



**LÉČBA DIABETES
MELLITUS 2. TYPU
KOMBINACÍ
ROSIGLITAZONU
A METFORMINU**



I. vydání

Názory vyjádřené v této publikaci nemusí vyjadřovat stanovisko vzdělávacího střediska MEDIFORUM nebo společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.

Připravilo vzdělávací středisko MEDIFORUM. Vydalo nakladatelství MAXDORF s. r. o.

Všechna práva jsou vyhrazena. Žádná část této publikace nesmí být reprodukována, uchovávána ve vyhledávacím systému nebo převedena do jiné podoby bez předcházejícího souhlasu majitele autorských práv.

MEDIFORUM 2005

MEDIFORUM, kancelář GlaxoSmithKline s. r. o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4
Tel.: 222 001 111, fax: 261 220 253

Copyright © GlaxoSmithKline

<http://www.mediforum.cz>

ISBN 80-7345-061-5

Autorský kolektiv

Koordinátor:

MUDr. Marcela Szabó

Oponent:

MUDr. Jindřich Olšovský

Kolektiv autorů:

MUDr. Ondřej Bažant
MUDr. et RNDr. Tomáš Brychta
MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.
MUDr. Lenka Dohnalová
MUDr. Jana Houdová
MUDr. Jaroslava Hudcová
MUDr. Zdenka Krejsová
MUDr. Jindřich Olšovský
MUDr. Martina Oznerová
MUDr. René Pospíšil
MUDr. Marcela Szabó

Obsah

MUDr. Marcela Szabó	Syndrom inzulinové rezistence	5
MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.; MUDr. et RNDr. Tomáš Brychta	Agonisté PPAR γ brání poškození funkce lidských pankreatických ostrůvků.....	14
MUDr. Ondřej Bažant	Kazuistika 1	16
MUDr. Lenka Dohnalová	Kazuistika 2	18
MUDr. Jana Houdová	Kazuistika 3	20
MUDr. Jaroslava Hudcová	Kazuistika 4	23
MUDr. Zdenka Krejsová	Kazuistika 5	25
MUDr. Jindřich Olšovský	Kazuistika 6	27
MUDr. Martina Oznerová	Kazuistika 7	29
MUDr. René Pospíšil	Kazuistika 8	31
MUDr. Marcela Szabó	Kazuistika 9	34

Syndrom inzulinové rezistence

MUDr. Marcela Szabó

Syndrom inzulínové rezistence (dále sy IR) představuje soubor rizikových faktorů předčasné aterosklerózy manifestující se zejména ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou mozku či ischemickou chorobou dolních končetin. Již před lety byla předčasná smrt či invalidizace v důsledku předčasné aterosklerózy pozorována u jedinců trpících současně hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu (dále DM 2. typu), hyperlipoproteinemií a obezitou – odtud tedy původní Kaplanův název „smrtící kvarteto“. Dnes můžeme sy IR v literatuře nalézt pod celou řadou jiných názvů – jako metabolický syndrom X, syndrom mnoha H, Reavenův metabolický syndrom, plurimetabolický syndrom a jiné. Nejvýstižnější název však je syndrom inzulínové rezistence, jelikož v sobě zahrnuje prvotní příčinu celého syndromu – rezistenci tkání k účinku inzulínu.

Již řadu let víme, že sy IR netvoří pouze čtyři výše zmíněné choroby obsažené v „deadly quartet“. Patří k němu řada dalších složek s různě silnou vazbou. Sdružuje v sobě vysokou inzulínovou rezistenci, hyperinzulinemii, esenciální hypertenzi, centrální obezitu, inzulínorezistentní dyslipidemii, porušenou glukózovou toleranci či DM 2. typu, vysoké hodnoty prokoagulantů, hyperurikemii, hyperleptinemii, hyperhomocysteinemii, vysokou hladinu C reaktivního proteinu a řadu dalších složek; u žen někdy přistupuje hirsutismus a syndrom polycystických ovarií. Některé složky jsou samostatně definovanými chorobami, jiné pouze laboratorními odchylkami. Vzhledem k jejich četnosti se jeví neefektivní zabývat se všemi součástmi metabolického syndromu, proto bylo vyčleněno pět hlavních charakteristik sy IR, které k němu mají pevnou vazbu a jimiž se budeme v dalším textu výhradně zabývat:

- 1. vysoká inzulínová rezistence; kompenzatorní hyperinzulinemie; porušená glukózová tolerance a DM 2. typu**
- 2. centrální (androidní) obezita**
- 3. inzulínorezistentní dyslipidemie**
- 4. esenciální hypertenze**
- 5. hyperkoagulační stav**

Vysoká inzulinová rezistence; kompenzatorní hyperinzulinemie; porušená glukózová tolerance; diabetes mellitus 2. typu

Vlastní inzulinová rezistence organismu je stav, kdy normální hladina inzulinu v krvi nevyvolává adekvátní odpověď v periferních tkáních – reakce extrapancreatických tkání na fyziologickou inzulinemii je definována jako subnormální. Z periferních tkání se metabolické důsledky inzulinové rezistence týkají především příčně pruhovaného svalstva, jater a tukové tkáně. Ve svalu dochází k porušenému vstupu glukózy do myocytu. Hepatocyty vlivem vysoké inzulinorezistence produkují vyšší množství glukózy glukoneogenezí, která je nedostatečně suprimována. Tuková tkáň v důsledku pouze mírné inhibice lipolýzy uvolňuje volné mastné kyseliny, které dále prohlubují inzulinorezistenci.

Inzulinová rezistence je determinována geneticky, nicméně rozvíjí se u jedinců, u nichž příjem energie dlouhodobě převyšuje její výdej, což vede ke vzniku nadváhy a obezity. Tento proces probíhá řadu let. B-buňka pankreatu začne časem na vysokou inzulinovou rezistenci extrapancreatických tkání reagovat zvýšeným vyplavováním inzulinu ze sekrečních granulí – vzniká kompenzatorní hyperinzulinemie. U některých osob jsou B-buňky pankreatu schopny svou zvýšenou sekrecí překonávat vysokou inzulinovou rezistenci ve tkáních po celý život jedince a udržet jej až do smrti normoglykemického – tito lidé jsou po celý další život hyperinzulinemičtí, ale nikdy se nestanou diabetiky. U většiny postižených se však funkční rezerva B-buňky v průběhu let či častěji desetiletí vyčerpá. Ač mají v séru vysokou hladinu cirkulujícího inzulinu, ta již dále není schopna překonat inzulinovou rezistenci periferních tkání a udržet normoglykemii – vzniká porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu. A právě tato relativně nedostatečná sekrece inzulinu B-buňkou je pro vznik DM 2. typu rozhodující.

Centrální (androidní) obezita

Obezitou rozumíme patologicky vysoký podíl tuku v organismu, tj. u mužů nad 25 % a u žen nad 30 % celkové tělesné hmoty. Zlatým standardem k určení množství tuku v organismu se jeví měření kožní impedance. V literatuře se můžeme setkat s řadou nejrůznějších klasifikací obezity. Celosvětově nejrozšířenější klasifikace obezity dle Queteletova hmotnostního indexu, zvaného též body-mass index (BMI), definuje jako obezitu $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Nadváha ($BMI 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) je sice považována za pouhý předstupeň obezity, avšak zdravotní rizika (zejména riziko předčasné aterosklerózy ale také některých nádorů) stoupají již od $BMI 25 \text{ kg/m}^2$. Z hlediska délky života a nejlepší zdravotní prognózy se jeví jako optimální $BMI 20\text{--}22 \text{ kg/m}^2$. A právě z pohledu dlouhodobé životní prognózy pacienta je však nejdůležitější rozdělení obezity dle distribuce tukové tkáně na typ androidní a gynoidní, protože pouze androidní (někdy též označovaná jako centrální, viscerální či abdominální) obezita je spojena s vysokým rizikem kardiovaskulárních a onkologických chorob. Je to totiž právě

viscerální a nikoli podkožní tuk, který produkuje řadu látek, jako např. inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1 - viz níže), leptin, lipoproteinovou lipázu, angiotenzinogen, tumor necrosis factor α (TNF α), adipsin, interleukin 6 a další. Tyto působky zvané adipocytokiny jsou u jedinců s velkým množstvím viscerálního tuku vylučovány v nadměrném množství a svými účinky se pak podílejí na patogenezi sy IR (poruchy fibrinolýzy; nedostatečné potlačení hladu; porucha energetického výdeje; poruchy lipolýzy; vzestup krevního tlaku; vzestup inzulinorezistence; nadměrná chuť k jídlu; nadměrná aterogeneze; zásah do imunity, zánětu a další). Klíčovou roli v diferenciaci adipocytů má transkripční faktor zvaný peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ). Mutace tohoto genu mohou vést k obezitě. Stimulace inzulinem a růstovými faktory vede k fosforylaci receptoru PPAR γ , nižší inzulinové senzitivě a poruše diferenciaci adipocytů. Nefosforylovaný PPAR γ stimulovaný thiazolidindiony a endogenními ligandy může zlepšovat porušenou citlivost k účinkům inzulinu.

V souladu s diagnostikou sy IR (viz tabulka 1) přiznáváme muži androidní obezitu při obvodu pasu nad 102 cm, ženě nad 88 cm; riziko metabolických komplikací spojené s androidním typem obezity však stoupá již při rozměru pasu u muže nad 94 cm a u ženy nad 80 cm. Obvod pasu se obvykle měří v místě viditelného pasu či v polovině vzdálenosti dolního okraje posledního žebra od horního okraje lopaty kosti kyčelní.

Inzulinorezistentní dyslipidemie

Kompenzatorní hyperinzulinemie u jedinců se sy IR podporuje sekreci lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) v játrech, jejímž následkem dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace triacylglycerolů. Ta je základem inzulinorezistentní dyslipidemie, která představuje jak kvantitativní, tak kvalitativní odchylky od normy. V lipidovém spektru těchto pacientů je tedy zvýšena především hodnota triacylglycerolů, která může být elevována až několikanásobně. Typická je dále nízká hladina cholesterolu o vysoké hustotě (HDL), která je způsobena zvýšenou aktivitou cholesterolestertransferproteinu podporujícího přenos cholesterolesterů z HDL do VLDL. Hladina cholesterolu o nízké hustotě (LDL) je kvantitativně často v normě nebo pouze minimálně zvýšena, ovšem LDL-cholesterol je kvalitativně odlišný - je zde zastoupen větší podíl malých denzních LDL částic, které jsou náchylnější k oxidaci a glykaci, jsou snáze pohlcovány makrofágy v cévní stěně a podílejí se na výstavbě aterosklerotických plátů. Všechny odchylky od normy v lipidovém spektru jedince se sy IR jsou žet opět ve směru zvýšeného rizika předčasné aterosklerózy.

Hypertriacylglycerolemie většinou všem výše popsaným poruchám dominuje. Horní hranice normy pro triacylglyceroly není jednotná. Stále se můžeme setkat s normou některých laboratoří do 2,2 mmol/l, která je však nepřijatně vysoká. Dle Společných doporučení devíti odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně pro prevenci ischemické choroby srdeční v dospělém věku z r. 2000 byla tato hranice posunuta na 2,0 mmol/l; u diabetiků dle Standardů péče o nemocné s diabetes mellitus 1. a 2. typu

vydaných výborem České diabetologické společnosti v roce 2004 dokonce na 1,7 mmol/l. Aterogenita triacylglycerolů totiž kontinuálně stoupá již od hladiny v séru 1,7 mmol/l, přičemž je nejvyšší právě u jedinců s vysokým podílem malých denzních LDL částic v lipidovém spektru.

Esenciální hypertenze

Esenciální hypertenze je klasickou složkou sy IR, je součástí sy IR od jeho první definice a je s ním spojena tou nejpevnější vazbou. Z těchto důvodů je esenciální hypertenze stále častěji označována za metabolickou chorobu a také mezi metabolické choroby řazena.

Sympatoandrenální systém (sympatikus a dřeň nadledvin) jeví jak anatomickou, tak funkční souvislost, přičemž jejich vztah je ve vzájemné disociaci. U inzulinorezistentních jedinců nedochází během lačnění ke stimulaci inhibičního neuronu, a proto sympatická aktivita centrálního nervového systému zůstává trvale vystupňována a je podobná postprandiálnímu stavu u osob zdravých. U lidí inzulinorezistentních se však během jídla tento stav ještě stupňuje. Aktivovaný centrální sympatický nervový systém vede k vyšší tepové frekvenci, vazokonstrikci, většímu srdečnímu výdeji, větší reabsorpci sodíku a vody, což všechno způsobuje zvyšování krevního tlaku. V kontrastu s tím je u lidí se sy IR přítomen útlum dřeně nadledvin, který nejenže dále prohlubuje přítomnou inzulinorezistenci, ale podílí se také na vzniku typické inzulinorezistentní dyslipidemie popsané výše.

Souvislost esenciální hypertenze s obezitou dokládají studie, dle nichž prevalence hypertenze v dané populaci úzce souvisí s jejím průměrným BMI.

Hyperkoagulační stav

U jedince se sy IR lze pozorovat hned několik odchylek koagulačních parametrů – všechny vedou k hyperkoagulačnímu stavu. Typické je zvýšení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1), jehož důsledkem je porucha fibrinolýzy; dále nacházíme změny destičkových funkcí, které způsobují zvýšenou agregaci trombocytů. Recentněji zjištěnými odchylkami jsou zvýšení hladiny fibrinogenu, koagulačních faktorů VII a VIII, tkáňového aktivátoru plazminogenu a snížené hladiny antitrombinu III. Výsledkem vysokých hodnot prokoagulantů je dovršení aterotrombotického procesu – tedy završení aterosklerózy trombózou sklerotické tepny, která může být pro pacienta fatální.

Diagnostika syndromu inzulinové rezistence

Vyšetřování inzulinorezistence pomocí inzulinového supresního testu či inzulinového clampu je pro náročnost provedení v běžné praxi nevhodné a jejich použití je rezervováno pouze k výzkumným účelům, kde je nutná přesnost. Pro lékaře v klinické praxi byla stanovena poměrně jednoduchá kritéria přiznání sy IR pomocí běžně vyšetřovaných parametrů. Lze využít doporučení podle třetí

zprávy pro léčbu dospělých (Adult Treatment Program - ATP III) národního vzdělávacího cholesterolového programu USA (National Cholesterol Education Program - NCEP) z r. 2001 - viz tabulka 1. Nedostatkem této klasifikace je však nezahrnutí parametrů zánětu ani hyperkoagulačního stavu.

Tabulka 1 Kritéria ATP III NCEP pro diagnózu sy IR

Rizikový faktor	Hodnota positivity
Obvod pasu	Muži > 102 cm
	Ženy > 88 cm
Triacylglyceroly	≥ 2 mmol/l
HDL-cholesterol	Muži < 1 mmol/l
	Ženy < 1,3 mmol/l
Krevní tlak	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
Glykemie nalačno	≥ 6 mmol/l

V tabulce 1 je uvedeno pět rizikových faktorů sdružených v sy IR. Při pozitivě alespoň tří z nich je možno jedinci přiznat diagnózu sy IR. V roce 2002 byla ve Francii rovněž vytvořena kritéria přiznání sy IR (Fourth International Think Tank, FITT), která však neberou v potaz antropometrické odlišnosti postavy dle pohlaví - tedy rozdíl v obvodu pasu ženy a muže, ani rozdíl v hodnotě HDL-cholesterolu mezi pohlavími. Diagnóza sy IR dle NCEP (ATP III) je přesnější, proto zde tabulku dle FITT neuvádím.

Terapie syndromu inzulínové rezistence

Základem léčby sy IR jsou režimová opatření, která zahrnují dietu, pohybový režim a nekouření.

Dieta

Většina jedinců se sy IR jsou lidé s nadváhou či obezitou, ale i osoby s hraniční či normální hmotností často vzhledem k tělesné konstituci trpí zvýšenou akumulací viscerálního tuku. Proto dieta musí být v první řadě hypokalorická s cílem dosáhnout negativní energetické bilance, jelikož téměř všichni jedinci se sy IR mohou z hmotnostního úbytku profitovat. Již při mírném váhovém úbytku mezi 5-10 % tělesné hmotnosti se významně (až o 50 %) snižuje riziko kardiovaskulárních a onkologických nemocí. Samozřejmostí je omezení tuků, volných cukrů a kuchyňské soli ve stravě. Vzhledem k nutnosti dlouhodobé, často až celoživotní dietní intervence u pacienta se sy IR, je velmi vhodnou metodou kognitivně-behaviorální přístup. Jde o rozbor životních návyků a stereotypů pacienta s cílem odstranit patologické prvky z jeho životního stylu. Vhodnou součástí této léčby je skupinová terapie pod vedením erudovaného pracovníka vzdělaného v psychologii.

Pohybový režim

Nemá-li pacient zdravotní kontraindikace pohybové aktivity (např. závažnou oběhovou insuficienci, pokročilou artrózu aj.), je tato neodmyslitelnou součástí režimových opatření. V rámci sy IR jako celku ji lze považovat za opatření prvotní, jelikož nejenže vede k negativní energetické bilanci jedince, ale pozitivně ovlivňuje všechny hlavní složky Reavenova metabolického syndromu.

Fyzická aktivita:

1. snižuje inzulinemii a tím inzulinorezistenci, zlepšuje inzulinovou senzitivitu
2. zlepšuje kompenzaci DM 2. typu snížením glykemie jak nalačno, tak postprandiálně; zpomaluje přechod poruchy glukózové tolerance v DM 2. typu
3. snižuje hmotnost, redukuje viscerální tuk (menší obvod pasu)
4. vede k úpravě inzulinorezistentní dyslipidemie: snižuje triacylglyceroly, zvyšuje HDL-cholesterol
5. snižuje tlak krve, a to více systolický než diastolický
6. pozitivně ovlivňuje hyperkoagulační stav: snižuje hladinu fibrinogenu, snižuje hladinu PAI-1, snižuje agregabilitu destiček

Je-li pohybová aktivita spojena s redukční dietou, napomáhá zachovat dostatečnou svalovou hmotu při redukci tkáně tukové.

Nekouření

Mezi režimová opatření v léčbě metabolického syndromu jednoznačně zahrnujeme nekouření. Nikotin je hodnocen jako faktor vyvolávající a prohlubující inzulinorezistenci. Dávno je známo, že kouření zvyšuje bazální metabolismus až o 10 %; přestane-li pacient kouřit, aniž by omezil kalorický příjem, může až 10 % na hmotnosti nabýt. Nicméně zanechání kouření vede k výraznému poklesu kardiovaskulárního rizika, proto své pacienty vedeme k nekouření i za cenu určitého váhového přírůstku, který může být při zprísnění diety pouze přechodný.

Farmaka

Farmaka, která by dokázala zvrátit proces prohlubující se inzulinorezistence a navodit normální inzulinovou senzitivitu, prozatím v běžné klinické praxi k dispozici nemáme. Takové léky jsou zatím ve stadiu výzkumu. Ve fázi samotné inzulinorezistence musíme k dnešnímu dni vystačit s výše uvedenými opatřeními režimovými. Máme však léky k léčbě jednotlivých složek syndromu, které musíme vždy volit s vědomím přítomné inzulinorezistence. Budou uvedeny vždy v souvislosti s konkrétní složkou sy IR.

Centrální obezita

Jestliže samotná režimová opatření nevedou k dostatečně negativní energetické bilanci, lze k nim přidat farmaka určená k léčbě obezity. K dispozici máme nyní

bud' anorektika nebo léky ovlivňující vstřebávání živin ze zažívacího traktu. Z anorektik (léků tlumících chuť k jídlu) je nejlépe volit sibutramin, což je nejmodernější lék z této skupiny. Tlumí chuť k jídlu, při jídle navozuje brzký pocit sytosti a také mění stravovací návyky (viz kazuistika 9). Při jeho preskripci je třeba dbát na kontraindikace. Druhá skupina – blokátory vstřebávání živin ze zažívacího traktu – je na našem trhu zastoupena preparátem orlistat. Tento lék se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání asi 30 % tuků ze střeva. V prevenci průjmů je nutno omezit tuky ve stravě (viz kazuistika 8). Při selhání komplexního konzervativního přístupu u pacientů se závažným stupněm obezity a přítomnými komplikacemi lze použít přístup chirurgický – bandáž žaludku nejlépe laparoskopickou cestou.

Dyslipidemie

O významu statinů v redukci kardiovaskulárních příhod nás přesvědčila celá řada klinických studií. Správnost volby statinů u DM 2. typu ještě umocňuje znalost vysokého kardiovaskulárního rizika diabetika. Statiny se však nejlépe osvědčily v léčbě izolované hypercholesterolemie (viz kazuistiky 3 a 4); z kombinovaných je lze použít u poruchy s převahou elevace LDL-cholesterolu a mírnějším vzestupem triacylglycerolů (viz kazuistiky 5 a 6). Jelikož však v lipidovém spektru pacientů se sy IR většinou dominuje hypertriacylglycerolemie a nízký HDL-cholesterol, jsou u této poruchy lékem volby fibráty. Jejich klinický efekt potvrdily zejména výsledky studie DAIS, příp. výsledky studie VA-HIT. Pokud léčíme fibráty, volíme mikronizované preparáty užívané 1krát denně. Přetrvává-li kombinovaná porucha při vysoké či maximální dávce monoterapie, přistoupíme k léčbě kombinací statin + fibrát.

Esenciální hypertenze

Vzhledem k pozitivnímu ovlivnění inzulinové senzitivity by se u pacientů se sy IR měly lékem první volby stát inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) (viz kazuistiky 1, 2, 5, 6, 8, 9) nebo inhibitory receptorů 1 pro angiotenzin II (sartany). Pozitivní účinky má i nová generace centrálních sympatometik. Zlepšení inzulinové senzitivity bylo pozorováno také u pacientů léčených alfa-1 blokátory, které však vzhledem k jejich dalším účinkům nepoužíváme jako lék první volby. Za vhodné léky lze označit také blokátory kalciových kanálů vzhledem k metabolické neutralitě (viz kazuistiky 2, 3, 5), zatímco diuretika a betablokátory (z nich zejména neselektivní) inzulinovou rezistenci prohlubují. V konečné volbě však vždy musíme přihlížet k individualitě konkrétního pacienta a k jeho dalším přidruženým chorobám.

Hyperkoagulační stav

Možností farmakoterapie hyperkoagulačního stavu máme dnes mnoho. V primární prevenci kardiovaskulárních chorob u pacientů se sy IR je nejobvykleji používána kyselina acetylsalicylová v dávce 100–200 mg/den (viz kazuistiky 1, 3, 8).

Diabetes mellitus 2. typu

Ke snížení inzulinoresistence je u DM 2. typu vhodné zvolit léky ze skupiny inzulínových senzitivizérů, nejlépe thiazolidindiony (zastoupené na našem trhu jediným preparátem rosiglitazonem), které jsou zaměřeny přímo na zlepšení inzulínové senzitivity. Rosiglitazon je v České republice registrován pro kombináční léčbu DM 2. typu; pro monoterapii pouze u nemocných se sy IR, kteří metformin netolerují nebo je u nich kontraindikován. Kombinace metforminu s rosiglitazonem (viz všechny uvedené kazuistiky), nyní s možností podání v jedné tabletě kombinovaného přípravku, se jeví být pro ovlivnění vysoké inzulinoresistence hned na několika úrovních ideální dvojkombinací perorálních antidiabetik (PAD) u výrazně obézních pacientů se závažným sy IR. Přidání thiazolidindionu k malé či střední dávce metforminu lze využít u pacientů, kteří netolerují vyšší dávky metforminu (většinou se jedná o dyspeptické potíže), nutné k zajištění metabolické kompenzace (viz kazuistiky 1, 6, 7).

K ovlivnění porušené sekrece inzulínu B-buňkou volíme některý preparát ze skupiny inzulínových sekretagog – buď derivát sulfonylurey nebo repaglinid (jediný ze skupiny glinidů nyní dostupný na českém trhu). Můžeme také použít akarbózu – lék zpomalující vstřebávání jednoduchých cukrů ze střeva.

Není-li terapie pomocí režimových opatření a PAD dostatečně účinná k zajištění kompenzace diabetu, zahajujeme inzulínoterapii. U obézních pacientů je lépe aplikovat krátkodobá inzulínová analogá těsně preprandiálně bez bazálního inzulínu. Pokud při tomto režimu přetrvávají hyperglykemie nalačno, přidáme jednu dávku depotního inzulínu aplikovaného před spaním. Množství podávaného inzulínu se snažíme volit co nejnižší, u obézních pacientů s nepřítomnými kontraindikacemi v kombinaci s metforminem.

Terapie pacienta se sy IR musí být vždy komplexní – postihující všechny závažné složky metabolického syndromu (viz všechny kazuistiky, především 2, 8, 9). Jedině takovým přístupem můžeme zmírnit riziko předčasné aterosklerózy a nemoci z ní plynoucích, které pacienta se sy IR ohrožují předčasným úmrtím nebo invalidizací.

Význam prevence aterosklerózy u pacientů se sy IR je dále potencován zjištěním jejího závažného průběhu u těchto jedinců. Pokud dojde k akutní atace – infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, uzávěru tepny DK, má tato u pacientů se sy IR ať již ve stadiu obezity bez DM 2. typu, tak u již manifestovaného DM 2. typu těžší průběh s vyšší úmrtností a četnějšími dalšími komplikacemi (viz kazuistika 1).

Závěr

Samotný DM 2. typu je geneticky determinované onemocnění, k jehož vzniku musí být u daného jedince přítomny dvě základní poruchy – jak rezistence extrapancreatických tkání k účinkům inzulínu, tak porucha sekrece inzulínu B-buňkou pankreatu. DM 2. typu je složkou metabolického syndromu, která nepostihuje všechny nemocné se sy IR. Pokud se však vyskytne, je ze všech přítomných složek nositelem nejvýraznějšího rizika předčasné aterosklerózy. Obvykle se diabetes manifestuje ze všech v sy IR sdružených chorob jako poslední (jeho prevalence vzrůstá po 60. roce věku) a tím představuje určité vyvrcholení patologických jevů spojených se sy IR v jeho nejzávažnější podobě. Právě komplexní a úspěšnou léčbou sy IR před manifestací diabetu lze riziko vzniku DM 2. typu snížit. Řadu let je známo, že DM 2. typu je chorobou s vysokým stupněm dědičnosti. Nicméně k jeho manifestaci dochází především u obézních jedinců konzumujících hyperkalorickou stravu a málo se pohybujících. Z toho vyplývá, že nejprínosnější prevencí vzniku DM 2. typu je redukce kalorického příjmu a zvýšená fyzická zátěž – tedy léčebné metody již výše popsané v terapii sy IR. Jsme-li úspěšní v léčbě centrální obezity u nemocného trpícího sy IR, můžeme u něj zabránit manifestaci DM 2. typu nebo ji alespoň o několik let oddálit. Nicméně současný trend vývoje populace je opačný – vzrůstá prevalence obezity ve všech věkových kategoriích včetně dětí, což je faktor přinejmenším znepokojivý a vyzývající k dalšímu řešení civilizačního problému, který syndrom inzulínové rezistence představuje.

Agonisté PPAR γ brání poškození funkce lidských pankreatických ostrůvků

*MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.
MUDr. et RNDr. Tomáš Brychta*

Receptory aktivované proliferátory peroxizomů (PPAR) patří, se svými třídami alfa, beta a gama, do podskupiny jaderných receptorů. Jedná se o transkripční faktory, které po aktivaci svými ligandy regulují expresi celé řady genů ovlivňující širokou škálu fyziologických i patologických procesů (Debril a kol., 2001). K nejnámějších účinkům PPAR γ patří stimulace diferenciací adipocytů, regulace metabolismu lipidů a glycidů (Houseknecht a kol., 2002). Nověji se prokázalo, že PPAR γ inhibují proliferaci nádorových buněk a mohou ovlivňovat i zánětlivé procesy (Prins a O’Rahilly, 1997; Rosen a Spigelman, 2000). Jedna z nejvýznamnějších oblastí, kde se tyto receptory a jejich agonisté významně uplatňují, je patofyziologie diabetu 2. typu. Je známo, že farmaceutické ligandy PPAR γ , kromě snižování periferní inzulínové rezistence mechanismem zlepšení utilizace glukózy v kosterní svalovině a tukové tkáni a redukce výdeje glukózy játry, dokáží ovlivňovat a regulovat funkci pankreatických ostrůvků (Willson a kol., 2000; Spigelman, 1997). Je známo, že alterace funkce B-buněk pankreatu je důležitou součástí v rozvoji hyperglykemie a glukózové intolerance diabetických pacientů. Během vývoje diabetu dochází ke ztrátě architektury ostrůvků, degranulaci a zvýšenému zániku B-buněk (Finegood a kol., 2001). Předpokládá se, že dysfunkce B-buněk je způsobována zejména glukotoxickým působením prolongované hyperglykemie spojeným s nadměrnou produkcí inzulínu a lipotoxicitou vysokých hladin volných mastných kyselin (VMK). Také klinické studie na krysích modelech potvrdily apoptotický zánik B-buněk pankreatu způsobený stavu hyperglykemií. Zánik B-buněk byl do určité míry kompenzován jejich hyperplazií, avšak pouze u středně zvýšených koncentrací plazmatické glykemie. Tyto kompenzační mechanismy však kompletně selhaly při glykemiích převyšujících 20 mmol/l (Finegood a kol., 2001). Lupi a kol. (2004) dále popisují významnou inhibici exprese inzulínové mRNA, redukcii pankreatických ostrůvků po expozici VMK. Inkubace pankreatických ostrůvků s VMK způsobovala dále redukcii utilizace a oxidace glukózy při vysokých koncentracích glukózy. Po expozici VMK se rovněž signifikantně zvyšoval obsah triacylglycerolů v ostrůvcích (Lupi a kol., 2002).

V normální tkáni pankreatu byla pomocí imunohistochemie prokázána konzistentní exprese PPAR γ (izoformy 1, 2) ve všech typech endokrinních buněk pankreatických ostrůvků (A, B a D buňky) (Dubois a kol., 2000). Výsledek indukce transkripce PPAR γ genů v pankreatu není jednoznačně objasněn. Aktivace PPAR γ zvyšuje zejména expresi genů, které se účastní

oxidace a transportu mastných kyselin (Parton a kol., 2004). Maximální aktivace receptorů PPAR γ redukuje hladiny triacylglycerolů v ostrůvcích a snižuje oxidaci glukózy. Zdá se, že hlavní odpovědí na PPAR γ expresi a aktivaci je aktivace genů uplatňujících se při odbourávání mastných kyselin, a ne přímé ovlivnění syntézy VMK. Sekrece inzulinu může být stimulována za fyziologických stavů, u diabetiků byl však popsán opačný efekt – výrazná inhibice inzulinové sekrece (Parton a kol., 2004). Studie zaměřené na sledování účinku PPAR γ agonistů prokázaly jednoznačně jejich protektivní efekt na pankreatické ostrůvky (Buckingham a kol., 1998). Léčba rosiglitazonem má prokazatelný vliv na morfolonii ostrůvků, nedochází k jejich terminální atrofii. Rosiglitazon však neovlivnil časnou reaktivní hyperplazii. Významnější než morfologické změny jsou změny funkční. Rosiglitazon výše popsaným snižováním hladin VMK a triacylglycerolů výrazně snižuje lipotoxicitu. Neméně významný účinek má snižování glukotoxicity působené jednak nepřímo nižší zátěží ostrůvků úpravou glykemie, jednak přímo, inhibicí sekrece inzulinu. Poměrně nově popsaný mechanismus uplatňující se rovněž v regulaci glykemie je inhibice transkripce genu pro glukagon v A-buňkách pankreatických ostrůvků. Je rovněž prokázáno, že protektivní působení rosiglitazonu na pankreatické ostrůvky může být potencováno metforminem (Lupi a kol., 2002). Nedávno bylo popsáno další působení glitazonů na pankreatické ostrůvky, a to jejich antiapoptotický účinek. Mechanismus inhibice apoptózy B-buněk není jednoznačně vysvětlen. Kromě nepřímého působení cestou snížení glykemie a tak i zátěže B-buněk se za jeden z hlavních faktorů pokládá redukce h-IAPP (lidský ostrůvkový amyloidový polypeptid), který je znám svou toxicitou vůči ostrůvkům, provázenou jejich apoptotickým zánikem (Lin a kol., 2004).

Závěrem můžeme říct, že úprava funkce pankreatických ostrůvků je důležitou součástí terapeutického efektu agonistů PPAR γ při léčbě diabetu 2. typu. Lze však předpokládat, že během následujících studií budou objeveny další souvislosti a mechanismy působení těchto jaderných receptorů a jejich agonistů.

Kazuistika 1

MUDr. Ondřej Bažant

Uvádím případ 81leté pacientky s obtížně kompenzovatelným diabetem.

Rodinná anamnéza nemocné: otec zemřel v 53 letech na cévní mozkovou příhodu, byl hypertonik, matka zemřela v 94 letech náhle, vážněji nestonala. Pacientka strávila tři roky v koncentračním táboře, má dvě děti, zdravé.

Osobní anamnéza: Do roku 1965, kdy podstoupila cholecystektomii pro cholecystolitíazu, vážněji nestonala. V roce 1996 byla hospitalizována pro hubnutí na interním oddělení v Sedlčanech, kde byla zjištěna thyreotoxikóza, jaterní fibróza a diabetes mellitus. Od roku 1997 je léčena pro hypertenzi. V roce 1999 utrpěla zlomeninu krčku pravého kyčle, která byla léčena operativně, pacientku se však nepodařilo úspěšně zrehabilitovat, takže od té doby chodí převážně s chodítkem. Do roku 1990 byla silná kuřačka (kolem 25 cigaret denně).

Tři roky byla sledována v diabetické poradně na dietě, v roce 1999 nasazen pro nedostatečnou kompenzaci metformin nejdříve v dávce 2krát 500 mg, potom zvýšen na 2krát 850 mg, pro opakované řídké stolice však bylo potřeba dávku opět snížit na 2krát 500 mg. Přechodně došlo ke zlepšení kompenzace, ale pro postupné zhoršení laboratorních ukazatelů byl v dubnu 2001 přidán do kombinace glimepirid v postupně zvyšované dávce až na 4 mg. Od roku 2002 došlo opět k postupnému zhoršování kompenzace.

Fyzikální vyšetření a laboratorní hodnoty v říjnu 2003 byly následující: TK 170/80 mmHg, hmotnost 88 kg, BMI 29 kg/m². Lačná glykemie 10,9 mmol/l, HbA_{1c} 8,8 % DCCT (7,5 % IFCC), cholesterol 4,9 mmol/l, TAG 3,1 mmol/l, kyselina močová 451 μmol/l, ALT 0,30 mmol/l, AST 0,4 mmol/l. Krevní obraz: Hb 130, Htc 0,37, leukocyty 6,7, v moči chemicky C+++ , jinak negativní.

K dosavadní léčbě byl přidán rosiglitazon v dávce 4 mg. Jako další medikaci pacientka užívala ramipril 5 mg, kyselinu acetylsalicylovou 100 mg, allupurinol 100 mg. Při nové kombinaci se pacientka cítila lépe, udávala méně časté močení, menší chuť k jídlu.

Fyzikální vyšetření a laboratorní hodnoty po třech měsících léčby: TK 150/80 mmHg, hmotnost 86 kg, BMI 28 kg/m². Glykemie 11,2 mmol/l, HbA_{1c} 8,1 % DCCT (6,7 % IFCC), cholesterol 5,1 mmol/l, TAG 2,7 mmol/l.

Po dalších 3 měsících: TK 140/80 mmHg, hmotnost 86, BMI 28 kg/m², glykemie 6,8 mmol/l, HbA_{1c} 7,4 % DCCT (5,9 % IFCC).

Nemocné byl vysazen glimepirid a ponechána kombinace rosiglitazon a metformin.

Pacientka se dále cítila dobře, léčbu snášela bez potíží, doplatek na lék jí nikterak nevadil.

V srpnu 2004 byla pacientka převezena na koronární jednotku pro akutní infarkt spodní stěny, zemřela během dvou dnů na srdeční selhání.

Závěr

Uvedená léčba byla úspěšná, ale pacientka zemřela na makroangiopatickou komplikaci, která se však vyvíjela již mnoho let. Nepochybně k ní přispívaly i ostatní rizikové faktory. Bylo by možné diskutovat o tom, zda život pacientky mohl být prodloužen, kdyby došlo ke zlepšení kompenzace diabetu o několik let dříve.

Tabulka 2 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 1)

	Říjen 2003	Leden 2004	Březen 2004
TK (mmHg)	170/80	150/80	140/80
Hmotnost (kg)	88	86	86
BMI (kg/m ²)	29	28	28
Glykemie lačná (mmol/l)	10,9	11,2	6,8
HbA _{1c} (% IFCC)	7,5	6,7	5,9
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,9	5,1	5,8
TAG (mmol/l)	3,1	2,7	2,8
Terapie PAD	metformin 1000 mg glimepirid 4 mg nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg glimepirid 4 mg rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg glimepirid 4 mg ex rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 2

MUDr. Lenka Dohnalová

U 53letého pacienta, nekuřáka, vysokoškoláka, nar. 1951, s negativní rodinnou anamnézou, byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu v roce 1997 při preventivním vyšetření.

V čase stanovení diagnózy se jednalo o pacienta s monstrózní obezitou (hmotnost 120 kg, výška 184 cm, BMI 36,2 kg/m²), léčenou hypertenzí od r. 1993 (ACE inhibitorem v dávce 5 mg). Subjektivně byl, kromě nadměrné hmotnosti, která ho trápí od dětství, zcela bez potíží.

Objektivní nález: Obezita abdominálního typu, bez dušnosti, kardiopulmonálně kompenzovaná. Břicho nad niveau hrudníku, pro obezitu viscera nediferencovatelná. Dolní končetiny bez otoků a známek TEN. TK 160/90 mmHg.

Z laboratorních výsledků: vstupní ranní glykemie lačná 8,5 mmol/l, glukóza v moči negativní. Patologické nálezy v biochemickém vyšetření: kyselina močová 403 μmol/l, cholesterol 5,8 mmol/l, triacylglyceroly 2,2 mmol/l, HbA_{1c} 6,8 % DCCT (5,3 % IFCC), C peptid 1,56 nmol/l.

Pacient edukován o závažnosti stavu, přestože se subjektivně cítí dobře a nezná důvod, proč byl odeslán do diabetologické poradny. Doporučena postupná redukce hmotnosti o 2 kg za měsíc (dieta 9/175 g, eventuálně dieta 9/225 g) a zvýšená fyzická aktivita.

V prvním roce po stanovení diagnózy pacient navštěvuje poradnu každé dva měsíce, redukuje hmotnost. Za rok se podařila redukce hmotnosti o 8 kg. Hodnoty ranní glykemie v rozmezí 5–7 mmol/l, postprandiální glykemie 6–8 mmol/l, HbA_{1c} v normě (6,0–6,5 % DCCT, 4,4–4,9 % IFCC). Pacient trvale bez subjektivních potíží s radostným pocitem z redukce hmotnosti.

Od roku 1998 pacient přestává navštěvovat diabetologickou poradnu z důvodu velké pracovní vytíženosti, stává se poslancem a tráví většinu času v Praze.

Do diabetologické poradny přichází v březnu 2003 se subjektivními příznaky celkové slabosti, polyurií, polydipsií, hmotnostním úbytkem 8 kg. Prosí i slíbujíc, že nyní pro své zdraví udělá vše!

Z objektivního nálezu: Hmotnost 112 kg, výška 184 cm, BMI 34,6 kg/m², TK 170/95 mmHg. Z laboratorních výsledků dominuje lačná hyperglykemie 15,7 mmol/l, HbA_{1c} 11,8 % DCCT (10,7 % IFCC), cholesterol 6,36 mmol/l, triacylglyceroly 2,4 mmol/l, C peptid 2,26 nmol/l.

Anamnesticky bylo zjištěno, že od roku 2000 do března 2003 užíval metformin v dávce 1700 mg, ale nepravidelně, hypertenze byla léčena ACE inhibitorem. Na kontrolu k praktickému lékaři docházel sporadicky.

Po snížení hyperglykemie bolusovými dávkami inzulínu po dobu dvou dnů byla zahájena terapie rosiglitazonem v dávce 8 mg denně v kombinaci s metforminem v dosavadní dávce 1700 mg. K ACE inhibitoru přidán blokátor kalciových

kanálů a diuretikum. Pacient i s manželkou (farmaceutkou) znovu edukován o závažnosti diabetu a přidružených projevů metabolického syndromu. Pacient nyní kontrolován pravidelně v intervalech jednoho měsíce, začal postupně intenzivně sportovat jednu hodinu denně, zredukoval kalorický příjem na 2250 kcal/24 h s rozdělením jídla do pěti dávek denně.

Od března 2003 se z nedbalého klienta stal vzorný pacient, který si provádí self-monitoring, glukometr si zakoupil. Jeho laboratorní hodnoty se začaly postupně normalizovat.

Při poslední kontrole v září 2004 byly hodnoty následující: TK 140/80, váha 103 kg, výška 184 cm, BMI 31,4 kg/m², ranní lačná glykemie 5,8 mmol/l, postprandiální glykemie 7,0 mmol/l, HbA_{1c} 6,0 % IFCC, cholesterol 5,1 mmol/l, LDL 2,96 mmol/l, HDL 1,39 mmol/l, triacylglyceroly 1,98 mmol/l, C peptid 1,36 nmol/l.

Poslední terapie doporučena v říjnu 2004: dieta 9/225 g, rosiglitazon 4 mg 1krát denně, metformin 850 mg 2krát denně, ACE inhibitor, Ca blokátor, diuretikum. Doporučeno pokračovat ve fyzické aktivitě, pravidelné kontroly každé dva měsíce, self-monitoring 1krát za 14 dnů, zkrácený profil.

Závěr

Lze říci, že účinná terapie glitazonem v kombinaci s metforminem vedla k výrazné optimalizaci hodnot glykemií i úpravě dalších parametrů metabolického syndromu. Tato kazuistika dokumentuje podcenění cukrovky, obezity a hypertenze ze strany pacienta. Diabetes mellitus 2. typu je závažné onemocnění a vyžaduje komplexní terapeutický přístup, individuální léčebný plán a časté kontroly.

Tabulka 3 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 2)

	Březen 2003	Prosinec 2003	Září 2004
TK (mmHg)	170/95	160/90	140/80
Hmotnost (kg)	112	108	103
BMI (kg/m ²)	34,6	32,6	31,4
Glykemie lačná (mmol/l)	15,7	9,6	5,8
Glykemie postprand. (mmol/l)		11,0	7,0
HbA _{1c} (% IFCC)	10,7	8,6	6,0
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,36	6,1	5,1
LDL (mmol/l)		3,1	2,96
HDL (mmol/l)		1,28	1,39
TAG (mmol/l)	2,4	2,26	1,98
C peptid lačný (nmol/l)	2,26	1,96	1,36
Terapie PAD	metformin 1700 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 8 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 8 mg dále snížen na 4 mg

Kazuistika 3

MUDr. Jana Houdová

Vhodná kombináční terapie perorálních antidiabetik u pacientky s diabetes mellitus 2. typu v pokročilém věku

Pacientka ve věku 72 let byla předána do péče naší ambulance v září 2003. Diabetes mellitus 2. typu byl u pacientky diagnostikován v červenci 2003, od počátku metabolického onemocnění byla léčena kombinací perorálních antidiabetik.

Rodinná anamnéza: Diabetes mellitus 2. typu se vyskytoval u matky, babičky, sestry a tety. Matka zemřela v 70 letech na srdeční onemocnění, otec v 72 letech na karcinom jater.

Sociální a pracovní anamnéza: starobní důchodkyně, dříve úřednice, vdaná, žije s manželem, má jednoho syna, ten je zdrav.

Osobní anamnéza: V dětství vážněji nestonala. V roce 1961 provedena nefrektomie pro hydronefrózu vlevo. V roce 1972 provedena cholecystektomie pro lithiasu. V roce 1992 byla hospitalizovaná pro akutní pankreatitidu. Od roku 1992 je léčena pro ICHS, hypertenzi a hyperlipoproteinemii smíšeného typu. V roce 1996 byla hospitalizovaná pro klidové bolesti na hrudi. Akutní koronární příhoda nebyla prokázána, EKG bez vývoje, kardioprotektivní enzymy v mezích normy. Scintigrafie plic bez známek plicní embolie. Příčina bolesti uzavřena jako vertebrogenní při degenerativních změnách páteře.

Při kontrole v září 2003 byl fyzikální nález následující: TK 120/80 mmHg, P 72/min, hmotnost 77 kg, výška 164 cm, BMI 31 kg/m². Pacientka klidná, spolupracuje, kůže bez ikteru a cyanózy. Klidově eupnoe. Abdominální obezita. Fyzikální nález na hlavě a krku fyziologický. Kyfokolióza hrudníku, břicho bez patologického nálezu, DK bez otoků, pulzace hmatná do periferie.

Laboratorní a pomocná vyšetření v září 2003: Urea 6,4 mmol/l, kreatinin 94 mmol/l, kyselina močová 150 μmol/l, ALT 0,32 μkat/l, AST 0,32 μkat/l, GMT 0,40 μkat/l, ALP 2,12 μkat/l. Glykemie nalačno 12,4 mmol/l, glykemie postprandiální 18,3 mmol/l, HbA_{1c} 11,3 % DCCT (9,1 % IFCC). Celkový cholesterol 7,6 mmol/l, LDL 5,42 mmol/l, HDL 1,39 mmol/l, TAG 1,73 mmol/l. Krevní obraz – normální nález. C peptid 2,1 μg/l na lačno, 4,1 μg/l po zátěži. Mikroalbuminurie 158 mg/den.

V prosinci 2003 na očním vyšetření prokázána flebopatie, počínající makulopatie, retinopathia diabetica nonproliferativa oculi utriusque incip. Neurologické vyšetření ve stejném termínu bez známek polyneuropatie na DK.

Terapie: Isosorbid dinitras 40 mg, hydrochlorothiazid 25 mg + amilorid hydrochloridum 1, 25 mg, nitrendipin 20 mg, kyselina acetylsalicylová 100 mg, atenolol 25 mg, fluvastatin 80 mg.

Pacientka přichází do naší ambulance s doporučenou terapií diabetu: Dieta 225 g sacharidů, kombinační léčba glibenklamid 7 mg a metformin 1700 mg.

Vzhledem k neuspokojivé kompenzaci diabetu, progresi mikrovaskulárních komplikací a současné terapii maximální dávkou derivátu sulfonylurey měníme kombinační terapii. Od září 2003 zahájena léčba rosiglitazonem 4 mg a metforminem 1700 mg. Dochází k postupnému poklesu HbA_{1c} na 5,9 % v březnu 2004 a 5,0 % v květnu 2004.

Fyzikální, laboratorní a pomocná vyšetření v září 2004: Hmotnost 76 kg, výška 164 cm, BMI 29 kg/m², glykemie nalačno 4,8 mmol/l, glykemie postprandiální 7,5 mmol/l, HbA_{1c} 4,2 % IFCC. Celkový cholesterol 5,8 mmol/l, LDL 3,28 mmol/l, HDL 1,7 mmol/l. Kreatinin 108 μmol/l, kyselina močová 272 μmol/l, laktát 1,8 mmol/l. Mikroalbuminurie 68 mg/den. Glykosurie i acetonurie negativní. Krevní obraz i jaterní testy v normě.

Neurologické vyšetření v srpnu 2004 bez známek polyneuropatie na DK.

Oční vyšetření v září 2004 bez diabetických změn, oproti minulému vyšetření nález zlepšen.

Pacientka je s léčbou spokojená, léky toleruje, neobjevují se žádné vedlejší účinky. Dochází k významnému zlepšení laboratorních ukazatelů kompenzace.

Závěr

Cílem této kazuistiky je demonstrovat významné zlepšení kompenzace s regresí mikrovaskulárních změn na očním pozadí u pacientky s diabetes mellitus 2. typu v pokročilém věku při vhodně zvolené terapii. Nemocná s hyperinzulinismem po vysazení sulfonylurey významně profituje z kombinační léčby rosiglitazonem a metforminem. Vlivem dobře tolerované a účinné medikace došlo ke zvýšení motivace nemocné a zlepšení kvality života.

Tabulka 4 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 3) na str. 22

Tabulka 4 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 3)

	Září 2003	Květen 2004	Září 2004
TK (mmHg)	120/80	130/80	120/80
Hmotnost (kg)	77	77	76
BMI (kg/m ²)	31	31	29
Glykemie lačná (mmol/l)	12,4	7,5	4,8
Glykemie postprand. (mmol/l)	18,3	9,0	7,5
HbA _{1c} (% IFCC)	9,1	5,0	4,2
Celkový cholesterol (mmol/l)	7,6	5,5	5,8
LDL (mmol/l)	5,42	3,84	3,28
HDL (mmol/l)	1,39	1,29	1,7
TAG (mmol/l)	1,73	0,99	1,29
C peptid lačný (µg/l)	2,1		
C peptid postprandiální (µg/l)	4,1		
Mikroalbuminurie (mg/24 hod)	158		68
Terapie PAD	metformin 1700 mg glibenklamid 7 mg	metformin 1700 mg glibenklamid ex nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 4

MUDr. Jaroslava Hudcová

Tato kazuistika referuje o pacientce středního věku s obezitou, u které teprve kombinací léčbou biguanid + rosiglitazon dochází k dobré kompenzaci diabetu.

Pacientka narozená 1941, původním povoláním ekonomka, nyní důchodkyně.

Z rodinné anamnézy: Diabetes se v rodině nevyskytuje, otec zemřel ve věku 78 let, pacientka neví na co, matka zemřela ve věku 80 let na cévní mozkovou příhodu. Pacientka má dvě děti, obě zdravé.

Osobní anamnéza: Běžné dětské nemoci, od 10 let psoriáza, jinak nebyla nemocná, neprodělala žádné operace ani úrazy. Nekouří, alkohol nepije. Alergie na prach, pyl, peří.

V roce 1989 při preventivní prohlídce byl prokázán diabetes mellitus 2. typu s obezitou.

Somatický interní nález přiměřený věku, obézní, hmotnost 82 kg, BMI 30,0 kg/m², TK 140/80 mmHg, puls pravidelný 72/min. Fyzikální vyšetření bez patologického nálezu. Další vyšetření - EKG, oční a neurologické vyšetření - s normálním nálezem. Z laboratorních hodnot: Glykemie nalačno 6,5 mmol/l, celkový cholesterol 7,2 mmol/l, triacylglyceroly 3,60 mmol/l.

V prvních letech (1989-1996) léčena pouze diabetickou a antisklerotickou dietou. V roce 1996 byla prokázána hypertenze, pro níž je nemocná trvale léčená. V letech 1997-1999 se objevují recidivující bronchitidy s astmatem, pro které byla opakovaně hospitalizována. Zároveň došlo ke zhoršení kompenzace diabetu. Vzhledem k prakticky trvalým respiračním potížím byl nasazen derivát sulfonylurey. Kompenzace diabetu byla neuspokojivá a došlo i k přírůstku hmotnosti. Proto v září 1998 byl do kombinace s derivátem sulfonylurey přidán metformin. Léčbu pacientka dobře tolerovala, byla bez komplikací a nežádoucích účinků.

Kompenzace však nebyla dostatečná. Od září 2002 nasazena léčba kombinací metformin + rosiglitazon. Zároveň zahájena léčba statinem. Teprve při takto zvolené léčbě došlo k výrazné změně stavu. Po čtyřech měsících se upravily hodnoty glykemie a HbA_{1c}, došlo i ke snížení hmotnosti.

Uvádím průběžný přehled laboratorních nálezů a terapie v průběhu sledování nemocné. Troje hodnoty, které nejlépe ilustrují vývoj kompenzace, jsou uvedeny v tabulce 5.

Hodnoty z vyšetření v říjnu 1989: TK 130/80 mmHg, BMI 30,0 kg/m², glykemie nalačno 6,5 mmol/l, celkový cholesterol 7,2 mmol/l, triacylglyceroly 3,6 mmol/l, doporučen dietní režim.

Výsledky z července 1996: TK 155/90, glykemie nalačno 10,1 mmol/l, HbA_{1c} 6,6 % IFCC, doporučena terapie tolbutamid 500 mg 3krát denně, po třech měsících změna na glipizid 5 mg, amilorid 2,5 mg, chlortalidon 25 mg.

Hodnoty z vyšetření v září 1998: TK 125/80 mmHg, BMI 32,0 kg/m², glykemie nalačno 8,1 mmol/l, HbA_{1c} 6,2 % IFCC, celkový cholesterol 6,8 mmol/l, triacylglyceroly 1,95 mmol/l. Doporučena terapie glipizid 5 mg 3krát denně, metformin 1700 mg, simvastatin 20 mg, amilorid 2,5 mg, chlortalidon 25 mg.

Při kontrole v září 2002 byl TK 130/80, hodnoty glykemie 9,3 mmol/l a HbA_{1c} 7,3 % IFCC. Proto byla kombinační léčba metforminem a derivátem sulfonylurey změněna na kombinaci metforminu v dávce 1700 mg a rosiglitazonu v dávce 4 mg.

Hodnoty vyšetření v prosinci 2002: TK 130/80 mmHg, BMI 31,3 kg/m², glykemie nalačno 7,6 mmol/l, HbA_{1c} 6,7 % IFCC, celkový cholesterol 4,9 mmol/l, triacylglyceroly 1,76 mmol/l.

Při kontrole v dubnu 2003 byly hodnoty TK 130/80, BMI 31,2 kg/m², glykemie nalačno 6,4 mmol/l, HbA_{1c} 4,8 % IFCC.

V březnu 2004 měla nemocná TK 125/80, glykemie nalačno 6,5 mmol/l, HbA_{1c} 5,1 % IFCC, jaterní testy i červený krevní obraz v mezích normy. Oční a neurologická vyšetření byla také normální.

Závěr

Pacientka s diabetem 2. typu trvajícím 15 let byla od diagnózy onemocnění léčena postupně dietou, derivátem sulfonylurey a kombinací derivátu sulfonylurey s metforminem. Teprve léčba kombinací metforminu s rosiglitazonem přinesla dobrou kompenzaci. Pacientka byla vždy dobře spolupracující. Neuspokojivé výsledky na ni působily depresivně. Nyní je velmi spokojená a dobré výsledky ji dále motivují k dodržování dietního režimu. Neopakují se zpočátku recidivující respirační infekty, hodnoty TK a lipidogram jsou uspokojivé. Nemocná léčbu velmi dobře toleruje a pokračuje v ní.

Tabulka 5 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 4)

	Září 2002	Duben 2003	Březen 2004
TK (mmHg)	130/80	130/80	125/80
Hmotnost (kg)			82
BMI (kg/m ²)	32	31,2	30
Glykemie lačná (mmol/l)	9,3	6,4	6,5
HbA _{1c} (% IFCC)	7,3	4,8	5,1
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,8	4,9	
TAG (mmol/l)	1,95	1,76	
Terapie PAD	metformin 1700 mg glipizid ex nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 4 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 5

MUDr. Zdenka Krejsová

Kazuistika se týká 78letého muže s diabetes mellitus 2. typu, léčeného kombinací metformin a rosiglitazon.

Pacient je narozen 1926, vysokoškolák, do 76 let pracující, vitální, fyzicky aktivní, dříve kuřák, již 20 let nekouří. Pravidelný konzument kávy 2krát denně, alkohol příležitostně.

V rodinné anamnéze diabetes mellitus 2. typu u bratra, oba rodiče zemřeli kolem 75 let věku. Jeden ze dvou synů se léčí pro hypertenzi.

Pacient nebyl do 60 let vážněji nemocen, v roce 1986 byl náhodně zjištěn diabetes 2. typu a hypertenze. Deset let byl léčen dietou, pro hypertenzi užíval blokátor Ca kanálů.

Po 10 letech trvání diabetu dochází ke zvýšení lačné i postprandiální glykemie, HbA_{1c} 7,5 % IFCC. Zahájena terapie glyklazidem v dávce 160 mg, po dvou letech přidán do kombinace metformin 1000 mg.

V roce 1998 cholecystektomie, v roce 1999 ablace polypu tlustého střeva.

V roce 2000 při kontrole neuspokojivá kompenzace diabetu, TK 140/90, od diagnózy diabetes mellitus 2. typu došlo k přírůstku hmotnosti o 8 kg, BMI 34 kg/m², lačná glykemie 13,8 mmol/l, postprandiální glykemie 15,5 mmol, HbA_{1c} 7,9 % IFCC. Lipidové spektrum: celkový cholesterol 6,92 mmol/l, LDL 4,48 mmol/l, HDL 1,29 mmol/l, triacylglyceroly 2,56 mmol/l. Urea 6,1 mmol/l, kreatinin 98 μmol/l, kyselina močová 284 μmol/l. Jaterní testy v normě. C peptid lačný 890 pmol/l, mikroalbuminurie 12,1 μg/min. Oční pozadí bez diabetických změn, EKG bez známek ischemie.

Pro neuspokojivou kompenzaci v lednu 2001 změněna medikace - gliklazid vysazen a nahrazen rosiglitazonem v dávce 4 mg. Provedena dietní reedukace, fyzická rehabilitace v podobě práce na zahradě a plavání.

V červnu 2001 po pěti měsících léčby nemocný přibral 1,5 kg, TK 140/80, BMI 34 kg/m², lačná glykemie 5,6 mmol/l, postprandiální glykemie 7,8 mmol/l, HbA_{1c} 6,1 % IFCC, celkový cholesterol 6,1 mmol/l, LDL 4,21 mmol/l, HDL 1,28 mmol/l, triacylglyceroly 2,11 mmol/l, ostatní laboratorní parametry beze změn. K současné medikaci přidán ACE inhibitor a statin.

Nadále léčba diabetu probíhá bez komplikací, celková délka léčby kombinací rosiglitazon + metformin byla v říjnu 2004 celkem 44 měsíců.

Poslední kontrola v říjnu 2004: TK 130/80, BMI 32,5 kg/m², glykemie lačná 4,3 mmol/l, glykemie postprandiální 5,5 mmol/l, HbA_{1c} 4,5 % IFCC, celkový cholesterol 5,02 mmol/l, LDL 2,81 mmol/l, HDL 1,3 mmol/l, triacylglyceroly 2,03 mmol/l, C peptid lačný 769 pmol/l. Krevní obraz, jaterní enzymy a renální parametry v normě, mikroalbuminurie negativní, EKG beze změn. Na očním pozadí známky angiopatie.

Závěr

Kazuistika dokumentuje léčbu diabetika 2. typu v seniorském věku kombinací metforminu a rosiglitazonu po dobu 34 měsíců. Pacient je na této kombináční léčbě metabolicky kompenzovaný bez vývoje mikro a makroangiopatických komplikací. Nemocný je psychicky svěží a fyzicky zdatný. Léčbou se nepodařilo zásadně ovlivnit obezitu, nedošlo však k dalšímu přírůstku hmotnosti, ale ke stabilizaci na hodnotě nižší o 10 % oproti výchozímu stavu.

Tabulka 6 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 5)

	Leden 2001	Červen 2001	Říjen 2004
TK (mmHg)	150/80	140/80	130/80
Hmotnost (kg)	93	94,5	95
BMI (kg/m ²)	32,5	34	32,5
Glykemie lačná (mmol/l)	10,2	5,6	4,3
Glykemie postprand. (mmol/l)	15,4	7,8	5,5
HbA _{1c} (% IFCC)	8,0	6,1	4,5
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,02	6,1	5,2
LDL (mmol/l)	2,81	4,21	2,81
HDL (mmol/l)	1,3	1,28	1,3
TAG (mmol/l)	2,03	2,11	2,03
C peptid lačný (nmol/l)	890 (r. 2000)	742	769
Mikroalbuminurie (µg/min)	12,1 (r. 2000)	negativní	negativní
Terapie PAD	metformin 1000 mg gliklazid ex nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 6

MUDr. Jindřich Olšovský

Kombinovaná léčba rosiglitazonem a metforminem

Nemocná ve věku 54 let má diabetes mellitus 2. typu od roku 1993. Za dobu trvání onemocnění má z komplikací jen symetrickou distální senzomotorickou polyneuropatii dolních končetin lehčího stupně. Z dalších onemocnění je přítomna dyslipidemie, hypertenze a chronický dyspeptický syndrom, pacientka je po cholecystektomii.

Po zjištění diagnózy diabetes mellitus byla pacientka krátkodobě jen na dietě. Po třech měsících byla pro neuspokojivou kompenzaci zahájena léčba perorálními antidiabetiky. V době, kdy přišla do naší ambulance, byla pro anamnézu intolerance metforminu (dyspeptické obtíže) léčena gliklazidem v dávce 2krát 80 mg. Do roku 1999 byla na této terapii velmi dobře kompenzovaná. HbA_{1c} kolísal od 5,3 do 6,5 % DCCT (tj. 3,7 až 5,0 IFCC). Poté se kompenzace zhoršila. Při HbA_{1c} 8,6 % DCTT (7,2 % IFCC) byl k léčbě přidán metformin. Při upřesnění anamnestických dat bylo totiž zjištěno, že intolerance metforminu pro dyspeptické potíže byla při dávce 1700 mg/den. Pacientka dostala ke gliklazidu metformin zprvu v dávce 500 mg a později 2krát 500 mg. Tuto dávku tolerovala dobře a kompenzace byla opět velmi dobrá – HbA_{1c} 5,1–6,7 % DCCT (3,4–5,2 % IFCC). V červnu 2003 jsme při terapii metformin 2krát 500 mg a v té době už gliklazid v retardované formě v dávce 60 mg stáli před řešením další úpravy terapie při HbA_{1c} 9,3 % DCCT (8,0 % IFCC).

V této době byla zvažována terapie inzulinem, kterou však nemocná byla ochotna akceptovat až jako poslední řešení. Znovu jsme zvažovali klinický stav nemocné (BMI 28 kg/m², TK 130/80 mmHg při antihypertenzní terapii perindoprilem 4 mg) a výsledky laboratorních vyšetření. Rozhodli jsme se nemocné přidat rosiglitazon 4 mg denně. Hlavním důvodem pro toto rozhodnutí bylo vyšetření C peptidu nalačno i po stimulaci standardní snídaní. Výsledky laboratorních vyšetření včetně C peptidu jsou uvedeny v tabulce 7.

Pacientka byla při přidání rosiglitazonu poučena o možnosti výskytu hypoglykemií po plném rozvinutí účinku přidaného léku asi za 4–6 týdnů. Za čtyři týdny nemocná telefonovala, že měla opakovaně pocity hypoglykemie s potřebou se dojíst, proto byla zprvu dávka sulfonylurey (retardovaného gliklazidu) snížena na 30 mg a za další měsíc byl gliklazid zcela vysazen. Při terapii rosiglitazonem v dávce 4 mg denně a metforminem 2krát 500 mg se metabolická kompenzace opět upravila. Svědčí o tom laboratorní výsledky po šesti měsících a po roce, které jsou uvedeny v tabulce 7.

Pacientka terapii velmi dobře toleruje, mírně zredukovala hmotnost. Došlo i k mírnému zlepšení parametrů lipidového metabolismu při stálé terapii

hypolipidemiky – pacientka užívá dva roky simvastatin 20 mg denně v nezměněné dávce. Při laboratorní kontrole nebyly zaznamenány žádné změny v jaterních enzýmech po nasazení rosiglitazonu.

Závěr

Uvedená kazuistika dokumentuje výhodu kombinační terapie rosiglitazonem a metforminem u nemocné, která neměla známky inzulínové deficiencie dle vyšetření C peptidu. V tomto případě je uvedená kombinace výhodnější než kombinace metforminu s derivátem sulfonylurey gliklazidem. Pacientka by při převaze inzulínové rezistence pravděpodobně významněji neprofitovala ani z inzulínové terapie.

Tabulka 7 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 6)

	Červen 2003	Prosinec 2003	Červen 2004
TK (mmHg)	130/80	125/80	130/80
Hmotnost (kg)	70	68	67
BMI (kg/m ²)	28	27	27
Glykemie lačná (mmol/l)	10,2	6,1	5,7
Glykemie postprand. (mmol/l)			
HbA _{1c} (% IFCC)	8,0	5,7	4,4
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,11		4,89
LDL (mmol/l)	2,98		2,87
HDL (mmol/l)	1,12		1,34
TAG (mmol/l)	2,6	1,7	1,5
C peptid lačný (mg/l)	1,2		
C peptid postprandiální (mg/l)	3,7		
Terapie PAD	gliklazid 60 mg po 1 měs. snížen, po 2 měs. ex metformin 1000 mg nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 4 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 7

MUDr. Martina Oznerová

Pacientka narozená v roce 1955 sledovaná pro diabetes mellitus 2. typu, diabetickou dyslipidemii, gastritis chronica, dyspeptický syndrom horního typu a obezitu.

V rodinné anamnéze byl diabetes zjištěn u matky pacientky, otec prodělal infarkt myokardu v 56 letech, jiné nemoci nebyly zjištěny.

V osobní anamnéze je známo, že se pacientka léčí pro chronickou gastritidu s horním dyspeptickým syndromem, byla přeléčena eradikační terapií pro pozitivitu *Helicobacter pylori*, operována pro cholecystolitiázu, nekouří, alkohol nepije.

U nemocné byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu v roce 1995, od té doby byla léčena dietou do roku 2000, kdy v období menopauzy výrazně přibrala na váze. V té době jí byl nasazen metformin v dávce 1000 mg denně, kompenzace diabetu nebyla ani po čtyřech měsících terapie uspokojivá, HbA_{1c} 7,9 % IFCC. Byla jí zvýšena denní dávka metforminu na 2000 mg, ale vzhledem k dlouhodobým dyspeptickým potížím pacientka tuto vyšší dávku netolerovala.

Pacientka je obézní, eupnoická, anikterická, poslechový nález na srdci a plících je bez patologie, tep na periférii je dobře hmatný, má klidné varixy lýtek, otoky nemá.

EKG je bez ischemických změn, bez arytmií. Oční vyšetření neprokazuje retinopatii, neurologické vyšetření bez známek polyneuropatie.

Fyzikální a laboratorní vyšetření z ledna 2004: TK 120/80 mmHg, hmotnost 85 kg, BMI 30 kg/m², glykemie 9,6 mmol/l, HbA_{1c} 8,2 % IFCC, celkový cholesterol 6,1 mmol/l, LDL 3,8 mmol/l, HDL 1,0 mmol/l, triacylglyceroly 2,4 mmol/l, kreatinin 90,0 μmol/l, mikroalbuminurie 0,26 μg/min.

V lednu 2004 byl přidán k terapii rosiglitazon v dávce 8 mg denně. Zvýšená dávka metforminu, který užívala od června 2003 v dávce 2000 mg, nezajistila dobrou kompenzaci diabetu a pacientka při ní měla výrazné zažívací potíže.

Výsledky kombinované terapie rosiglitazonu a metforminu jsou zřejmé a jednoznačné.

Fyzikální vyšetření a laboratorní hodnoty z července 2004: TK 110/80 mmHg, hmotnost 79 kg, BMI 28 kg/m², lačná glykemie 7,4 mmol/l, HbA_{1c} 6,1 % IFCC, celkový cholesterol 5,2 mmol/l, LDL 3,0 mmol/l, HDL 1,10 mmol/l. Krevní obraz a jaterní enzymy v mezích normy.

Nemocná sama ohodnotila přínos terapie, nemá již žádné dyspeptické potíže, netrpí meteorismem a pyrózou, nemá pocity hladu a tudíž není nucena jíst vícekrát denně, nepřibývá tedy na váze. Bylo možné jí vysadit prokinetika a antacida. Užívá dále pouze omeprazol.

Závěr

Pacientka je se stávající terapií velice spokojena, zlepšila se i její motivace k léčbě diabetu, více dodržuje dietní režim.

Velmi pozitivně hodnotím snížení HbA_{1c} o 2,1 %, tedy i významné snížení rizika makro i mikrovaskulárních komplikací diabetu.

Tabulka 8 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 7)

	Leden 2004	Červenec 2004	Září 2004
TK (mmHg)	120/80	110/80	130/80
Hmotnost (kg)	85	79	76
BMI (kg/m ²)	30	28	26,2
Glykemie lačná (mmol/l)	9,6	7,4	7,6
HbA _{1c} (% IFCC)	8,2	6,1	5,9
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,1	5,2	5,4
LDL (mmol/l)	3,8	3,0	3,2
HDL (mmol/l)	1,0	1,1	1,1
TAG (mmol/l)	2,4		2,28
Terapie PAD	metformin 2000 mg snížen na 1000 mg nasazen rosiglitazon 8 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 8 mg	metformin 1000 mg rosiglitazon 8 mg

Kazuistika 8

MUDr. René Pospíšil

Kombinovaná léčba obézního diabetika

Žena ve věku 55 let, vdaná, dva nekomplikované porody, zaměstnána jako mzdová účetní, kuřačka 12 cigaret denně, alkohol příležitostně, černá káva 4krát denně, je sledována pro diabetes mellitus 2. typu.

Rodinná anamnéza: Otec 75 let, léčí se pro hypertenzi a ICHS, má kardiostimulátor. Matka také 75 let, léčí se pro ICHS, má kardiostimulátor, je po operaci rakoviny prsu, dispensarizována na onkologii. Má dvě sestry, které jsou zdravé a dva syny, kteří jsou také zdraví. Diabetes mellitus se v rodině nevyskytl.

Osobní anamnéza: Léčí se 5 let pro hypertenzi, před 10 lety podstoupila hysterektomii pro myomatózní uterus. Pacientka je obézní, v posledním roce přírůstek hmotnosti 15 kg. V květnu 2003 byla náhodně zjištěná hyperglykemie 7,6 mmol/l a hypercholesterolemie 7,7 mmol/l. Subjektivně je bez obtíží, do diabetologické poradny se k prvému vyšetření dostavila v srpnu 2003.

Farmakologická anamnéza: Užívá metipamid 1,25 mg, kalium chloratum 500 mg, netoleruje ACEI.

Somatické vyšetření v srpnu 2003: TK 165/101, výška 167 cm, hmotnost 105,5 kg, BMI 37 kg/m², obvod pasu 123 cm, obvod boků 128 cm, obézní, varixy na dolních končetinách, jinak fyziologický nález.

Laboratorní a pomocná vyšetření ze srpna 2003: Lačná glykemie 11,0 mmol/l, HbA_{1c} 7,7 % DCCT (6,3 % IFCC), celkový cholesterol 6,7 mmol/l, LDL 4,71 mmol/l, HDL 1,18 mmol/l, triacylglyceroly 2,55 mmol/l, C peptid 2145 pmol/l, TSHS 4,21 mU/l. Urea, kreatinin, ionty a jaterní enzymy v normě. Diuréza 2500 ml/24 hod, glykosurie 13 mmol/l, mikroalbuminurie 6,30 mg/l, ketolátky 0. EKG, RTG srdce a plic v normě, oční pozadí bez diabetických změn. Neurologické vyšetření orientačně monofilamentum 70 %, ladička norma. Doppler tepen DK: trifázická průtoková křivka, kotníkové indexy ATA (ADP) 1,15, ATP nad 1,35 se závěrem susp. mediokalcinózy. Pulzace na a. femoralis a a. poplitea jsou hmatné.

Závěr diabetologického vyšetření: diabetes mellitus 2. typu s obezitou. Hypertenze I dle WHO, suspektní počínající mediokalcinóza periferních tepen dolních končetin, podezření na počínající periferní symetrickou diabetickou neuropatii dolních končetin. Suspektní steatotická hepatopatie. Pacientka s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Nemocná poučena o redukční dietě (do 1000 kcal/den) s vyloučením volných glycidů (125 g sacharidů/den) a omezením tuků.

Pro nedostatečnou kompenzaci (viz výsledky vyšetření v tabulce 9) byla nemocná v prosinci 2003 nasazena terapie metforminem 1700 mg. Při následující

kontrole v únoru 2004 byla pro stále neuspokojivou kompenzaci doporučena kombinace metformin 1700 mg a rosiglitazon 4 mg. V červenci a srpnu 2004 byla léčba kombinací metforminu a rosiglitazonu ještě doplněna o léčbu orlistatem 3krát 120 mg. Od srpna 2004 byla dávka metforminu zvýšena na 2000 mg, ostatní terapie zůstává beze změny: rosiglitazon 4 mg, orlistat 3krát 120 mg, cilazapril 2,5 mg, metipamid 1,25 mg, kalium chloratum 500 mg, acidum acetylsalicylicum 100 mg denně.

Po třech měsících vedla kombinovaná léčba s rosiglitazonem k poklesu lačného C peptidu o 466 pmol/l, po šesti měsících k redukci nadváhy o 2,5 kg, snížení HbA_{1c} o 0,5 %, snížení celkového cholesterolu o 1,4 mmol/l, LDL-cholesterolu o 1,5 mmol/l a triacylglycerolů o 0,94 mmol/l. Došlo k poklesu hodnot krevního tlaku. Snížení BMI bylo provázeno zmenšením obvodu v pase i bocích.

Diskuse: Základním cílem léčby bylo zlepšení kompenzace diabetu, jehož bylo dosaženo kombinací dietních opatření a farmakoterapie. Nepřímo – snížení hladin C peptidu – byl prokázán pokles inzulínové rezistence. Spolu s poklesem hladin lipidů vedl ke snížení kardiovaskulárního rizika. Přes významné zlepšení hodnocených parametrů po jednoleté léčbě se zdá, že nebylo dosaženo zásadní změny životního stylu.

Závěr

Otázkou zůstává optimální strategie léčby. Současná úroveň farmakoterapie s použitím glitazonů umožňuje významně snížit inzulínovou rezistenci a tím nezávisle snížit riziko především kardiovaskulárních komplikací diabetu. Kombinací s dalšími preparáty lze vytvořit dobré výchozí podmínky i pro zlepšení režimových opatření – pomocí orlistatu zredukovat hmotnost a navodit správné dietní návyky.

Zatím zůstává nevyřešena správná motivace pacientky ke zlepšení režimových opatření, která stále závisí na psychologických schopnostech a umění samotného lékaře.

Tabulka 9 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 8)

	Únor 2004	Červen 2004	Srpen 2004
TK (mmHg)	143/91	158/90	148/85
Hmotnost (kg)	106,0	105,0	103,5
BMI (kg/m ²)	38	37	36
Obvod pasu (cm)	123	121	120
Obvod boků (cm)	124	124	123
Glykemie lačná (mmol/l)	8,2	9,4	7,6
Glykemie postprand. (mmol/l)			
HbA _{1c} (% IFCC)	5,8	5,6	5,3
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,5	5,2	5,1
LDL (mmol/l)	4,75		3,25
HDL (mmol/l)			
TAG (mmol/l)	2,6	2,42	1,66
C peptid lačný (pmol/l)	2060	1679	
C peptid postprandiální (pmol/l)			
Terapie PAD	metformin 1700 mg nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 1700 mg rosiglitazon 4 mg	metformin zvýšen na 2000 mg rosiglitazon 4 mg

Kazuistika 9

MUDr. Marcela Szabó

Léčba rosiglitazonem a metforminem

Souhrn: Popis případu mladé diabetičky 2. typu, narozené 1970, se syndromem inzulínové rezistence vyžadující komplexní terapeutický přístup.

Anamnéza: Rodinná anamnéza bez výskytu diabetes mellitus, otec zemřel v 55 letech na CMP. V osobní anamnéze hypotyreóza od r. 1997 a diabetes mellitus 2. typu od r. 1999. Farmakologická anamnéza: Užívá levothyroxin, glimepirid, metformin. Sociální anamnéza: Svobodná, bezdětná, bez sourozence, žije s matkou ve společné domácnosti.

Diabetes mellitus byl u pacientky zjištěn v říjnu r. 1999 – tedy ve 29 letech věku. Glykemie při recentním DM byla 15,1 mmol/l postprandiálně, byla přítomna glykosurie. Hmotnost pacientky 105 kg, výška 165 cm, BMI 38,6 kg/m². Pacientka byla zaregistrována v ambulanci privátního specialisty – diabetologa.

Průběh léčby DM: Od počátku byla pacientka mimo režimová opatření léčena metforminem v dávce 850 mg 3krát denně. Glykemie se postupně snižovala (glykemie nalačno 10,7...9,4...8,4 mmol/l), nikdy však nedosáhla normy. Nejnížší zaznamenaná hodnota je 7,7 mmol/l nalačno po roce léčby metforminem; při téže kontrole zaznamenaná také nejnížší hmotnost pacientky: 99 kg (BMI: 36,4 kg/m²). V listopadu 2001 po dvou letech léčby metforminem při lačné glykemii 9,3 mmol/l, hmotnosti pacientky 104 kg a BMI 38,2 kg/m² byla dávka metforminu ošetřujícím privátním diabetologem snížena na 500 mg 3krát denně. V březnu 2003 po roce a půl této léčby při lačné glykemii 12,8 mmol/l, hmotnosti pacientky 101 kg, BMI 37,1 kg/m² byl k léčbě metforminem v dávce 1,5 g/den přidán derivát sulfonylurey glimepirid v dávce 2 mg/den. Touto kombinací v nezměněném dávkování diabetolog pacientku léčil 10 měsíců, v lednu 2004 ji odeslal při lačné glykemii 16,8 mmol/l, hmotnosti 101 kg a BMI 37,1 kg/m² k hospitalizaci do našeho diabetologického centra.

Uvádím výsledky vyšetření při přijetí pacientky na Interní kliniku FN Motol. Nemocná subjektivně popírá jakékoli potíže, patologické nálezy v objektivním vyšetření: Abdominální obezita, hmotnost 101 kg, BMI 37,1 kg/m² obvod pasu 100 cm, TK 145/100 mmHg, ostatní v normě. Patologické nálezy z výsledků laboratorních vyšetření: Postprandiální glykemie 17,2 mmol/l, HbA_{1c} extrémně vysoký 9,3 % IFCC, LDL-cholesterol 3,39 mmol/l, HDL-cholesterol 0,99 mmol/l, ostatní vyšetřené biochemické parametry v séru (ionty, urea, kreatinin, celkový cholesterol, triacylglyceroly, celková bílkovina, albumin, bilirubin, jaterní transaminázy), krevní obraz, TSH, fT4, T3 byly v normě. Hodnota laktátu 0,80 mmol/l také v normě. C peptid nalačno 348 pmol/l, po jídle 569 pmol/l, tedy v mezích normy. Mikroalbuminurie 13,2 mg/l v normě.

Pacientka byla při přijetí seznámena s možnostmi další terapie. Po podrobné edukaci si zvolila přísná režimová opatření v kombinaci s perorálními antidiabetiky, prozatím bez inzulinoterapie. Za hospitalizace zahájila redukční dietu 4200 kJ/den proloženou zeleninovými a ovocnými dny. Zároveň podstoupila pohybovou terapii – denně dle tolerance postupné zvyšování dynamické zátěže na rotopedu za monitorování glykemie, tlaku krve a srdeční frekvence. Z farmak jí byla podávána kombinace perorálních antidiabetik rosiglitazon 4 mg 1krát denně a metformin 1 g 3krát denně. Glimepirid byl vysazen. Pro přetrvávající zvýšené hodnoty TK byla pacientce přiznána hypertenzní choroba a zahájena léčba ramipilem v dávce 2,5 mg 1krát denně. Vzhledem k normálním hodnotám TSH a f-T4 pokračováno v léčbě levothyroxinem v dávce 150 mg 1krát denně beze změny. S touto terapií byla pacientka po týdenní hospitalizaci propuštěna do následné ambulantní péče. Vzhledem k závažnosti syndromu inzulinové rezistence v mladém věku pacientky, nutnosti častých ambulantních kontrol a zejména pro pokračování nemocné v pohybové terapii pod dohledem zdravotnického personálu na Rehabilitační klinice FN Motol, byla pacientka nadále sledována v našem diabetologickém centru.

V dubnu 2004 po třech měsících kombinační terapie rosiglitazonem a metforminem a přísných režimových opatřeních pacientka zhubla o 4 kg (na 97 kg, BMI 35,6 kg/m²), obvod pasu poklesl o 5 cm (na 95 cm), TK 130/90 mmHg.

Výsledky laboratorních hodnot byly následující: lačná glykemie 8,9 mmol/l, postprandiální 12,9 mmol/l. Doporučená terapie: Rosiglitazon 4 mg 1krát denně, metformin 1 g 3krát denně, levothyroxin 150 mg 1krát denně, dávka ramiprilu byla vzhledem k naměřenému TK zvýšena na 5 mg 1krát denně a přidán sibutramin 15 mg 1krát denně.

V září 2004 po dalších pěti měsících kombinační terapie rosiglitazonem a metforminem spolu se sibutraminem a dodržení přísných režimových opatření (celkem 8 měsíců od zahájení léčby kombinací rosiglitazon a metformin) pacientka zhubla o 16 kg na 85 kg, BMI 31,2 kg/m², obvod pasu poklesl o 15 cm (na 85 cm) TK 130/80 mmHg. Výsledky laboratorních vyšetření: lačná glykemie 6,9 mmol/l, postprandiální glykemie 11,0 mmol/l. Terapie ponechána beze změny.

Byla provedena kontrolní laboratorní vyšetření k posouzení efektu a bezpečnosti podávané kombinační léčby. Hodnoty iontů, dusíkatých látek, celkové bílkoviny, albuminu, bilirubinu, jaterních aminotransferáz, krevního obrazu, mikroalbuminurie byly v normě. Došlo k normalizaci HDL-cholesterolu (1,52 mmol/l), poklesu triacylglycerolů na polovinu (0,66 mmol/l, ač tyto byly již před zahájením léčby v normě), celkový cholesterol 5,2 mmol/l, LDL-cholesterol 3,86 mmol/l, laktát 1,3 mmol/l, C peptid nalačno 260 pmol/l, po jídle 317 pmol/l, HbA_{1c} 7,9 % IFCC.

Závěr

Případ pacientky dokládá:

1. nutnost komplexní terapie pacienta postiženého syndromem inzulinové rezistence i v mladém věku
2. zlepšení všech u pacientky přítomných projevů syndromu inzulinové rezistence zároveň s úbytkem hmotnosti:
 - zvýšení inzulinové senzitivity (= pokles inzulinové rezistence), hodnocený poklesem C peptidu nalačno i po jídle
 - redukce centrální obezity – zmenšení obvodu pasu
 - pokles hodnoty TK (ovlivněno současně terapií antihypertenzivy)
 - zlepšení hodnot sérových lipidů – pokles triacylglycerolů na polovinu (byť byly již před léčbou normální), normalizace HDL-cholesterolu
 - zlepšení kompenzace diabetes mellitus – viz pokles glykemie nalačno i postprandiálně, odezva i v parametru dlouhodobé kompenzace – pokles HbA_{1c}
3. bezpečnost použité kombinace rosiglitazon a metformin zachováním hodnot jaterních testů, renálních parametrů, laktátu a krevního obrazu v normě

Tabulka 10 Přehled fyzikálních a laboratorních hodnot a terapie DM 2. typu (kazuistika 9)

	Leden 2004	Duben 2004	Září 2004
TK (mmHg)	145/100	130/90	130/80
Hmotnost (kg)	101	97	85
BMI (kg/m ²)	37,1	35,6	31,2
Obvod pasu (cm)	100	95	85
Glykemie lačná (mmol/l)	16,8	8,9	6,9
Glykemie postprand. (mmol/l)	17,2	12,9	11,0
HbA _{1c} (% IFCC)	9,3		7,9
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,7		5,2
LDL (mmol/l)	3,39		3,86
HDL (mmol/l)	0,99		1,52
TAG (mmol/l)	1,11		0,66
C peptid lačný (pmol/l)	348		260
C peptid postprandiální (pmol/l)	569		317
Terapie PAD	metformin 1500 mg zvýšen na 3000 mg glimepirid ex nasazen rosiglitazon 4 mg	metformin 3000 mg rosiglitazon 4 mg	metformin 3000 mg rosiglitazon 4 mg

Pracoviště autorů

MUDr. et RNDr. Tomáš Brychta
Diabetologická ambulance, SPEA Olomouc

MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.
Ústav patologie LF UP a FN Olomouc

MUDr. Ondřej Bažant
Diabetologická ambulance, Sedlec

MUDr. Lenka Dohnalová
Diabetologické centrum při interním odd.,
Nemocnice České Budějovice, a. s.

MUDr. Jana Houdová
Diabetologická ambulance, Poliklinika Budějovická, Praha

MUDr. Jaroslava Hudcová
Diabetologická ordinace, Příbram

MUDr. Zdenka Krejsová
Diabetologická ordinace, Karlovy Vary

MUDr. Jindřich Olšovský
Diabetologické centrum II. interní kliniky MU
a FN u sv. Anny v Brně

MUDr. Martina Oznerová
Diabetologická ambulance, Vítkovická nemocnice, Ostrava

MUDr. René Pospíšil
Diabetologická ordinace, Liberec

MUDr. Marcela Szabó
Diabetologické centrum, Interní klinika, 2. LFUK
a FN v Motole, Praha

Poznámky

MEDIFORUM

Mediforum je vzdělávací středisko společnosti GlaxoSmithKline s. r. o. podporující edukační programy ve vybraných terapeutických oblastech

- *Nášim cílem je poskytovat nejnovější informace z oblasti výzkumu i lékařské praxe*
- *Iniciujeme výměnu názorů a zkušeností předních odborníků na vybraná témata a napomáháme k šíření obecných závěrů z těchto diskusí v lékařské veřejnosti*
- *Podporujeme postgraduální vzdělávání především v rychle se vyvíjejících oblastech lékařských oborů*
- *Spolupracujeme se vzdělávacími institucemi a odbornými společnostmi*
- *Podporujeme rozvoj programů orientovaných na komunikaci s pacientem, s cílem zlepšit spolupráci s lékařem*

Mediforum

Dosud vydané publikace

s infektologickou tematikou

- Zásady racionální antibiotické léčby respiračních infekcí – 2. doplněné vydání – (1995)
- Diagnostika a terapie infekcí vyvolaných virem Herpes simplex a Varicella zoster (1997, kód 900 359)
- Zásady racionální antibiotické léčby infekcí močových cest (1998, kód 900 368)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie bakteriálních meningitid (1999, kód 900 376, ISBN 80-85912-07-4)
- Postherpetická neuralgie jako důsledek neléčeného herpes zoster (1999, kód 900 432, ISBN 80-85912-11-2)
- Zásady diagnostiky a terapie chřipky (2000, kód 900 475, ISBN 80-85912-40-6)
- Herpes genitalis sexuálně přenosná choroba (2000, kód 900 473, ISBN 80-85912-46-5)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí horních cest dýchacích (2001, kód 900 497, ISBN 80-85912-61-9)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí dolních cest dýchacích (2001, kód 900 497, ISBN 80-85912-61-9)

v oblasti epileptologie

- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií I (1995, kód 900 316)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií II (1997, kód 900 373)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií III (1998, kód 900 430, ISBN 80-85912-08-3)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií IV (1998, kód 900 431, ISBN 80-85912-02-2)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií I–V (2000, kód 900 478, ISBN 80-85912-48-1)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií VI (2001, kód 900 498, ISBN 80-85912-66-X)
- Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VII (2002, kód EPI 25011002, ISBN 80-85912-88-0)

v edici „Nové trendy“

- Nové trendy v opioidní anesteziologii (1998, kód 900 372)
- Monoklonální protilátky v onkologii (2000, kód 900 477, ISBN 80-85912-42-2)

ostatní

- Bolesti hlavy: stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód IMI25021002, ISBN 80-7345-004-6)
- Migréna: stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód IMI25011002, ISBN 80-7345-003-8)
- Alergická rýma: stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód FX25010602, ISBN 80-85912-82-1)
- Depresivní onemocnění: širší pohled (2004, kód MDF11021203, ISBN 80-7345-016-X)
- Erektivní dysfunkce: její diagnostika a léčba v ordinaci praktického lékaře (2004, kód MDF 258010204, ISBN 80-7345-019-4)
- Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění perorálními antidiabetiky (2004, kód MDF25020804, ISBN 80-7345-036-4)
- Inhalační systémy (2004, kód MDF25040804, ISBN 80-7345-043-7)
- Bipolární porucha a její léčba (2004, kód MDF25060804, ISBN 80-7345-051-8)



Projekt podporovalo MEDIFORUM,
vzdělávací a doškolovací oddělení společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.
Číselný kód publikace AVM06010405