–5 porcí zeleniny.
5. Denně jezte maximálně 3–5 kousků ovoce.
6. Denně jezte maximálně 6 kousků či porcí chleba, rýže či cereálií.
7. Jezte pravidelně a vyváženě.
8. Učte se ovládat chuť.
9. Pravidelně cvičte.

Efekty behaviorální intervence byly zkoumány Wirshingem [15] i u dalších léků (tab. 1).

Německé edukační materiály jsou složitější, jde o dvě knížky věnované dietám a fyzické aktivitě. Naplněny jsou množstvím otázek a pacient je například veden k odhadování množství tuku v různých druzích uzenin a odhadování vydané energie při cvičení.

Vždy je tedy vhodné kombinovat podávání psychofarmak s edukací a behaviorální psychotherapií.

České edukační materiály

S edukací i s kazuistikami obézních a diabetiků s psychózou máme určité zkušenosti. Mezi našimi pacienty

Tab. 1. Změny hmotnosti po behaviorální intervenci a bez ní.

lék	maximální váhový vzestup v kg	
	bez intervence	po intervenci
klozapin	7	7
olanzapin	7	2
risperidon	5	2
haloperidol	4	1,5
sertindol	3	0,5

se vyskytují i pacienti s psychózami a těžkou dekompenzací diabetu. Jsou zde i pacienti s psychozami vyžadující inzulinovou léčbu a pacienti po bandáži žaludku. Několik těchto kazuistik jsme publikovali [9].

Na základě našich zkušeností jsme adaptovali zahraniční materiály pro naše podmínky a navrhli zjednodušený edukační leták.

Edukační materiály, používané internisty či diabetology, jsou pro psychotiky příliš složité. Ve spolupráci s firmou Lilly byl vydán český edukační materiál pro pacienty léčené psychofarmaky [12]. Je v něm popsána motivační kazuistika a materiál pokračuje edukací o dietě a fyzické aktivitě. Edukace je uvedena formou pravidel i schémat (např. pyramida potravin). Je nutné individuálně porovnat poměr prospěchu z psychiatrické farmakologické léčby a možný vznik interních komplikací. U většiny nemocných je pravděpodobně efekt psychiatrické farmakologické léčby pro nemocného významnější.

Leták umožňuje jak počítání příjmu a výdeje, tedy bilance, energie, tak zjednodušené využití pyramidy potravin a pyramidy fyzické aktivity. Pro ještě větší zjednodušení je uveden také systém několika pravidel pro pacienty, kteří nemohou nebo nechťejí využívat komplikovanější postupy.

Na závěr je uveden test, který je možno podle potřeby jako kontrolu edukace i opakovat. Tento edukační materiál je v posledních letech pacienty i psychiatry je hojně využíván.

Pacientům je vhodné za edukace monitorovat vždy glykémii a i další složky metabolického syndromu a používat další známé strategie prevence diabetu [10].

Léčba diabetu za podávání psychofarmak

Zajímavá práce byla zveřejněna na Evropském diabetologickém sjezdu v roce 2001 v Glasgow britskými farmakology [13]. U 3 100 diabetiků s nově nasazenými antidiabetiky se sledovala léčba po 5 letech. Léčba perorálními antidiabetiky selhala u 19,4 % diabetiků a musel být nasazen inzulin. Pro tyto pacienty bylo typické, že často užívali psychofarmaka. Poměr šancí (odds ratio) činil 2,24. Pacienti na antipsychotikách mají tedy více než 2,2krát vyšší šanci, že u nich selže léčba antidiabetiky. Psychofarmaka jsou jasným rizikovým faktorem pro selhání inzulinové sekrece. Nebyl zde však zjištěn rozdíl mezi typickými a atypickými psychofarmaky.

Zvýšenou edukaci tedy potřebují nejen pacienti užívající psychofarmaka jako prevenci diabetu, ale i diabetici, kterým jsou psychofarmaka nasazována.

Výskyt cukrovky za podávání psychofarmak v éře edukace psychotiků

Vliv psychofarmak na vznik diabetu je stále zkoumán a v poslední době přinesl nová fakta článek Buseho [3] (tab. 2).

Tab. 2. Relativní riziko vzniku diabetu po antipsychotících.

	rel. riziko	p menší než
konvenční antipsychotika		
celkem	3,5	0,0001
haloperidol	3,1	0,0001
thioridazin	4,2	0,0001
atypická antipsychotika		
celkem	3,1	0,0001
klozapin	3,3	0,0070
olanzapin	3,0	0,0001
quetiapin	1,7	0,0020
risperidon	3,4	0,0001

Rozsáhlá analýza téměř 20 tisíc pacientů léčených typickými antipsychotiky a na téměř 40 tisíc pacientů léčených atypickým antipsychotiky ukázala, že riziko diabetu je po starších i novějších neuroleptických srovnatelné. Tyto výsledky se navíc zdají být kontroverzní vůči starším výsledkům. Takto radikálně snížila metabolická rizika psychofarmak právě celosvětově užívaná edukace pacientů.

Významnou změnou v prevenci diabetu u pacientů se schizofrenií je užívání parciálních agonistů dopaminových receptorů zejména aripiprazolu [8,14]. Tato nová skupina léků se chová jako antagonist dopaminu v místech, kde je dopaminu nadbytek, a jako agonista v místech, kde je dopaminu nedostatek, a má minimálně vyjádřeny všechny nežádoucí metabolické účinky.

Závěr

Moderní léčba schizofrenie vedla k výraznému zvýšení efektu psychiatrické léčby. Moderní léky však bohužel začaly vyvolávat četné nežádoucí metabolické účinky, z nichž nejzávažnější je vznik diabetu. Ukázalo se však, že populace schizofreniků je dobře edukovatelná, a tak lze efektivně vzniku diabetu u pacientů bránit.

V běžné praxi bohužel stále platí, že odeslání pacienta do běžné diabetologické ordinace neplní účel. Dia-

betolog, diabetologická sestra i běžná dietní sestra mají obvykle z edukace pacientů trpících schizofrenií obavy. Je proto vhodnější provádět základní edukaci v psychiatrických ordinacích nebo se soustředit na spolupráci s diabetologickou ordinací, která uvedenou problematiku zná či spolupracovat s internistou psychiatrické léčebny.

Při spolupráci se má vždy internista zeptat, zda psychiatr souhlasí i s eventuální redukcí hmotnosti. Psychické onemocnění se často redukcí zhorší a je třeba se ptát, z čeho má pacient větší profit: u závažných psychóz pravděpodobně z psychiatrické léčby. Lepší je společný postup s důrazem na psychiatrickou léčbu a doplňkovou léčbu, resp. prevenci vzniku obezity a diabetu. Výsledky posledních let u nás i ve světě ukatují, že tyto postupy jsou v prevenci diabetu u psychotiků velmi úspěšné.

Literatura

1. Almeras A et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4):557–64.
2. Bonanno DG et al. Olanzapine Induced Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35: 563–565.
3. Buse JB et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epid* 2003; 56: 164–170.
4. Gatta B et al. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 1002–1003.
5. Haupt DW, Newcomer JW. Risperidon Associated Diabetic Ketoacidosis. *Psychosomatics* 2001; 42: 279.
6. Rakovac I et al. Screening of depression in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 1469–1470.
7. Svačina Š. *Obezita a diabetes*. Maxdorf, Praha, 2000.
8. Svačina Š. *Metabolické účinky psychofarmak*. Praha: Triton 2005.
9. Svačina Š, Šonka J, Marek J. Dexfenfluramine in psychotic patients. *Int J Eat Disord* 1998; 24: 335–338.
10. Svačina Š. *Prevence diabetu*. 1. ed. Praha: Galén 2003.
11. Svačina Š, Owen K. *Syndrom inzulinové rezistence* 1. ed. Praha: Triton 2003.
12. Svačina Š. *Ovládneme svou hmotnost, ovládneme svůj život*. Edukační materiál. Praha: Lilly 2003.
13. Svačina Š. *Obezita a psychofarmaka*. Praha: Triton 2002.
14. Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální atomizací dopaminových D2/D3 receptorů a serotoninových 5-HT 1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 7: 279–289.
15. Wirshing DA et al. Behavioural intervention in weight gain after psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358–363.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.lf1.cuni.cz
 e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 27. 11. 2004
 Přijato k otištění: 27. 11. 2004

www.currentjournals.cz

Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky

J. Libiger

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Souhrn: Do terapie psychotických onemocnění se v 90. letech minulého století prosadily nové léky -tzv. antipsychotika druhé generace. Starší generace antipsychotických léků - neuroleptika, byla spojena s nežádoucími extrapyramidovými účinky, druhá generace antipsychotik nežádoucí motorické příznaky téměř nevyvolává. Při širokém využití nových léků v klinice ale léčbu komplikoval vzestup tělesné hmotnosti, vyšší glykémie, vysoké hodnoty sérových lipidů, vzestup incidence metabolického syndromu a diabetu. Míru tohoto rizika ovlivňuje skutečnost, že samotné schizofrenní onemocnění je provázáno změnou životního stylu, která riziko cukrovky zvyšuje. Prevalence diabetu v populaci schizofreniků se odhaduje asi na 16 %, v mladších věkových kategoriích léčených psychotiků je okolo 6 %. Také léčba klasickými neuroleptiky, zejména fenothiaziny, byla spojena se zvýšeným rizikem onemocnění diabetem. Vyšší výskyt diabetu po antipsychotících je většinou spojen se zvýšením inzulínové rezistence. Vyskytuje se však i u relativně mladých jedinců a může se projevit ketoacidózou, která je u diabetu 2. typu vzácná. Souvislost terapie antipsychotiky s diabetem podporují prospektivní studie. Při dlouhodobém sledování pacientů léčených klozapinem byl v průběhu 5 let nově diagnostikován diabetes u více jak 30 % nemocných se schizofrenií. Přesný a jednotný mechanismus vzniku antipsychotiky indukovaného diabetu se zatím nepodařilo objasnit. Na jeho vzniku se zřejmě podílí jak nárůst tělesné hmotnosti pacientů v důsledku blokády histaminových nebo serotoninových (5HT_{2c}) receptorů, tak inhibice glukózoového transportu prokázaná po antipsychotících in vitro, jsou však možné i další mechanismy. Poznatky o souvislosti vzniku diabetu a antipsychotické léčby vedou v praxi k doporučení zjistit před nasazením antipsychotik anamnézu onemocnění cukrovkou v rodině a myslet na možnost vzniku diabetu. Pacienta je třeba důkladně informovat a podniknout preventivní životní opatření, které by rozvoji metabolických komplikací antipsychotické léčby bránila. U pacientů léčených antipsychotiky je vhodné monitorovat v pravidelných intervalech tělesnou hmotnost a glykémii. Doporučuje se také zvážit změnu životního stylu a dietetická opatření před pokusem vysadit nebo změnit antipsychotikum, který může být při dlouhodobé úspěšné udržovací léčbě psychózy obtížný a riskantní.

Klíčová slova: antipsychotika druhé generace - neuroleptika - schizofrenie - diabetes - inzulínová rezistence - hyperglykemie - obezita - nežádoucí účinky

Diabetes in patients treated with antipsychotics

Summary: New drugs - so called second-generation antipsychotics - were established in the therapy of psychotic diseases in the 1990's in the last century. The older generation of antipsychotic drugs - neuroleptics - was associated with adverse extrapyramidal effects, the second generation of antipsychotics scarcely induces adverse motoric symptoms. However in wide use of new drugs in clinical practice the treatment was complicated by body weight gain, high values of serum lipids, higher glycaemia, increased incidence of metabolic syndrome and diabetes. The degree of this risk is affected by the fact that the schizophrenic disease itself is followed by lifestyle changes increasing risk of getting diabetes. Prevalence of diabetes in population of schizophrenics is estimated to be about 16%, in younger age categories of treated psychotics it is about 6%. Also the treatment with classic neuroleptics, especially phenothiazines, was associated with higher risk of getting diabetes. The higher incidence of diabetes after receiving antipsychotics is mostly associated with an increase of insulin resistance. However it occurs also in relatively young individuals and can be manifested by ketoacidosis, which is rare in type 2 diabetes. Prospective studies support the relationship between the antipsychotics treatment and diabetes. In long-term monitoring of patients treated with clozapine more than 30% patients with schizophrenia were newly diagnosed with diabetes within 5 years. Exact and integral mechanism of development of antipsychotics-induced diabetes has not been clarified yet. Both body weight gain of patients as a result of blockade of histamine or serotonin (5HT_{2c}) receptors and glucose transport inhibition demonstrated after antipsychotics treatment in vitro participate on the development of diabetes but other mechanisms are possible. Findings on relationship between the development of diabetes and antipsychotic treatment lead in practice to recommendation to find out the history of diabetic disease in the family and to think about the possibility of developing diabetes before starting treatment with antipsychotics. It is necessary to properly inform the patient and adopt preventive lifestyle measures, which could prevent the development of metabolic complications of antipsychotic treatment. In patients treated with antipsychotics monitoring of body weight and glycaemia in regular intervals is advisable. Before the attempt to discontinue or change antipsychotics, which can be difficult and dangerous in long-term maintenance treatment, it is further recommended to consider the lifestyle changes and diet measures.

Key words: second-generation antipsychotics - neuroleptics - schizophrenia - diabetes - insulin resistance - hyperglycaemia - obesity - adverse effects

Antipsychotické léky, tradičně známé jako neuroleptika, v 50. letech minulého století dramaticky změnilo osud duševně nemocných i obraz psychiatrie. Účinek neuroleptik byl komplikován především časnými i pozdními motorickými nežádoucími účinky: širokou škálou extrapyramidových symptomů. Čelilo se jim většinou kombinací s anticholinergními antiparkinsoniky. Účinek těchto léků na metabolismus glycidů byl ale předmětem odborného zájmu jen vzácně a nebyl považován za prakticky významný. V monografiích doc. Vinaře [1], které sloužily jako učebnice a příručky pro generaci lékařů, kteří se učili psychofarmaka používat, nebyly poruchy glycidového metabolismu ani diabetes mezi nežádoucími účinky neuroleptické léčby zmíněny. Přesto se však vědělo už z doby před začátkem psychofarmakologické éry, že u pacientů se schizofrenní psychózou je změněná tolerance glukózy zátěže [2,3,4]. Po příchodu fenothiazinových neuroleptik se objevily jen ojedinělé publikace, které poukazyvaly na jejich vliv na hladiny krevního cukru [5]. Tento stav přetrvával až do poloviny 90. let 20. století, kdy se v léčbě psychotických stavů prosadila nová generace antipsychotik.

Antipsychotika nové generace

Těmto farmakům se střídavě říkalo atypická neuroleptika nebo nová antipsychotika a dnes se pro ně ustálilo pojmenování antipsychotika druhé generace (ADG). V běžných terapeutických dávkách nevyvolávají extrapyramidové nežádoucí příznaky buď vůbec nebo jen mírně. Chemicky i farmakologicky mají rozdílné charakteristiky a společná nezbytná a dostačující podmínka jejich nižšího kataleptogenního potenciálu zatím spolehlivě známa není. Předpokládá se, že může souviset s menší mírou obsazenosti dopaminových receptorů (mezi 40–70 %), místem působení (mezolimbická a mezokortikální dopaminergní dráha více než

dráha nigriostriatální), disociační konstantou (čím déle zůstávají antipsychotika vázána na receptor, tím více indukují extrapyramidy), vyšší afinitou k jiným než D2 receptorům (na příklad serotoninové receptory, receptory D1 apod). Ne všechna farmaka z této skupiny byla zcela nová. Jeden z neúčinnějších léků této skupiny, klozapin, byl znám od konce šedesátých let minulého století, ale déle než 15 let se ve velké části světa nepoužíval pro potenciální hrozbu indukce granulocytopenie. Od antipsychotik druhé generace se očekává rozšíření běžného spektra terapeutického účinku neuroleptik na tzv. negativní a kognitivní příznaky schizofrenie. ADG jsou také lépe dlouhodobě tolerována a očekávala se větší soustavnost a spolupráce nemocných v udržovací léčbě psychóz. Metaanalýza [5] doposud provedených studií ukázala nepochybně vyšší terapeutickou účinnost antipsychotik 2. generace v globálním hodnocení léčebného účinku. Zkušenost s jednotlivými antipsychotiky je však různé dlouhá a počet kvalitních psychofarmakologických studií se pro jednotlivé přípravky liší, a tak nelze vztáhnout vše, co máme sklon přičítat celé skupině antipsychotik druhé generace, na všechna jednotlivá farmaka, která do této skupiny zařazujeme.

Ústup obtížných motorických nežádoucích účinků po příchodu antipsychotik druhé generace otevřel prostor pro pozornost komplikacím a nežádoucím účinkům, které se do té doby buď vyskytovaly méně často, nebo zůstávaly v pozadí zájmu, překryty nápadnou nežádoucí symptomatologií lékově indukovaných extrapyramidových příznaků. Jedním z těchto příznaků je na příklad zřetelný vzestup tělesné hmotnosti u některých pacientů. Pozornost se soustředila také na kardiální nežádoucí účinky a na vzestup prolaktinu, který byl v minulosti chápán spíše jako dobrá příležitost, jak monitorovat spolupráci léčených pacientů.

Schizofrenní psychózy a mortalita

Psychiatrii věnují pozornost epidemiologickým studiím, které ukazovaly, že schizofrenie není jenom chronifikující onemocnění, které omezuje funkční způsobilost pacientů v práci, rodině i společnosti a invalidizuje je, ale že je spojeno i se zkrácením života. Průměrná délka života je u pacientů se schizofrenií asi o 20 % kratší [7]. Celková mortalita pacientů se schizofrenií je 1,5–2,6krát vyšší. Mezi bezprostřední příčiny zvýšené mortality patří v 28 % suicidia a ve 12 % nehody a 60 % zůstává na mortalitu způsobenou dalšími faktory [8]. Mezi ně patří také vyšší morbidita kardiovaskulárními i metabolickými chorobami a vzniká otázka, jakou roli hrají při jejich vzniku kulturní a iatrogenní faktory. Tato data pochází z léčených populací v průměrně vyspělém světě. Na možné spojení schizofrenie, její léčby a diabetu výrazněji upozornila epidemiologická studie z poloviny 90. let 20. století, která detekovala v populaci pacientů se schizofrenií diabetes v 15,8 %, zatímco v běžné populaci byla prevalence jenom 3,5 % [9]. Pozdější studie zjistila celkovou prevalenci diabetu u pacientů se schizofrenií 12 % a ve věkové skupině mladších pacientů produktivního věku (18–44 let) prevalence 6,1 % [10]. Pro tuto věkovou skupinu se v USA odhaduje prevalence na 1,2 %. Rozšíření diabetu 2. typu v populaci celosvětově roste, zejména ale stoupá v tzv. třetím světě [11]. V Česku zmiňuje Svačina [12] rozšíření diabetu 2. typu vyšší než 7% s převahou ve vyšších věkových kategoriích. Prevalence cukrovky u nemocných se schizofrenií je však i s ohledem na její stoupající výskyt vysoká a vyžaduje bližší vysvětlení.

Antipsychotika a diabetes

Souběh vstupu antipsychotik druhé generace do léčebné praxe s pozorností věnovanou metabolickým poruchám u pacientů se schizofrenií byl spojen s publikací řady kazuistik,

kteří popisovaly případy nově diagnostikovaného diabetu u pacientů léčených těmito farmaky. Podle Cohenovy přehledné práce [13] bylo v kazuistických sděleních zachyceno celkem 63 případů nově vzniklého diabetu po podávání klozapinu, olanzapinu, risperidonu a quetiapinu, včetně vcelku 35 popsáných případů ketoacidózy. Největší počet kazuistik byl spojen s léčbou velmi účinnými antipsychotiky klozapinem a olanzapinem (tab. 1). Obdobně je rozložený počet onemocnění diabetem přiřkládaný léčbě antipsychotikem 2. generace (tab. 2), který byl ohlášen ve farmakovigilančním programu amerického Úřadu pro potraviny a farmaka (FDA). Protože se jedná o absolutní čísla, souvisí počty ohlášených případů diabetu [14] také s dobou, po kterou se s nimi spojovaný lék v praxi používá. Také data o výskytu ketoacidózy a počtech úmrtí s podáváním ADG upozorňují na spojitost, ale interpretovat je jako spolehlivou výpověď o relativním riziku jednotlivých přípravků nelze. Takovou informaci poskytují parametry binární statistiky – zejména tzv. poměr šancí („odds ratio“ – OR). Tato veličina vyjadřuje poměr výskytu sledovaného jevu (tedy diabetu) v exponované skupině (tedy skupině nemocných léčených určitým antipsychotikem 2. generace) k výskytu tohoto jevu ve skupině kontrolní (v tomto případě skupině léčené v kontrolovaných studiích referenčním antipsychotikem, eventuálně v jiné srovnávací skupině). Významnost této veličiny je dána konfidčním intervalem (CI). V tab. 3 připravené z dat vybraných z přehledné práce Citroma a Jaffe [14] je vedle zlomku, který zachycuje počet studií, které prokazují významnou asociaci terapie daným antipsychotikem a výskytu diabetu, také velikost poměru šancí (OR). Jak z tabulky vyplývá, zřetelná asociace byla nalezena především v některých studiích s tzv. mnohareceptorovými ligandy

Tab. 1. Počet publikovaných kazuistik nového výskytu diabetes mellitus při léčbě antipsychotiky [13].

antipsychotikum	počet případů diabetes mellitus	počet ketoacidóz
klozapin (Leponex)	27	16
olanzapin (Zyprexa)	39	17
risperidon (Risperdal)	4	1
quetiapin (Seroquel)	3	1

Tab. 2. Případy nového výskytu diabetes mellitus při léčbě antipsychotiky – sloučení literárních dat a dat monitorovacího programu FDA [14].

antipsychotikum	počet hlášení vzniku diabetes mellitus	počet hlášených ketoacidóz	počet úmrtí na diabetes mellitus
klozapin (Leponex)	384	80	25
olanzapin (Zyprexa)	237	80	15
risperidon (Risperdal)	131	26	4
quetiapin (Seroquel)	46	21	11

Tab. 3. Poměry šancí zvýšeného rizika onemocnění diabetem při léčbě ADG [14].

antipsychotikum	↑/–*	OR	CI**
klozapin	4/1	1,2–7,4	1,2–34,7
olanzapin	4/2	1,2–3,5	1,0–1,43
risperidon	1/5	1,5	1,12–2,04
quetiapin	1/1	1,3–1,7	1,1–2,4
klasická neuroleptika	–	1,31–1,34	1,2–34,7

* ve sloupci je uveden poměr studií, ve kterých byla významně vyšší asociace diabetu a léčby daným antipsychotikem oproti referenční léčbě (ev. placebo u klasických neuroleptik)

** konfidční interval zahrnuje nejnižší a nejvyšší hodnotu ze všech studií s významným rozdílem mezi zkoumaným antipsychotikem a referenční léčbou.

(MARTA – multi action receptor targeted agents), jak bývají někdy nazývány olanzapin a klozapin. Poměr šancí je však významně vyšší i pro klasická neuroleptika: 1,3 (1,1–1,6). Pro chlorpromazin je 1,31 (1,09 až 1,56), pro perfenazin 1,34 (1,11–1,62). Pro haloperidol je známa hodnota „hazard ratio“ (HR – přeložitelné v tomto kontextu asi jako poměr ohrožení), která dosahuje 3,1 (2,6 až 3,7). U fenothiazinového thirodazinu je „hazard ratio“ ještě vyšší: 4,2 (3,2–5,5). „Poměr ohrožení“ (HR) je

hodnota, která v tomto případě vyjadřuje rozdíl v nárůstu případů nového onemocnění diabetem u sledovaného a kontrolního souboru za zvolený časový interval. Významně vyšší „poměry šancí“ svědčí pro vazbu léčby antipsychotiky a diabetu, ale léčba sama není jediným faktorem, který se zvýšenou frekvencí diabetu může souviset. Sledování televize a sedavý způsob života zvyšují u žen riziko diabetu o 14 % [15]. Při analýze významných přídatných faktorů spojených s hyperglykemií v hlášení nezá-

doucích účinků WHO byla (u tohoto velmi výběrového souboru) spočítána významná „rizika šancí“ zvyšující pravděpodobnost výskytu hyperglykemie při léčbě ADG. Vzestup tělesné hmotnosti má OR 2,36, mužské pohlaví 1,27, souběžná medikace valproátem 1,97 a souběžná medikace SSRI 1,63 [16]. Tyto faktory nejsou navzájem závislé. Ze studií v druhé polovině 90. let 20. století je známo, že až na ojedinělé výjimky léčba neuroleptiky a antipsychotiky zvyšuje tělesnou hmotnost. Obezita, zejména abdominální obezita, je součástí metabolického syndromu a její nárůst zvyšuje riziko onemocnění diabetem 2. typu. Analýza klinických dat ukázala, že už po 10 týdnech lze nalézt přírůstek tělesné hmotnosti především při léčbě klozapinem, olanzapinem a quetiapiinem, ale také po thioridazinu, chlorpromazinu a do menší míry i po risperidonu, kombinacích antipsychotik a haloperidolu [17]. Antipsychotika i onemocnění schizofrenií jsou spojena se změnou životního stylu a aktivity, s vlivem na stravovací návyky a někdy i se sociálním skluzem. Onemocnění je provázeno psychickou zátěží spojenou se stigma-tem duševní choroby. To všechno jsou faktory, které se mohou do asociace terapie antipsychotiky a výskytu diabetu promítat. Některé mohou samostatně zapříčinit vzestup tělesné hmotnosti, nebo se spolu s antipsychotiky indukovaným vzestupem váhy a dalšími farmakogenními faktory skládají při zvyšování rizika onemocnění diabetem 2. typu. Proč si myslíme, že diabetes je spojený s léčbou antipsychotiky a ne pouze s okolnostmi, které onemocnění schizofrenií doprovázejí, jako je stress a jiné, farmaky neindukované, okolnosti?

V mnoha případech diabetes po vysazení antipsychotika ustoupí a po novém podání farmaka se zase objeví. Při analýze kazuistik našel Cohen 28 reverzibilních a jenom 7 irreverzibilních případů nového onemocnění

cukrovkou [13]. Výsledek glukózového tolerančního testu se po vysazení klozapinu a olanzapinu u 78 % nemocných zlepšil [18].

Diabetes se v mnoha případech rozvíjí brzy po zahájení léčby antipsychotiky. Do 3 měsíců od nasazení antipsychotika se projevilo skoro 60 % nových případů diabetu a do 6 měsíců to bylo už 84 % všech nově zjištěných případů [19]. Cohen zmínil kazuistiku, ve které byl nový diabetes detekován během týdne po nasazení antipsychotika.

Cukrovka, která je spojená s podáváním antipsychotik, se projevuje u mladších lidí, než je obvyklé u diabetu 2. typu. Průměrný věk začátku nového onemocnění cukrovkou byl u lidí léčených pro schizofrenii 40 let, ke zhoršení nebo nové epizodě již dříve přítomného diabetu po nasazení antipsychotik docházelo v průměru v 60 letech. Souhrn kazuistik nového výskytu diabetu při léčbě antipsychotiky zahrnuje 84 % pacientů, kteří jsou mladší než 50 let [13]. U mnoha pacientů léčených antipsychotiky se diabetes manifestuje, aniž dojde k vzestupu tělesné hmotnosti.

Jako silný podpůrný argument pro přímou vazbu terapie ADG a diabetem se často uvádí prospektivní kohortová studie Hendersona et al [20]. Po vyloučení ambulantně sledovaných nemocných se schizofrenií, kteří byli pro cukrovku již léčeni, nebo měli při vstupu do studie zjištěnou hyperglykémii, sledoval skupinu 82 pacientů se schizofrenií léčených klozapinem po dobu 5 let. Z původního počtu pacientů onemocnělo diabetem 30 (32 %). U 67 % pacientů byla v průběhu 5 let alespoň jednou naměřena zvýšená glykemie nalačno nebo významně vzrostly průměrné hladiny triglyceridů v séru, či významně vzrostla tělesná hmotnost pacientů.

Mechanismus vzniku antipsychotiky indukovaného diabetu

Mnoho pozornosti je věnováno mechanismu vzniku diabetu u pacientů

léčených antipsychotiky. Vzájemné působení mnoha faktorů, při kterém se skládají vlivy spojené s vlastním duševním onemocněním a farmakogenní vlivy, je sice složité, ale velmi pravděpodobné vysvětlení. Jedním z faktorů zprostředkovaných antipsychotickou léčbou je vzestup tělesné hmotnosti. Nárůst váhy po antipsychotických může být zprostředkovan více mechanismy. Antipsychotika blokují v různé míře dopaminové (D2), histaminové (H1) a serotoninové (HT2c) receptory. Antidopaminergní vlastnosti jsou společně prakticky všem antipsychotikům (ačkoliv klozapin, který je se vzestupem váhy i diabetem poměrně často asociován, má k dopaminovým D2 receptorům afinitu relativně nižší než jiná antipsychotika). Blokáda dopaminových receptorů je spojená s útlumem motoriky a poklesem motivace. Podobně jako sedace, která provází antihistaminové působení některých antipsychotik, tlumí antidopaminergní farmaka aktivitu a vedou k nárůstu tělesné hmotnosti. Blokáda 5HT2c receptorů (klozapin, olanzapin), nejspíše spojená s polymorfizmem SNP 795 C/T genu pro tento receptor, vede k výraznému nárůstu váhy [21]. Serotoninergní antagonismus vede také k vzestupu glykemie [22].

Leptin je adipocyty syntetizovaný hormon, jehož hladina pozitivně koreluje s inzulinovou rezistencí. Po podávání klozapinu dochází k vzestupu plazmatického leptinu, a to bez ohledu na tělesnou hmotnost [23].

Nejčastěji se v souvislosti s antipsychotiky indukovaným diabetem mluví o in vitro prokázané schopnosti antipsychotik inhibovat glukózový transportér. Na inzulin citlivá bílkovina (GLUT4), která se po aktivaci inzulinového receptoru přesune z cytoplazmy k buněčné membráně a umožní přenos glukózy intracelulárně, je řadou antipsychotik in vitro inhibována. Inhibice glukózového transportu po jednotlivých antipsy-

chotických koreluje s indukci hyperglykemie in vivo [24].

Pozornost byla věnována i možnosti přímého toxického vlivu některých psychofarmak na beta-buňky pankreatu. Pro tuto možnost do jisté míry svědčí vyšší výskyt ketoacidózy, než je u diabetu 2. typu běžné. Některá antipsychotika (především opět klozapin) blokují 5HT_{1a} receptory, které jsou na beta-buňkách. Protože ale chybí korelace mezi afinitou jednotlivých farmak k 5HT_{1a} receptorům a jejich diabetogenním potenciálem, není tato blokáda považována za pravděpodobný mechanismus přímého působení antipsychotik na beta-buňky. Sowellová ověřovala vliv olanzapinu, risperidonu a placebo na funkci beta-buněk u zdravých dobrovolníků. V hyperglykemickém clampu před a po léčbě olanzapinem, risperidonem a placebem nenašla známky farmakologicky indukované poruchy sekreční funkce beta-buněk. Mírné změny sekreční odpovědi souvisely se změnami tělesné hmotnosti [25]. Studie s euglykemickým „clampem“ u pacienta, u kterého se během předchozí léčby klozapinem rozvinula ketoacidóza, byla zjištěna snížená citlivost na inzulín a také narušení sekreční funkce pankreatických beta-buněk [26]. Léčba klozapinem zvýšila plazmatické hladiny inzulínu, glykémii a plazmatickou hladinu C-reaktivního peptidu [27]. V další studii byl prokázán vzestup inzulínové rezistence v HOMA-IR modelu po olanzapinu [28].

Vytvořit zcela konzistentní model mechanismu, který vede ke vzniku diabetu, je na základě dostupných dat dosud předčasné. Lze předpokládat, že zvýšení inzulínové sekrece vede k „down-regulaci“ inzulínových receptorů a vzniku inzulínové rezistence, ta pak k hyperglykémii a zvýšení triglyceridů v séru a ustavuje se bludný kruh inzulínové rezistence a hyperglykemie [29]. Ten vede k nebezpečí selhání sekrečních buněk

pankreatu i ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Vstup do tohoto bludného kruhu může být spojen s obezitou v důsledku zvýšené chuti k jídlu a nízkého energetického výdeje spojeného s životním stylem pacientů s psychózou, kteří jsou vystaveni sociální dysfunkci a následnému stresu. Může ovšem počínat i s obezitou jiné geneze doprovázené vzestupem leptinu a snížením inzulínové sekrece s následnou hyperglykemií. Mimo pomalejšího postupného vývoje od životního stylu, obezity a léčby antipsychotiky k inzulínové rezistenci a diabetu nelze vyloučit ani vznik toxických reakcí s rozvojem diabetické ketoacidózy, které mohou být spojené s ojedinělými pankreatitidami, nebo individuálním přímým toxickým efektem antipsychotik.

Význam pro praxi

Náš pohled na spektrum rizik spojených s antipsychotickou léčbou se v posledním desetiletí změnil a měl by vést k pozornosti jevům, kterým dříve psychiatři nebo internisté pozornost věnovali jen okrajově, nebo vůbec ne.

Konference, která byla uspořádána k dosažení konsenzu psychiatrů a internistů v USA v listopadu roku 2003 doporučovala u všech kandidátů antipsychotické léčby ověřit anamnézu onemocnění cukrovkou v rodině, pacienty zvážit a změřit obvod pasu, vyšetřit glykémii nalačno a lipidy v séru a nezapomenout na změření TK. Výběr antipsychotika by měl při zvýšeném riziku onemocnění diabetem vzít v potaz data, která jsou ohledně diabetogenních účinků pro jednotlivé preparáty k dispozici. Rozhodování o vhodném antipsychotickém preparátu samozřejmě musí brát v úvahu i rizika kardiální (prodloužení QTc intervalu), věk pacienta, jeho lékovou anamnézu, typ onemocnění a další faktory. Nelze proto činit paušální doporučení ohledně jednotlivých antipsychotik. Indikace musí být dobře promyšlená

a v případě nejistoty konzultována mezi psychiatrem a internistou. Standardní součástí každého vyšetření u psychiatra, který předepisuje antipsychotika, je zvážení pacienta, změření obvodu břicha v pase a kontrola krevního tlaku a pulzové frekvence. Pacientům léčeným ADG klade při kontrolách psychiatr otázky, které dříve psychiatrická kontrola nezařinovala. Ptáme se na to, zda má pacient větší žízeň, zda chodí častěji na malou stranu a zda se mění jeho chuť k jídlu a váha. Ptáme se ovšem i na to, zda má pacient nepravidelný puls, nebo zda se změnil jeho zájem o intimní život a sex. Psychiatr musí dbát také na laboratorní kontroly, které dříve nebyly u klasických neuroleptik běžné. Doporučuje se stanovit glykémii nalačno před zahájením léčby a potom jednou za 4 až 6 měsíců, triglyceridy stanovovat před léčbou a potom v ročních intervalech, obdobně jako cholesterol. Před nasazením, 4 měsíce po zahájení léčby a potom jednou ročně je vhodné stanovit glykosylovaný hemoglobin (HbA_{1c}).

Doporučení, jak postupovat při zjištění abnormních hladin sérových lipidů nebo při vysoké glykémii, se různí. Americká diabetologická asociace počítá s vysazením a záměnou antipsychotika při opakovaném zjištění abnormních hodnot. Mnoho psychiatrů se domnívá, že je zapotřebí individuální posouzení poměru rizika a zisku z antipsychotické léčby, které vyžaduje zhodnocení a zvážení individuální potřeby antipsychotika a rizika jeho vysazení oproti riziku rozvoje metabolického syndromu, diabetu 2. typu a ev. kardiovaskulárních komplikací. Hlavním opatřením by měla být především edukace pacienta, ovlivnění jeho životosprávy a způsobu života, dietetických návyků a fyzické aktivity. Nezbytné zázemí pro vedení pacienta léčeného antipsychotiky je patřičná informovanost, edukace o rizicích způsobu života spojeného s psychózou a její

léčbou a poučení o způsobech a možnostech, jak jim čelit. Pravidelná fyzická aktivita, úprava diety a soustavná snaha vykompenzovat nižší odolnost vůči stresu aktivním a vyváženým životním stylem mohou zabránit bludnému kruhu inaktivity, nárůstu hmotnosti a vzestupu glukózové tolerance. Fyzická aktivita a pěstování životní správy zabrání přijetí pasivní role nemocného a poklesu kvality života. Rychlý nárůst tělesné hmotnosti o více než 2,3 kg během 4 týdnů by podle některých názorů měl vést ke změně antipsychotika stejně jako rychlý vznik diabetu.

Závěrem je možno shrnout, co lze dnes považovat za prokázaná fakta. Podávání antipsychotik je asociováno s vyšší mírou onemocnění diabetem. Diabetes vzniká více mechanismy a jeho geneze souvisí i s riziky, která s sebou přináší samotné onemocnění schizofrenií a změny životního stylu pacientů, také ale s farmakologickým profilem jednotlivých antipsychotik. Před započítáním antipsychotické léčby je vhodné a nezbytné pacienta vyšetřit s ohledem na riziko rozvoje diabetu, pečlivě monitorovat jeho tělesnou hmotnost, glykémii a hladiny sérových lipidů. Rizikové pacienty a pacienty s hyperglykemií je nezbytné poučit o rizicích, která jsou s léčbou spojena, a v první řadě vést k aktivnímu a zdravému životnímu stylu, usilovat u nich o snížení tělesné hmotnosti. V případě, že riziko změny antipsychotika bude menší než riziko z progredujících metabolických komplikací, je možno zvážit i změnu antipsychotické léčby.

Literatura

- Vinař O. Psychofarmaka. Praha: Spofa 1972.
- Lorenz WF. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders. Arch Neurol Psychiatr 1926; 16: 414–419.
- Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease. Arch Neurol Psychiatr 1926; 16: 414–419.
- Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. Am J Psychiatry 1945; 102: 108–110.
- Charaten FBE, Bartlett NG. The effect of chlorpromazine on glucose tolerance. J Mental Sci 1955; 191: 351–353.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. Archives Gen Psychiatry 2004; 60: 553–564.
- Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. Can J Psychiatr 1991; 36: 239–245.
- Harris EC, Barraclough BM. Excess mortality of mental disorders. Brit J Psychiatry 1998; 173: 11–53.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola F et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Comp Psychiatry 1996; 37: 68–73.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophrenia Bull 2000; 26: 903–912.
- Diamond J. The double puzzle of diabetes. Nature 2003; 423: 599–602.
- Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Praha: Triton 2004.
- Cohen D. Atypical Antipsychotics and New Onset Diabetes Mellitus. Pharmacopsychiatr 2004; 37: 1–11.
- Citrome LL, Jaffe AB. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2003; 37: 1849–1857.
- Hu FB, Li TY, Colfittz GA et al. Television watching and other sedentary behaviours in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. JAMA 2003; 289: 1785–1791.
- Hedenmalm H, Hagg S, Stahl M et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Saf 2002; 25: 1107–1116.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1686–1696.
- Clark C, Burge MR. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications. Diabetes Technol Ther 2003; 5: 669–683.
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology and risk factors for new onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics. Analysis of 45 published cases. Ann Clin Psychiatr 2002; 14: 59–64.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000; 157: 975–981.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang CD. Association of antipsychotic drug induced weight gain with 5HT2c receptor gene polymorphism. Lancet 2002; 359: 2086–2087.
- Wozniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. Life Sci 1991; 49: 101–109.
- Hagg S, Soderberg S, Allen B et al. Leptin concentration is increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001; 62: 843–848.
- Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM et al. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine and structural analogs of clozapine. Brain Res 2001; 27: 82–90.
- Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P et al. Hyperglycemic Clamp Assessment of Insulin Secretory Response in Normal Subjects Treated with Olanzapine, Risperidone, or Placebo. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2918–2923.
- Avram AM, Patel V, Taylor HC. Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis. Ann Pharmacother 2001; 35: 1381–1387.
- Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. Exp Clin Endocrinol Diab 1998; 106: 475–477.
- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R et al. Abnormalities in glucose regulations during antipsychotic treatment of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 337–345.
- Lean MEJ, Pajonk FG. Patients on Atypical Drugs – another high risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1597–1605.

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: libigerj@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 17. 1. 2005
Přijato k otištění: 17. 1. 2005

Deprese a diabetes

I. Tůma

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Souhrn: Prevalence deprese při diabetes mellitus je vyšší než v obecné populaci. Patogeneze deprese při diabetu je komplexní. Podílí se na ní negativní životní události, průběh a komplikace diabetu, neuroendokrinní změny, genetické a osobnostní faktory. Zdá se, že riziko vzniku deprese u nemocných s diabetes mellitus je větší v porovnání se zdravými lidmi a naopak, deprese může zvyšovat riziko rozvoje diabetu 2. typu. Několik randomizovaných, kontrolovaných studií prokázalo účinnost selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a podobně i tricyklických antidepresiv (TCA) při léčbě deprese u diabetických nemocných a účinnost TCA v léčbě neuropatické bolesti. Účinná psychofarmakologická a psychotherapeutická léčba může zlepšovat průběh diabetu a zvyšovat kvalitu života nemocných s diabetem.

Klíčová slova: deprese – diabetes mellitus – epidemiologie – farmakoterapie – psychotherapie

Depression and diabetes

Summary: The prevalence of depression in diabetes is higher than in the general population. The pathogenesis of depression in diabetes is complex. The adverse life events, course and severity of diabetes, neuroendocrine changes, genetic and personality factors are all likely contributors to its occurrence. The patients with diabetes seem to be at increased risk of developing depression in comparison with healthy persons and depression may increase the risk of developing Type 2 diabetes. A few randomized, controlled studies reported that selective serotonin reuptake inhibitors as well as tricyclic antidepressants (TCAs) are effective in the treatment of depressive symptoms in diabetes and effectiveness of TCAs in the treatment of neuropathic pain. The effective psychopharmacological and psychotherapeutic treatment may improve the course of diabetes and increase the quality of life of diabetic patients.

Key words: depression – diabetes mellitus – epidemiology – pharmacotherapy – psychotherapy

Úvod

Depresivní porucha je onemocněním závažné, s vysokým rizikem ohrožení života sebevražedným jednáním. 15 % nemocných depresivní poruchou umírá následkem sebevražedných pokusů. Při správné diagnostice a včasné léčbě může být pomoc nemocnému velmi efektivní. Deprese je rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus (2. typu), může zhoršovat spolupráci nemocného při léčbě diabetu a zhoršuje některé diabetické komplikace. Komplexní péči o depresivního nemocného je spojení farmakoterapie, podpůrné nebo systematické psychotherapie, psychoedukace a rehabilitace.

Epidemiologie

Celoživotní riziko depresivní poruchy je 15 %. U nemocných, kteří trpí tělesnými nemocemi, je prevalence depresivní poruchy větší. Při diabetes

mellitus (DM) je riziko onemocnění depresivní poruchou (DP) přibližně 2krát vyšší než v populaci (odds ratio = 2,0, 95 % interval spolehlivosti 1,8–2,2), nezávisle na typu DM nebo na metodě hodnocení depresivní symptomatiky [1]. DP trpí přibližně 30 % nemocných s DM (28 % diabetických žen a 18 % mužů s DM – převaha žen s DP je obdobná jako v nediatetické populaci). Hrachovinová et al (2001) zjistili dotazníkovým šetřením, že čtvrtina skupiny 213 diabetických nemocných dosahuje v subjektivním dotazníku, zachycujícím depresivní příznaky, vysokého skóre, které lze interpretovat jako příznaky klinické deprese [4].

Patogenetické vztahy deprese a diabetes mellitus

Příčina depresivních poruch není dosud zcela objasněna. S depresí jsou

spojeny neurochemické změny, které se týkají nedostatku monoaminových neurotransmiterů (noradrenalin, dopamin, serotonin) v mozku. Biologická podstata deprese je spojena s molekulárními ději na synaptické membráně a s přenosem signálu, který v konečné fázi ovlivňuje genovou expresi. Výzkumy z posledních let přinesly důkazy o roli neurogeneze (vznik nových neuronů v mozku) v patogenezi depresivních poruch a v účinku antidepresivní léčby [17].

Ve vztahu k diabetes mellitus jsou nejčastěji testovány 2 hypotézy [21]:

1. depresi způsobí neurochemické změny způsobené diabetem nebo jeho léčbou
2. deprese je následkem psychosociální zátěže, které jsou nemocní s diabetem vystaveni

Talbot a Nouwen (2000) na základě kritického přehledu ověřovali plat-

Tab. Korelace klinických příznaků DM s mírou deprese (skóre Beckova dotazníku deprese – BDI) a s glykosylovaným hemoglobinem (HbA1C).

příznak DM	korelace s BDI-skóre	korelace s HbA1C
• žízeň	0,41*	0,18
• polyurie	0,46*	0,22*
• hlad	0,31*	0,14
• pocení	0,37*	0,04
• třes	0,47*	0,12
• motání hlavy	0,25*	0,11
• zmatenost	0,48*	0,12
• porucha vědomí	0,08	0,26*
• únavnost	0,65*	0,11

* $p < 0,05$; podle Lustman et al 1988 [7]

nost obou hypotéz [17]. Zjistili, že je nepravděpodobné, že by byla první epizoda deprese následkem diabetes mellitus 2. typu (DM2). Rozvoj depresivní poruchy totiž často o mnoho let předchází manifestaci DM2. Depresivní symptomatika však může zvyšovat riziko rozvoje DM2. Kawakami et al (1999) v populaci japonských mužů [5] podobně jako Eaton et al (1996) v obecné populaci [2] zjistili, že nejvýznamnějšími rizikovými faktory pro rozvoj DM2 jsou obezita a deprese. Zdá se tedy, že u DM2 není deprese jen sekundární emoční odpovědí na chronické a komplikované tělesné onemocnění, ale že se jedná o nezávislý rizikový faktor, který může hrát při vzniku DM2 svou roli.

Časový vztah deprese a diabetes mellitus 1. typu (DM1) je jiný. Často je pozorováno, že se depresivní symptomatika objevuje v průběhu prvního roku klinické manifestace DM1. Průběh depresivní poruchy při diabetes mellitus bývá charakterizován vyšší frekvencí relapsů a delším trváním epizod nemoci [6,8]. Průběhové charakteristiky depresivní poruchy nejsou ovlivněny typem diabetu [21].

Vztah klinických příznaků DM a deprese dokumentuje tab. Klinické příznaky DM při komorbiditě s depresí lépe korelují s mírou deprese

než s glykosylovaným hemoglobinem (tab).

Z biologického hlediska se deprese a diabetes setkávají na několika úrovních. Zřejmě nejvýznamnější je úroveň endokrinních a neurotransmitterových změn. Patří mezi ně především snížení koncentrace katecholaminů, stimulace produkce glukokortikosteroidů, růstového hormonu a glukagonu, které působí regulačně proti hypoglykemickému účinku inzulínu [18]. Glukóza je důležitý metabolický a energetický substrát pro mozkové buňky. Utilizace glukózy v mozkových tkáních je indikátorem neuronální aktivity, kterou lze kvantifikovaně sledovat pomocí pozitronové emisní tomografie nebo funkční magnetické rezonance. V porovnání se zdravými kontrolními osobami je u depresivních nemocných popisována snížená utilizace glukózy v levém laterálním prefrontálním kortexu. Ačkoliv u jiných neuropsychiatrických chorob (Huntingtonova chorea, Alzheimerova choroba) byly popsány poruchy buněčných glukózových transportérů (GLUT), u depresivní poruchy není jasné, zda poruchy utilizace glukózy souvisí s poruchami GLUT [14].

Spojení mezi depresí a diabetem může být rovněž zprostředkováno prozánětlivými cytokiny [14]. Cyto-

kiny (interleukiny a tumor necrosis factor α – TNF α) jsou zvýšeny u obou nemocí a mohou vyvolávat některé depresivní příznaky.

Egede a Zheng (2003) analyzovali mnohočetnou logistickou regresí klinická data 1 810 diabetických nemocných a našli následující nezávislé faktory, které zvyšovaly v hodnoceném souboru riziko výskytu depresivní poruchy [3]:

- věk vyšší než 64 let
- ženské pohlaví
- vyšší vzdělání (nejméně středoškolské)
- nižší mzda
- subjektivní vnímání zhoršení zdraví
- kouření

Mezi další sociální faktory, které mohou ovlivnit rozvoj depresivní poruchy a kterým je nutno věnovat pozornost u diabetických nemocných, patří:

- rozvod
- ovdovění
- fyzické a sexuální zneužívání v dětství
- ztráta matky před 11. rokem života
- významné nepříznivé životní události
- zneužívání návykových látek
- sociální izolace

Depresivní porucha může vzniknout bez psychologicky pochopitelného spouštěcího mechanismu. Často však manifestace i průběh depresivní poruchy souvisí s životními problémy nemocného. Oproti depresivní adaptační poruše je však nepřiměřeně intenzivní a dlouhá.

Symptomatika deprese

Typická symptomatika pro depresivní poruchu zahrnuje:

- **narušení nálady a afektivní reaktivita** (smutek, snížení motivace, ztráta zájmů a schopnosti prožívat spokojenost a radost, pocity prázdnoty, beznaděje, prožitky úzkosti, napětí, podrážděnosti). Často má

nálada pravidelné denní kolísání s nejhorsšími prožitky deprese a úzkosti v ranních hodinách.

- **poruchy myšlení a intelektové výkonnosti** (snížené sebehodnocení, neodůvodněné sebevýčitky a pocity viny, sebevražedné úvahy, porucha koncentrace pozornosti, nerozhodnost, poruchy paměťových funkcí).
- **poruchy psychomotorické aktivity** (pohybová zpomalenost až stupor, chudá mimika, jindy neklid až agitovanost).
- **somatické příznaky** (insomnie s typickým časným ranním probuzením nebo hypersomnie, anorexie nebo zvýšená chuť k jídlu, změny tělesné hmotnosti, snížení zájmu o sexuální aktivity, bolesti, gastrointestinální obtíže, kardiovaskulární obtíže, polymorfní vegetativní stesky).

K obecným diagnostickým kritériím depresivní epizody patří podmínka trvání deprese alespoň po dobu 2 týdnů [20].

Deprese negativně ovlivňuje stav a průběh somatického onemocnění [19]:

1. depresivní somaticky nemocný člověk se sám považuje za tělesně více nemocného než stejně somaticky nemocný bez deprese
2. depresivní somaticky nemocný člověk proto vyhledává častěji lékařské služby, zůstává déle v lůžkové péči a je častěji vyšetřován pomocnými a laboratorními metodami, častěji mu jsou podávány vyšší dávky léků, a tím se zvyšuje riziko výskytu nežádoucích vedlejších účinků a lékových interakcí
3. deprese prohlubuje funkční postižení
4. deprese zhoršuje adherenci pacienta k léčbě
5. deprese zvyšuje mortalitu somatických chorob

Faktory, které mohou mít vliv na vznik komorbidní deprese při DM:

1. předchozí historie deprese
2. náhlé zhoršení diabetu, komplikace
3. stres při chirurgických výkonech
4. chronická bolest při diabetických neuropatiích
5. progresivně se zhoršující fyzický hendikep

Při vyšetření je nutno zhodnotit riziko sebevražedného jednání. Nemocní se suicidálními tendencemi by měli být vždy hospitalizováni na psychiatrickém oddělení.

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit adaptační reakci, úzkostnou poruchu, počínající demenci nebo organickou depresi, hypotyreózu, farmakogenní depresi (reserpinové preparáty, glukortikoidy) nebo depresi při zneužívání návykových látek.

Psychoterapie depresivních poruch

I lékař nepsychiatr, který neprošel výcvikem ve strukturované psychoterapii, by se při léčbě depresivní poruch neměl omezovat jen na předepisování antidepresiv. Klinické vedení začíná vznikem terapeutického vztahu mezi lékařem a pacientem. Z psychologických prostředků je důležité použít psychoedukaci nemocného i jeho rodiny. Psychoedukace spočívá ve vysvětlení podstaty poruchy, jejího průběhu a plánované léčby. Časově limitovaná psychotherapeutická podpora by měla být soustředěna na současné problémy a na pomoc při řešení zatěžujících životních událostí.

Základní teze psychoedukace depresivního pacienta i rodinných příslušníků jsou následující:

1. deprese je běžná a ve většině případů dobře léčitelná onemocnění
2. deprese neznamena lenost nebo slabost
3. deprese může vést k sebevražedným myšlenkám – mluvte o nich mezi sebou i s lékařem
4. plánujte krátké aktivity, které mohou nemocnému přinášet potěšení a zvyšovat jeho sebevědomí
5. deprese může vyvolávat nebo zhoršovat tělesné obtíže

6. nemocný by měl při depresi odložit všechna důležitá osobní a pracovní rozhodování
7. nemocný by neměl být vystavován stresu, kterému se lze vyhnout
8. nemocný by při zlepšování nálady neměl na sebe klást neúměrné nároky

V léčbě deprese a pro prevenci relapsu mohou být užitečné některé metody systematické psychoterapie (například kognitivně behaviorální terapie nebo interpersonální terapie). K této léčbě je však nutno nemocné odeslat ke kvalifikovanému psychoterapeutovi.

Farmakoterapie depresivních poruch při DM

Farmakologickou léčbu depresivní poruchy je možné rozdělit do 3 fází:

1. *akutní fáze* – léčba akutní epizody deprese (trvá obvykle 1–2 měsíce)
2. *pokračující fáze* – slouží k udržení stability po odeznění akutních příznaků, a to v délce 6 měsíců po odeznění akutní epizody
3. *udržovací fáze* – dlouhodobá udržovací léčba s cílem zabránit recidivě depresivní poruchy (do 1 roku po odeznění akutní epizody, celoživotní léčba v případech rekurentní deprese)

Antidepresiva se vzájemně neliší antidepresivní účinností (průměrně lze očekávat dobrou responzi u 60 až 70 % depresivních nemocných). Jednotlivé skupiny antidepresiv se klinicky liší nežádoucími účinky. Pro výběr antidepresiva je proto převážně určující profil nežádoucích účinků. V úvahu je nutno brát somatický stav nemocného vzhledem ke kontraindikacím jednotlivých antidepresiv. Z tohoto hlediska jsou nejrizikovější tricyklická antidepresiva (TCA) především pro svůj anticholinergní účinek (kontraindikace u ischemické choroby srdeční, glaukomu, adenomu prostaty). Tato skupina je rovněž nevhodná pro starší nemocné pro negativní vliv na kognitivní funkce (zhoršení paměti, zmatenost). Tricy-

klická a heterocyklická antidepresiva jsou také rizikovější při předávkování, proto by neměla být volena u nemocných s rizikem sebevražděného jednání. Příznivější profil nežádoucích účinků mají antidepresiva III. a IV. generace. Proto jsou zvláště antidepresiva III. generace (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI) doporučována jako léky první volby. Problémem některých antidepresiv IV. generace (například mirtazepin) ve vztahu k diabetu je vzestup tělesné hmotnosti při jejich dlouhodobém užívání.

Při ordinování antidepresiv je třeba zvažovat i potenciální lékové interakce, některé mohou být klinicky významné. Například kombinace fluoxetinu s beta blokátory může vést, zvláště u starších lidí, k bradykardii. Fluoxetin může zvyšovat plazmatickou koncentraci a účinnost anti-koagulantů (warfarin) s rizikem zvýšené krvácivosti. Antidepresiva, která inhibují izoenzym 3A4 cytochromového systému P450, a těmi jsou některé SSRI (fluoxetin, fluvoxamin), mohou ovlivnit metabolismus perorálních antidiabetik [14].

Na počátku léčby antidepresivy je vhodné nemocného upozornit na poněkud oddálený nástup účinku těchto léků (10–14 dní). Je vhodné přechodně podávat nemocným trpícím úzkostí a nespavostí benzodiazepinová anxiolytika a/nebo hypnotika (nejlépe nebenzodiazepinová – zolpidem, zopiklon). Antidepresivum by mělo být podáváno v dostatečné terapeutické dávce nejméně po dobu 3–4 týdnů. Pokud v tomto období nedojde k alespoň částečnému ústupu psychopatologie, je doporučována změna terapie s volbou léku z jiné skupiny.

Pokud je nemocný v akutní epizodě deprese léčen ambulantně, měl by být jeho stav hodnocen v 1týdenních nebo 14denních intervalech po dobu prvních 6 týdnů.

Pokračující fáze léčby navazuje na léčbu akutní epizody obvykle v trvá-

ní 6 měsíců po odeznění akutních příznaků. Je to období s vysokým rizikem relapsu afektivní poruchy. Zvláště ohroženi jsou nemocní v nekvalitní remisi, nemocní s rekurentním průběhem poruchy a pacienti s předchozím chronickým průběhem depresivní poruchy. V období pokračující fáze je doporučováno ponechat stejné antidepresivum, které bylo účinné v akutní fázi. Dávka antidepresiva by měla být po celých 6 měsících nezměněna. Depresivní poruchy probíhají často rekurentně. Proto se doporučuje poskytovat nemocným s rizikem recidivy depresivní poruchy dlouhodobou udržovací (profylaktickou) léčbu. Mezi charakteristiky pacientů, kterým je profylaktická a často celoživotní léčba doporučována, patří:

- 3 nebo více depresivních epizod v anamnéze
- začátek onemocnění před 20. rokem života
- nástup deprese ve vyšším věku
- klinicky těžké epizody v anamnéze
- recidiva do jednoho roku od vysazení předchozí terapie
- pozitivní rodinná anamnéza
- současný výskyt úzkostné poruchy nebo závislosti na návykových látkách

Při léčbě diabetických depresivních nemocných byl již v 60. letech 20. století popsán efekt snižování plazmatické koncentrace glukózy při podávání ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy – IMAO (fenelzin, izokarboxazid). Užití ireverzibilních IMAO však bývá spojeno se vzestupem tělesné hmotnosti a s rizikem hypertenzní krize. V současné době nejsou do České republiky ireverzibilní IMAO dováženy. Použití TCA u diabetických nemocných je omezeno především výše zmíněnou kardiotoxicitou. Účinnost některých TCA byla ověřována ve dvojité slepých kontrolovaných studiích. Lustman et al (1997) zjistili, že nortriptylin ovlivňuje depresivní symptomi-

ku u nemocných s DM1 i DM2 významně lépe než placebo [9]. Dobrý metabolický efekt fluoxetinu u nemocných s obezitou při DM2 potvrdila randomizovaná studie O’Kane et al (1994). Při léčbě fluoxetinem došlo (v porovnání s placebem) v průběhu 1ročního sledování k poklesu tělesné hmotnosti průměrně o 5,8 kg. Do 6 měsíců rovněž došlo k významnému snížení příjmu uhlohydrátů [15]. Lustman et al (2000) ověřili v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii dobrý antidepresivní efekt fluoxetinu u depresivních diabetických pacientů s DM1 i DM2 [11]. Některé studie [15,16] upozornily na hypoglykemický efekt antidepresiv (fluoxetin), ale také kognitivně behaviorální psychoterapie [10]. Lustman et al (1997) popsali naopak hyperglykemický efekt tricyklického antidepresiva nortriptylinu [9]. Mechanizmy těchto interakcí nejsou objasněny.

V klinických studiích je rovněž ověřována analgetická účinnost TCA při bolestivých diabetických neuropatiích. Max et al (1991) testovali analgetickou účinnost melipraminu proti placebo u 20 diabetických pacientů a zjistili statisticky významně větší účinek antidepresiva v průměrné dávce 200 mg pro die [12]. Stejná výzkumná skupina ověřovala účinnost amitriptylinu, desipraminu a fluoxetinu u 46 nemocných s diabetickou bolestivou neuropatií [13]. Tato studie ukázala, že amitriptylin má relativně lepší analgetické účinky než desipramin a obě TCA jsou analgeticky účinnější než fluoxetin.

Závěr

Epidemiologická data prokazují, že prevalence depresivní poruchy je 2krát vyšší mezi nemocnými s diabetes mellitus než v obecné populaci. Deprese je rizikovým faktorem rozvoje diabetu 2. typu, může zhoršovat některé diabetické komplikace a snižovat úroveň spolupráce nemocných při celoživotní léčbě DM. Vzájemně

ovlivňování obou nemocí se pravděpodobně odehrává na úrovni neuroendokrinních regulací a neurotransmiterových funkcí. Některá experimentální data naznačují podíl psychoneuroimunitních vztahů. Výsledky kontrolovaných klinických studií naznačují lepší účinnost a snášenlivost léčby antidepressivy III. generace v porovnání s tricyklickými antidepressivy. Analgetický potenciál tricyklických antidepressiv lze využít při léčbě bolestivých diabetických neuropatií. Z oblasti psychoterapie je nejčastěji ověřován účinek kognitivně behaviorální terapie.

Literatura

- Anderson R, Freedland KE. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A metaanalysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–1078.
- Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1097–1102.
- Egede L, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 104–111.
- Hrachovinová T, Fejfarová V, Csémy L et al. Míra deprese a úzkostnosti u nemocných DM 1. a 2. typu. *Diabet Metabol Endokrinol Výživa* 2001; 4(Suppl 1): 20–21.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22: 1071–1076.
- Kovacs M, Obrosky DS, Goldston D et al. Major depressive disorder in youths with IDDM: a controlled prospective study of course and outcome. *Diabetes Care* 1997; 20: 45–51.
- Lustman PJ, Clouse RE, Carney RM. Depression and the reporting of diabetes symptoms. *Int J Psychiatry Med* 1988; 18: 295–303.
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE et al. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19: 138–143.
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59: 241–250.
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes: results of a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 613–621.
- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS et al. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 618–623.
- Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3–9.
- Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250–1256.
- Musselman DL, Betan E, Larsen H et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 317–329.
- O’Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11: 105–110.
- Potter Van Loon BJP, Radder JK, Frolich M et al. Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and in obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 79–85.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 757.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulator and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55–89.
- Smith C, Sell L, Sudbury P. Key topics in psychiatry. Oxford: Bios Scientific Publishers 1996.
- Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. Praha: Maxdorf Jesenius 1996.
- Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults. *Diabetes Care* 2000; 23: 1556–1562.

prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

www.fnbk.cz

e-mail: tuma@fjbk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 9. 12. 2004

Přijato k otištění: 9. 12. 2004

Psychofarmaka a hmotnost

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Podávání psychofarmak bylo vždy provázeno zvýšeným rizikem vzestupu hmotnosti. Moderní léčba psychofarmaky umožňuje volit atypická neuroleptika a antidepresiva tak, aby k vzestupu hmotnosti nedocházelo. Z antidepresiv je vhodné volit zejména bupropion a tianeptin. Po SSRI dochází krátkodobě k poklesu hmotnosti a vzestup je pravděpodobný až po několikaměsíčním podávání. Při podání atypických neuroleptik je vhodné pacienty průběžně edukovat v dietě a fyzické aktivitě. To může účinně bránit vzestupu hmotnosti.

Klíčová slova: diabetes mellitus – deprese – antidepresiva – schizofrenie – atypická neuroleptika – obezita – vzestup hmotnosti

Psychotropic drugs and weight gain

Summary: The use of psychotropic drugs was always followed by weight gain. Recent development on pharmacology enables to find psychotropic drugs without weight gain. Among antidepressants the lowest weight gain was observed in bupropion and tianeptine. The use of SSRI is usually followed by short time weight loss and weight gain after several months of use. Using of atypic neuroleptic, it is necessary to educate patients in physical activity and diet. This approach is able to eliminate weight gain.

Key words: diabetes mellitus – depression – antidepressants – schizophrenia – atypic neuroleptics – obesity – weight gain

Úvod

Před 4 lety jsme v nakladatelství Triton vydali tenkou knížku malého formátu „Obezita a psychofarmaka“ [17]. Obezita se tehdy jevila jako hlavní metabolická komplikace podávání psychofarmak, i když údaje o vzniku diabetu a dyslipidemií po podání psychofarmak byly již tehdy také známy. Za 3 roky se situace velmi změnila. V České republice se velmi mění prostředí – celá populace se málo pohybuje a prakticky všichni se přejídáme. To stále více interferuje i s životem psychicky nemocných – tedy s životem pacientů s onemocněními jak okruhu deprese, tak okruhu schizofrenie [18].

Metabolicky riziková androidní obezita se vyskytuje společně s hypertenzí, hyperlipoproteinemiemi, koagulačními odchylkami a diabetem 2. typu jako součást tzv. Reavenova metabolického syndromu neboli syndromu inzulinové rezistence. Vyšší než normální hmotnost mají u nás

téměř tři čtvrtiny dospělé populace. Celkově lze odhadnout, že během života dojde k rozvoji složek metabolického syndromu až u 75 % naší populace. U tak vysokého počtu osob by tedy měly být citlivě podávány léky, které mohou obezitu a složky metabolického syndromu vyvolávat. Takovými léky jsou právě psychofarmaka. Rozumnou volbou psychofarmak lze naopak rizika metabolických onemocnění nezvyšit či dokonce snížit.

Vztahy psychických onemocnění a obezity

Na vztahy metabolických a psychických onemocnění se v minulosti pohlíželo skepticky. Mozek byl pokládán za orgán s transportem glukózy pouze nezávislým na inzulinu a inzulinorezistence byla pokládána za jev typicky jaterní a svalový.

To, že je u diabetiků častější schizofrenie a deprese, ví z lékařů už málokdo. Velmi přibýlo poznatků o moz-

kové inzulinorezistenci i tzv. jaderných metabolických receptorech PPAR v mozku. Diabetes má své problémy psychické, které mají částečně i organický původ a souvisejí s fenoménem mozkové inzulinorezistence u obézních a diabetiků 2. typu. Rovněž deprese může být spojena s hmotnostním poklesem i s hmotnostním vzestupem.

To, že psychofarmaka mohou vyvolávat obezitu, je známo dávno. Před několika lety by však nikdo nevěřil, že podávání psychofarmak může vyvolat diabetes. Dnes je to uznanou skutečností [14,18].

Skandinávský obezitolog Björntorp opakovaně v přednáškách výstižně uvádí, že obezita je onemocněním těla i duše. Podobně i diabetes je onemocněním těla i duše a bez spolupráce více odborníků (internistů, diabetologů, obezitologů, psychiatrů a psychologů) nelze tyto komplexní a obtížně léčitelné choroby úspěšně léčit.

Tab. 1. Vzestup hmotnosti po šesti letech dle Wirshinga [21].

lék	vzestup hmotnosti
klozapin	+ 7,5 kg
olanzapin	+ 8,0 kg
risperidon	+ 4,1 kg
haloperidol	+ 3,5 kg
sertindol	+ 2,5 kg

Vztahy mozku k inzulinu a metabolickým onemocněním

To, že léky primárně ovlivňující mozek mohou mít vliv na hmotnost a metabolická onemocnění, je dáno primárně úlohou mozku v patogeneze těchto onemocnění. Vychytávání glukózy mozkem bylo dříve pokládáno za nezávislé na inzulinu. Dnes lze absolutní platnost tohoto dogmatu zpochybnit. Mozek také reaguje na celou řadu signálů vysílaných periferními tkáněmi. Nejznámější z těchto látek je leptin. Zkoumání vazby značeného inzulinu v mozku bylo opakovaně publikováno [5]. Vazebných míst je více než vazebných míst pro leptin. Zkoumána byla např. tzv. NIRKO myš (neuron-specific insulin receptor knockout), která je modelem inzulinorezistence vyjádřené pouze v mozku. Tato myš má zvýšenou chuť k jídlu, tloustne, má známky metabolického syndromu a má i reprodukční poruchy podmíněné centrálně.

Mozek je integrální součástí celého těla a není překvapením, že jevy typické pro periferní tkáň jsou přítomny i v mozku. Běžně známá špatná spolupráce nemocných při léčbě obezity i diabetu tedy může být i organického původu s příčinou ležící v centrálním nervovém systému a související s inzulinovou rezistencí. Prioritní je v tomto smyslu práce Horáčkova [11], která ukazuje pro internisty i psychiatry překvapivou korelaci mezi periferní inzulinovou rezistencí (tedy změnou přítomnou zejména ve svalch a játrech) a centrálními změnami serotoninergního systému (te-

Tab. 2. Psychofarmaka podle vlivu na změnu hmotnosti (klasifikace: 4 – největší vzestup, 0 – bez vzestupu).

antidepresiva
• amitriptylin 3, imipramin 2
• citalopram, fluoxetin, fluvoxamin 0–1
• MAO inhibitory – neselektivní typ A 2–3, typ B 0
• mirtazapin 4, bupropion, nefazodon 0
antipsychotika
• klozapin 4, olanzapin 4, risperidon 1
• zotepin 4, chlorpromazin, thioridazin 2–3, haloperidol 1
• loxapin 0, diazepam 0
další příbuzné skupiny léků (anxiolytika, antiepileptika, tymoprofylaktika)
• karbamazepin 1–2
• lithium 3–4
• valproat 3–4, topiramát 0, gabapentin 1

dy reakcí mozku). Již přes 20 let je také znám anorektický efekt inzulinu. Defekt vazby inzulinu v mozku vede u experimentálních zvířat k obezitě.

Také tzv. jaderné receptory PPAR se vyskytují v mozku. Dnes je znám hypolipidemický efekt látek ovlivňujících tzv. PPAR α a antidiabetický efekt látek ovlivňujících PPAR γ . Perspektiva ovlivnění těchto receptorů je dnes širší [10] a týká se i ovlivnění mozku a ovlivnění hmotnosti. V neurologii a psychiatrii pokročil výzkum v oblasti využití léků ovlivňujících PPAR ve skupině demencí, autoimunitních onemocnění typu roztroušené sklerózy i u některých parkinsonizmů a dále v prevenci a léčbě centrálních mozkových příhod [19].

Psychická závislost a obezita

Příjem jídla nepochybně obecně uklidňuje. Jde o fylogeneticky starý mechanismus, který měl pravděpodobně umožnit klidné trávení jídla. Nervozita a hyperaktivita při nedostatku jídla měly pravděpodobně podpořit vyhledávání a obstarávání potravy.

Zvýšená chuť k jídlu také může mít někdy rysy blízké drogovým závislostem. Změny v centrech hladu a regulace chuti k jídlu se týkají podobných mediátorů jako toxikomanie, patogeneze deprese či schizofrenie, tedy např. serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Depresivní syndrom

i schizofrenie jsou, jak bude uvedeno, častější v populaci diabetiků.

Lidé závislí na návykových látkách nebývají obézní. To může být jistě dáno sociálními problémy, ale i tím, že k uklidnění používají jiné látky, než je jídlo.

Neuroleptika a obezita

S anamnézou vzestupu hmotnosti po antidepresivech či neuroleptických jsme se setkávali vždy. V poslední době se však tato otázka stala aktuální zejména se stoupajícím využíváním atypických neuroleptik. U těchto léků je vzestup hmotnosti i vznik diabetu velmi častým vedlejším účinkem.

Vysoký vzestup hmotnosti po léčbě neuroleptiky je především velmi individuální. I po léčích, kde vzestup hmotnosti v souborech převažuje, se vyskytují nemocní s váhovým úbytkem. Například i po těch atypických neuroleptických, kde se typicky uvádí vzestup hmotnosti, asi 20–25 % pacientů hubne [1,3].

Obvykle je ve studiích i přehledných člancích potvrzován vzestup hmotnosti po klozapinu. Při vzájemném porovnání olanzapinu, haloperidolu a risperidonu jsou rozdíly sice prokazatelné, ale velmi individuální. Je zajímavé, že vzestup hmotnosti je větší u původně štíhlých nemocných. Primárně obézní nemocný nepřibývá na hmotnosti nebo tloustne

výrazně méně. Typický je také vzestup hmotnosti v prvních týdnech s menším vzestupem hmotnosti později.

Prediktory hmotnostního vzestupu jsou klasicky tři [12]:

1. časný vzestup hmotnosti v prvních týdnech;
2. nízký počáteční BMI;
3. zvýšená chuť k jídlu.

U nemocných je třeba sledovat hmotnost a vždy zvažovat, zda je důležitější stabilizace psychického onemocnění či prevence somatických komplikací. Některé metabolické obavy z psychofarmak jsou však přehnané a je nutné zejména individuální sledování.

Patogenetické mechanismy vzestupu hmotnosti

Přírůstek hmotnosti je pravděpodobně vázán spíše na ovlivnění histaminových receptorů H1 a serotoninových receptorů 5_{2c}. Hmotnost tedy zvyšují spíše tzv. multireceptoroví agonisté (MARTA) – klozapin, quetiapin, olanzapin, daleko méně pak haloperidol, risperidon a benzamidy.

Podle Wirshinga má afinitu k H1 receptorům klozapin vysokou, risperidon asi poloviční, haloperidol a sertindol velmi nízkou. V 6letém hodnocení jsou uváděny následující vzestupy hmotnosti (tab. 1).

Allisson uvádí žebříček neuroleptik podle efektu na vzestup hmotnosti od největšího k nejmenšímu: klozapin, olanzapin, thioridazin, sertindol, chlorpromazin, haloperidol, ziprasidon, molindon, placebo.

Risperidon vede u dospělých k poměrně malému váhovému vzestupu. Je to však lék prověřený i u dětí a adolescentů [13]. U nich vede k vyššímu váhovému přírůstku než u dospělých. Prokázaná bezpečnost přípravku v této věkové skupině umožnila schválení oficiální indikace risperidonu u dětí od pěti let věku (je to zatím jediné antipsychotikum s oficiální indikací v pedopsychiatrii).

Jinou možností je kvantifikace vzestupu hmotnosti (tab. 2).

Právě antiepileptikum topiramát je v poslední době velmi zkoumaným potenciálním antiobezitkem. Tab. 2 potvrzuje i známý vzestup hmotnosti po lithiu.

Uvedeny jsou jen některé léky, ale i další, např. tianeptin, ritanserin či ziprasidon, mají výhodný efekt z hlediska obezity.

Novou třídou antipsychotik jsou parciální agonisté dopaminu [20]. Tato významná skupina velmi účinných antipsychotik je dnes reprezentována zejména aripiprazolem. Parciální agonisté se v případě přítomnosti silného agonisty chovají jako antagonisté, v případě nepřítomnosti silného agonisty jako slabší agonisté. To má neobyčejné léčebné výhody. V různých místech centrálního nervového systému je u pacientů se schizofrenií různá dopaminová aktivita. Tam, kde je aktivita vystupňována, tlumí aripiprazol pozitivní příznaky schizofrenie, a tam, kde je nedostatečná, tlumí aripiprazol svým agonizmem negativní příznaky schizofrenie. Z toho vyplývá i snížení dalších negativních účinků: nedochází ke změnám QT-intervalu, k projevům extrapyramidovým a k hyperprolaktinémii. Velmi významné je zde právě snížení metabolického aterogenního rizika pacientů se schizofrenií.

Antidepresiva a obezita

Již mnoho let se v literatuře uvádí častější koincidence diabetu a metabolického syndromu s depresí [16,17]. V poslední době se připouští i přítomnost trvalého zánětu u metabolického syndromu a zánětlivé teorie aterosklerózy a endoteliální dysfunkce. Je zajímavé, že podobný osud potkal i teorie vzniku deprese. Pro depresivní pacienty je typické, že mají vyšší hladiny cytokininů a spekuluje se o vztahu deprese a zánětu.

Dnes je podle řady studií nepochybné, že deprese je nezávislým rizikovým faktorem aterogeneze, kardiovasku-

lárních příhod a zejména infarktu myokardu [6]. Pro inzulinorezistenci je typický deficit tryptofanu, a ten může souviset s deficitem serotoninu. Tímto mechanismem lze tedy vysvětlit i vztah inzulinorezistence a deprese.

I novější práce prokazují zvýšený výskyt diabetu u pacientů s depresí a obráceně. U hospitalizovaných s depresí je diabetes 2–3krát častější. V naší ambulanci pro obézní diabetiky i my běžně zjišťujeme podobně jako u obézních ranní pesima, insomnií či *night eating* syndrom (noční přejídání často související s insomnií a depresí), podobně jako u obézních bez přítomnosti diabetu. Jak vyplývá z výše uvedeného, mohou mít tyto epidemiologicky potvrzené nálezy svůj patofyziologický korelát jak v centrální inzulinové rezistenci, tak i v odchylkách metabolismu katecholaminů.

Potřeba podávání antidepresiv u diabetiků je tedy vysoká. Z novějších preparátů jsou vhodné látky typu SSRI a látky, které nezvyšují krátkodobě hmotnost. Goodnick [9] provedl 30letou retrospektivní analýzu efektu antidepresiv u diabetiků. Prevalence deprese u diabetiků činila v různých publikacích od 8,5 do 27,3 %. Závažnost deprese korelovala s příznaky diabetu. Látky typu SSRI snižují glykemii a uvádí se i 30% pokles glykemie nalačno. Hypoglykemií mohou indukovat přímým efektem na glukoneogenezi i inhibitory MAO. Výhodným lékem z této skupiny podávaným diabetikům mnoho let je moklobemid. Moklobemid nezvyšuje hmotnost a má potenciál snižovat glykemii až do hypoglykemických hodnot.

Pravděpodobně nejčastěji používanou skupinou antidepresiv u obézních pacientů s depresí jsou selektivní blokátory vychytávání serotoninu (SSRI). Optimální látkou je nespíše fluoxetin, po kterém depresivní pacienti často hubnou. Po několika

Tab. 3. Přehled vedlejších účinků na chuť k jídlu.

látka	hodnota (čím vyšší číslo, tím vyšší chuť k jídlu)
• fluoxetin	8
• bupropion SR	3
• sertralin	4
• paroxetin	4
• fluvoxamin	4
• nefazodon	2
• mirtazapon	12
• venlafaxin SR	4
• citalopram	2

měsících se tento výhodný efekt obvykle zastaví.

Podobný novější, ale poněkud jiný přehled vedlejších účinků na chuť k jídlu (semikvantitativně čím vyšší číslo, tím v průměru vyšší chuť k jídlu) uvádí tab. 3 podle Dewana [7].

Fava [8] v přehledu přesvědčivě dokládá, že po SSRI antidepresivech dochází k úbytku hmotnosti v krátkém intervalu a dlouhodobě naopak k vzestupu hmotnosti. I naše zkušenosti ukazují, že hmotnostní pokles po fluoxetinu a fluvoxaminu, který běžně užíváme u depresivních obézních pacientů, je velmi výhodný v horizontu asi 6 měsíců a pak mizí a často naopak následuje vzestup hmotnosti.

Zajímavým antidepresivem je bupropion [2]. Psychiatři jsou upozorňováni, že nemá být podáván, byl-li úbytek hmotnosti známkou deprese. Jde totiž o antidepresivum, po kterém se často hubne. Úbytek hmotnosti přes 2,2 kg byl pozorován u 19 % pacientů, přírůstek hmotnosti nad 2 kg jen u 2 % pacientů. Naše vlastní zkušenosti ukazují dobrý efekt na pokles hmotnosti u obézních s depresí. Zejména po zavedení SR (sustained release) formy se stal bupropion dobře tolerovaným a velmi účinným lékem a vymizel dříve častý vedlejší účinek vyvolávání epileptických záchvatů.

Tab. 4. Vývoj hmotnosti a adherence k léčbě u obézních pacientů s léčenou depresí ve srovnání s léčbou antiobezitiky.

typ léčby pacientů	vývoj hmotnosti za 6 měsíců	za 12 měsíců	drop-out
• SSRI	-5,2 kg	+0,4 kg	15,1 %
• jiná antidepresiva	-4,9 kg	-8,2 kg	11,1 %
• antiobezitika	-6,9 kg	-10,2 kg	6,6 %
• samotná dieta s edukací	-3,3 kg	-4,8 kg	68,9 %

Zvýšení hmotnosti je hlavním důvodem vysazování a malého používání tricyklických antidepresiv. Až polovina vedlejších účinků pacientů po tricyklických antidepresivech je vázána na antihistaminovou blokádu. U léků, u kterých je antihistaminová blokáda menší (desipramin a nortipytilin), je vzestup hmotnosti menší. Ta, která ji mají méně vyjádřenu, tedy desipramin a nortryptilin, mají menší váhový vzestup. Po bupropionu také není přítomna snaha jíst sladké snacky, typická pro tricyklická antidepresiva.

Zajímavé jsou zkušenosti s ovlivněním hmotnosti bupropionem u pacientů, kteří nejsou depresivní, publikované poprvé na Americkém obezitologickém sjezdu v roce 2000. Při dietě s obsahem 1 600 kalorií redukovalo hmotnost 67 % pacientů, kteří užívali bupropion oproti jen 15 % na placebo. Za 24 týdnů činil pokles hmotnosti u responderů na bupropion 13 %.

Jak již bylo uvedeno, jsou selektivní inhibitory MAO (např. moklobemid) velmi výhodnými antidepresivy, protože jejich podávání rovněž nevede k vzestupu hmotnosti. Někdy je vedlejším efektem léčby i pokles hmotnosti. Výhodou je i absence anticholinergního působení a malé riziko hypotenze. Na rozdíl od jiných inhibitorů MAO nevede při podání tohoto léku příjem tyraminu, obsaženého v některých sýrech a dalších potravinách.

Naše zkušenosti s antidepresivy u obézních

V naší obezitologické ambulanci se pacientů běžně ptáme na insomnii

a ranní pesima. U pacientů s příznaky deprese volíme vhodná antidepresiva. U 100 nových pacientů, přicházejících do naší ambulance, jsme známky deprese zachytili u 41 pacientů. 33 pacientů bylo léčeno SSRI a 9 pacientů bylo léčeno medikací, která by měla navozovat spíše váhový pokles (bupropion, tianeptin a u jednoho pacienta hypericum). Výsledky, které jsme prezentovali v roce 2004 na Evropském obezitologickém kongresu, uvádíme v tab. 4. Jako drop out je označeno procento pacientů, kteří se již nedostavili ke kontrole. U antiobezitik je třeba vzít v úvahu, že jsou hrazena u diabetiků pojišťovnou. Samotná léčba dietou a edukací má u obézních nejmenší adherence. Naše zkušenosti potvrzují krátkodobou redukcii hmotnosti po SSRI a vzestup hmotnosti po delším podávání.

Z prezentovaného souhrnného přehledu o antidepresivech a změnách hmotnosti vyplývá následující doporučení. Nechcete-li, aby u pacienta došlo ke zvýšení hmotnosti, použijte bupropion, tianaptin, hypericum nebo moklobemid. Jestliže naopak nechcete, aby depresivní pacienti dále hubli, použijte mirtazapin a paroxetin.

Rozhodně však podle našich zkušeností platí, že podání antidepresiva obéznímu pacientovi vyvolá větší adherence k léčbě. Obézní pacienti mají běžně malou chuť k léčbě a po úvodním vyškolení k dietě a fyzické aktivitě se často stydí, že nezhubli, a na další kontrolu již nepřijdou.

Farmakoterapie obezity u psychotiků

Obezita byla donedávna prakticky neléčitelné onemocnění. Většina nemocných nedokázala hmotnost redukovat a mnozí z těch, kteří hmotnost snížili, se po několika letech dostávali na hmotnost, která byla ještě vyšší než původní. Antiobezitika nebylo možno podávat pro vedlejší účinky dlouhodobě. Léčení obezity a s ní souvisejících stavů farmaky je velmi významné, ale stále opomíjené.

S podáváním antiobezitik u psychotiků jsme získali určité zkušenosti již v éře dexfenfluraminu. Tento lék dokázal omezit neztišitelné ataky chuti k jídlu při léčbě psychofarmaky, zlepšit kompenzaci diabetu a bránit vzestupu hmotnosti. Své zkušenosti jsme publikovali v několika kazuistikách [17].

Z dnešního hlediska by podávání fenterminu i sibutraminu interferovalo právě s těmi mediátory, které jsou ovlivněny jak samotnou psychózou, tak psychofarmaky.

Podání nevstřebatelného a jen ve střevě působícího orlistatu je naopak modelovým příkladem, kdy léčíme obezitu a diabetes bez jakéhokoli zásahu do centrálního nervového systému. Pokud by psychiatr s obezitologickou léčbou souhlasil, je jistě orlistat lékem volby u psychotika. Je však třeba počítat s tím, že každá redukce hmotnosti může kompenzaci psychického onemocnění zhoršit. Tento negativní efekt může mít i samotná dieta. Tyto efekty lze však monitorovat a ovlivnit adekvátní psychoterapií.

Závěr – spolupráce interních oborů a psychiatra

Česká populace, kde je výskyt diabetu 2. typu, hypertenze, obezity i metabolických onemocnění extrémně vysoký, by měla být maximálně edukována lékaři i v médiích. Jen tak lze u nás bránit extrémní explozi obezity a metabolických i kardiovaskulárních onemocnění.

V minulosti lékaři běžně pacienty s genetickou dispozicí k metabolickým chorobám nevědomě poškozovali. Byla podávána řada léků, které zvyšovaly hmotnost: např. steroidy u astmatu a autoimunitních onemocnění, vysoké dávky inzulinu a antidiabetik u diabetiků, hormony v gynekologii a antihypertenziva zvyšující inzulinovou rezistenci.

Vývoj posledních let ukázal, že řada úspěchů psychiatrie a návrat psychicky nemocných do života byl vykoupen nežádoucími vedlejšími efekty těchto léků a zvýšeným rizikem vzestupu hmotnosti, vzniku diabetu a aterosklerózy.

Optimální je proto spolupráce konkrétních internistů, diabetologů a obezitologů s psychiatry, kteří se zajímají o tuto problematiku na úrovni poliklinik i nemocnic.

Co by měl tedy o problematice vztahu psychofarmak k obezitě vědět diabetolog a obezitolog:

1. Měli by znát patogenetické souvislosti psychóz s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem.
2. Měli by vědět, která psychofarmaka vedou častěji k vzestupu hmotnosti a vzniku diabetu.
3. Měli by vědět, jak predikovat, který nemocný je ohrožen vzestupem hmotnosti a vznikem diabetu.
4. Měli by vědět, že po antipsychotických dochází častěji k sekundárnímu selhání perorálních antidiabetik.
5. Měli by vědět, jak provádět dietní a psychoterapeutickou intervenci u nemocných s psychózami.
6. Měli by přihlížet k psychickému stavu svých nemocných a spolupracovat s psychiatrem a psychologem.

Co by měl vědět psychiatr:

1. Měl by být schopen ohodnotit význam diabetu a metabolického syndromu pro prognózu nemocných.
2. Měl by vědět, jak edukovat pacienty s psychózami v dietě.
3. Měl by umět vybrat psychofarmaka s ohledem na vývoj hmotnosti.

4. Měl by umět predikovat vývoj hmotnosti u nemocného.
5. Měl by spolupracovat s diabetologickou či obezitologickou ordinací.
6. Měl by vědět, že pro vzestup hmotnosti často pacienti sami vysazují léky [15].

Je-li podávání léků vyvolávajících metabolické komplikace nutné, pak je třeba pacienty edukovat v dietě a fyzické aktivitě a vznik metabolických kardiovaskulárních faktorů pravidelně monitorovat. Nemocným, u nichž je zjevné, že jednoho dne diabetes dostanou, se často věnuje jen malá pozornost a na jejich obezitu se nepohlíží jako na nemoc. I řada z těchto osob potřebuje včasnou psychologickou a psychiatrickou léčbu. K tomu, aby bylo možno zásadně ovlivnit výskyt metabolických onemocnění a jejich komplikací, musí spojit své úsilí lékaři více odborností. Právě spolupráce diabetologů, obezitologů, psychiatrů a psychologů dokáže pomoci léčbě psychóz i léčbě metabolických onemocnění nejvíce.

Literatura

1. Allison DB et al. Antipsychotic induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
2. Ascher JA et al. Bupropion a review of its antidepressant activity. *J Clin Psych* 1995; 56: 395–401.
3. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanism and management. *Acta Psych Scand* 1999; 1000: 3–16.
4. Berken GH et al. Weight gain a side effect of tricyclic antidepressant. *J Affect Disord* 1984; 7: 133–138.
5. Brunning J et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122–2125.
6. Carney RM et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004; 66: 466–474.
7. Dewan MJ et al. Evaluating the tolerability of newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 96–101.

8. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psych* 2000; 61(Suppl 11): 37–41.
9. Goodnick PJ et al. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 128–136.
10. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha: Grada 2004.
11. Horacek J et al. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 785–797.
12. Kinon BJ et al. Predictors of weight gain during olanzapine treatment. *European Neuropsychopharmacology* 1998; 8: S220.
13. Martin A et al. Risperidone associated weight gain in children and adolescents. *J Child and Adolesc Psychopharmacology* 2000; 10: 259–268.
14. McIntyre RS et al. Antipsychotic metabolic effect: Weight gain, diabetes mellitus and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273–281.
15. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 21): 25–30.
16. Petrlova B et al. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 161–165.
17. Svačina Š. Obezita a psychofarmaka. Praha: Triton 2002.
18. Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Praha: Triton 2004.
19. Svačina Š. Nové perspektivy ovlivnění jaderných receptorů PPAR. *Čas Lék Čes* 2004; 147(11): 734–737.
20. Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální atomizací dopaminových D2/D3 receptorů a serotoninových 5-HT 1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 7: 279–289.
21. Wirshing DA et al. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358–363.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.lf1.cuni.cz
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 27. 11. 2004
Přijato k otištění: 27. 11. 2004

www.medic.cz

Psychologické problémy při diabetu z pohledu diabetologa

A. Jirkovská¹, T. Hrachovinová²

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

²katedra psychologie Filozofické fakulty UK, Praha, vedoucí PhDr. Ilona Gillernová, CSc.

Souhrn: Diabetologie a psychologie jsou již dlouhou dobu spojovány, protože psychosomatický model chronických onemocnění včetně diabetu vychází z předpokladu, že psychosociální faktory je podstatně ovlivňují. Z psychosociálního hlediska lze průběh diabetu rozdělit na fázi po zjištění diagnózy, období bez komplikací a s komplikacemi. Mezi hlavní příčiny labilního diabetu patří časté psychologické problémy komplikující léčbu: deprese, poruchy příjmu potravy, anxiety a stres, sebedestruktivní chování a interpersonální nebo rodinné konflikty. S psychopatií jsou asociovány zejména makroangiopatické komplikace diabetu a proliferativní retinopatie. Existují důkazy, že předcházející deprese může zvyšovat riziko komplikací a komplikace mohou zhoršovat psychický stav pacienta. Léčba diabetu a zdravotní stav jsou ovlivněny recipročním vztahem mezi kompenzací diabetu a psychologickými parametry. Psycholog by měl být součástí diabetologického týmu. Naše zkušenosti z edukačních kurzů svědčí pro to, že psychologická intervence může pomoci v problematických případech diabetu. Psychologický výzkum u diabetu je dosud limitovaný, a proto není dostatek studií prokazujících jednoznačně efekt psychologické léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus – psychologie – psychologické intervence

Diabetologist's view of psychological problems at diabetes mellitus

Summary: Diabetes and psychology have long been linked – the psychosomatic model of chronic illness postulated that psychosocial factors could trigger or maintain various disorders including diabetes. Diabetes includes initial period after diagnosing, period without and with complications from psychosocial point of view. Brittle diabetes is closely associated with common psychological problems known to complicate diabetes management: depression, eating disorders, anxiety/stress, self-destructive behaviour and interpersonal/family conflicts. Macrovascular disease and proliferative retinopathy are diabetic complications that are particularly associated with psychopathology. Although complications may clearly cause psychological distress, there is also evidence that pre-existing depression may increase the risk of developing complications. Diabetes management and health outcomes are influenced by reciprocal relationships between metabolic control and psychological variables. A psychologist should be part of the diabetes care team. Our experience from educational courses documented that psychological counselling can help in problematic diabetes. Evidence from literature to support this effect is still scarce due to limited research in this area.

Key words: diabetes mellitus – psychology – psychological intervention

Úvod

Výskyt diabetu a jeho komplikací v České republice podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky v posledních letech stoupá. Závažnými komplikacemi bylo v roce 2002 postiženo asi 26 % diabetiků. Více než 51 000 osob mělo v tomtéž roce nově diagnostikovaný diabetes. Je proto nezbytné rozšiřovat preventivní opatření i léčebné možnosti. Často opomíjenou oblastí je spolupráce diabetologa s psychologem a psychosociální intervence. Diabetes mellitus patří mezi typická psychosomatická chronická

onemocnění. Problémem je, že lékaři jsou během studia školeni především v diagnostice a terapii akutních onemocnění. Většinu návštěv pacientů u lékaře představují přitom chronická onemocnění, akutní nemoci nebo akutní exacerbace představují pouze 10 % návštěv [12]. Srovnání biomedicínského a psychosociálního modelu přístupu k onemocnění ukazuje tab. 1.

Průběh diabetu z psychosociálního hlediska

Reakce pacienta na onemocnění probíhá v rovině psychické, behavio-

rální a sociální [8]. Podstatné je, jak diabetik přijme roli nemocného a jak reaguje na očekávání zdravotnického personálu a rodiny. Z psychosociálního hlediska prochází obdobím po sdělení diagnózy, které je provázeno řadou psychických reakcí obdobných reakcím u onkologicky nemocných, dále přechází do relativně klidného období bez komplikací a může se i nemusí dostat do problematického období pozdních komplikací. Sdělení diagnózy může být podle Kübler-Rossově provázeno počátečním šokem, následuje popření ne-

Tab. Srovnání biomedicínského a globálního integrovaného modelu přístupu k onemocnění [12].

Charakteristika uzavřeného modelu (biomedicínský, akutní onemocnění)

- onemocnění je především organické
- onemocnění postihuje pacienta
- musí být stanovena diagnóza a léčba (kurativní přístup)
- terapii vede lékař
- terapie se realizuje ve zdravotnických zařízeních

Charakteristika otevřeného modelu (globální, chronická onemocnění)

- onemocnění je výsledkem působení organických i sociálních faktorů
- onemocnění postihuje pacienta, jeho rodinu a okolí
- onemocnění vyžaduje přístup založený nejen na organických, ale i sociálních faktorech, včetně prevence a readaptace
- terapii realizuje tým
- systém péče je otevřený, zahrnuje i nezdravotnická zařízení

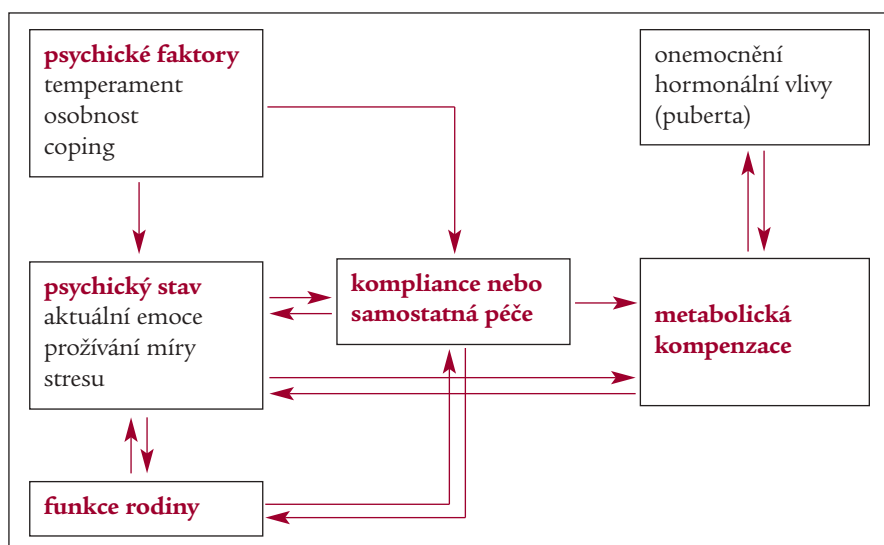


Schéma. Model vztahů mezi psychologickými a metabolickými charakteristikami [upraveno dle 18].

moci, může přijít zlost a agrese, posléze pacient smlouvá, prochází obdobím deprese a v lepším případě končí přijetím nemoci. Jednotlivé fáze mohou probíhat v různém pořadí, mohou se střídát a vracet. Může je provázet strach z konkrétních věcí nebo neurčitá úzkost. Mezi nejčastější problémy patří strach z aplikace inzulínu, měření glykemie, fobie z hypoglykemií [8].

Psychosociální faktory u labilního („brittle“) diabetu

Labilní diabetes je charakterizován chaotickými glykemickými profily a narušením běžného života, např. častými hospitalizacemi pro akutní dekompenzace, absencemi v zaměstnání nebo ve škole. Až 50 % pacientů mívá recidivující ketoacidózy (typické u mladých žen s vysokými dávkami

inzulínu a častými psychosociálními a rodinnými problémy), 10–15 % pacientů mívá hypoglykemie [8]. V klinické praxi je řada diabetiků špatně kompenzována kvůli horší spolupráci (komplianci) a problémům s dodržováním léčebného režimu [17].

Mezi hlavní příčiny labilního („brittle“) diabetu patří:

- změny v působení inzulínu nebo v inzulínovém režimu
- změny kontraregulačních hormonů působících na glykemii
- infekce a jiná onemocnění
- psychosociální vlivy.

V praxi se nejčastěji uplatňují psychosociální vlivy:

- rodinné a interpersonální konflikty
- špatná sociální situace

- nedostatečná adaptace na onemocnění
- účelové jednání pacienta s diabetem
- snížené sebehodnocení až sebe-destruktivní chování
- deprese, anxieta
- poruchy příjmu potravy (tzv. mentální anorexie, mentální bulimie a záchvatovité přejídání).

S psychopatologickými faktory byly asociovány také komplikace diabetu, zejména makrovaskulární postižení a diabetická proliferativní retinopatie. Studie Kovasce [11] potvrdila, že deprese může vést ke komplikacím DM. Po 10 letech sledování diabetiků I. typu byla tíže retinopatie asociována s trváním diabetu, kompenzací diabetu a trváním deprese (deprese předcházela několik let retinopatii).

Vzájemný vztah mezi psychologickými a metabolickými charakteristikami

Vzájemný vztah mezi psychologickými a metabolickými charakteristikami ukazuje obr. 1. Psychologické charakteristiky, mezi které patří především osobnost nemocného, jeho temperament a způsob zvládání stresu (coping), jsou trvalejšího rázu, zatímco proměnlivější jsou aktuální emoční prožitky, emoční ladění a prožívaná míra stresu. Psychické faktory ovlivňují komplianci pacienta přímo i nepřímo přes emoční prožívání [18].

Kompenzace diabetu je pak výsledkem složité interakce mezi osobnostními rysy, aktuálním psychickým stavem a prožívanou zátěží na jedné

straně a rodinnými vlivy, stavem onemocnění a hormonálními změnami např. v období puberty na straně druhé.

Lepší kompenzaci měli diabetici s vysokou zodpovědností [6], horší kompenzaci měli diabetici charakterizovaní obtížemi v interpersonálních vztazích, impulzivní, se sebe-destruktivními tendencemi [14]. Pacienti s „internal locus of control“ měli lepší kompenzaci pouze tehdy, když sami sebe neobviňovali a chovali se „autonomně“ [15].

Podle „health beliefs“ modelu měly největší vliv na komplianci u mladších osob vnímání závažnosti onemocnění a obavy z rizika komplikací, u starších osob důvěra v léčbu [3]. Aby pacient souhlasil se samostatnou péčí a vydržel u ní, je podle „health beliefs“ modelu nutné, aby [12]:

1. byl přesvědčen, že má nemoc
2. myslel si, že nemoc a její následky mohou být vážné
3. myslel si, že dodržování léčebného režimu je prospěšné
4. myslel si, že prospěch z léčby převyšuje její negativní vlivy

Z hlediska vlivu funkce rodiny na diabetes byla pozorována lepší kompenzace u pacientů z rodin s nízkou úrovní konfliktů, vysokou soudržností, lepší komunikací mezi členy rodiny, značnou sociální podporou a orientací rodiny na úspěch [18].

Kvalita života a diabetes

Kvalitě života pacientů s diabetem bylo věnováno množství studií. Navzdory předpokladu, že intenzivní léčba diabetu vyžadující více injekcí inzulínu a častější samostatné kontroly bude narušovat běžný život pacientů, se ukázalo, že tomu tak většinou není. Např. jedna z nejznámějších studií posuzujících vliv intenzivní léčby na diabetes 1. typu, tzv. DCCT, prokázala, že po 6–9 letech se intenzivně léčení pacienti nelišili od konvenčně léčené skupiny

v kvalitě života ani v množství psychiatrických symptomů [21]. Pacienti s diabetem se neliší v kvalitě života od jiných chronických nemocných např. s artritidou, renálními a dermatologickými onemocněními [4], naopak pacienti s diabetem měli lepší kvalitu života než pacienti s kardiovaskulárními a plicními onemocněními [20]. Dospělí diabetici 2. typu udávali sníženou kvalitu života v souvislosti s dodržováním diety v sociálním kontextu [13].

U obou typů diabetů klesá kvalita života s počtem a závažností komplikací [10]. Diabetes může ovlivňovat pozdější život také podle toho, v jakém věku vznikne. Pacienti, u nichž diabetes vznikl v raném dětství (do 9 let), se lépe adaptovali na onemocnění než ti, u nichž vznikl 1. typ diabetu v dětství později. Pacienti s dříve vzniklým diabetem byli spokojenější v manželství, chtěli mít častěji děti apod [1].

Zjišťování kvality života u pacientů s diabetem zůstává diskutabilní z hlediska její definice a metodiky měření. Jisté je, že by měla být posuzována podle toho, jak veličiny spojené se zdravím ovlivňují fyzické, mentální a sociální funkce jedince a jeho individuální pocit zdraví a spokojenosti se životem [18].

Psychopatologické stavy a kognitivní dysfunkce u diabetiků

Psychopatologické stavy byly pozorovány až u 24 % žen a 18 % mužů s diabetem léčeným inzulínem, zvláště špatně kompenzovaným [8]. Jednalo se zejména o deprese a anxiety, klinicky plně vyjádřené i atypické poruchy příjmu potravy, fobie a obsedantní neurozy.

Kognitivní dysfunkce byly asociovány silněji s chronickou hyperglykemií než s hypoglykemiemi a byly spojeny i s diabetickou neuropatií [18]. Zvažuje se podobný mechanismus vzniku periferní a „centrální“ neuropatie. MR-diagnostika ukázala více strukturálních abnormalit moz-

ku u pacientů s periferní neuropatií – 69 % vs 12 % u zdravých kontrol [5].

Stockholm Diabetic Intervention Study [16] ani DCCT [22] nepotvrdily asociaci mezi hypoglykemiemi a kognitivními dysfunkcemi. V jedné ze studií došlo u starších pacientů s diabetem ke zlepšení paměti po zlepšení kompenzace diabetu perorálními antidiabetiky [7].

Pomáhá psychologická intervence při problematickém diabetu?

Na tuto otázku se snaží najít odpověď metaanalýzy studií zabývajících se příslušnou problematikou [9,19]. Psychologické studie u diabetu nejsou časté, protože málo diabetologických pracovišť spolupracuje úzce s psychologem. Hodnocení psychologické intervence je obtížné, pokud je poskytována pacientům pozdě, až když ostatní intervence selhávají. Pacienti často psychologickou intervenci odmítají (nejsou „blázni“). Týmová spolupráce s psychologem na stejném pracovišti je žádoucí, protože mezi členy týmu může být lepší komunikace. Pacienti pak nejsou odmítáni a vraceni zpět z jednoho pracoviště na druhé.

Metaanalýza studií z let 1990–2001 zahrnovala 11 kontrolovaných randomizovaných studií zabývajících se psychologickou intervencí bez ohledu na typ diabetu [19]. Kognitivní behaviorální terapie byla efektivní u depresí diabetiků 2. typu – vedla ke snížení depresivních symptomů i HbA1C. Příznivý efekt psychoterapie byl zaznamenán v pilotních studiích i v ovlivnění stresu, poruch příjmu potravy a sebe-destruktivního chování. Rodinná terapie vedla ke snížení rodinných konfliktů, ne ke zlepšení kompenzace diabetu. Jen málo studií se věnovalo snížení anxiety (zvláště z hypoglykemií a komplikací).

Z další metaanalýzy 25 studií hodnotících efekt psychoterapie u diabetiků 2. typu publikované nedávno v Lancetu [9] vyplynulo, že ve 12 stu-

diích sledujících glykovaný hemoglobin (ukazatel dlouhodobé kompenzace diabetu) došlo k jeho signifikantnímu snížení po psychologické intervenci ve srovnání s kontrolní skupinou (průměrný rozdíl byl -0,76 %). V 5 studiích sledujících psychologické parametry došlo ke zlepšení psychického stavu (deprese, záchvatovitěho přejídání a stresu). Metaanalýza neprokázala signifikantní změny v glykemii a hmotnosti.

Vliv edukačního programu zahrnujícího i psychologickou intervenci na metabolické a vybrané psychologické parametry jsme sami sledovali u 108 pacientů léčených inzulinem, 60 mužů a 48 žen průměrného věku 36 ± 13 let a průměrného trvání diabetu $9,3 \pm 8,4$ let (dosud nepublikované údaje). Kontrolní vyšetření bylo provedeno na konci kurzu, za 6 a 12 měsíců od jeho skončení. Po kurzu došlo k signifikantnímu zlepšení řady psychologických parametrů ve srovnání s obvyklým stavem před kurzem. Dlouhodobě, tj. i po roce od kurzu, přetrvávalo u mužů zvýšení aktivity a snížení sklíčenosti a u žen snížení úzkosti a úzkostnosti. Je však nutné zdůraznit, že u žen se po 6 měsících efekt edukace a psychoterapie snížil a u řady z nich byla nutná opakovaná psychologická intervence.

Závěrem můžeme shrnout, že pacienti s diabetem mohou mít větší psychickou zátěž. Proto je vhodná psychologická intervence a posilování pacienta ve vlastní zodpovědnosti [2]. Jejimi předpoklady jsou:

- určení reálných cílů
- nalezení vhodné strategie pro překonání problémů
- nalezení vhodného způsobu vyrovnání se s chorobou
- zvládnání stresu
- zvýšení podpory ve společnosti
- zlepšení osobní motivace.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00023001.

Literatura

1. Ahlfield JE, Soler NG, Marcus SD. The young adults with diabetes: impact of the disease on marriage and having children. *Diabetes Care* 1985; 8: 52-56.
2. Anderson RM, Funnel MM, Butler PM et al. Patient empowerment: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 943-949.
3. Brownlee-Duffeck M, Peterson L, Simonds JF et al. The role of health beliefs in the regimen adherence and metabolic control of adolescents and adults with diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 139-144.
4. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB et al. Psychosocial status in chronic illness: a comparative analysis of six diagnostic groups. *N Engl J Med* 1984; 311: 506-511.
5. Dejgaard A, Gade A, Larsson H et al. Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabet Med* 1991; 8: 162-167.
6. Giles D, Strowing SM, Challis P et al. Personality traits as predictors of good metabolic control. *J Diabet Compl* 1992; 6: 101-104.
7. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW et al. Verbal learning and/or memory improve with glycaemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1305-1312.
8. Hrachovinová T, Jirkovská A. Psychosociální problémy a psychopatologické stavy u diabetiků. In: Bartoš V, Pelikánová T et al. *Praktická diabetologie*. 3. ed. Praha: Maxdorf 2003: 435-442.
9. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *The Lancet* 2004; 363: 1589-1597.
10. Jacobson AM, De Groot M. The evaluation of two measures of quality of life in patients with Type I and Type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 267-274.
11. Kovasc M, Mukerji P, Drash A et al. Biomedical and psychiatric risk factors for retinopathy among children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1995; 18: 1592-1599.
12. Lacroix J, Assal JP. Therapeutic education of patients. Paris: Editions Vigot 2000.
13. Mayou R, Bryant B, Turner R. Quality of life in non-insulin-dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. *J Psychosom Res* 1990; 34: 1-11.
14. Orlandini A, Pastore MR, Fossati A et al. Effects of personality on metabolic control in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 206-209.
15. Peyrot M, Rubin RR. Structure and correlates of diabetes - specific locus of control. *Diabetes Care* 1994; 17: 994-1001.
16. Reichard P, Berglund A, Britz A et al. Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 1991; 229: 9-16.
17. Ruggiero L, Glasgow RE, Dryfoos JM et al. Diabetes self-management. Self-reported recommendations and patterns in a large population. *Diabetes Care* 1997; 20: 568-576.
18. Ryan CM. Psychological factors and diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell 1997: 66.1-66.16.
19. Snoek FJ, Skinner TC. Psychological counselling in problematic diabetes: does it help? *Diabet Med* 2002; 19: 265-273.
20. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *JAMA* 1989; 262: 907-913.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Influence of intensive diabetes treatment on quality of life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care* 1996; 19: 195-203.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 379-388.

doc. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
www.ikem.cz
e-mail: alexandra.jirkovska@medicon.cz

Doručeno do redakce: 23. 6. 2004
Přijato k otištění: 23. 6. 2004

Bezvědomí u diabetiků v přednemocniční neodkladné péči (PNP): kazuistiky

J. Knor

Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy – Územní středisko záchranné služby, ředitel MUDr. Z. Schwarz

Souhrn: Článek pojednává o aspektech správného postupu u diabetiků v urgentním stavu mimo zdravotnické zařízení. V těchto situacích zcela jednoznačně dominuje jako příčina závažná hypoglykemie, jiné komplikace diabetes mellitus vyžadující urgentní terapeutický zásah jsou ve značné menšině. Zdravotníkem prvního kontaktu je nejčastěji lékař nebo záchranář zdravotnické záchranné služby. Autor se snažil v souladu s doporučeními předních diabetologů stanovit povinné vybavení, léčebné postupy a rozvahu o dalším směřování pacienta v podmínkách přednemocniční neodkladné péče (PNP).

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypoglykemie – zdravotnická záchranná služba – přednemocniční neodkladná péče

Unconsciousness in diabetic patients in prehospital emergency care (PEC)

Summary: The article deals with the aspects of proper procedure in diabetics who are in an emergency state outside of health care facilities. Severe hypoglycaemia entirely dominates unambiguously as a cause in these situations; other complications of diabetes mellitus requiring urgent therapeutic intervention are much less frequent. A doctor or a paramedic of emergency medical service is the first responding health professional in most cases. The author tried, in accord with recommendations of leading diabetologists, to determine obligatory equipment, procedures of medical treatments and the judgement of future destination of the patient under conditions of prehospital emergency care (PEC).

Key words: diabetes mellitus – hypoglycaemia – emergency medical service – prehospital emergency care

Bezvědomí a diabetes mellitus

Bezvědomí je jednou z nejčastějších tísňových výzev pro výjezd rychlé lékařské pomoci (RLP) v podmínkách zdravotnické záchranné služby (ZZS) Prahy (a ZZS obecně). Závažnost stavů oznámených na tísňovou linku jako bezvědomí je polymorfní, od zcela banálních stavů až po stavy bezprostředního ohrožení života, a ne vždy se i zkušenému operátorovi podaří naléhavost situace podle telefonické tísňové výzvy jasně určit. Diferenciální diagnostika bezvědomí je často obtížná až nemožná i pro zkušeného lékaře, který vyhodnocuje situaci na místě. Symptomatická diagnóza „bezvědomí nejasné etiologie“ nemusí být výjimečným závěrem i u zdánlivě jasných stavů při zpětném hodnocení – např. CMP, intoxikací, neuroinfekcí, metabolických rozvratů, epilepsie, úrazů, kolapsových stavů,

hypoxie, náhlé zástavy oběhu (NZO) z jakékoliv příčiny aj. Správným postupem je vždy symptomatická léčba při zachování principu pyramidy života se zaměřením na vitální funkce. Nejasné stanovení diagnózy působí problémy i organizačního rázu, zejména v nemocnicích pavilonového typu, v nichž není jasné, kam vlastně pacienta primárně směřovat.

Analýza

Na rozdíl od celé řady jiných příčin bezvědomí jsme u diabetes mellitus schopni stanovit jasnou, kauzální diagnózu, a díky tomu většinou zahájit i včasnou kauzální léčbu. Glukometr jako prostředek ke stanovení životně důležitého markeru vnitřního prostředí – glykemie – je v obligatorní výbavě všech výjezdových skupin.

Počet stanovených diagnóz podle MKN-klasifikace týkajících se diabe-

tes mellitus, tj. E10–E16, byl u pacientů pražské ZZS za první 4 měsíce roku 2004 poměrně vysoký – 469 pacientů, přičemž hypoglykemie byla jako příčina výjezdu stanovena u 429 pacientů. Jedná se tedy o výjezdy k bezmála 4 diabetikům denně, realizované ZZS, která se stará přibližně o pouhých 12 % populace našeho státu.

Jak byli pacienti těchto diagnóz vyhodnocováni z hlediska závažnosti stavu dle National Advisory Committee on Aeronautics (NACA – podrobnosti v tab.)?

1. lehká funkční porucha – 8 %
2. středně závažná funkční porucha – 36 %
3. závažná ohrožující porucha jedné životní funkce bez známek selhávání – 37 %
4. těžká porucha životní funkce – 15 %
5. přímé ohrožení života – 4 %

Tab. Natinal Advisory Committee on Aeronautics (NACA).

- 0 – žádné onemocnění
- 1 – lehká funkční porucha
- 2 – středně závažná funkční porucha (např. *mírný astmatický záchvat*)
- 3 – závažná ohrožující porucha jedné životní funkce bez známek selhávání
- 4 – těžká porucha vitální funkce, nicméně neohrožující bezprostředně život (např. *srdeční selhávání s klinickou dušností*)
- 5 – těžká porucha životní funkce, ohrožující život (např. *otrava s bezvědomím*)
- 6 – selhání životní funkce (např. *akutní infarkt myokardu s komorovou fibrilací*)
- 7 – primárně smrtelné onemocnění

Zajímavé je, že zcela chybí NACA 6 (resuscitace) a 7 (úmrť). Logicky se nevyskytuje NACA 0 (žádné onemocnění).

Tato procenta je však nutno brát s jistou rezervou: potvrzují, že NACA systém podléhá do značné míry subjektivnímu hodnocení lékaře (záchranáře). Například vstupní NACA skóre u hypoglykemie s Glasgow Coma Scale (GCS) 1-1-4 bez dalších komplikací by mělo být hodnoceno stupněm NACA 5 – jedná se o jasné ohrožení života. Nicméně při zpětném vyhodnocování stavu pacienta, ve chvíli, kdy se probírá po podání glukózy k plnému vědomí, vede k častému zkreslení a snížení stupně NACA v dokumentaci.

Jaké byly vstupní hodnoty glykemie?

Glykemie nižší než 3 mmol/l byla zjištěna při vstupním vyšetření v 78 % případů (přesně je hypoglykemie definována jako stav, kdy hodnota glukózy v séru je nižší než 2,8 mmol/l).

Glykemie nižší než 3 mmol/l byla přítomna v 78 %, v rozmezí 3 až 10 mmol/l byla v 15,5 % a glykemie vyšší než 10 mmol/l byla v 6,5 %.

Zajímavé je také porovnání vstupní glykemie a stavu vědomí. Lze konstatovat, že i když je glykemie objektivním diagnostickým markerem, neexistuje přímá úměra mezi glykemií a klinickým stavem (ve smyslu plus i minus). V souboru je např. pacient s glykemií 1,5 mmol/l, který s výjezdovou skupinou orientovaně komunikoval.

Glasgow Coma Scale (GCS) 15 bylo v naší sestavě přítomno ve 24 %, GSC v rozmezí 12–14 bylo přítomno ve 23 %, v rozmezí 8–11 ve 26 % a GSC méně než 7 bylo v 27 %.

Z těchto čísel je patrné, že závažnost dle NACA nebyla vždy hodnocena přesně: pacient s poruchou vědomí na úrovni GCS méně než 8 nemůže být hodnocen při vstupním vyšetření NACA 3 nebo dokonce 2!

Jaký byl další osud pacientů? Plných 120 bylo ponecháno po léčbě v domácím ošetření, transportováno bylo 349 pacientů.

Zajímavé je, že v souboru nebyl statisticky ani jeden pacient zemřelý na diabetes mellitus (dle MKN kódu). Tito pacienti se většinou skrývají pod symptomatickými diagnózami skupiny R nebo kardiologickými kódy skupiny I. Je to logické – lékař záchranné služby tyto zemřelé vidí poprvé v životě a mnohdy nejsou dostupná žádná anamnestická vodítka. Stejně tak jeden z pacientů s diabetes mellitus resuscitovaný pro následně prokázanou hyperkalemii s těžkou ketoacidózou a hyperglykemií při renálním selhávání byl zařazen pod kódy I (viz dále). Diagnóza jiného typu – např. psychóza při nepoznané hypoglykemií – je dnes již výjimkou, v našem souboru se nevyskytla.

Kazuistiky

Kazuistika I

– výzva: bezvědomí, muž 58 let, inzulín dependentní diabetes mellitus (IDDM), několik hodin nevolnost, náhle bezvědomí;

- primární vyšetření: GCS 114, systolický krevní tlak (SBP) 70 mm Hg, saturace (SaO₂) neměřitelná, TF 45/min, dechová frekvence (DF) 40/min, glykemie 16 mmol/l, hodnoceno NACA 4;
- léčba na místě: periferní venózní katétr (PVK), F 1/1 250 ml, atropin 1 mg, rapid sequens intubation („blesková intubace“ – RSI), umělá plicní ventilace (UPV) – umělá plicní ventilace přerušovaným tlakem (IPPV) (po farmakologické přípravě);
- bradykardie 30/min, kardiopulmocerebrální resuscitace (KPCR) 10 min, (adrenalin celkem 2 mg), sinusová bradykardie (SB), elektro-mechanická disociace (ED), posléze obnova hemodynamicky významné akce srdeční (ROSC), obnoven sinusový rytmus (SR);
- předán do IP s dg.: st.p. KPCR, akutní infarkt myokardu (AIM);
- JIP: pH 7,1, kalemie 6,9 mmol/l, opět KPCR (SB), stimulace, hemodialýza (HD), úprava vnitřního prostředí, extubace 2. den, kalium 4,07 mmol/l, Glasgow Outcome Score (GOS – 5stupňový systém na hodnocení kvality přežití – 1 = smrt, 5 = přežití bez následků, soběstačnost) 5, EF 20 %, GCS 15;
- závěr: minerálový rozvrat při diabetické nefropatii, hypertenzi III., léčený amiloridem a ACEI, st.p. úspěšné KPCR.

Kazuistika II

- výzva: bezvědomí, muž 16 let, IDDM, hotel, nalezen kamarády při návratu z diskotéky ve 4:00 hod, nereagující, chrčící, glukagon na místě – nepoužit;
- primární vyšetření: GCS 113, SBP 110 mm Hg, TF 130/min, pěna u úst, bledý, studený pot, mydriáza DF 35/min, NACA 5;
- léčba na místě: PVK, glykemie 1,1 mmol/l, aplikována glukóza 40 % 80 ml, úprava glykemie na 5,5 mmol/l, vědomí beze změny; RSI, UPV – IPPV, antiedémová léč-

- ba, pETCO₂ 35, manitol, gravitační drenáž, „scavengers“;
- do následné IP: hypoglykemické kóma, posthypoxické postižení mozku;
- v IP: potvrzen edém mozku, smrt po 4 dnech;
- závěr: týlní konus při maligním edému mozku (poznámka - pacient ošetřován a transportován v přednemocniční neodkladné péči - PNP - s hlavní diagnózou J - respirační selhání).

Kasuistika III

- výzva: bezvědomí, muž 62 let, noninzulin dependentní diabetes mellitus (NIDDM);
- primární vyšetření: GCS 114, SBP 150 mm Hg, TF 80/min, sinusový rytmus, pěna u úst, bledý, prochlazený, studeně opocení, DF 20/min, glykemie 1,9 mmol/l;
- farmakologická anamnéza: Glucophage, Maninil;
- léčba: PVK, aplikace glukózy 40 % 80 ml - glykemie 6,6 mmol/l, úprava stavu k plnému vědomí, kardiopulmonálně kompenzován, SaO₂ 99 %, poučen, ponechán v péči manželky, k úpravě medikace;
- závěr: hypoglykemie s kómatem zvládnutá ambulantně.

Doporučení pro přednemocniční neodkladnou péči (PNP)

1. Diagnostické pomůcky:
 - glukometr je jednoznačně přínosný, umožní ve většině případů diabetes mellitus stanovení jasné diagnózy a kauzální léčbu;
 - glukometr je v obligatorní výbavě všech vozů RZP a RLP, dle diabetologů patří i do obligatorní výbavy lékařské služby první pomoci;
 - další diagnostické pomůcky (např. přístroje pro jednoduchá laboratorní vyšetření v terénu - point of care testing - POCT; viz ka-

zuistika I. a možnost zjištění hyperkalemie) nejsou při léčbě diabetes mellitus v PNP nutností.

2. Terapeutické možnosti:

- a) glukóza:
 - glukóza 40 % 80 ml dominuje terapii hypoglykemických stavů;
 - aplikace do periferní žíly je možná;
 - zásada - na místo vyslán vždy lékař, zejména u stavů s hrubou poruchou vědomí GCS 11 a méně (viz kazuistiky), střední zdravotnický pracovník („paramedik“) (SZP) jen výjimečně po zajištění PVK, zjištění hypoglykemie a telefonické konzultaci s lékařem operačního střediska ve službě může aplikovat glukózu i.v.
- b) glukagon:
 - často nalezen u pacientů s těžkou hypoglykemií nepoužit, důležité je poučení a výcvik v použití u blízkých a kolegů;
 - využití glukagonu v ZZS je nejasné, pro použití hovoří obtížné zajištění PVK („žíly“) v urgentní situaci, argumenty proti užití jsou následující - glukagon slouží pouze ke zvýšení glykemie (glukóza ve výbavě je dostatečná), musíme sledovat expiraci, navíc by se mohlo jednat o další pomůcku, tedy lék v už tak nabitém vybavení. Závěrem tedy spíše nedoporučujeme do obligatorní výbavy ZZS.
- c) inzulin:
 - není v povinné výbavě; korekce hyperglykemie spojené s alterací vědomí je problematikou dlouhodobou náležející hospitalizaci! Nedoporučujeme do obligatorní výbavy ZZS.
- d) pacienti a inzulinová pumpa:
 - platí obecně: úprava glykemie a vždy transport!

Kdy lze pacienta ponechat po léčbě na místě?

Pouze po úpravě glykemie, kdy pacient je po léčbě plně orientován (GCS 15), má objektivní náhled na své onemocnění, nejsou přítomny příznaky dekompenzace dalšího komplikujícího onemocnění, cítí se subjektivně dobře, je schopen příjmu per os, na místě je přítomna další blízká osoba schopna aktivovat v případě nutnosti záchranný řetěz. Po i.v. aplikaci glukózy a úpravě vědomí je vždy doporučeno přijmout glukózu i per os (sladké čaje, sirupy) - prodlouží efekt léčby pomalejším uvolňováním z GIT. Vždy pacientovi doporučit včasnou návštěvu jeho diabetologa.

Závěr

Přes všechny pokroky diabetologie má odborná PNP v léčbě diabetes mellitus své významné místo. Uplatňuje se zejména při zvládnutí urgentních situací bezprostředního ohrožení života. Určitou vizitkou PNP je i fakt, že vysoká frekvence život ohrožujících stavů v souvislosti s diabetes mellitus (zejména hypoglykemií) zvládnutých již v primárním kontaktu je i pro diabetology překvapivá.

Literatura

1. Drábková J. Akutní stavy v první linii. Praha: Grada 1997: 116-118.
2. Plantz SH, Adler JN. Emergency Medicine. London: Williams and Wilkins 1998.
3. Greaves I, Porter K. Pre-hospital Medicine. London: Arnold 1999.
4. Larsen R. Anestezie. Praha: Grada 1998: 66, 598, 631, 738.
5. Hinds CJ, Watson D. Intensive Care Medicine. London: Saunders 1996.

prim. MUDr. Jiří Knor

www.zzshmp.cz

e-mail: jiri.knor@centrum.cz

Doručeno do redakce: 29. 12. 2004

Přijato k otištění: 29. 12. 2004

Diabetes u neuroendokrinních poruch

J. Čáp

2. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Neuroendokrinní onemocnění ovlivňují metabolismus glukózy především prostřednictvím růstového hormonu a osy ACTH – glukokortikoidy. Aktivní akromegalie je spojena s diabetem ve 30–40 % případů a porušenou tolerancí glukózy až v 60 %. Terapie somatostatinovými analogy vede u některých nemocných ke zhoršení glukózové tolerance, zřejmě v důsledku poklesu funkce beta-buněk. Antagonista receptoru pro růstový hormon (pegvisomant) sekreci inzulínu netlumí a představuje optimální způsob konzervativní terapie u pacientů s akromegalií a diabetem. U nemocných s Cushingovým syndromem se manifestní diabetes vyvine v 10–20 % případů. Faktory, které predisponují ke vzniku diabetu, zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu, vyšší věk, obezitu a vyšší jak denní, tak kumulativní dávku kortikoidů. Diabetes je zřetelně častější u nemocných s incidentalomou nadledviny v důsledku poměrně časté autonomní sekrece kortizolu. Hypopituitarismus je zvláště u dětí spojen se zvýšenou citlivostí k inzulínu a může se manifestovat hypoglykemickými stavy nalačno. U dospělých osob s deficitem růstového hormonu prokázala naopak řada studií inzulínovou rezistenci. Zprávy o jejím ovlivnění substitucí jsou rozporuplné, většinou se po počátečním zhoršení mírně upravuje. V praxi není manifestace diabetu častá, ale u dětí a adolescentů léčených růstovým hormonem byla incidence diabetu 2. typu zvýšena 6krát.

Klíčová slova: diabetes mellitus – akromegalie – Cushingův syndrom – hypopituitarismus – léčba

Diabetes in neuroendocrine disorders

Summary: Neuroendocrine disorders influence glucose metabolism via growth hormone and ACTH – cortisol axis. Active acromegaly is accompanied with diabetes in 30–40% of cases and impaired glucose tolerance is present in up to 60%. Some patients with acromegaly experience deterioration in glucose tolerance after the introduction of a somatostatin analogue, presumably indicative of impaired beta-cell function. Pegvisomant is an antagonist of the growth hormone receptor. It does not influence insulin secretion and represents an optimal conservative therapy for acromegalic patients with diabetes. In patients suffering with Cushing's syndrome overt diabetes is present in 10–20% of cases. Factors that influence the development of diabetes are: positive family history, increasing age, obesity and both daily and cumulative corticosteroid dose. Diabetes is more common in patients with adrenal incidentalomas, presumably because of relatively common autonomous cortisol secretion. Hypopituitarism leads to increased insulin sensitivity and manifests with fasting hypoglycaemic states, especially in children. In adults several studies show that untreated GH deficiency is associated with insulin resistance. Data on changes with substitution are conflicting; after initial deterioration of insulin sensitivity an improvement is observed in most studies. Manifestation of diabetes mellitus is not common in adults; in children and adolescents receiving growth-hormone treatment the incidence of type 2 diabetes was six-fold higher.

Key words: diabetes mellitus – acromegaly – Cushing's syndrome – hypopituitarism – therapy

Úvod

Úloha hypofýzy v regulaci metabolismu byla poprvé popsána v klasických Houssayových pokusech na hypofyzektomovaných psech [29]. Hypopituitarismus byl spojen se sklonem k hypoglykemii a se zvýšenou citlivostí k inzulínu. Tyto příznaky byly korigovány podáním hypofyzárního extraktu. Dnes je jasné, že za tyto efekty je odpovědný jednak růstový hormon, jednak ACTH, který stimuluje sekreci glukokortikoidů z kůry nadledvin. Luft et al později jasně

doložili, že podání suprafyziologických dávek růstového hormonu dospělým osobám s diabetem 1. typu po hypofyzektomií zhoršuje glykemickou kontrolu [34].

Akromegalie

Téměř před 40 lety bylo prokázáno, že infuze vysokých dávek lidského růstového hormonu podaná zdravým dobrovolníkům do brachiální arterie snižuje vychytávání glukózy v předloktí jak ve svalové, tak v tukové tkáni [44]. Současně byl pozorován

pokles respiračního koeficientu a zvýšené vychytávání volných mastných kyselin ve svalové tkáni, tedy známky zvýšené oxidace mastných kyselin. Tyto účinky jsou opačné k vlivu inzulínu a současné podání inzulínu a růstového hormonu je minimalizovalo.

Mechanismus, kterým růstový hormon antagonizuje účinek inzulínu, je komplexní. Vliv na inzulínový receptor se liší ve studiích in vitro (které neprokazují změnu afinity ani hustoty receptorů) [14] a in vivo, kdy

byla zjištěna při chronicky zvýšené hladině růstového hormonu snížená denzita inzulínového receptoru a jeho tyroxin-kinázové aktivity [3]. Tyto změny inzulínového receptoru jsou však zřejmě sekundární, vyvolané hyperinzulinemií. Hlavní roli při vzniku inzulínové rezistence tak hraje změny na postreceptorové úrovni. Byla zjištěna snížená fosforylace substrátů inzulínového receptoru IRS-1 a IRS-2 i samotného receptoru v reakci na působení inzulínu v kosterním svalu, zatímco v játrech šlo o chronické zvýšení aktivity cesty fosfatidylinozitol-3 kinázy (IRS-PI 3 kinázy) [13,14].

Aktivní akromegalie je spojena s diabetem ve 30–40 % případů [16], porušená glukózová tolerance potom v 60 % a až čtvrtina nemocných vyžadovala v některých souborech léčbu inzulínem. Přítomnost diabetu nepříznivě ovlivňuje přežití [28] a hyperinzulinemie se zřejmě podílí na známé zvýšené úmrtnosti pacientů s aktivní akromegalií na kardiovaskulární onemocnění. Řada studií prokázala, že kontrola hypersekrece růstového hormonu dokáže úmrtnost normalizovat na úroveň běžné populace. Za bezpečnou se většinou považuje dosažení průměrné hladiny růstového hormonu 2,5 ng/ml a normální hladiny IGF-I [5,42].

Na základě konsenzu expertů z roku 1999 je cílem terapie akromegalie docílit (vzhledem k věku a pohlaví) normální hladiny IGF-I a suprimované hladiny růstového hormonu při glukózovém tolerančním testu nižší než 1 ng/ml [24]. Některé nejnovější studie naznačují, že při použití moderních esejí bude pravděpodobně hraniční hodnota suprimovaného růstového hormonu nižší, dokonce až 0,14 ng/ml [21]. Základem léčby akromegalie zůstává chirurgické odstranění adenomu hypofýzy [9,37]. Dostatečná kontrola aktivity akromegalie, definovaná podle výše uvedených kritérií, je dosažena

samotnou operací u 79–91% mikroadenomů (menších než 10 mm), ale jen asi u 50 % makroadenomů. Protože většinou je akromegalie diagnostikována ve stadiu makroadenomu, celkově je chirurgická terapie sama o sobě postačující v 57–63 % [12,22, 50,53]. V terapii se potom uplatňuje radioterapie, jejíž plný efekt však nastupuje s latencí řady let. V mezidobí je proto nutná léčba medikamentózní, v níž se na prvním místě uplatňuje analoga somatostatinu – oktreotid a lanreotid [20].

Somatostatínová analoga

U zdravých dobrovolníků oktreotid vyvolává zřetelné zvýšení glykemií v průběhu glukózového tolerančního testu, v důsledku inhibice sekrece inzulínu [43]. U některých nemocných s akromegalií dochází po nasazení somatostatínového analogu ke zhoršení glukózové tolerance, zřejmě v důsledku poklesu funkce beta-buněk. Jindy však je tento účinek vyvážen snížením inzulínové rezistence při poklesu zvýšených hladin růstového hormonu. Koop et al [32] zjistili u 90 léčených akromegaliků léčených oktreotidem vznik porušené glukózové tolerance u 20 % a diabetu u 29 %. Jen u 3 z 11 nemocných s manifestním diabetem před nasazením terapie se tolerance glukózy zlepšila. V jiném souboru byl zkoumán efekt terapie depotními preparáty oktreotidu a lanreotidu u 41 nemocných, z nich 6 mělo porušenou glukózovou toleranci a 2 diabetes před jeho nasazením [2]. Glukózová tolerance se zlepšila u 5 pacientů, ale naopak mezi nemocnými bez poruchy utižace glukózy vznikla během terapie porucha glukózové tolerance u 4 a diabetes u 1 nemocného.

V nedávno publikované práci bylo léčeno 24 nemocných depotním analogem oktreotidu nebo lanreotidu. Sedm z nich mělo porušenou glukózovou toleranci a jeden cukrovku. Terapie vedla k normalizaci abnormální glukózové tolerance ve 4 pří-

padech, u dalších 2 se však vyvinul manifestní diabetes a ve 3 případech vznikla nově abnormální glukózová tolerance [4]. Nemocní byli testováni nejen pomocí oGTT, ale také euglykemickým hyperinzulinemickým clampem. Zatímco citlivost k inzulínu se během 6 měsíců léčby zlepšila (nízká hodnota M se signifikantně zvýšila), došlo ke zhoršení glykemií ve 120. minutě oGTT i hodnot glykovaného hemoglobinu (i u osob s normální glykemickou křivkou) v důsledku snížené a opožděné sekrece inzulínu. Autoři uzavírají, že v případech klinické indikace mají být u akromegaliků léčených somatostatínovým analogem použita v terapii diabetu sekretagoga inzulínu, nebo inzulínoterapie, a naopak léky snižující primárně inzulínovou rezistenci budou méně účinné.

Antagonista růstového hormonu

Pozměněná molekula růstového hormonu B2036 peg, pegvisomant dokáže zabránit dimerizaci receptorů pro růstový hormon, a tak zamezit jeho biologickému účinku. Představuje nový způsob medikamentózní terapie akromegalie, byl klinicky vyzkoušen a je nyní dostupný jako Somavert®. Dokáže znormálnovat hladinu IGF a odstranit klinické příznaky u 97 % nemocných s akromegalií [33]. To vede k poklesu inzulínové rezistence, na rozdíl od somatostatínových analogů však neinhibuje sekreci inzulínu. Van der Lely et al [54] popsali významné snížení glykemií a hladin inzulínu při terapii 160 nemocných po dobu až 18 měsíců. Rose et al [46] zjistili při terapii 3 pacientů s akromegalií a s diabetem signifikantní vzestup citlivosti k inzulínu v závislosti na dávce pegvisomantu a délce terapie. U jednoho nemocného bylo možno vysadit perorální antidiabetika, druhý mohl přejít z inzulínu na perorální terapii a u třetího se potřebná dávka inzulínu snížila na polovinu. U pacientů léčených somatostatínovým analo-

gem byl po jeho vysazení a záměně za pegvisomant pozorován pokles glykemie a glykovaného hemoglobinu [9]. V jiné práci bylo pomocí HOMA testu při této změně terapie doloženo zlepšení funkce beta-buněk (HOMA % B $49,4 \pm 19,2$ % oproti $82,4 \pm 43,5$ %; $P = 0,01$), a to beze změny inzulinové citlivosti (HOMA % S). Kompenzace akromegalie (hladiny IGF-I) a tělesné složení se přitom nezměnily [15]. Antagonista receptoru pro růstový hormon proto představuje optimální způsob konzervativní terapie u nemocných s aktivní akromegalií a s diabetem. Blokáda působení růstového hormonu dokáže nadto příznivě ovlivnit mikrovaskulární komplikace diabetu i u nemocných bez akromegalie [39].

Cushingův syndrom

Glukokortikody antagonistují účinek inzulinu [36]. Ve farmakologických dávkách zvyšují jaterní produkci glukózy a snižují vliv inzulinu jak na jaterní produkci glukózy, tak na zvýšení jejího vychytávání ve svalech [40,45]. Sekrece inzulinu je v důsledku této jaterní i periferní inzulinové rezistence zvýšena. U zdravých osob udrží zvýšená sekrece inzulinu glykemií nalačno v normálních mezích, ale postprandiální glykemie jsou zvýšeny u 25 až 90 % léčených osob, v závislosti na dávce glukokortikoidů [10]. U nemocných s Cushingovým syndromem se manifestní diabetes vyvine v 10–20 % případů [6,48]. Faktory, které predisponují ke vzniku diabetu, zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu, vyšší věk, obezitu a vyšší jak denní, tak kumulativní dávku kortikoidů [26].

Kompenzace Cushingova syndromu zlepšuje kontrolu glykemií a v některých případech vede k vymizení diabetu. Čím vyšší jsou glykemie nalačno, tím menší je pravděpodobnost úpravy glukózové tolerance po normalizaci sekrece kortizolu. Ketoacidóza je u Cushingova syndromu velmi vzácná, může se však

rozvinout hyperosmolární, neketoacidotické kóma.

Subklinický Cushingův syndrom

Autonomní sekrece kortizolu je častá u nemocných s korovým adenomem nadledviny a většinou není spojena s manifestními klinickými příznaky hyperkortizolizmu. Tento subklinický Cushingův syndrom se vyskytuje u 10–25 % náhodně zjištěných expanzí nadledviny [35,49] a je zřejmě zodpovědný za vyšší incidenci porušené glukózové tolerance u těchto nemocných. Ve španělské studii byl v souboru 64 nemocných s klinicky afunkčním adenomem nadledviny zjištěn pomocí glukózového tolerančního testu diabetes ve 34 % a porušená glukózová tolerance v dalších 26 % případů [18]. V jiném souboru z jednoho pracoviště mělo diabetes 24 % a poruchu glukózové tolerance 12 % ze všech 50 nemocných s incidentalomem nadledviny. U 12 z nich byl prokázán subklinický Cushingův syndrom a v této skupině byl výskyt diabetu 42 % a porušené glukózové tolerance 17 % [49].

Hypopituitarizmus

Hypopituitarizmus je zvláště u dětí spojen se zvýšenou citlivostí k inzulinu [30] a může se manifestovat hypoglykemickými stavy nalačno. Příčinou je snížená sekrece růstového hormonu a ACTH-kortizolu. Nebyla naopak prokázána snížená odpověď glukagonu, adrenalinu a noradrenalinu na hypoglykémii [23]. U dospělých osob s deficitem růstového hormonu prokázala naopak řada studií inzulinovou rezistenci [31, 51]. Hlavním vysvětlením je zvýšené množství abdominálního tuku u těchto nemocných, přítomné i u izolovaného deficitu růstového hormonu. Většina nemocných je však na substituční terapii hormony štítné žlázy, pohlavními hormony a kortikoidy. Po perorálním podání hydrokortizonu jsou sérové hladiny přechodně suprafyziologické, což přispívá ke zhoršení glukózové tolerance [1].

Substituce růstovým hormonem

Těžká nedostatečnost sekrece růstového hormonu (hladina nižší než 3 ng/ml po adekvátní stimulaci) je uznanou indikací k dlouhodobé substituci u dospělých. Krátkodobá substituce růstovým hormonem citlivost k inzulinu podle očekávání dále snižuje [41,51]. Ve studiích Fovelina [19] a O'Neala et al [41] se citlivost k inzulinu vrátila na výchozí hodnotu po 3–6 měsících substituce růstovým hormonem. Za příčinu se považuje vzestup aktivní tělesné hmoty a pokles zejména abdominálního tuku [25]. Zprávy jsou ale rozporuplné, v jiných souborech zůstala inzulinová rezistence zhoršena i po 6 měsících [7], více než 1 roce [47] a 2 letech [8] substituce. V jiných souborech substituce inzulinovou citlivost neměnila [27], a to ani po 7 letech [52]. V této studii měla substituce dokonce tendenci zabránit poklesu inzulinové citlivosti s věkem, pozorované u kontrolních osob.

V klinické praxi není vznik diabetu při substituci častý. Ve velkých observačních studiích bylo prokázáno mírné zvýšení glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu [38], většinou v rámci normálního rozmezí. Vznik diabetu je jako vedlejší účinek hlášen asi u 2 % nemocných, častěji u osob starších 65 let [17]. Zkušenosti jsou větší u dětí s deficitem růstového hormonu, kde při sledování 23 333 léčených dětí byla zjištěna porucha metabolismu glukózy během terapie v 85 případech (0,36 %). Zatímco výskyt diabetu 1. typu se nelišil od běžné populace, diabetes 2. typu byl 34,4 případů na 100 000 let léčby růstovým hormonem, tedy 6krát vyšší než u dětí neléčených [11].

Literatura

1. al-Shoumer KA, Beshyah SA, Nithyananthan R et al. Effect of glucocorticoid replacement therapy on glucose tolerance and intermediary metabolites in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(1): 85–90.

2. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM et al. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4142–4146.
3. Balbis A, Bartke A, Turyn D. Overexpression of bovine growth hormone in transgenic mice is associated with changes in hepatic insulin receptors and in their kinase activity. *Life Sci* 1996; 59(16): 1363–1371.
4. Baldelli R, Battista C, Leonetti F et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(4): 492–499.
5. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM et al. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993; 86(5): 293–299.
6. Boyle PJ. Cushing's disease, glucocorticoid excess, glucocorticoid deficiency and diabetes. *Diabetes Rev* 1993; 1: 301–308.
7. Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E et al. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1455–1463.
8. Christopher M, Hew FL, Oakley M et al. Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone-deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1668–1681.
9. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4759–4767.
10. Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956; 5(2): 114–127.
11. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000; 355(9204): 610–613.
12. De P, Rees DA, Davies N et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3567–3572.
13. Dominici FP, Cifone D, Bartke A et al. Alterations in the early steps of the insulin-signaling system in skeletal muscle of GH-transgenic mice. *Am J Physiol* 1999; 277(3 Pt 1): E447–E454.
14. Dominici FP, Turyn D. Growth hormone-induced alterations in the insulin-signaling system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227(3): 149–157.
15. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(6): 521–527.
16. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(5): 233–240.
17. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): 51–58.
18. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(1): 53–61.
19. Fowelin J, Attvall S, Lager I et al. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993; 42(11): 1443–1447.
20. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3013–3018.
21. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM et al. Significance of „abnormal“ nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 495–500.
22. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89(3): 353–358.
23. Garg A, Grizzle WE, Kansal PC et al. Counter-regulatory hormone responses to insulin-induced acute hypoglycemia in hypopituitary patients. *Horm Metab Res* 1994; 26(6): 276–282.
24. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 526–529.
25. Gotherstrom G, Svensson J, Koranyi J et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4657–4665.
26. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154(1): 97–101.
27. Hána V, Šilha JV, Justová V et al. The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4): 442–450.
28. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 667–674.
29. Hossay BA. The hypophysis and metabolism. *N Engl J Med* 1936; 214: 961–985.
30. Husbands S, Ong KK, Gilbert J et al. Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(1): 87–92.
31. Johansson JO, Fowelin J, Landin K et al. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995; 44(9): 1126–1129.
32. Koop BL, Harris AG, Ezzat S. Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(6): 581–586.
33. Kopchick JJ. Discovery and mechanism of action of pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(Suppl 2): S21–S25.
34. Luft R, Ikkos D, Gemzell CA et al. Effect of human growth hormone in hypophysectomised diabetic subjects. *Lancet* 1958; 1(7023): 721–722.
35. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637–644.
36. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(1): 17–30.
37. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4054–4058.
38. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(Suppl 2): S9–S14.

39. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A et al. Clinical review 166: Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1503–1511.
40. Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(3): 529–536.
41. O'Neal DN, Kalfas A, Dunning PL et al. The effect of 3 months of recombinant human growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4): 975–983.
42. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2730–2734.
43. Parkinson C, Drake WM, Roberts ME et al. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1797–1804.
44. Rabinowitz D, Klassen GA, Zierler KL. Effect of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man. *J Clin Invest* 1965; 44: 51–61.
45. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(1): 131–138.
46. Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12(6): 418–424.
47. Rosenfalck AM, Maghsoudi S, Fisker S et al. The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4173–4181.
48. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2(8299): 646–649.
49. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4): 1440–1448.
50. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001; 48(6): 1239–1243.
51. Svensson J, Bengtsson BA. Growth hormone replacement therapy and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1453–1454.
52. Svensson J, Fowelin J, Landin K et al. Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2121–2127.
53. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10): 3419–3426.
54. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358(9295): 1754–1759.

doc. MUDr. Jan Čáp, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: capj@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 6. 2004
Přijato k otištění: 5. 6. 2004