

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Markéta Sojmová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Působení metforminu při léčbě diabetu typu 2

Markéta Sojmová

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2017/2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Markéta Sojmová**  
Osobní číslo: **C15273**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Název tématu: **Působení metforminu při léčbě diabetu typu 2**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s literárními údaji o vzniku a fyziologických projevech diabetu typu 2.
2. Popište příčiny metabolických poruch charakteristických pro vznik a progresi diabetu typu 2.
3. Diskutujte diagnostický význam změn krevních koncentrací glukózy, lipidů, ketolátek a dalších analytů u diabetiků.
4. Charakterizujte příčiny vzniku a diagnostiku hyperglykemie, dyslipidemie, inzulínové rezistence, metabolického syndromu a diabetu typu 2.
5. Popište dostupnou farmakoterapii diabetu typu 2 se zaměřením na metformin. Popište farmakologické a metabolické působení metforminu na fyziologické poruchy způsobující diabetes typu 2 a specifikujte jeho účinnost a přesnost.
6. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o vzniku a progresi diabetu 2 typu. Podrobně popište léčbu diabetu typu 2 pomocí metforminu a komplexně charakterizujte jeho farmakologickou účinnost.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

1. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/metformin#section=Top>
2. <https://cs.medlicker.com/696-metformin-na-lecbu-diabetu>
3. <http://www.pribalovy-letak.cz/320-metformin-teva-500-mg>
4. <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/systemove-ucinky-metforminu-454147>

Vedoucí bakalářské práce:

**prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.**

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce:

**Mgr. Radim Janeček**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce:

**27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

## **Prohlášení autora**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 10. 6. 2019

Markéta Sojmová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou poděkovala svému vedoucímu práce panu prof. Ing. Alexandru Čeganovi, CSc. za jeho cenné rady, poskytnuté materiály a pomoc při zpracování mé bakalářské práce. Další poděkování patří také mé rodině a přátelům za podporu během celého studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá onemocněním diabetu typu 2 a samotnou léčbou. S tím souvisí metabolické změny různých látek a vznik možných komplikací. Podrobně jsou i popsány možné druhy perorálních antidiabetik zaměřené převážně na dnes již nejpoužívanější metformin. Ten přispívá nejen při léčbě diabetu, ale zabraňuje možným komplikacím, které nastávají při intoleranci s jinými druhy farmak.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Diabetes mellitus, metformin, biguanidy, inzulínová rezistence

## **TITLE**

Activity of metformin at treatment of diabetes type 2

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis deals with diabetes mellitus type 2 and its treatment. In this context I will talk about metabolical changes of various substances and about problems connected with it. I also describe in detail the possible types of oral antidiabetic agents. It is mainly focused on the most commonly used metformin. It contributes not only to the treatment of diabetes but also prevents the possible complications that occur when other types and intolerant of pharmacotherapy are administered.

## **KEYWORDS**

Diabetes mellitus, metformin, biguanides, insulin resistance

# Obsah

<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>12</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>14</b>
<b>1 TEORETICKÉ INFORMACE .....</b>	<b>15</b>
1.1 PANKREAS .....	15
1.2 INZULIN .....	15
1.2.1 Mechanismus působení.....	15
1.2.2 Funkce inzulínu.....	16
<b>2 DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>17</b>
2.1 DIABETES MELLITUS TYPU I.....	17
2.2 DIABETES MELLITUS TYPU II.....	18
2.3 GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS.....	18
2.4 LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA).....	18
2.5 MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY) .....	19
<b>3 EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>20</b>
<b>4 METABOLISMY DŮLEŽITÝCH LÁTEK.....</b>	<b>21</b>
4.1 METABOLISMUS SACHARIDŮ .....	21
4.1.1 Glykolýza.....	21
4.1.2 Glukoneogeneze.....	23
4.1.3 Metabolismus lipidů .....	23
4.1.4 Lipogeneze.....	24
4.1.5 Lipolýza a oxidace mastných kyselin .....	24
4.2 METABOLISMUS KETOLÁTEK .....	25
4.3 METABOLICKÝ SYNDROM .....	27
4.4 INZULÍNOVÁ REZISTENCE.....	28
4.4.1 Sekrece inzulínu.....	28
<b>5 DIAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>29</b>
5.1 HYPERGLYKÉMIE .....	29



5.2	HYPOGLYKÉMIE.....	30
5.3	DYSLIPIDÉMIE.....	30
5.3.1	Ateroskleróza .....	30
<b>6</b>	<b>FARMAKOTERAPIE.....</b>	<b>31</b>
6.1	INZULINOVÉ SENZITIZÉRY .....	32
6.1.1	Biguanidy.....	32
6.1.2	Thiazolidindiony .....	32
6.2	INZULÍNOVÁ SEKRETAGOGA .....	32
6.2.1	Deriváty sulfonylurey .....	33
6.2.2	Glinidy .....	33
6.3	INHIBITORY A-GLUKOSIDÁSY.....	33
6.4	GLIPTINY .....	34
<b>7</b>	<b>METFORMIN.....</b>	<b>35</b>
7.1	MECHANISMUS ÚČINKU .....	36
7.2	VSTŘEBÁVÁNÍ A ELIMINACE METFORMINU .....	37
7.3	ÚČINKY METFORMINU .....	37
7.3.1	Protinádorový efekt.....	38
7.3.2	Kardiovaskulární účinky.....	38
7.3.3	Krevní tlak .....	38
7.3.4	Imunita a infekce .....	39
7.3.5	Diabetická osteopatie.....	39
7.3.6	Ovulace .....	39
7.3.7	Hmotnost.....	39
7.3.8	Pankreas .....	39
7.3.9	Štítná žláza.....	39
7.3.10	Neuroprotektce.....	40
7.3.11	Oxidační stres .....	40
7.3.12	Jaterní steatóza.....	41
7.3.13	Endoteliální dysfunkce .....	41
7.3.14	Hemostáza.....	41
7.4	METFORMIN A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY .....	41
7.4.1	Laktátová acidóza .....	42

7.5	STANOVENÍ LÉČEBNÉHO POSTUPU .....	42
7.5.1	Lékové interakce.....	44
7.6	METFORMIN V KOMBINACI S JINÝMI PAD .....	44
7.6.1	Deriváty sulfonylurey a metformin.....	44
7.6.2	Metformin s inzulínem.....	45
7.6.3	Metformin s gliptiny .....	45
7.6.4	Metformin s akarbózou .....	46
7.7	METFORMIN I PRO JINOU LÉČBU .....	46
7.7.1	Syndrom polycystických ovaríí .....	46
7.7.2	Nealkoholická jaterní steatohepatitida.....	46
7.7.3	Léčba prediabetu.....	46
7.7.4	Pomocný onkologický lék .....	47
7.7.5	Snížení C–reaktivního proteinu .....	47
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>48</b>
	<b>CITOVANÁ LITERATURA .....</b>	<b>49</b>

## Seznam obrázků

<b>Obrázek 1:</b> Vývoj prevalence DM v ČR na 100 000 podle typu .....	20
<b>Obrázek 2:</b> Glykolýza.....	22
<b>Obrázek 3:</b> Zjednodušené schéma glukoneogeneze .....	23
<b>Obrázek 4:</b> Schéma trávení a resorpce tuků, lipolýza a lipogeneze v tukové tkáni .....	25
<b>Obrázek 5:</b> Schéma odbourávání TAG a $\beta$ -oxidace .....	26
<b>Obrázek 6:</b> Vznik ketonových látek při odbourávání acetylkoenzymu A.....	26
<b>Obrázek 7:</b> Algoritmus diagnostiky DM 2. typu .....	29
<b>Obrázek 8:</b> Vznik aterosklerózy .....	30
<b>Obrázek 9:</b> Farmakologická léčba DM 2. typu k roku 2013 .....	31
<b>Obrázek 10:</b> Nathanova schéma .....	35
<b>Obrázek 11:</b> Dimethylbiguanid .....	35
<b>Obrázek 12:</b> Mechanismus účinku metforminu .....	36
<b>Obrázek 13:</b> Algoritmus léčby DM 2 .....	43

## Seznam tabulek

<b>Tabulka 1:</b> Přehled glukózových transportérů .....	16
<b>Tabulka 2:</b> Shrnutí hlavních typů DM.....	17
<b>Tabulka 3:</b> Nejčastější typy MODY .....	19
<b>Tabulka 4:</b> Definice výskytu příznaků metabolického syndromu.....	27
<b>Tabulka 5:</b> Přehled lékových skupin .....	31

## Seznam použitých zkratek

ADP	adenosindifosfát
AMPK	aktivovaná protein kináza
ATP	adenosintrifosfát
CRP	C–reaktivní protein
DHAP	dihydroxyaceton fosfát
DM	diabetes mellitus
DPP–IV	dipeptidyl peptidázy 4
GIP	gastric inhibitor polypeptid
GLP–1	glukagon–like peptidu 1
GLUT–1	transportér glukózy typu 1
GLUT–4	transportér glukózy typu 4
HbA <sub>1c</sub>	glykovaný hemoglobin
HDL	lipoproteiny o vysoké koncentraci
HSL	hormonálně senzitivní lipáza
IDDM	inzulín dependentní diabetes mellitus
IDL	lipoprotein se střední hustotou
LDL	lipoprotein s nízkou koncentrací
MK	mastná kyselina
NADH	nikotinamidadenindinukleotid
NASH	nealkoholická jaterní steatohepatitida
NIDDM	non inzulín dependentní diabetes mellitus
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetika

PCOS	syndrom polycystických ovarií
PDH	pyruvátdehydrogenáza
PEP	fosfoenolpyruvát
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
ROS	reaktivní formy kyslíku
T3	trijodtyroxin
T4	tyroxin
TAG	triacylglycerol
TSH	thyretropinu
VLDL	lipoprotein s velmi nízkou hustotou

## Úvod

Diabetes mellitus, lidově též zvaný jako cukrovka, je pokládán pro svůj vysoký výskyt za civilizační chorobu. Nemoc není spojená pouze s vysokým obsahem glukózy a glykovaného hemoglobinu v krvi. Vznik bývá zapříčiněn absolutním či relativním nedostatkem inzulínu. Rok od roku se v populaci zvyšuje počet nových diabetiků. Rapidní nárůst bývá spojován se změnou životního stylu, který je charakterizován rychlým a uspěchaným životem dnešní doby. Lidé nedodrží dostatečně pestrý a pravidelný jídelníček. Stravují se ve spěchu, konzumují nadměrné množství kalorických potravin a alkoholu. Na pohybovou aktivitu nezbývá čas a neustálý stres s kouřením tomu také nepřispívá. V Čechách je každý devátý člověk diabetik. Jde tedy o nejčastější onemocnění u nás.

Vzhledem k tomu, že diabetiků stále přibývá, lepší se i samotná léčba. Před několika desítkami let se na tuto chorobu běžně umíralo. Neexistovaly téměř žádné diagnostické metody jak s tímto onemocněním nakládat a jak postupovat v léčbě. Dnes už je realita naštěstí jiná. Pomocí léčiv samotných či v kombinaci více typů dokážeme navodit takový účinek inzulínu, jaký potřebujeme v dané fázi diabetu. Díky rychlému rozvoji v diagnostice i farmakoterapii dokážeme identifikovat diabetes mnohem dříve. Můžeme tím ovlivnit vznik několik možných komplikací a zabránit rozvoji dalších.

V poslední době přibývají pacienti léčení pomocí metforminu. A to nejen pro svoji dostupnost, ale i díky svému širokospektrálnímu využití. Zatím jako jediné antidiabetikum dokáže snížit riziko mikro a makrovaskulárních komplikací diabetu.

# 1 Teoretické informace

## 1.1 Pankreas

Pankreas (tzv. slinivka břišní) je důležitý orgán pro metabolismus živin. Histologicky i funkčně pankreas dělíme na exokrinní a endokrinní část. Pankreatická šťáva ukládaná ve dvanácterníku, která napomáhá při trávení (lipáza štěpící tuky,  $\alpha$ -amyláza štěpící škrob a proteázy proteiny), vzniká v exokrinní části. Endokrinní část obsahuje buňky, které produkují hormony pankreatu. Jedná se hlavně o  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  a PP buňky, které jsou uspořádány do Langerhansových ostrůvků. Hlavní funkcí  $\alpha$ -buněk je produkce glukagonu,  $\beta$ -buňky produkují inzulín,  $\delta$ -buňky somatostatin a PP-buňky pankreatický polypeptid (*Anděl, 2001*).

## 1.2 Inzulín

Inzulín je anabolický peptidový hormon uvolňovaný  $\beta$ -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Biosyntéza inzulinu probíhá v ribozomech vytvořením preproinzulinu, který je převeden do endoplazmatického retikula. Tady je pomocí proteáz rozštěpen za vzniku proinzulinu. Aktivní forma inzulinu se tvoří odštěpením C-peptidu z proinzulinu v Golgiho aparátu. Skládá se z řetězce A obsahující 21 aminokyselin a řetězce B s 30 aminokyselinami. Oba polypeptidové řetězce jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky (*Bartoš, 2012*).

Podměty pro sekreci inzulinu jsou dvojího typu. Udržuje energetickou homeostázu, především koordinuje využití a skladování živin v játrech a tukové tkáni. Glukóza a některé aminokyseliny působí jako iniciátory. Dále potenciátory, které právě zvyšují reaktivitu na iniciátory jako je glukagon. Inzulín zprostředkovává přenos glukózy do buněk, inhibuje lipolýzu a glukoneogenezi v játrech. Díky tomu udržuje normální hodnoty glykémie, podporuje růst buněk, zabraňuje apoptózu a stimuluje transport iontů přes membránu. Proti účinku inzulinu působí adrenalin a noradrenalin (hormony kůry nadledvin) (*Škrha, 2009*).

### 1.2.1 Mechanismus působení

Aktivita inzulinu spočívá ve vazbě na inzulinový receptor umístěný na vnější straně buněčné membrány. Uvnitř buňky pak dochází ke změnám a aktivují se procesy přenosu glukózy a aminokyselin do buněk. Tím inzulín zvyšuje propustnost buněčných membrán pro glukózu. V případě potřeby energie spaluje glukózu na vodu a oxid uhličitý, čímž buňka získá potřebnou energii. V opačném případě se nadbytkem energie uvnitř buňky podpoří tvorba svalového glykogenu (*Anděl, 2001*).

Inzulín sám o sobě nedokáže proniknout do buněk. Působí pomocí receptorů aktivovaných trojmocným chrómem, které jsou zakotveny na buněčné membráně. Poločas rozpadu aktivního inzulínu je okolo 35 minut. Glutathion pomáhá inaktivovat inzulín v játrech (Anděl, 2001).

Transport glukózy buněčnou membránou je signalizován glukózovými transportéry na buněčném povrchu. V dnešní době je známo 7 těchto transportérů s podobnou proteinovou strukturou (viz tabulka 1). Inzulín ovlivňuje hlavně glukózový transportér GLUT-4. Ten je přítomný v srdečních a kosterních buňkách (Škrha, 2009).

**Tabulka 1:** Přehled glukózových transportérů (Škrha, 2009)

Gen	Distribuce v buňkách	Citlivost na inzulín
GLUT-1	Erytrocyty, mozek	Bez
GLUT-2	Játra, $\beta$ -buňky ostrůvků	Bez
GLUT-3	Mozek, fibroblasty (placenta, neurony)	Bez
GLUT-4	Svaly, srdce, tuková tkáň	Silná citlivost
GLUT-5	Tenké střevo, spermatozoa	Bez
GLUT-6	Není znám jeho účinek	Není známo
GLUT-7	Endoplazmatické retikulum jater	Není známo

### 1.2.2 Funkce inzulínu

Zvyšuje citlivost cévní stěny ke katecholaminům a zvyšuje produkci pojivové tkáně. Ledvinovým tubulům inzulín zvyšuje reabsorpci  $\text{Na}^+$  a vede ke zvýšení celkové koncentrace  $\text{Na}^+$ . U plazmatického iontu  $\text{K}^+$  snižuje jeho hladinu a zvyšuje transport z extracelulární do intracelulární tekutiny. V tukové tkáni vede ke stimulaci transportu glukózy do adipocytů. Zde dochází ke glykogen syntéze a stimuluje lipoproteinovou lipázu, která štěpí TAG. Intracelulární hormon senzitivní lipázu naopak inhibuje, čímž nedochází k procesu lipolýzy (Anděl, 2001; Bartoš, 2012; Kvapil, 2015).



## 2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM), lidově zvaný cukrovka, je pokládán pro svůj vysoký výskyt za civilizační a metabolickou chorobu spojenou s vysokým obsahem glukózy v krvi. K jejímu vzniku přispívá rovněž stres, špatná životospráva, nedostatek pohybu a s tím spojený vznik obezity. Geneticky podmíněný DM nacházíme pouze u okolo 8 % diabetiků (*Bělohrádková, 2006*).

Diabetes vzniká převážně nedostatečným účinkem inzulínu nebo jeho poruchou vylučování v pankreatu, ale také nedostatečným účinkem ve tkáních při normální produkci. Následkem může být porucha metabolismu sacharidů, proteinů a tuků. Podle příčin vzniku dělíme DM na několik typů. Nejrozšířenější je Diabetes mellitus typu I, II a další speciální typy (MODY, LADA). Tabulka 2 stručně zaznamená hlavní znaky DM typu I a DM typu II (*Diabetická asociace ČR, 2017*).

**Tabulka 2:** Shrnutí hlavních typů DM (*Diabetická asociace ČR, 2017*)

	DM 1. typu	DM 2. typu
<b>Glykémie</b>	Zvýšená	Zvýšená
<b>Glykosurie</b>	Ano	Ano
<b>Tvorba inzulínu</b>	Malá nebo žádná	Normální, i zvýšená
<b>Obezita</b>	Ojedinele	Často
<b>Věk</b>	Dětství, dospívání	dospělí, důchodci
<b>Příčina vzniku</b>	Malá až žádná tvorba inzulínu	Ztráta vnímavosti k inzulínu
<b>Léčba</b>	Inzulín v peru	Nejprve dieta, antidiabetika na zvýšenou tvorbu inzulínu, až samotné podávání inzulínu

### 2.1 Diabetes mellitus typu I

Tato forma vzniká v důsledku autoimunitního onemocnění tzv. inzulín dependentní diabetes mellitus (IDDM). Organismus sám začne ničit  $\beta$ -buňky pankreatu a z tohoto důvodu se netvoří dostatečné množství inzulínu. Nedochozí tedy k dostatečné regulaci hladiny glukózy v krvi. Vzniká nejčastěji v dětském věku a pubertě (*Kvapil, 2015*).

Začátek onemocnění se projeví náhlým úbytkem ve váze, častým močením, zvracením, velkou žízní a sníženou chutí k jídlu. DM typu I často doprovází i další onemocnění, hlavně střevní problémy vyvolané celiakií a onemocnění štítné žlázy. V případě, že by se nezačala léčba inzulínem, mohlo by dojít k úmrtí. Způsobené metabolickou acidózou a dehydratací, která by mohla vést až k diabetickému kómatu (*Bělohrádková, 2006*).

## **2.2 Diabetes mellitus typu II**

DM tohoto typu je charakterizován hlavně nedostatečnou citlivostí tkání k účinkům inzulínu, vzniká tzv. inzulínová rezistence. Pacienti mají normální množství až nadbytek inzulínu. Organismus není schopný dostatečně využít glukózu a způsobí hyperglykémii. Nejčastěji postihuje lidi starší a s dědičnými dispozicemi. Součástí diabetu je metabolický syndrom spojený s porušenou hladinou tuku v krvi, hypertenzí a zvýšenou srážlivostí krve. Další příčiny vzniku je nadváha, špatná strava, dlouhodobý stres a kouření (*Kvapil, 2015; Škrha, 2017*).

## **2.3 Gestační diabetes mellitus**

Jde o poruchu tolerance na glukózu diagnostikovanou během těhotenství. Hladina glukózy je jen mírně zvýšená, většinou bez obtíží. Zvýšená glukóza proniká placentou k dítěti, kde může vést ke komplikacím. Dlouhodobě zvýšená hladina vede k vyšší porodní hmotnosti dítěte, které má riziko vzniku diabetu. Proto se u těhotných žen provádí orální glukózový toleranční test (oGTT) pro stanovení glukózy. Postihuje okolo 4 % všech těhotných žen. Přesná příčina, proč tento typ diabetu vzniká není přesně znám. Vzniká však tehdy, pokud už tělo matky není schopno dodat a použít inzulín pro optimální vývoj těhotenství. Gestační diabetes vzniká v průběhu těhotenství, kdy jsou základní orgány plodu vyvinuty. Proto tento diabetes není příčinou vývojových vad, tak jak je to u žen s jiným typem diabetu (*Bělohrádková, 2006*).

## **2.4 Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)**

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) se ve své podstatě neliší od DM typu I. Rozdíl je v tom, že  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků jsou ničeny pomaleji a průběh je tedy mírnější. Jedná o autoimunitní typ diabetu. Léčba se provádí pomocí inzulínu. U obézních lidí lze léčbu kombinovat s podáním metforminu. Jiná antidiabetika nemají příznivé výsledky (*Kvapil, 2015; Škrha, 2017*).

## 2.5 Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) je dědičný diabetes s genetickým defektem  $\beta$ -buněk. Má okolo třinácti popsáných podtypů a objevuje se u mladých lidí. Od sebe se liší poškozeným genem, typem terapie i prognózou. Diabetes s velmi brzkým začátkem a autosomálně dominantní dědičností. Za časný začátek dědičnosti se považuje nález hyperglykémie alespoň u jednoho člena rodiny před 25. rokem života. U zbytku rodiny může být diagnostikován diabetes až v pozdějším věku. Autosomálně dominantní dědičnost je pravděpodobná v případě, že je nalezena ve dvou či třech generacích porucha metabolismu glukózy. Průběh má mírný, ve většině případů není potřeba při léčbě podávat inzulín. Farmakologická léčba musí být však zahájena, aby se optimalizoval daný diabetes. Nejčastější typy znázorňuje tabulka 3 (Bartoš, 2012).

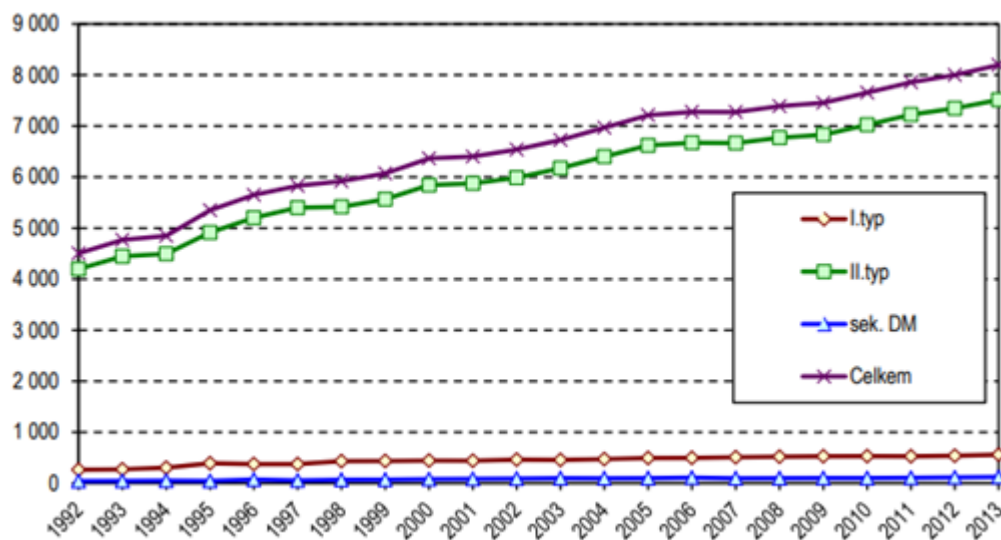
**Tabulka 3:** Nejčastější typy MODY (Bartoš, 2012)

Skupina	Název	Charakteristika
<b>Glukokinázový diabetes</b>	MODY 2	Mírná hyperglykemie, malé riziko pozdních komplikací
<b>HNF diabetes</b>	MODY 1	Vysoké riziko komplikací, hlavně cévní komplikace
	MODY 3	
	MODY 5	Cystické změny na ledvině, hypomagnezémie

### 3 Epidemiologie

V roce 2017 bylo evidováno 898 010 diabetiků. Jde o nejrozšířenější onemocnění u nás i ve světě. Snižování velkého počtu diabetiků napomáhá zkvalitnění lékařské péče i více odborných informací pro veřejnost. Negativní rostoucí příčinou je stoupající počet autoimunitních chorob, stárnutí populace, každodenní stres a nezdravý životní styl. V roce 2016 bylo evidováno 115 777 nových případů, meziročně počet diabetiků roste cca o 5 169 pacientů. Mezi pacienty převládá DM 2. typu, v roce 2016 to bylo 91 %. Obrázek 1 ukazuje obecné rozšíření DM k počtu obyvatel ve sledovaném období. Počet diabetiků všech typů v ČR stále roste. Za posledních 20 let vzrostl počet diabetiků o 68% (Svačina, 2014).

V poslední době klesá počet pacientů léčených pouze dietou (cca 15 % v roce 2016). Naopak roste počet pacientů léčených perorálními antidiabetiky. Významně roste podíl pacientů léčených metforminen (54 %) (American Diabetes Association, 2010).



**Obrázek 1:** Vývoj prevalence DM v ČR na 100 000 podle typu (Diabetická asociace ČR, 2017)

S DM je spojen i vznik dalších komplikací. Mezi akutní komplikace patří hyperglykemie a hypoglykemie, které přispívají k závažným chronickým komplikacím, jako je např.: nefropatie, retinopatie, a neuropatie. Postižení cév vede ke vzniku závažných kardiovaskulárních onemocnění. Na zdravotní komplikace spojené s diabetem zemře v průměru 23 000 osob ročně (Škrha, 2017).

## 4 Metabolismy důležitých látek

### 4.1 Metabolismus sacharidů

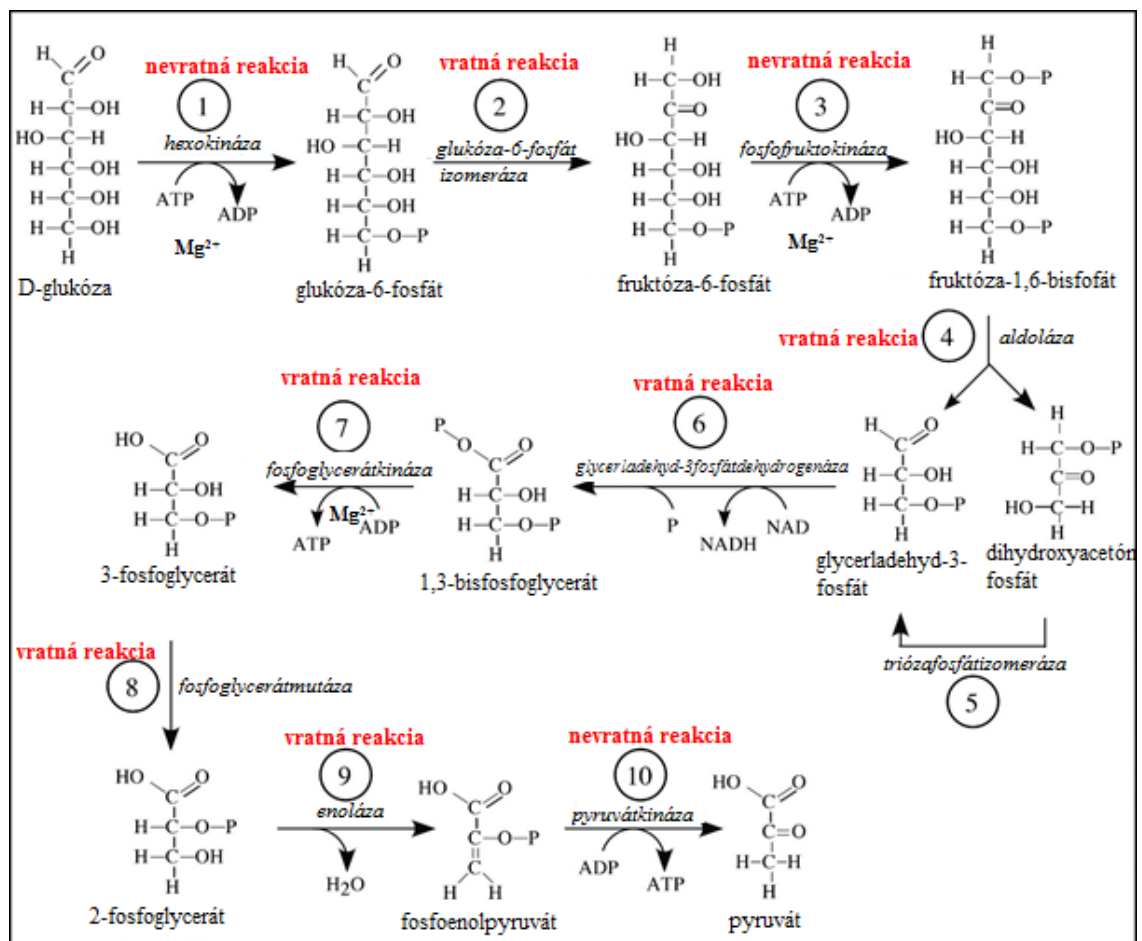
Glukóza je hlavní živinou heterotrofních organismů. Plní mnoho důležitých metabolických funkcí. Zajišťuje zdroj energie pro buňky, je rezervní formou chemické energie (glykogen), má strukturní funkce (proteoglykan). Převážně buňky, jako např. erytrocyty a buňky CNS, jsou na glukóze závislé. Nelze ji syntetizovat z mastných kyselin, protože reakce s pyruvátdehydrogenázou (PDH) je nevratná. Nadbytek sacharidů dokáže tělo přeměnit na mastné kyseliny a následně na TAG, které ukládá v tukové tkáni. Koncentraci glukózy v krvi označujeme jako glykémii. Normální hodnoty nalačno jsou okolo 3,3 – 5,6 mmol/l, po jídle je hodnota vyšší, může vyrůst až na 7,0 mmol/l. V případě, že se glukóza vylučuje močí, která se za fyziologických hodnot v moči nevylučuje, se jedná o glykosurii (*Kvapil, 2015; Škrha, 2009; Fontana, 2017*).

#### 4.1.1 Glykolýza

Glykolýza je metabolický katabolický děj probíhající v cytoplazmě všech buněk. Z jedné molekuly glukózy získáme dvě tříuhlíkaté molekuly (pyruvát nebo laktát). Glykolýzou se tvoří potřebná energie nebo acetyl-CoA, který slouží jako substrát pro syntézu lipidů. Za aerobních podmínek vznikají glykolýzou dvě molekuly pyruvátu, dvě molekuly ATP a dvě molekuly NADH. Za anaerobních podmínek pyruvát reaguje dále a umožňuje regeneraci kofaktoru  $\text{NAD}^+$  za vzniku laktátu. Ve zkratce se jedná o aktivaci molekuly glukózy, následné štěpení hexózy na dvě triózy, oxidaci triózy se vznikem energie a konečnou přeměnu pyruvátu na laktát. Jednotlivé reakce glykolýzy znázorňuje obrázek 2 (*Svačina, 2016*).

Molekula glukózy vstoupí do buňky a okamžitě se fosforyluje. Dojde k přeměně neutrální molekuly glukózy na anion. Ten podléhá dalšímu metabolismu. Vzniklá glukóza-6-fosfát už neprochází přes buněčnou membránu, ale zůstává v cytosolu. Přeměna potřebuje ATP a enzymovou katalýzu izoenzymů (hexokináza nebo glukokináza). V druhém kroku dochází k izomerizaci glukóza-6-fosfát na fruktóza-6-fosfát pomocí katalýzy hexosafosfátizomerázou. Fosforylací fruktóza-6-fosfátu dochází k tvorbě fruktóza-1,6-bisfosfát.

Ten se v následujícím kroku aldolově štěpí na dvě fosforylované triózy: glyceraldehyd-3-fosfát a dihydroxyaceton-3-fosfát. Katalýzu zajišťuje aldoláza. Izomerací se přemění jedna trióza ve druhou díky enzymu triózafosfátizomerázy. Jediná oxidační reakce katalyzovaná glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenázou poskytuje 1,3-bisfosfoglycerát a redukovaný kofaktor NADH + H<sup>+</sup>. 1,3-bisfosfoglycerát je hydrolyzován na 3-fosfoglycerát pomocí fosfoglycerátkinázy. Substrátovou fosforylací se přemění ADP na ATP. V osmém kroku se izomerizuje 3-fosfoglycerát na 2-fosfoglycerát za katalýzy fosfoglycerátmutázy. Enzym enoláza dehydratuje 2-fosfoglycerát za vzniku fosfoenolpyruvátu. Konečnou fází je přeměna fosfoenolpyruvátu na pyruvát. V průběhu této přeměny dochází k velké produkci chemické energie. Tato energie se využije k syntéze ATP z ADP pomocí substrátové fosforylace s regulačním enzymem pyruvátkinázou (Kvapil, 2015; Fontana, 2017).

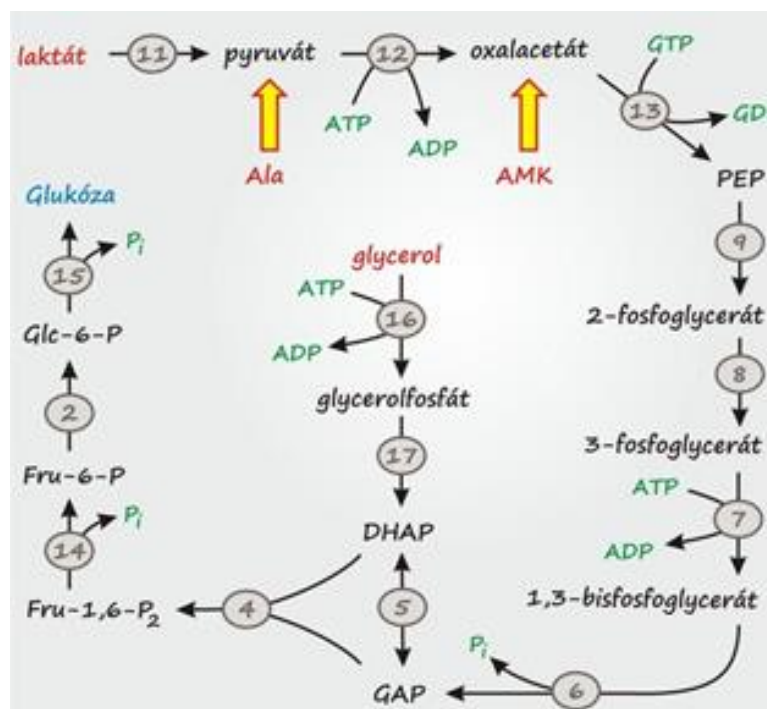


Obrázek 2: Glykolýza (Kvapil, 2015)

### 4.1.2 Glukoneogeneze

Glukoneogeneze je proces pro tvorbu molekul glukózy. Výchozí látka je nesacharidové povahy. Probíhá v mitochondriích, cytosolu, jaterních buňkách a tubulárních buňkách ledvin. Některé reakce jsou pouze obrácenými reakcemi glykolýzy. Odlišují se pouze použitými enzymy (Fontana, 2017).

První reakcí při glukoneogenezi je přeměna pyruvátu na fosfoenolpyruvát (PEP). Následuje přeměna fruktóza-1,6-bisfosfátu na fruktóza-6-fosfát a třetí reakcí je přeměna glukóza-6-fosfát na glukózu. V neposlední řadě je důležitá přeměna laktátu na pyruvát. Jednotlivé reakce glukoneogenezi znázorňuje obrázek 3 (Murry, 2002; Koolman, 2012).



Obrázek 3: Zjednodušené schéma glukoneogeneze (Koolman, 2012)

### 4.1.3 Metabolismus lipidů

Lipidy jsou heterogenní látky, vyskytují se také ve všech buněčných membránách. Slouží jako tepelná a mechanická ochrana organismu. Hlavními funkcemi je transport látek a zdroj energie. Většina lipidů je špatně rozpustná ve vodě. Patří sem např. triacylglyceroly (TAG), cholesterol, mastné kyseliny a fosfolipidy (Kvapil, 2015).

Triacylglyceroly se tvoří reakcí glycerolu s mastnými kyselinami. Je to hlavní zdroj energie pro organismus. Komplikace by mohla nastat při zvýšených hodnotách. Mohlo by docházet k rozvoji aterosklerózy. Cholesterol je steroidní látka, slouží jako stavební materiál různých tkání a pro tvorbu steroidních hormonů. Také může způsobovat rozvoj aterosklerózy. Lipoproteiny jsou kulovité částice, které se skládají z fosfolipidového obalu. Ten obsahuje apolipoproteiny a vnitřek částic jsou triacylglyceroly, mají volný a esterifikovaný charakter. Dělí se podle své hustoty na chylomikrony, VLDL, IDL, LDL a HDL (*Fontana, 2017*).

#### **4.1.4 Lipogeneze**

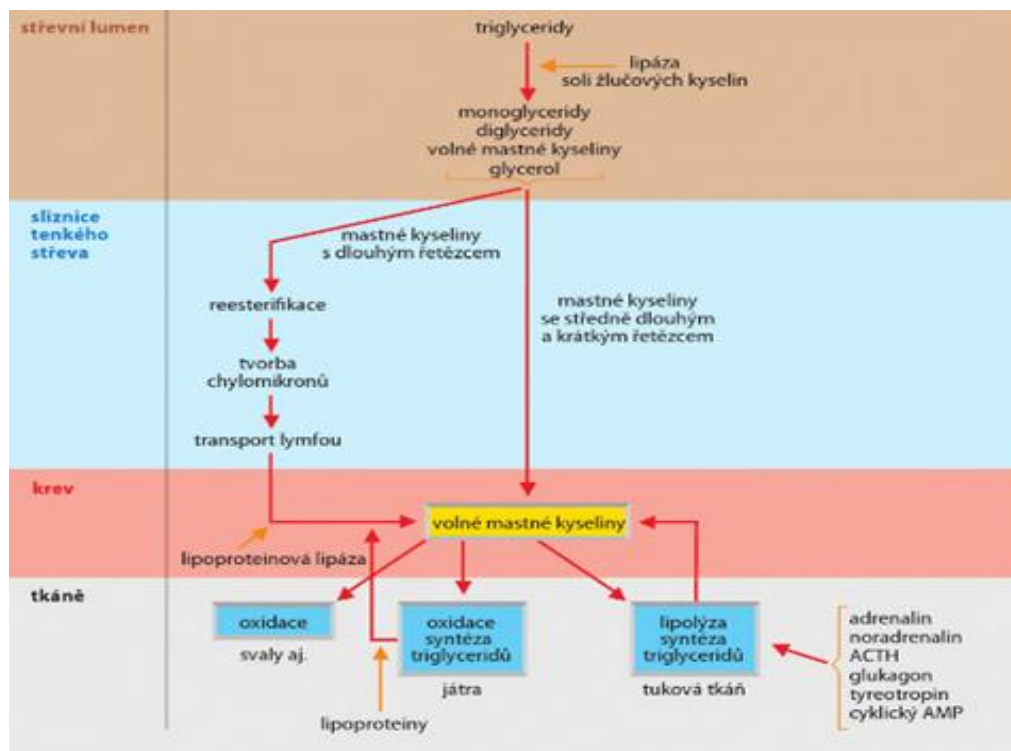
Jde o syntézu mastných kyselin. Vychází se z glukózy a následuje syntéza TAG z mastných kyselin a glycerolu. Ty se ukládají nejčastěji v tukové tkáni, játrech a kosterním svalstvu. Zdrojem mastných kyselin pro syntézu TAG jsou lipidy, které přijmeme potravou. Acetyl-CoA je výchozí látka pro syntézu mastných kyselin, která vzniká v mitochondriích. Membrána je v tomto případě však nepropustná. Acetyl-CoA se tedy musí nejprve přeměnit na citrát, který se následně pomocí trikarboxylátového transportéru transportuje do cytosolu. V cytosolu se rozštěpí ATP-citrátlyázou zpět na oxalacetát a acetyl-CoA. Dalším krokem je syntéza mastných kyselin z acetyl-CoA. Pomocí enzymu acetyl-CoA-karboxylázy se vyrobí malonyl-CoA. Z této látky jsou mastné kyseliny syntetizovány v dehydrogenačních a hydrogenačních reakcích (*Fontana, 2017*).

Inzulín dokáže aktivovat syntézu mastných kyselin z acetyl-CoA a tvorbu acetyl-CoA z glukózy. Důležitou roli hraje aktivace parasymptiku, vyšší hladina inzulínu či pokles hladiny glukagonu. Všechny tyto složky ovlivňují přenos glukózy přes buněčnou membránu. Syntéza TAG závisí na množství acetyl-CoA (*Kvapil, 2015*).

#### **4.1.5 Lipolýza a oxidace mastných kyselin**

Jedná se o uvolnění energie z TAG, dochází k tomu v tukové tkáni, játrech i kosterním svalstvu. Do jater je transportován glycerol štěpený z TAG, kde se pomocí glycerolkinázy fosforyluje na glycerol-3-fosfát. Dále se přemění na dihydroxyacetonfosfát, který je začleněn do metabolismu sacharidů. Mastná kyselina se musí nejprve aktivovat v mitochondriích nebo endoplazmatickém retikulu, než projde do buněk. Tam se dostanou pouze krátké řetězce, a to prostou difuzí. Ostatní prochází pomocí transportních proteinů.





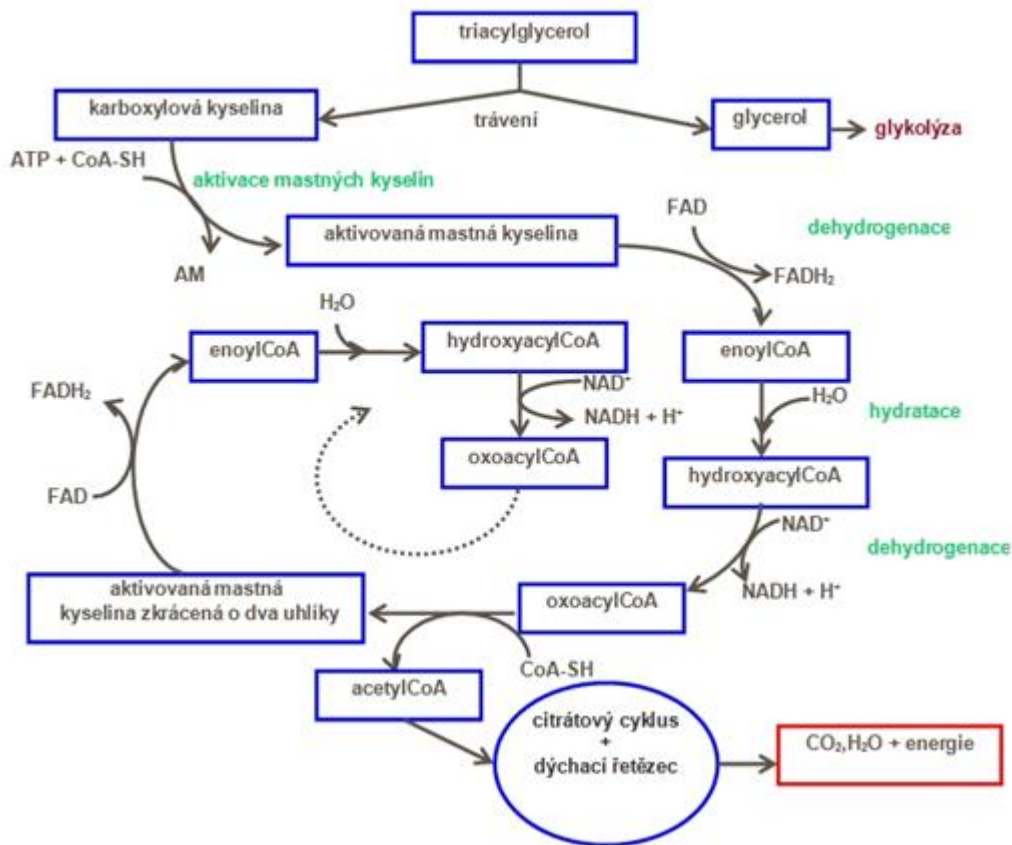
**Obrázek 4:** Schéma trávení a resorpce tuků, lipolýza a lipogeneze v tukové tkáni (Fontana, 2017)

Hormonálně senzitivní lipáza (HSL), monoacylglycerolová lipáza se účastní lipolýzy. Hydrolyzují se esterové vazby glycerolu se dvěma mastnými kyselinami. Hladina HSL je regulována fosforylací a defosforylací a je aktivována pomocí sympatiku, glukagonu, kortizolu a hormony štítné žlázy. Opačně působí parasympatikus a inzulín. Monoacylglycerolová lipáza uvolňuje z monoacylglycerolfosfátu mastnou kyselinu. Uvolněné mastné kyseliny jsou přeneseny krví pomocí vazby na albumin. Odbourávání mastných kyselin probíhá jako  $\beta$ -oxidace v mitochondriích. Jedná se o dehydrogenaci, hydrataci, dehydrogenaci a thiolýzu. Na každém konci cyklu je řetězec mastné kyseliny o dva uhlíky kratší. Tento sled reakcí se neustále opakuje. Sudé mastné kyseliny se  $\beta$ -oxidací úplně rozštěpí na acetyl-CoA. V případě lichých mastných kyselin je poslední molekulou propionyl-CoA, který se transformuje na succinyl-CoA. Ten pak vstupuje do citrátového cyklu (Fontana, 2017).

#### 4.2 Metabolismus ketolátek

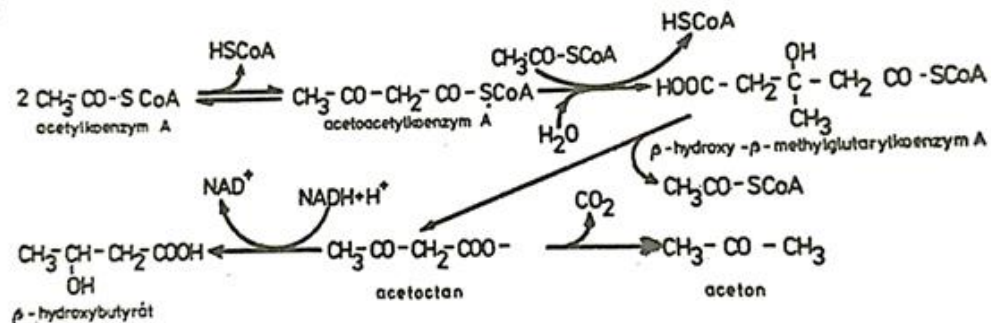
Ketolátky, jako jsou acetoacetát a aceton, se nejčastěji tvoří v mitochondriích hepatocytů. Představují transportní formu acetylů. Ketogeneze je proces štěpení mastných kyselin s dlouhým řetězcem za vzniku nízkomolekulárních, ve vodě rozpustných ketolátek.

V prvním kroku dochází k  $\beta$ -oxidaci, kde z mastné kyseliny s dlouhým řetězcem vzniká acetyl-CoA (viz obrázek 5). V játrech a ledvinách v druhém kroku dochází ke sledu čtyř reakcí (dehydrogenace, adice vody, dehydrogenace a thio štěpení) (Kvapil, 2015; Fontana, 2017).



**Obrázek 5:** Schéma odbourávání TAG a  $\beta$ -oxidace (Kvapil, 2015)

Vznik malých molekul ketoláték je důležitý pro tvorbu energie v nervových buňkách. Dochází k tomu v ledvinách a játrech, které nejsou schopny využít ketolátky jako zdroj energie. Hepatocyty jsou tedy jedinými buňkami, které nemají enzymové systémy pro aktivaci acetoacetyl-CoA a sukcinyl-CoA. Vzniklý acetyl-CoA následně vstupuje do Krebsova cyklu. Po jídle je zdrojem energie glukóza, jejímž zdrojem je potrava a mastné kyseliny. Postupně však klesá hladina inzulínu a roste hladina glukagonu. Kosterní, srdeční svalovina i ledviny upřednostňují oxidaci ketoláték před oxidací glukózy. Při dlouhodobém hladovění energetickou zásobu tvoří právě ketolátky (Anděl, 2001; Kvapil, 2015).



**Obrázek 6:** Vznik ketonových látek při odbourávání acetylkoenzymu A (Šicho, 1981)

Acetylkoenzym A je oxidován citrátovým cyklem pouze v případě, že má dostatek oxalacetátu. Převládá – li lipolýza nad glykolýzou nebo je nějakým způsobem metabolismus narušen, tak se Acetyl–CoA odbourává podle obrázku 6. U těchto reakcí vznikají ketonové látky, které bývají pro některé tkáně (srdeční tkáň, kůra nadledvin) zdrojem uhlíků. Jejich koncentrace za normálních podmínek bývá v krvi minimální. Při diabetu vzrůstá jejich tvorba a tkáň není schopná tak rychle jejich množství odbourávat. Proto jejich koncentrace v krvi vzroste (*Šicho, 1981*).

Mastné kyseliny se objevují nejen jako produkty hydrolytického štěpení triacylglycerolů, ale také jako produkty hydrolýzy fosfoglyceridů a odbourávání aminokyselin.

### 4.3 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je souhrnné označení pro soubor rizikových faktorů vedoucí až k diabetu typu 2. Často je spojený s inzulínovou rezistencí. Představuje také významný faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Na počátku jsou  $\beta$ -buňky schopny kompenzovat inzulínovou rezistenci zvýšenou sekrecí inzulínu. Tento syndrom je definovaný výskytem alespoň tří z pěti příznaků. Je to obezita, vysoká hladina tuků v krvi, nízká hodnota HDL cholesterolu a zvýšený krevní tlak. Hladina glykémie nalačno je normální. Vyšší hodnota je většinou spojená s inzulínovou rezistencí (viz tabulka 4) (*Svačina, 2013*).

**Tabulka 4:** Definice výskytu příznaků metabolického syndromu (*Grundy, 2005*)

Obvod pasu	Muži > 102 cm, ženy > 88 cm
TAG	> 1,7 mmol/l, léčba hypolipidemiky
HDL – cholesterol	Muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l
Krevní tlak	> 130/85 mmHg, léčba antihypertenzivy
Glykémie nalačno	> 5,6 mmol/l či léčba antidiabetiky

Problémem bývá, že metabolický syndrom je bezpříznakové onemocnění. Projeví se pouze se vzestupem hmotnosti. Více signalizovaných projevů se vyskytuje většinou až pozdě. A to v kombinaci s vážnými kardiovaskulárními komplikacemi. Ve většině případů nevzniká bez genetické predispozice. Přejídání a minimální pohyb velmi přispívá ke vzniku metabolického syndromu. Ke vzniku může vést i imunorezistence a častěji také vyšší tonus sympatiku (*Grundy, 2005*).

Metabolický syndrom vede rovněž ke vzniku nádorů. Jedná se o nádory trávicího traktu, ledvin a nádory hormonálně dependentní. Také Alzheimerova choroba je spojována s metabolickým syndromem. Někdy se objevují i nemoci jater, jako jsou záněty, cirhóza či hepatocelulární karcinom. Příčinou bývá inzulínová rezistence, která způsobuje zvýšení nabídky mastných kyselin do jater s podporou jaterní lipogeneze. Nejčastěji se metabolický syndrom pozoruje u starší populace s výskytem obezity (*Svačina, 2000*).

#### **4.4 Inzulínová rezistence**

Produkovaný inzulín není dostatečně účinný ve svalové tkáni. Pro úpravu zvýšené glykémie musí pankreas uvolnit větší množství inzulínu. Snižování glykémie je důsledkem snahy vytvořit v buňkách dostatek energetických zásob. Inzulínová rezistence je tedy stav, kdy normální plazmatická hladina inzulínu vyvolá nižší biologickou odpověď v organismu. Hlavní porucha se tedy objevuje v metabolismu glukózy, tuků a bílkovin (*Svačina, 2003*).

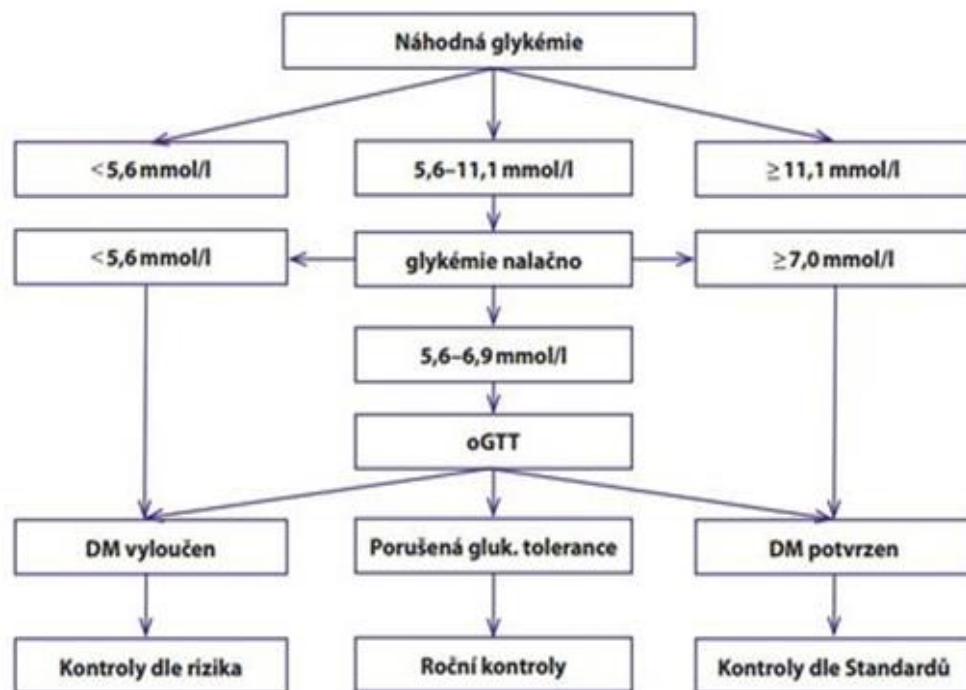
Vznik inzulínové rezistence se týká všech orgánů a tkání. Ve svalech je porušen vstup glukózy do buněk a v tukové tkáni dochází k mírné inhibici lipolýzy. V případě větší hladiny inzulínu by inhibice byla o mnoho větší. K inzulínové rezistenci dochází díky tukové tkáni, která uvolňuje volné mastné kyseliny. Játra v důsledku inzulínové rezistence následně produkují více glukózy. Inzulínová rezistence zvyšuje několikanásobně riziko vzniku srdeční acévní příhody. Vysoká hladina inzulínu podporuje růst tumorových buněk a snižuje schopnost organismu se s nimi vypořádat. Nejvíce však přispívá ke vzniku metabolického syndromu, který s inzulínovou rezistencí přímo souvisí (*Kvapil, 2015; Votava, 2010*).

##### **4.4.1 Sekrece inzulínu**

Uvolňovaný inzulín z  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu působí v příčně pruhovaném stavu, játrech a v tukové tkáni prostřednictvím receptorů. Po navázání inzulínu na specifický signální receptor dochází k reakcím, které zajišťují metabolické účinky inzulínu. Výsledkem je signální kaskáda navázaného inzulínu a aktivace GLUT-4 transportéru. Ten se přemístí do buněčné membrány a umožňuje vstup glukózy do buňky. U těchto reakcí dochází ke stimulaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Zvýší se lipogeneze, proteosyntéza a aktivuje se glykogensyntáza. Je umožněn vstup glukózy do buněk, a to pomocí přesunu glukózového transportéru GLUT-4 z nitra k povrchu buňky, otevřením transportních kanálů pro glukózu. Tímto je regulována glykémie závislá na jídle v tkáních, které jsou závislé na účinku inzulínu. Veškeré pochody jsou udržovány v rovnováze (*Svačina, 2003; Votava, 2010*).

## 5 Diagnostika diabetes mellitus

Diagnostika je založena na stanovení glykémie za určitých podmínek. Určuje se koncentrace glykémie ve venózní plazmě. DM je diagnostikován třemi způsoby: náhodná glykémie  $> 11 \text{ mmol/l}$ , nalačno  $> 7 \text{ mmol/l}$  a glykémie ve 120. minutě oGTT  $> 11,1 \text{ mmol/l}$ . Normální hodnoty glykémie nalačno jsou  $3,8 - 5,6 \text{ mmol/l}$ . Při oGTT po 120. minutě je porušená glukózová tolerance při  $< 7,8 \text{ mmol/l}$  s normální glykemií nalačno (Hazulík, 2013; Kašpar, 2015; Škrha, 2017).



Obrázek 7: Algoritmus diagnostiky DM 2. typu (Hazulík, 2013)

### 5.1 Hyperglykémie

Hyperglykémie je akutní komplikací diabetu. Jedná se o vysokou hladinu glukózy nad  $11 \text{ mmol/l}$  způsobenou nedostatkem inzulínu. Když není hyperglykémie diagnostikována včas, může dojít k diabetické ketoacidóze (acetonový zápach z úst). Jde o prudký vzrůst koncentrace ketolátek způsobené nedostatkem inzulínu. Jedná se o velmi silné kyseliny, které vedou k rozvoji acidemie (pokles pH krve). Nadbytek glukózy se začne propouštět do moči i s větším množstvím vody. Objeví se tedy častější močení. S těmito projevy souvisí i následný pocit žízně. Močí tělo ztrácí potřebné živiny přijaté z potravin, a proto přežívá ze zásob. To má za důsledek počáteční hubnutí. Buňkám také chybí energie, kterou získávají z glukózy, a proto je diabetik často unavený. V případě výskytu těchto příznaků je nutné podat co nejrychleji krátkodobý inzulín (Kvapil, 2015; Hazulík, 2013).

## 5.2 Hypoglykémie

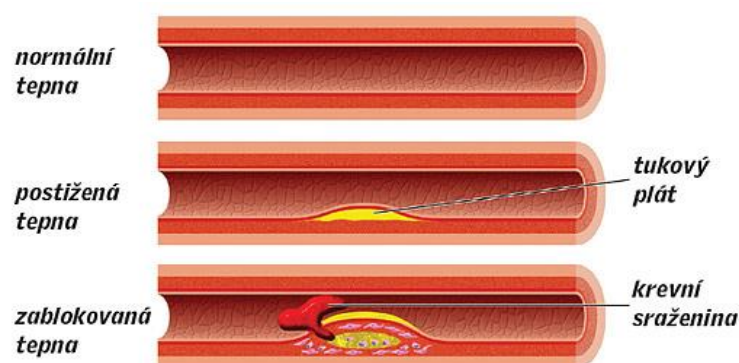
Hypoglykémie je také akutní komplikace při DM. Jde o nízkou hladinu glukózy pod 3,3 mmol/l. Nastává špatným zásobováním organismu glukózou při stresu, intenzivní fyzické zátěži či vynecháním jídla. Hlavními příznaky jsou bolest hlavy, pocení, třes až mravenčení, tachykardie (zvýšená tepová frekvence), zmatenost, závratě až ztráta vědomí. V tomto případě je důležité co nejrychleji podat dobře vstřebatelný cukr. Postačí třeba sklenice džusu, hroznový cukr či dokonce čtvereček čokolády. Důležitá je rychlost podání. V případě ztráty vědomí se u diabetika aplikuje glukagon do svalu (Škrha, 2017).

## 5.3 Dyslipidémie

Jde o nejčastější metabolickou poruchu spojenou s lipidovým metabolismem. V plazmě se vyskytuje větší koncentrace lipidů a lipoproteinů. Konkrétně zvýšením celkového LDL-cholesterolu, mírným poklesem HDL-cholesterolu a vyšší hladinou triglycerolů. To je důsledkem zvýšené syntézy nebo i snížením katabolismu lipoproteinových částic, které transportují tuky. Ve většině případů je vznik podmíněn genetickou a dědičnou poruchou metabolismu lipoproteinů. Velký vliv v tom hrají i zevní faktory. Především pak nedostatek pohybu, nadměrný příjem alkoholu, nadváha a kouření. Nadbytek cholesterolu v krvi vede k onemocnění různých orgánů (Kvapil, 2015).

### 5.3.1 Ateroskleróza

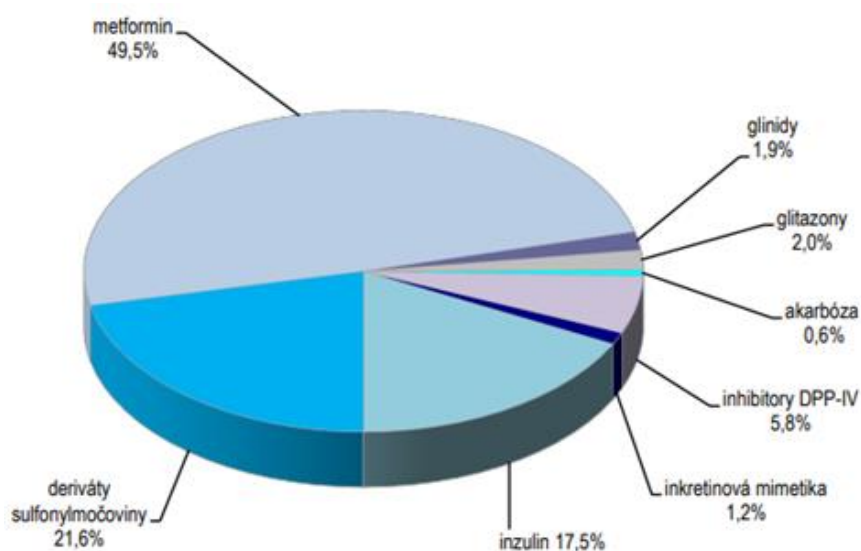
Jedná se o progresivní zánětlivé onemocnění neboli kornatění cév. Postihuje převážně vnitřní stěnu periferního cévního systému. Uvnitř cévy se vytvoří a roste tukový plát a po odtrhnutí nasedá na patologicky změněnou cévu trombus. Označuje se jako aterotrombóza. V nejběžnějších případech tento proces vede až k ucpání cévy nebo tepny, ke vzniku sraženiny a následně ke vzniku kardiovaskulárních poruch (srdeční infarkt, cévní mozková příhoda). Na obrázku 8 je vidět rozdíl mezi normální tepnou a neprůchodnou tepnou, která je ucpána krevní sraženinou (Škrha, 2009).



Obrázek 8: Vznik aterosklerózy (Škrha, 2009)

## 6 Farmakoterapie

Léčba DM se liší podle typu onemocnění. Diabetici s DM 2. typu mají hlavní způsob léčby spojený s dietou a pohybovou aktivitou. Důležité jsou i vhodné perorální antidiabetika (PAD) nebo inzulin. Obrázek 9 procentuálně porovnává antidiabetika používaná na léčbu DM je sice onemocnění léčené hlavně ambulantně, ale v těžkých případech způsobené komplikacemi typické pro DM či při změně léčebného režimu mohou být pacienti i hospitalizováni. Cílem léčby je prodloužení a zkvalitnění života diabetiků (Škrha, 2017).



**Obrázek 9:** Farmakologická léčba DM 2. typu k roku 2013 (*Diabetická asociace ČR, 2017*)

I s dnešní zlepšenou možností léčby se cukrovka nedokáže vyléčit. Vhodně zvoleným lékem nebo častěji kombinací léků se dokáže hladina glykémie udržet v normálu. Přehled lékových skupin a mechanismus účinku ukazuje tabulka 5.

**Tabulka 5:** Přehled lékových skupin (*Diabetická asociace ČR, 2017*)

Druh	Inzulínové senzitizerý	Inzulínová sekretagoga	Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy	Gliptiny
<b>Mechanismus účinku</b>	Zvyšují citlivost na svůj inzulin	Snižují hladinu glukagonu a zvyšují vazbu inzulinu	Inhibice enzymů při trávení sacharidů	Uvolnění inzulinu, rychlý nástup
<b>Příklady</b>	Biguanidy Thiazolidindiony	Derivát sulfonylurey Glinidy	Akarbóza Miglitol	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin



## 6.1 Inzulínové senzitivizéry

Je to skupina léků, které zvyšují citlivost organismu na vlastní inzulín. Snižují produkci glukózy v játrech a zvyšují využití této glukózy. V současné době patří mezi nejpoužívanější lékové druhy pro léčbu DM 2. typu. Dále se dělí na Biguanidy a Thiazolidindiony (*Votava, 2017*).

### 6.1.1 Biguanidy

Z této skupiny se u nás užívá látka metformin. Metabolismus účinku spočívá ve snížení inzulínové rezistence aktivací AMP–proteinové kinázy, zvýšení citlivosti na vlastní inzulín a zlepšení využití glukózy. Snižují též jaterní glukoneogenezi a zpomalují vyprazdňování žaludku. Uvolnění inzulínu nestimulují, ale pouze ovlivňují a snižují jeho spotřebu. Tudíž se nezvyšuje riziko vzniku hypoglykemie. Léčba Biguanidy má významný vliv v kontrole glykemie, hladiny LDL–cholesterolu, BMI, glykovaného glykoproteinu (HbA<sub>1c</sub>) a diastolického tlaku. Biguanidy v některých případech mohou vyvolat vedlejší účinky. Vedou k zažívacím obtížím, a to nejčastěji v podobě průjmu, nechutenství a zvracení (*Votava, 2017*).

### 6.1.2 Thiazolidindiony

Látky, které jsou vhodné pro pacienty s obezitou, u kterých selhala léčba biguanidy. Používají se v kombinální léčbě s metforminem u diabetiků 2. typu. Mezi zástupce této skupiny patří pioglitazon a rosiglitazon. Mechanismus jejich účinku spočívá v aktivaci specifických nukleárních receptorů. Jsou známy jako PPAR tj. receptory aktivované proliferátorem peroxizómů. Ovlivňují glukoneogenezi i transport glukózy, díky zvýšenému uvolnění transportního proteinu GLUT–4. Thiazolidindiony zlepšují jaterní citlivost k inzulínu a zvyšují clearance glukózy. Zadržování tekutin, ale vede k otokům, osteoporóze, srdečnímu selhání či zvýšení tělesné hmotnosti. Toto vše jsou nežádoucí účinky thiazolidindionů. Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny léčiv pioglitazon a rosiglitazon (*Svačina, 2016*).

## 6.2 Inzulínová sekretagoga

Skupina léčiv uvolňující syntetizovaný inzulín pomocí zablokovaného Ca<sup>2+</sup> kanálu na β–buňkách Langerhansových ostrůvků. Dále snižují hladinu glukagonu a zvyšují vazbu inzulínu na cílové receptory. Inzulínová sekretagoga je léková skupina vhodná převážně pro kombinální léčbu u pacientů, kde není dostatečná funkce β–buňkách.



### 6.2.1 Deriváty sulfonylurey

Tyto deriváty se používají v kombinaci s metforminem. Snižují hyperglykémii převážně díky zvýšené inzulínové sekreci. Receptory na  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků blokují  $K^+$  kanály. V následující depolarizaci dochází k aktivaci  $Ca^{2+}$  kanálů a tím k uvolnění vytvořeného zásobního inzulínu. Při dlouhodobějším podávání derivátů sulfonylurey se snižuje odpověď na uvolnění inzulínu. Léčba deriváty sulfonylurey selhává při dlouhotrvající hyperglykémii, kdy se vyčerpá vytvořený inzulín (*Svačina, 2016*).

Dalším účinkem derivátů je zvyšování citlivosti tkání na inzulín a snižování hladiny glukagonu. U některých pacientů se vyskytuje alergická kožní reakce, zvýšení hmotnosti, fotosenzitivita, nevolnost či hypoglykemie. To vše mohou být nežádoucí účinky způsobené těmito deriváty sulfonylurey. Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny léčiv jsou gliklazid, glimepirid, glipizid a glibenklamid.

### 6.2.2 Glinidy

Mechanismus účinku této skupiny léčiv je až na rychlost nástupu podobný derivátům sulfonylurey. K uvolnění inzulínu do krevního řečiště dochází v důsledku změny polaridy. Glykovaný hemoglobin klesá o 0,8–2 %. Glinidy se vyznačují rychlým nástupem účinku i jejich rychlým odezněním. Nejčastěji se používá k ovlivnění glykémie spojené s jídlem. V kombinaci s jinými deriváty sulfonylurey se účinek téměř nezmění. Avšak v kombinaci s metforminem se jejich účinek potencuje. Nežádoucí účinky se mohou projevovat jako např.: hypoglykemie, alergické kožní projevy či zažívací projevy. K zástupcům této skupiny patří repaglinid a neteglinid (*Svačina, 2016*).

### 6.3 Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy

Tato skupina slouží spíše jako doplňková léčba pro DM 2. typu. Hlavní roli hraje enzym  $\alpha$ -glukosidáza, který je důležitý při trávení sacharidů v tenkém střevě. Zpomalením trávení sacharidů se tento proces zpomalí. Mechanismem účinku je tedy inhibice  $\alpha$ -glukosidázy i pankreatické  $\alpha$ -amylázy. Funkcí  $\alpha$ -amylázy je hydrolýza složitých sacharidů na oligosacharidy v tenkém střevě, a  $\alpha$ -glukosidáza hydrolyzuje tyto oligosacharidy na glukózu a jiné monosacharidy. Pokles hladiny glykovaného hemoglobinu nastává v rozmezí 0,4–0,7 %. V kombinaci s metforminem má téměř totožný účinek jako kombinace derivátu sulfonylurey s metforminem. Mezi nežádoucí účinky patří flatulence, průjem a také kručení v břiše. Nejdůležitějším zástupcem je akarboza a miglitol (*National Center, 2018*).

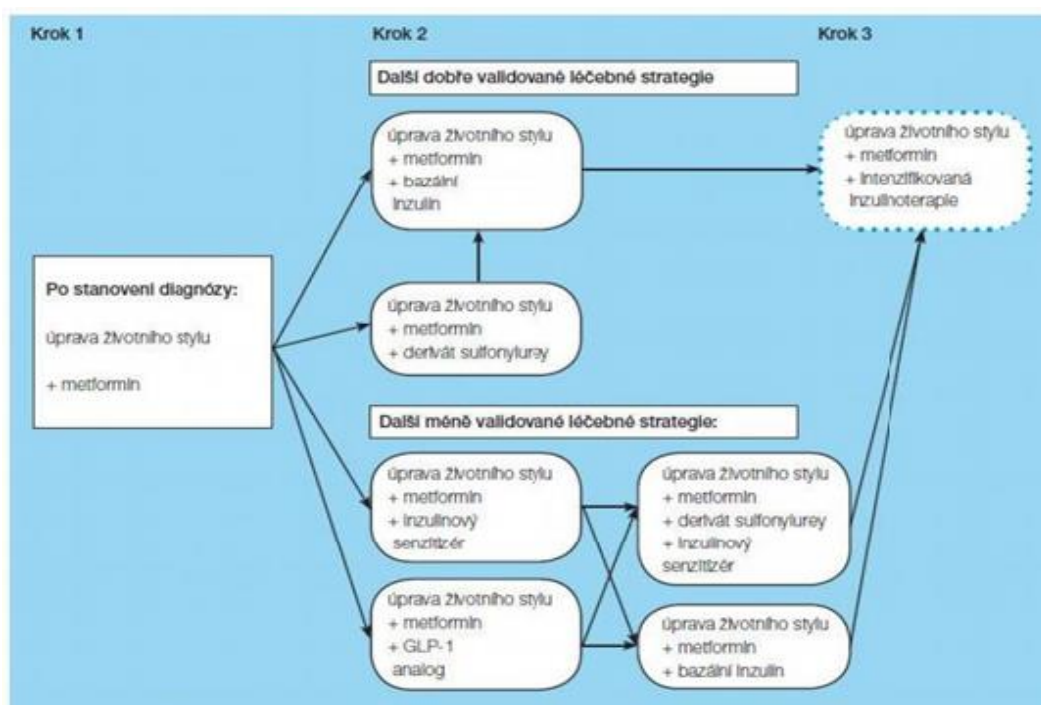
## 6.4 Gliptiny

Vlastností této skupiny je schopnost ovlivnit sekreci kyseliny chlorovodíkové buňkami žaludku. Důležitější je však jejich inzulinotropní vlastnost. Zvyšují vyplavování inzulínu z  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků. Pozitivní vliv mají i na proliferaci  $\beta$ -buněk a potlačují jejich apoptózu. Nežádoucími účinky jsou zažívací potíže či infekce močových cest. Významnými zástupci této skupiny léčiv jsou sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin.

V případě, že léčba těmito přípravky není účinná nebo není dostačující, je třeba zahájit léčbu inzulínem. Obvykle se podává jednou denně v kombinaci s metforminem. Při nedostatečné léčebné odezvě se používá dlouhodobě působící analog inzulínu v kombinaci s krátkodobým analogem. Dlouhodobý analog snižuje riziko hypoglykemie, proto se často podává večer. Krátkodobý inzulín se podává těsně před hlavním jídlem, a to v případech, kdy se může vyskytnout vysoká postprandiální glykémie (Svačina, 2016).

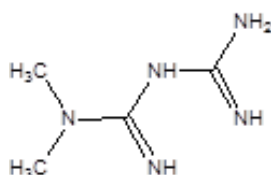
## 7 Metformin

Patří do skupiny perorálních antidiabetických léčiv převážně pro léčbu diabetu 2. typu. V dnešní době má metformin i mnoho dalších účinků. Dokáže snížit výskyt nádorů, má i pozitivní kardiovaskulární efekty, stimuluje imunitu, efekty na ovulaci a syndrom polycystických ovarií. Metformin je považován za antidiabetikum první volby a je doporučován i pro pacienty s prediabetikem či v kombinaci podle tzv. Nathanova schématu (viz obrázek 10) (Kvapil, 2015; Bosi, 2009).



Obrázek 10: Nathanova schéma (Bosi, 2009)

Metformin se v Evropě používá pro léčbu diabetu 2. typu již od osmdesátých let, a to dříve jak v USA. Předchůdci metforminu ze skupiny biguanidů byly fenformin a buformin. Ty byly staženy z trhu v sedmdesátých letech kvůli nadměrnému výskytu laktátové acidózy. V přípravcích se metformin vyskytuje jako N,N–dimethylbiguanid (též hydrochlorid). Obecně vzato biguanidy jsou deriváty guanidinu, což jsou látky z rostliny *Galea officinalis* (Jestřábina lékařská) používané pro léčbu diabetu od středověku (Sahra, 2010).



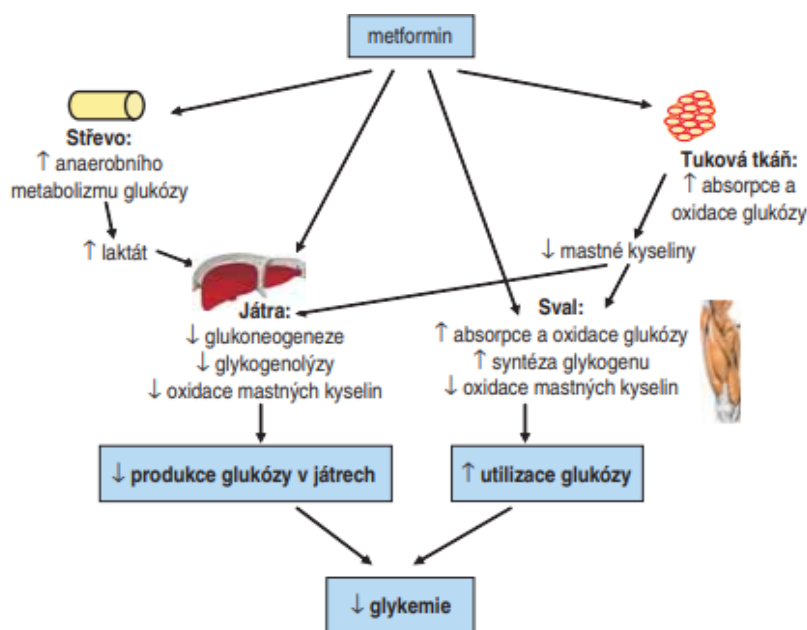
Obrázek 11: N,N–Dimethylbiguanid

Metformin je bílý až špinavě bílá krystalická sloučenina. Snadno rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v acetonu. Jedna tableta obsahuje i neaktivní složky povidinu a stearátu hořečnatého. Povlak tablety obsahuje hypromelózu a polyethylenglykol.

Metformin se hlavně používá v případě, kde jiné antidiabetika vyvolávají nežádoucí účinky. Společně s inzulínem a inzulínovými sekretogogy snižuje nádorové riziko, které je jinak velmi vysoké. Pro diabetiky je též velké riziko vzniku kardiovaskulárních chorob, které metformin též snižuje. Ze všech pozitiv, co metformin vykazuje není divu, že se prakticky využívá u všech pacientů s diabetem 2. typu. Jediná výjimka jsou pacienti, u kterých metformin vyvolává nežádoucí účinky a mohlo by jim hrozit zhoršení dosavadního zdravotního stavu (Svačina, 2016).

### 7.1 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku metforminu není zcela objasněn. Stručný přehled mechanismu je vidět na obrázku 12. Hlavním účinkem je inhibice výdeje glukózy z jater. Děj se odehrává v mitochondriích hepatocytů a metformin aktivuje signální enzym AMP–aktivované proteinkinázy následkem sníženého energetického náboje. Tento enzym má velmi pozitivní vliv na lipidový a glukózový metabolismus. Potlačuje glukoneogenezi a inhibuje glykogenolýzu. Aktivně snižuje endogenní produkci glukózy a plazmatickou hladinu glukózy. Zvyšuje transport glukózy do svalů a tím zvyšuje její využití. Také zvyšuje aktivitu glukózových transportérů, hlavně GLUT–1. Snižuje oxidaci mastných kyselin, což snižuje lipotoxické poškození  $\beta$ –buněk Langerhansových ostrůvků a inzulínovou rezistenci (Cuthbertson, 2005).



Obrázek 12: Mechanismus účinku metforminu

Sníženou hladinu glykémie též ovlivňuje zpomalené vyprazdňování žaludku a snížené vstřebání glukózy ze střeva. Zvýšená hladina laktátu a glycerolu v plazmě zůstává bez jakékoliv změny. Převážně významně snižuje koncentraci inzulínu (*Cuthbertson, 2005*).

Výzkumy ukazují i na skutečnost, že metformin inhibuje mitochondriální izoformu glycerolfosfátdehydrogenázy. Je to enzym katalyzující konverzi glycerolfosfátu na dihydroxyaceton fosfát (DHAP) a přenáší dvojici elektronů do transportního řetězce. Při léčbě metforminem se snižuje vstřebávání glukózy v tenkém střevě. Koncentraci laktátu v krvi nezvyšuje, ale mírně snižuje koncentraci inzulínu. Endoteliální buňky chrání před poškozením oxidačním stresem, který může být vyvolán hyperglykemií. Byl potvrzen i pokles hyperglykemie prostřednictvím tvorby volných kyslíkových radikálů v lidských venózních endoteliálních buňkách v případě proniknutí metforminu do růstového prostředí (*Detaile, 2005*).

## **7.2 Vstřebávání a eliminace metforminu**

Metformin se vstřebává z tenkého střeva a za necelé 3 hodiny po podání dosahuje maximální plazmatické koncentrace. V játrech metabolizován není. Cirkuluje v podstatě nenavázaný a v nezměněné formě je vylučován ledvinami. Samotný účinek trvá 8–12 hodin. Přibližně 90 % léku se eliminuje za 24 hodin, a to u pacientů se správnou funkcí ledvin. S poškozenou ledvinou se zvyšuje maximální plazmatická koncentrace metforminu a snižuje se distribuční objem. Renální clearance se přibližuje cca 3,5násobku clearance kreatininu. Na rozdíl od derivátů sulfonylurey se v plazmě neváže na bílkoviny (*Svačina, 2016*).

Metformin se hromadí v trávicím traktu, což zvyšuje jeho nežádoucí účinky. Nejvyšší koncentrace metforminu se vyskytuje v jícnu a žaludku. Nejnižší koncentrace ve slinných žlázách. Koncentrace ve slinách je až desetkrát nižší než koncentrace v plazmě. Někdy je to důvodem kovové chuti, na kterou si pacienti stěžují.

Dávkuje se až 2krát denně maximálně 3 gramy. Výrobními názvy metforminu jsou např.: Siofor, Adimet, Metfogamma, Langerin, Glucophage a další (*Sahra, 2010*).

## **7.3 Účinky metforminu**

V současnosti je prokázáno okolo deseti mechanismů působení metforminu. Hlavní pozitivní vlivy jsou snížení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací spojených právě s diabetem.

### **7.3.1 Protinádorový efekt**

Pacienti s diabetem 2. typu mají vyšší riziko vzniku rakoviny. Především je postihuje rakovina jater, pankreatu, konečníku, prsu a močového měchýře. Rakovina vzniká degradací buněk způsobenou diabetem a souvisí též s inzulínovou rezistencí spojenou s produkcí ATP v rakovinných buňkách. Celý průběh je známý jako tzv. Warburgův efekt.

Metformin výrazně snižuje riziko vzniku nádorů zejména nádorů pankreatu nebo tlustého střeva. Je účinný i u nediabetiků, zatímco všechny ostatní antidiabetika několikanásobně zvyšují riziko vzniku nádorů. Při kombinaci těchto léčiv s metforminem se toto riziko snižuje (*Wang, 2013*).

To je důvodem, proč se dnes u diabetiků 2. typu používají deriváty sulfonylurey a inzulínu v kombinaci s metforminem. V poslední době se zdá, že metformin by mohl ovlivnit protinádorovou léčbu. Testuje se jako adjuvantní látka v chemoterapii, převážně pro nádor prsou. Jak se bude dále využívat metformin i pro nediabetiky v léčbě tumorů, je stále ve stádiu studie a výzkumu, ale jednoznačně je to významný krok do budoucna (*Sahra, 2010*).

### **7.3.2 Kardiovaskulární účinky**

Metformin snižuje kardiovaskulární riziko jako je infarkt myokardu před ostatními antidiabetiky. U nediabetiků byl prokázáno snížení aterosklerózy karotid. Při chronickým srdečním selhání i dalších rizik vzniku hypoxie je metformin kontraindikován u pacientů, kde selhává klasická léčba.

Některá studie prokazatelně poukazují, že u pacientů léčených metforminem je mortalita na chronické srdeční selhání až o 50 % nižší než při léčbě jinými antidiabetiky. Sleduje se i výrazný pokles v počtu opakovaných hospitalizací. Při experimentech na zvířatech se prokázala přímá inhibice glykace kolagenu. Snižují se tzv. diabetické kardiomyopatie. Ta se projevuje hlavně chronickým srdečním selháním (*Svačina, 2016*).

### **7.3.3 Krevní tlak**

S diabetem se váže i hypertenze neboli zvýšený krevní tlak. Vše je spojeno s inzulínovou rezistencí, protože ta hypertenzi zvyšuje jak zvýšením sympatické aktivity, tak renální retencí sodíku či vaskulací hladkého svalstva a proliferací. U diabetiků léčených metforminem se výrazně snižuje krevní tlak (*Škrha, 2017*).

#### **7.3.4 Imunita a infekce**

Metformin podporuje proliferaci a stimulaci T a B lymfocytů. Při podávání metforminu se téměř neobjevují infekce. Dokonce dochází k většímu ochrannému efektu než při běžném očkování. Z experimentů vyplívá, že nejsou prokázány ani žádné negativní účinky metforminu na vyšší výskyt laktátové acidózy u pacientů se sepsí (*Svačina, 2016*).

#### **7.3.5 Diabetická osteopatie**

Jedná se o onemocnění spojené s diabetem 2. typu. Diabetici mají zvýšenou náchylnost ke zlomeninám. Vznik osteopatie ovlivňuje špatně zvolené antidiabetikum. Metformin snižuje výskyt fraktur mechanismem jiným než antidiabetickým efektem. Je prokázán pozitivní vliv metforminu na osteoblasty a má tedy osteoanabolický efekt (*Škrha, 2017*).

#### **7.3.6 Ovulace**

Nejčastěji je metformin používán při syndromu polycystických ovarii. Metformin zvyšuje počet ovarii a zvýší i počet vzniklých těhotenství. Na průběh gravidity nemá při podávání žádný vliv.

#### **7.3.7 Hmotnost**

Při podávání všech ostatních antidiabetik dochází k vzestupu hmotnosti, mimo metforminu u něho je vzestup minimální. Podle studií metformin pravděpodobně snižuje obvod pasu a BMI redukuje jen u prediabetických pacientů, nikoliv u diabetiků 2. typu nebo obézních lidí. Úbytek hmotnosti bývá vysvětlen redukcí gastrointestinální absorpci sacharidů, indukci lipolýzy, sníženou hladinou leptinu po přetížení glukózou (*Svačina, 2013*).

#### **7.3.8 Pankreas**

Metformin snižuje riziko výskytu karcinomu pankreatu a má extrapancreatický efekt. Nádor pankreatu vzniká těsně před anebo po projevech diabetu 2. typu. Působí jako mírný inhibitor DPP-4 a podobá se účinkům gliptinům. Častý výskyt pankreatitidy byl popsán právě při léčbě gliptiny. Metformin v kombinaci s těmito léky tento chorobný růst téměř zastavuje.

#### **7.3.9 Štítná žláza**

Metformin snižuje sérové hladiny thyretropinu (TSH) lehce pod normu u pacientů s hypotyreózou. U diabetiků s hypotyreózou byl hlášen významný pokles TSH bez libovolného nežádoucího ovlivnění samotné funkce štítné žlázy. Mechanismus poklesu TSH není zcela znám. Předpokládá se však zvýšená inhibice hormonů štítné žlázy (trijodtyroxin T3 a tyroxin T4) na sekreci TSH (*Rojas, 2013*).

### 7.3.10 Neuroprotektce

Alzheimerova choroba je jedno z nejběžnějších neurodegenerativních onemocnění. Jde o mozkovou specifickou formu diabetu typickou zhoršením inzulínových účinků a rezistencí mozku na inzulín. To vede k nadměrné tvorbě a hromadění amyloidních oligomerů, které způsobují vznik tohoto onemocnění. Aktivovaná proteinkináza (AMPK) tvoří molekulární náboj pro buněčný metabolismus. Aktivuje se v mozku a inhibuje produkci ATP. Zvyšují se oxidační mechanismy a snižuje se koncentrace antioxidantů, které zabraňují oxidačnímu stresu. Ten často vede ke vzniku Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a mnoha dalších onemocnění. Největší roli v tom hraje mitochondriální dysfunkce, která ovlivňuje průchodnost pórů. Metformin ovlivňuje propustnost a zabraňuje apoptickým proteinům ve vyvolání následné smrti buněk různého typu. Bylo prokázáno, že inzulín reguluje mnoho procesů v centrálním nervovém systému, např.: příjem potravin a energie, reprodukci, aktivitu a paměť (Lee, 2018).

V kombinaci inzulínu a metforminu se zvýší samotný účinek. Inzulín snižuje koncentraci amyloidu, zlepšuje jeho odbourávání a ovlivňuje příjem glukózy. Metformin dále posiluje nervové funkce a funkce prostorové paměti. Nervová stopa buňky může být pozorována i v endogenně poškozeném nebo regenerovaném mozku.

Mohl by mít i schopnost překonat hematoencefalickou bariéru, to se však stále objasňuje. V hladkém případě by metformin mohl být terapeutickým činidlem nejen u periferní a diabetické vaskulární neuropatii, ale také u neurodegenerativních onemocnění (Votava, 2010).

### 7.3.11 Oxidační stres

Oxidační stres přispívá ke vzniku negativních reakcí organismu. Ať už je to zánět, diabetes, ateroskleróza či tvorba nádoru a mnoho dalších. Metformin má však antioxidantní vlastnosti, které snižují reaktivní druhy kyslíku (ROS). Mechanismem je inhibice mitochondriálního dýchání a snížení konečného produktu glykosylace. Nepřímo působí prostřednictvím snižování hyperglykémie a přímo mechanismem účinku závislého na inzulínu. Neméně důležitý je i vliv na některé složky antioxidantů obranného systému. Reguluje regeneraci proteinů v tukové tkáni a dále může způsobit zvýšení koncentrace redukovaného glutathionu (Svačina, 2013).



### **7.3.12 Jaterní steatóza**

Biguanidy v kombinaci s hepatopatií často způsobí laktázovou acidózu. Při podávání metforminu toto riziko nehrozí. To může nastat pouze u pacientů s jaterní cirhózou či encefalopatií (*Anděl, 2001*).

### **7.3.13 Endoteliální dysfunkce**

Diabetes je též spojen s progresivním poškozením endoteliální funkce vedoucí k vývoji aterosklerózy. Bývá narušeno vylučování řad látek ovlivňující cévní tonus, funkci krevních destiček, adhezi leukocytů a hemostázy. Tyto účinky nesouvisí s poklesem hyperglykémie. Metformin má významný účinek na endotel a průtok krve. Zlepší se tok a sníží se inzulínová rezistence (*Svačina, 2016*).

### **7.3.14 Hemostáza**

Metformin u diabetiků snižuje cirkulační hladiny koagulačních faktorů. Jeho přímé účinky na strukturu a funkci fibrinu. Inhibuje von Williebrandův faktor, tkáňový typ plasminogenu a faktor VII.

## **7.4 Metformin a nežádoucí účinky**

U většiny pacientů se objevují hlavně pozitivní účinky léčby. U některých pacientů se ale mohou projevit i negativní vlivy. Nežádoucí účinky s postupnou léčbou zpravidla odeznívají. Při dlouhodobém výskytu těchto symptomů je vhodné projednat vše s lékařem a změnit indikaci (*National Center, 2018*).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky metforminu patří nevolnost, průjem, nechutenství a bolesti břicha. Nejzávažnějším, ale hlavně vzácným nežádoucím účinkem je laktátová acidóza. Pro zamezení těchto vlivů musíme metformin užívat po jídle a zapít jej dostatečným množstvím vody, aby nedošlo k dehydrataci.

Další nežádoucí účinek je asymptomatické snížení koncentrace vitamínu B12 v séru. Vykytuje se přibližně u 7 % pacientů. Snížení může souviset s narušením absorpce vitamínu B12 ve střevu. Vzácně se spojují i s anémií. Při léčbě metforminem není snížena koncentrace kyseliny listové. Každoročně se sledují hematologické parametry (hemoglobin, vitamín B12 v séru) a všechny abnormality se hned řeší (*HSDB, 2016*).

### 7.4.1 Laktátová acidóza

Laktátová acidóza bývá vzácná, ale závažná metabolická komplikace. Nastává v důsledku hromadění metforminu v organismu. Tato komplikace je velmi závažná, trpí na ni až 50 % diabetiků. Dochází k tkáňové hypoperfuzi (snížený průtok tekutiny určitým prostředím) a hypoxémii (snížení obsahu kyslíku v arteriální krvi). Laktátová acidóza se vyznačuje sníženým pH krve, zvýšenou hladinou laktátu v krvi a elektrolytovými poruchami buněk se zvýšenou aniontovou mezerou (*National Center, 2018*).

Laktátová acidóza je vážný zdravotní stav, pacient musí být okamžitě hospitalizován a pod neustálým dozorem. Doporučuje se dialýza vedoucí k nápravě acidózy a odstranění nahromaděného metforminu. Jakmile acidóza vznikne musí se léčivo okamžitě vysadit a přerušit jeho další příjem (*HSDB, 2016*).

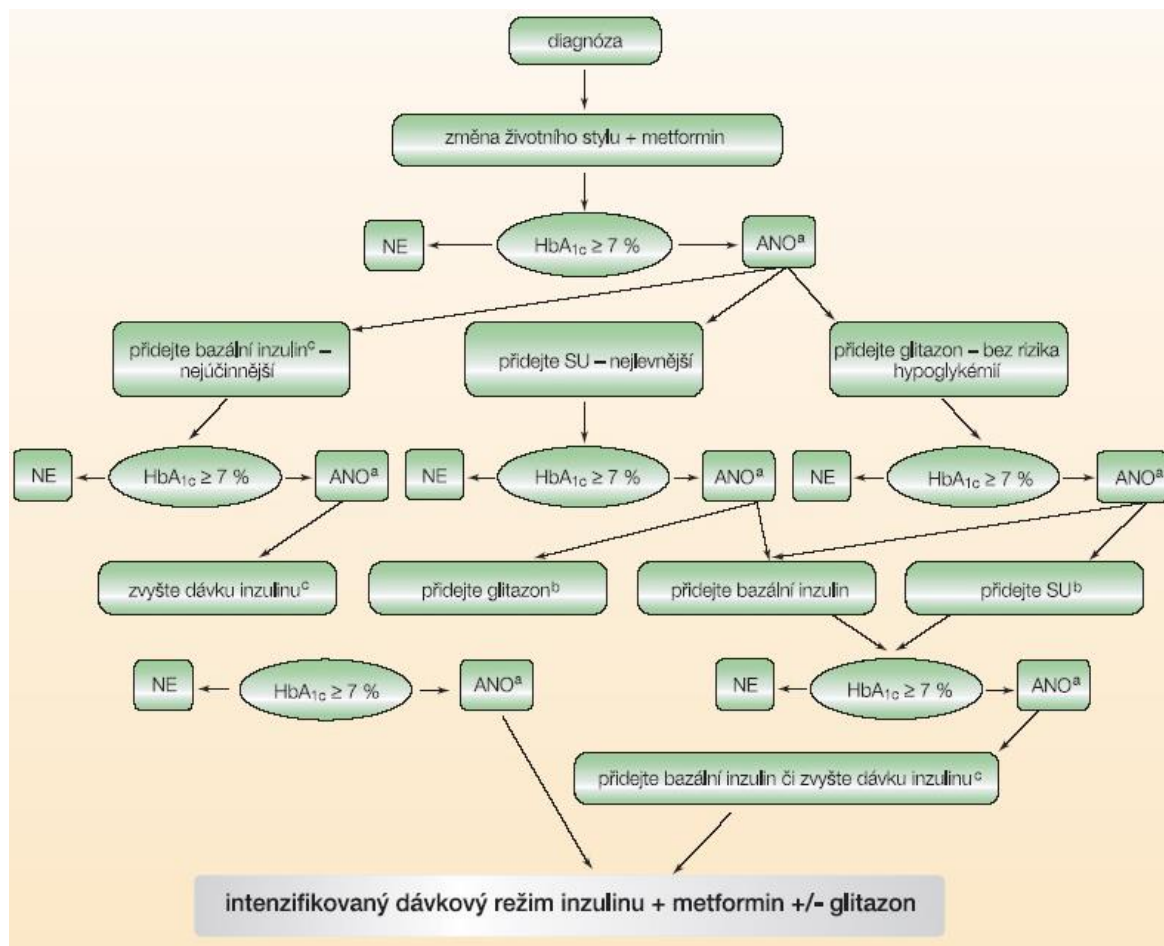
Komplikace byla hlášena převážně u pacientů s renální insuficiencí či s vnitřním renálním onemocněním. Riziko se zvyšuje s věkem a stupněm renální dysfunkce. Pro zabránění vzniku se doporučuje užívat minimální účinné dávky metforminu a provádět pravidelné kontroly funkce ledvin (hladiny kreatininu). U pacientů starších 80ti let se již nedoporučuje pro léčbu využívat metformin a dále u pacientů s hydratací či se sepsí. Narušená funkce jater významně vede k omezené schopnosti zbavit se laktátu. U pacientů s laboratorním nebo klinickým projevem onemocnění jater se léčba pomocí metforminu nedoporučuje. Nadměrný příjem alkoholu s metforminem rapidně zvyšuje účinky metforminu a dochází k předávkování (*HSDB, 2016*).

### 7.5 Stanovení léčebného postupu

Dříve byl metformin určen převážně pro obézní diabetiky, ale dnes patří mezi nejpoužívanější lék u všech pacientů s DM typu 2. Už při prvotní diagnóze DM se volí tento druh léčiv v kombinaci s dietou. Výjimkou jsou pouze pacienti s nesnášenlivostí metforminu, zde se pak volí jiná antidiabetika. Studia prokázala snížení glykémie o 2,6 mmol/l a hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) o 1,3 % ve srovnání s deriváty sulfonylurey.

Terapie se stanovuje podle individuálních stanovených cílů. Normalizace glykémie se projevuje až s odstupem času. Snaha o vyrovnání diabetu se očekává tam, kde délka života pacienta odpovídá době, aby se projevil pozitivní přínos léčby. Naopak, kde se pacient vystavuje vysokému riziku jakýchkoliv komplikací, která omezí délku života se stanoví individuální přístup léčby (*Detalle, 2005*).

Hlavním parametrem kompenzace diabetu ke stanovenému léčebnému postupu jsou hodnoty glykovaného hemoglobinu  $HbA_{1c}$  a postprandiální glykemie. V případě dosažení  $HbA_{1c} < 5\%$  je potřeba kontrolovat hodnoty pravidelně po 3 měsících. V ostatních případech je potřeba zvýšit dávky daný léčebný postup např.: kombinací s jinými PAD nebo i inzulínem. Na obrázku 13 jde ve zkratce vidět postup léčby diabetu (Detaile, 2005).



Obrázek 13: Algoritmus léčby DM 2 (Bosi, 2009)

Samotné snížení glykémie závisí i na dávce, která se pohybuje v rozmezí 500–2000 mg. Se zvyšováním dávky je pokles glykémie již nevýrazný. Metformin je vhodný i pro pacienty s prediabetickými poruchami a dále pak pacienty s porušenou glukózovou tolerancí nebo se zvýšenou glykemií nalačno (Bosi, 2009).

### 7.5.1 Lékové interakce

Klinicky významné lékové interakce s metforminem jsou velmi vzácné. Existují ale vzácné případy, kdy se navzájem s nějakými léky nesnáší. Některá kationtová činidla, jako např.: digoxin (kardiotonikum), morfin (analgetikum), chinin (antimalarikum), vankomycin (antibiotikum) mohou s metforminem tzv. soupeřit v eliminaci, která u všech probíhá renální tubulární sekrecí. Dalším případem je zvýšení koncentrace metforminu při společném podávání cimetidinu (antiulcerózum) a nifedipinu (antihypertenziva) (Rojas, 2013).

### 7.6 Metformin v kombinaci s jinými PAD

Není – li dosažen cílový účinek pouze při podávání metforminu, je nezbytná kombinovaná léčba. Vždy je účinnější kombinovat antidiabetika než neustále maximálně zvyšovat dávku jednoho antidiabetika. V kombinované léčbě se upřednostňuje kombinace metforminu a deriváty sulfonylurey. Přínosem bývá komplexní účinek léčiv. Diabetes je charakterizován přítomností některých poruch, jako jsou inzulinová rezistence a sekrece inzulinu. Vhodnou kombinací léčiv bývají odstraněny zpravidla všechny poruchy. Metformin snižuje zejména glykémii nalačno a jejich deriváty snižují glykémii po přijetí potravy. V případě, že ani kombinovaná léčba nestačí k dosažení kýženého účinku, je potřeba zahájit léčbu inzulinem (Olšovský, 2005).

Kombinovaná léčba se v dnešní době volí vždy u všech pacientů diabetu 2. typu. Metforminem se začíná u každého diabetika, dokonce i pro rizikové pacienty s porušenou glukózovou tolerancí a zvýšenou glykemií. V případě kontraindikace metforminu se přidávají další léky dělené na dobře a méně validované. Dříve se léčba PAD používala pouze v případě selhání diet, která nevedla k cílovým hodnotám léčby (Svačina, 2016).

#### 7.6.1 Deriváty sulfonylurey a metformin

Oba dva typy léčiv způsobují snížení koncentrace glukózy v plazmě nalačno. Snižování je výraznější především u diabetiků s hyperglykemií. Deriváty sulfonylurey i léčba inzulinem ovšem způsobuje výrazný nárůst hmotnosti, což metformin nezpůsobuje. Ten dokonce v některých případech dokáže snížit hmotnost tukové tkáně. Kombinační léčba metforminu s deriváty sulfonylurey snižuje HbA<sub>1c</sub> a dále se méně vyskytují kardiovaskulární komplikace, které u diabetiků většinou končí smrtí.

Tento způsob léčby je výhodný především pro tabelové pacienty, kteří trpí inzulínovou rezistencí. Metformin má tedy antihyperglykemický účinek a dokáže nalačno snížit koncentraci inzulínu v plazmě. Deriváty sulfonylurey naopak mohou vyvolat hypoglykémii (*Ahmann, 2002*).

### **7.6.2 Metformin s inzulínem**

Metformin je považován za lék 1. volby a v kombinaci s inzulínem dokáže u nemocného snížit riziko hypoglykémie a makroangiopatických komplikací. Zlepší glukózový metabolismus při nižších dávkách inzulínu a má též pozitivní vliv na hmotnost nemocného. Proto se doporučuje a je ponechán metformin u nemocných, u kterých se zahájila léčba inzulínem. A ostatní PAD, kterými se pacient léčil se vysadí (*Sharma, 2010*).

### **7.6.3 Metformin s gliptiny**

Tato skupina léčiv představuje léčbu v budoucnosti. Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-IV) představují významný objev ve fázi klinického vývoje. Enzym DPP-IV bývá zodpovědný za degradaci dvou endogenních hormonů, glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) a gastric inhibitory polypeptidu (GIP). V případě inhibice DPP-IV napomáhají gliptiny k zesílení a k prodloužení účinku obou podávaných peptidů. Při hyperglykémii mají GLP-1 a GIP stimulační účinek na vylučování inzulínu. Ten mizí s poklesem hladin glykémie (*Ahren, 2006*).

Mechanismem účinku inhibice DPP-IV je kombinace zesílení vylučování inzulínu z  $\beta$ -buněk a zvýšení citlivosti tkání k inzulínu. Při dlouhodobém podávání DPP-IV dojde u pacientů s DM 2. typu k poklesu glykémie a také ke snížení hladin glukagonu. Zároveň se zvyšují koncentrace endogenních GLP-1 a GIP. Metabolické změny v těle jsou patrné již po prvním dnu od zahájení této léčby a dlouhodobě přetrvávají i při chronickém podání. Mezi hlavní mediátory účinku inhibice DPP-IV se pokládají receptory GLP-1 a GIP. Podílí se na stimulaci  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu (*Barnett, 2006*).

Studie na laboratorních zvířatech při chronickém podávání GLP-1 prokázaly pokles hladiny glukózy u hyperglykémie. Pozitivně reaguje i na metabolický účinek, zejména uvolnění glukagonu a zpomalení vyprazdňování žaludku. Působením GLP-1 se zvyšuje různými mechanismy vychytávání glukózy v pankreatických tkáních (*Balas, 2007*).

#### **7.6.4 Metformin s akarbózou**

Konečné trávení sacharidů v tenkém střevě je katalyzováno enzymem  $\alpha$ -glukosidázou. Dojde k rozštěpení oligosacharidů na disacharidy, dokonce i na monosacharidy, které pak mohou putovat do krve. Akarbóza dokáže snížit resp. zabránit úniku tohoto enzymu. Z toho vyplývá, že dochází ke snížení obsahu glykémie v krvi. Nejlépe působí akarbóza po jídle. Proto je nesmírně důležitá přítomnost metforminu, ten snižuje glykémii především nalačno.

Jedinou nevýhodou této kombinované léčby bývají časté nežádoucí účinky v gastrointestinálním traktu, nehodí se tedy pro každého diabetika (*Ahmann, 2002*).

### **7.7 Metformin i pro jinou léčbu**

#### **7.7.1 Syndrom polycystických ovarii**

Syndrom polycystických ovarii (PCOS) je doprovázen hormonálními a metabolickými změnami související hlavně s inzulínovou rezistencí. PCOS patří mezi časté onemocnění mladých žen postihující cca 5–10 % žen. Polovina těchto případů jsou ženy s nadváhou nebo obezitou trpící poruchami glukózového metabolismu či diabetem 2. typu (*Cibula, 2004*).

Při léčbě tohoto syndromu se používá metformin již několik let. Metformin jednoznačně přispívá ke zlepšení inzulínové rezistence při diabetu. Léčbou se obnoví pravidelný menstruační cyklus a zvýší se tak schopnost ovulace u žen (*Otta, 2010*).

#### **7.7.2 Nealkoholická jaterní steatohepatitida**

Nealkoholická jaterní steatohepatitida (NASH) je onemocnění, kde hraje hlavní roli inzulínová rezistence. Ztučnění jater reaguje hlavně jako obranný mechanismus na škodlivé látky, převážně na alkohol. Vše může vyvrcholit až jaterním selháním (*Stein, 2009*).

Metformin při léčbě sníží inzulínovou rezistenci, redukuje hmotnost a snižuje hyperinzulinemii. Příznivě ovlivňuje i správné ukládání tuků v játrech,lepší jejich celkovou funkci a kondici zároveň v játrech snižuje hladiny transamináz (*Duvnjak, 2009*).

#### **7.7.3 Léčba prediabetu**

Prediabetes je označení pro porušenou glukózovou toleranci a porušenou glykémii nalačno. Obě varianty v mléčné formě zvyšují riziko vzniku diabetu. Změnou životního stylu se tato patologická změna může zpomalit nebo úplně zabránit jejímu vzniku. V případě opakované léčby metforminem se prevence diabetu zvyšuje (*Lilly, 2009*).

#### **7.7.4 Pomocný onkologický lék**

Metformin se používá i jako pomocný onkologický lék. Toto onemocnění je velmi závažné a často se vyskytuje u diabetiků. Léčba nespočívá pouze v podání metforminu. Ten má zde pouze ochranný účinek před vznikem karcinomu spojeným s mortalitou jedná se o tzv. antitumorózní schopnost. Vše pravděpodobně spočívá v aktivaci AMP-kinázy a následnou schopností snižovat zvýšené hladiny inzulínu v krvi (*Evans, 2005; Rattan, 2009*).

Experimentální laboratorní výzkum na zvířatech prokázal pomocí metforminu snižující novotvorbu epiteliálních tumorových buněk. Příznivé účinky metforminu se pozorují i u žen diabetiček, snižuje se u nich výskyt karcinomu prsu. Studia prokazují, že nejenom u karcinomu prsu, ale i u jiných tumorů má metformin antitumorózní schopnost (*Goodwin, 2008*).

#### **7.7.5 Snížení C-reaktivního proteinu**

Metformin podávaný diabetikům snižuje zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP). CRP patří k nejdůležitějším reaktantům akutní fáze, které se stanovují v séru. Zvýšené hodnoty poukazují na chronické zánětlivé stavy.

Doposud není známý žádný mechanismus, který by objasňoval, jakým způsobem při léčbě metforminem dochází ke snížení CRP. Pravděpodobně dochází k ovlivnění sekrece CRP nebo dochází ke zlepšení inzulínové citlivosti. Tento objev byl náhodný. Ze statistik vyplývá, že u obézních diabetiků 2. typu léčených metforminem docházelo ke snížení hladin CRP (*National Center, 2018*).

## Závěr

Diabetes mellitus je v dnešní době velmi časté onemocnění. V současnosti dochází k prudkému nárůstu nových případů. Proto je nesmírně důležitá včasná diagnostika a také přizpůsobení samotného životního stylu. V této bakalářské práci jsem se věnovala stručnému popisu diabetu a následně i metabolismy důležitých látek v lidském těle.

Nejdiskutovanější problematikou je samozřejmě nový způsob léčby a moderních přístupů. Moderní lék metformin, který se používá, nemá jednoznačně přesný mechanismus působení. Objev metforminu je přesto považován za zlomový při léčbě diabetu. Metformin nevyvolává nežádoucí komplikace u diabetiků. Samotný účinek se dokáže zněkolikanásobit, když se metformin užívá v kombinaci s jinými antidiabetiky. V současnosti je metformin relativně dostupným farmakem doporučeným pro prevenci či zpomalení nástupu diabetu 2. typu. Má poměrně dobrou snášenlivost i s jinými léky a jeho náklady na výrobu jsou levné.

Na závěr jsem se zaměřila i na využití metforminu nejen v oblasti diabetu. Metformin dokáže snížit riziko i celé řadě onemocnění, jako jsou infarkt, nádorové bujení nebo jiná neurodegenerativní onemocnění.

Ačkoliv samotný diabetes mellitus 2. typu patří mezi nevléčitelná onemocnění, v dnešní době je věda na tak vysoké úrovni, že i diabetici mohou žít relativně normální život i přes toto onemocnění. Musí však mít pacienti na zřeteli dodržování pravidelného pohybu, zdravé a pravidelné stravy.



## Citovaná literatura

American Diabetes Association: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, Diabetes Care, 2010, **33**(1), 62–69.

AHMANN AJ., RIEDLE MC., et al.: *Současná perorální antidiabetika určená k léčbě diabetu 2. typu*, Medicína po promoci 3, 2002, **3**(5), 10–16.

AHREN B.: *Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties*, Expert Opin Investig Drugs, 2006, **15**(4), 431–432.

ANDĚL M., BARTÁKOVÁ A., et al.: *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*, Praha 5: Galén, 2001, 210 s., ISBN 80-7262-047-9.

BALAS B., BAIG MR., et al.: *The Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Vildagliptin Suppresses Endogenous Glucose Production and Enhances Islet Function after Single Dose Administration in Type 2 Diabetic Patients*, J Clin Endocrinol Metab, 2007, **92**(4), 1249–1255.

BARNETT A.: *DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes*, Int J Clin Pract, 2006, **60**(11), 1454–1470.

BARTOŠ V., PELIKÁNOVÁ T., et al.: *Praktická diabetologie*, Praha: Maxdorf – Jessenius, 2012, 742 s., ISBN 978-80-7345-244-5.

BĚLOHRÁDKOVÁ J., BRÁZDOVÁ L.: *Diabetes mellitus*, Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006, 161 s., ISBN 80-7013-446-1.

BOSI E.: *Metformin—the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us?*, Diabetes Obes Metab, 2009, **11**(s2), 3–8.

CIBULA D., STÁRKA L., et al.: *Syndrom polycystických ovarií*, Praha: Maxdorf, 2004, 121 s., ISBN 80-7345-005-4.

CUTHBERTSON J., PATTERSON S., et al.: *Investigation of the effect of oral metformin on dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) activity in Type 2 diabetes*, Diabet Med, PubMed, 2009, **26**(6), 649–654.

DETAILE D., GUIGAS B., et al.: *Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent proces*, Diabetes, PubMed, 2005, **54**(7), 2179–2187.

- Diabetická asociace ČR: *Data o diabetu v ČR*, Interní klinika Motol, 2017 [cit. 05–28–2018], Dostupné z: <http://www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/data-o-diabetu-v-cr/>.
- DUVNJAK M., TOMASIC V., et al.: *Therapy of nonalcoholic fatty liver disease*, J Physiol Pharmacol, 2009, **60**(7), 57–66.
- EVANS JM., DONNELLY LA., et al.: *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients*, BMJ 2005, 1304–5.
- FONTANA J., LAVRÍKOVÁ P.: *Funkce buněk a lidského těla: Odbourávání a syntéza glukózy*, 2017 [cit. 06–15–2018], Dostupné z: <http://fblt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/9-odbouravani-a-synteza-glukozy/>.
- FONTANA J., LAVRÍKOVÁ P.: *Funkce buněk a lidského těla: Odbourávání lipidů a metabolismus ketolátek*, 2017 [cit. 06–13–2018], Dostupné z: <http://fblt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/11-odbouravani-lipidu-a-metabolismus-ketolatek/>.
- GOODWIN PJ., PRITCHARD KI., et al.: *Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer*, Clin Breast Cancer, 2008, **8**(6), 501–505.
- GRUNDY S. M., CLEEMAN J. I., et al.: *Diagnosis and management of the metabolic syndrome*, Circulation: American Heart Association, 2005, **112**(17), 2735–2752.
- HAZULÍK M.: *Praktická léčba diabetu*, Praha: Mladá fronta, 2013, 368 s., ISBN 978-80-204-2880-6.
- HSDB: *Current medication information for Metformin hydrochloride table*, DailyMed, 2016.
- KAŠPAR H.: *Výživa v medicíně a diabetika*, Praha: Grada, 2015, 592 s., ISBN 978-80-247-4533-6.
- KOOLMAN J., RÖHM H.: *Barevný atlas biochemie*, Praha: Grada, 2012, 512 s., ISBN 978-80-247-2977-0.
- KVAPIL M., et al.: *Diabetologie 2015*, Praha: Tripton, 2015, 292 s., ISBN 978-80-7387-887-0.
- LEE H. J., CHA H. Y., et al.: *Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects*, Clini Nutr Res, 2018 **7**(4), 229–240.
- LILLY M., GODWIN M.: *Treating prediabetes with metformin*, Can Fam Physician, 2009, **55**(4), Pages 363–369.

MURRY R., GRANNER D., et al.: *Harperova biochemie*, H&H, 2002, 873 s., ISBN 80-7319-013-3.

National Center for Biotechnology Information, *Metformin*, PubChem Compound Database, CID 14219, 2018.

OLŠOVSKÝ J.: *Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií*, Farmakoterapie 1, 2005, 86–89.

OTTA CF., WIOR M., et al.: *Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome*, Gynecol Endocrinol. 2010, **26**(3), 173–178.

RATTAN R., GIRI S., et al.: *Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner*, J Cell Mol Med, 2009, **15**(1), 166–78

ROJAS LBA., GOMES MB.: *Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes*, Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013, **5**(1), 1–3.

SAHRA B., TANTI JF., et al.: *Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug*, Mol Cancer Ther, 2010, **9**(5), 1092–1099.

SHARMA D.: *Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes*, Ther Clin Rosk Manag, 2010, Volume 6, 233–237.

STEIN LL., DONG MH., et al.: *Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis*, Adv Ther. 2009, **26**(10), 893–907.

SVAČINA Š., KAREN I. et al.: *Diabetes mellitus v primární péči II.*, Praha: Axonite, 2014, 264 s., ISBN 978-80-904899-8-1.

SVAČINA Š.: *Antidiabetika – Historie, současnost a perspektivy*, Praha: Axonite, 2016, 200 s., ISBN 978-80-88046-09-7.

SVAČINA Š.: *Diabetes a obezita*, Praha: Maxdorf, 2000, 307 s., ISBN 80-8580-043-8.

SVAČINA Š.: *Obezitologie a teorie metabolického syndromu*, Praha: Triton, 2013, 290 s., ISBN 978-80-7378-678-4.

SVAČINA Š., OWEEN K., et al.: *Syndrom inzulínové rezistence*, Praha: Triton, 2003, 186 s., ISBN 80-7254-353-9.

ŠÍCHO V., VODRÁŽKA Z., et al: *Potravinářská biochemie – Druhé, doplněné a přepracované vydání*, Praha: Nakladatelství technické literatury, 1981.

ŠKRHA J., PELIKÁNOVÁ T., et al.: *Diabetologie*, Praha: Galén, 2009, 417 s., ISBN 978-80-7262-607-6.

ŠKRHA T., PELIKÁNOVÁ T., et al.: *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu*, Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 2017.

VOTAVA M., SLÍVA J.: *Farmakologie*, Praha: Triton, 2010, 240 s., ISBN 978-80-7387-424-7.

WANG Y., CHUEN CHOI S.Y., et al: *Cancer-generated lactic acid: a regulatory, immunosuppressive metabolite?*, J Pathol, 2013, **230**(4), 350–355.