EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*

Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

novo nordisk®

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

DIABETES MELLITUS A MOZEK

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností

Bristol-Myers Squibb

Working Together in Diabetes

AstraZeneca

novo nordisk®

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 5

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS A MOZEK

s předmluvou
Prof. MUDr. Cyrila Höschla, DrSc., FRCPsych.

maxdorf jessenius

AUTOR

- **Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**, Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

PŘEDMLUVA

- **Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych.**, Psychiatrické centrum Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová, DIABETES MELLITUS A MOZEK
© Jindřiška Perušičová, 2013
© Maxdorf, 2013
Illustrations © Maxdorf, 2013
Cover layout © Maxdorf, 2013
Cover photo © iStockphoto.com / Seraficus

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 5
Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: **Ing. Veronika Pátková**
Grafické řešení, návrh obálky: **Dr. Jan Hugo**
Sazba: **Blanka Filounková**
Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**
Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-336-7

OBSAH

Předmluva 11

1 Diabetes mellitus a mozek 15
1.1 Úvod 15
1.2 Energetický metabolismus 16
1.3 Glukózový metabolismus 16
1.4 Inzulin v mozku 18
1.5 Hypothalamo-pituitární osa 22
1.6 Cholesterol 22
1.7 Metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu 23
1.8 Cévní komplikace 25
1.9 Taurin 27
1.10 Mozková atrofie 27
1.11 Další důležité (vybrané) poznatky 28

2 Léčba diabetes mellitus 30
2.1 Metformin 30
2.2 Sulfonylurea 34
2.3 Pioglitazon 34
2.4 Inzulin 34
2.5 Inkretinová mimetika neboli glucagon-like peptidy-1 36
2.6 Gliptiny / inhibitory DPP-4 39
2.7 BDNF 39
2.8 Inhibitory SGLT2 39
2.9 Kofein – pití kávy 40
2.10 Závěr 40

3 Ischemické mozkové příhody 47
3.1 Úvod 47
3.2 Ischemická mozková příhoda a inzulinová rezistence 48
3.3 Ischemická mozková příhoda a hyperglykemie 49
3.4 Další rizikové faktory 51
3.5 Zajímavosti 51
3.6 Léčba 52
3.7 Závěr 54

4 Hypoglykemie a mozek 58
4.1 Úvod 58
4.2 Co je hypoglykemie 58
4.3 Hypoglykemie a mozkové funkce 59

4.4 Post-hypoglykemická encefalopatie ... 61
4.5 Riziko demence? ... 62
4.6 Vliv hypoglykemií na neurální metabolismus ... 63
4.7 Hypoglykemie u dětí ... 63
4.8 Diferenciální diagnostika: hypoglykemie kontra ischemická mozková příhoda ... 64
4.9 Neuro-kritická péče a hypoglykemie ... 65
4.10 Zajímavosti ... 65
4.11 Shrnutí / závěr ... 66

5 Diabetická encefalopatie ... 68
5.1 Úvod ... 68
5.2 Diabetes mellitus a jaterní encefalopatie ... 69
5.3 Diabetes a uremická encefalopatie ... 70
5.4 Diabetická encefalopatie ... 70
5.5 Diabetická hypoglykemická encefalopatie ... 71
5.6 C-peptid a diabetická encefalopatie ... 72
5.7 Závěr ... 75

6 Schizofrenie ... 77
6.1 Úvod ... 77
6.2 Společná iniciativa psychiatrických a diabetologických asociací ... 78
6.3 Současný výskyt schizofrenie a diabetes mellitus ... 79
6.4 Schizofrenie a metabolický syndrom ... 79
6.5 Schizofrenie a diabetické komplikace ... 81
6.6 Schizofrenie a zánět? ... 81
6.7 Schizofrenie a kognitivní funkce ... 82
6.8 Schizofrenie a léčba diabetu ... 83
6.9 Možná budoucí psychiatrická léčba? ... 84
6.10 Závěr ... 85

7 Parkinsonova choroba ... 89
7.1 Úvod ... 89
7.2 Diabetes mellitus a Parkinsonova choroba ... 89

8 Bipolární poruchy ... 92
8.1 Úvod ... 92
8.2 Diabetes mellitus 2. typu a bipolární porucha ... 92

Přehled použitých zkratek ... 96

Medailonek autorky ... 97

Rejstřík ... 99

1 DIABETES MELLITUS A MOZEK

1.1 ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je metabolickou nemocí, která postihuje mnoho systémů lidského těla, cerebrálně-nervový systém nevyjímaje. Dnes již máme velké množství experimentálních i klinických studií a sledování, které každým dnech dokazují a potvrzují spletité vzájemné vztahy mezi symptomy celého metabolického syndromu (MS) včetně *diabetes mellitus 2. typu* s činností mozku.

Zajímavý je i pohled do historie vztahu „mozek a diabetes mellitus". Například v 50. letech 20. století se objevilo několik prací o hypofyzektomii u nemocných s diabetem, jako léčebném postupu v těžkých případech diabetu nebo jako léčbě diabetické retinopatie.

„Mozek a diabetes: role nejvyšších interaktivních funkcí v nemoci" je název článku v časopise Diabetes z roku 1959 (Wolff HG).

V 70. letech již byla potvrzena *inzulinová senzitivita* v mozkové tkáni i klinické jednotky, jakou je například *diabetická (post-hypoglykemická) encefalopatie.* Odhalena byla cefalická fáze inzulinové sekrece i vliv inzulinu a glukózy na hypothalamickou regulaci příjmu potravy.

Názvy dalších publikovaných článků „Poruchy mozku u diabetes mellitus" nebo „Psychiatrické aspekty diabetes mellitus" z let 1973 a 1981 přinesly nové světlo do velmi komplikovaných vzájemných vztahů mezi onemocněním diabetem a centrálním nervovým systémem (Bale RN, Wilkinson DG).

1.2 ENERGETICKÝ METABOLISMUS

Regulace energetického metabolismu je rozhodující v zajištění funkce celého organismu.

Deregulace vede k těžkým následkům, jako je obezita a diabetes mellitus. V současné době je předmětem intenzivního výzkumu právě rozhodující role mozku jako „velkého spotřebitele“ celotělového energetického metabolismu.

Ukazuje se, že zajištění dostatečné energie pro mozek je nejvyšší prioritou a ostatní orgány v lidském těle soutěží mezi sebou o dostupné energetické zdroje. Hormon inzulin je považován za centrální zpětný signál pro mozek. Již v roce 2010 vyšel článek s velmi výstižným názvem:

> „Centrální nervový systém: dirigent orchestru metabolických regulací poškozených hyperglykemií a hypoglykemií“ (Scheen AJ).

Autoři v něm opět připomínají, jak *klíčovou* roli hraje mozek v kontrole *energetického metabolismu*, *obsahu tuku v těle i kontrole glukózového metabolismu*. Celý neuronální systém, který reguluje příjem energie, výdej energie i endogenní produkci glukózy, vychází z hormonálních a nutričních signálů poskytujících informace týkající se jak uchování energie v těle, tak momentální dostupnosti energie.

Centrální nervový systém (jako dirigent energetické homeostázy) řídí mnoho periferních orgánů, které se na homeostatických procesech podílejí.

1.3 GLUKÓZOVÝ METABOLISMUS

Většina léků používaných pro DM2 působí buď ve slinivce břišní, kde zvyšují *sekreci* inzulinu nebo v periferních tkáních (játra, svaly, tuková tkáň), kde zlepšují *citlivost* na působení inzulinu.

V posledních několika letech se však stále častěji a zasvěceněji hovoří i o *mozku* jako o tkáni, která hraje významnou roli v regulaci glukózové homeostázy.

Je jednoznačně prokázáno, že například centrální podání leptinu snižuje hyperglykemii u experimentálních zvířat (myší) se streptozotocinovým DM 1. typu (DM1). Dále máme k dispozici důkazy, že mozek ovlivňuje inzulinovou senzitivitu v různých tkáních a dokonce se účastní i ovlivňování sekrece inzulinu a glukagonu v endokrinním pankreatu.

Mozek se tedy stává velmi slibným novým léčebným cílem u nemocných s DM2 i DM1.

Obezita a DM2 mají pravděpodobně podobné pozadí, které souvisí s dysfunkcí centrálního nervového systému (CNS). To znamená, že potenciální léky zaměřené na ovlivnění mozkových funkcí u DM2 mohou současně příznivě ovlivňovat i nadváhu a obezitu a *obráceně,* léky primárně vyvinuté proti obezitě mohou příznivě ovlivňovat riziko rozvoje diabetu.

Udržování hladin krevního cukru v úzkém rozmezí je životně důležitá činnost. D-glukóza je nezbytná pro normální fungování lidského těla, protože je základním a nejrychlejším zdrojem energie pro všechny buněčné tkáně. Ale pro mozek (i erytrocyty) je glukóza *jediným* zdrojem energie. A dovoluji si připomenout, že pro tyto výše jmenované dvě tkáně je denní potřeba glukózy přibližně 150 g.

Mozek nepřetržitě převádí energii z neurálních, hormonálních a výživových signálů do odpovědí, které udržují energetickou a glukózovou homeostázu.

Poznámka autorky: v roce 2011 proběhla v odborném časopise Journal of the American Medical Association krátká zpráva amerických autorů ze sledování metabolismu glukózy v mozku při používání mobilních telefonů. Autoři odhalili u sledované skupiny 47 osob, že padesátiminutové telefonování je provázeno signifikantně zvýšeným metabolismem glukózy v oblasti mozku nejblíže antény, a to podle záznamů z tomografického sledování. Jaký je klinický význam tohoto ověření zvýšené aktivity mozku (a zda jde pouze o vliv termických účinků) není zatím známé.

1.4 INZULIN V MOZKU

Glukózová homeostáza vyžaduje velmi těsnou regulaci glukózové utilizace játry, svaly a tukovou tkání i glukózovou produkcí v játrech. Hlavním cílem je udržet glykemie v normálním rozmezí (kolem 5 mmol/l) a zajistit dostatečnou nabídku glukózy mozku. Tento homeostatický proces je kontrolován hormony (inzulinem a glukagonem) a autonomními nervovými aktivitami. Aktivace nebo inhibice sympatického či parasympatického nervového systému je pod kontrolou glukózu zvyšujících nebo snižujících neuronů v mozku (především v hypothalamu).

> Aktivace těchto neuronů hyperglykemií nebo hypoglykemií reprezentuje kritický aspekt kontroly glukózové homeostázy a ztráta citlivosti těchto buněk a také B-buněk pankreatických ostrůvků na hladiny glukózy v krvi je cestou k rozvoji DM2.

Inzulin stimuluje glukózový metabolismus v mozku. U zdravých osob je tento účinek inzulinu maximální v období nalačno. Dlouho nebylo jasné, zda je inzulin schopen stimulovat glukózový metabolismus i při hladinách glukózy nad normálním limitem (tedy u nemocných s prediabetem).

Za pomoci hyperinzulinického clampu u zdravých osob se podařilo odhalit, že inzulinem stimulovaný metabolismus glukózy je v mozku maximální v situaci nalačno u zdravých jedinců, ale *nikoliv* u nemocných s porušenou glukózovou tolerancí.

Inzulin působí v mozku jako regulátor kontraregulačních odpovědí na hypoglykemie, a to přímo ovlivněním citlivosti na glukózu v hypothalamických neuronech.

Inzulinová senzitivita

Jestliže víme, že klíčovým faktorem pro rozvoj inzulinové rezistence a DM2 i dalších (s inzulinovou rezistencí spojených) chorob je obezita, naskýtá se otázka, jak je v tomto řetězci zapojena regulace *příjmu potravy* včetně hormonálních regulací. Za pomoci magnetické rezonance v klidovém stavu

bylo prokázáno, že u obézních osob v porovnání s neobézními dochází k poruše funkčních síťových spojení v temporálním laloku mozku a k poruše regulace příjmu potravy.

O inzulinu již víme, že jde o hormon, který dokáže okamžitě regulovat hladiny glukózy v krvi. Stimuluje využívání glukózy v játrech, svalech a tukové tkáni (tj. orgánech, kde jsou přítomny inzulinové receptory).

Dlouhou dobu bylo přijímáno, že na rozdíl od těchto inzulin-senzitivních tkání je transport glukózy do mozku a její následné využívání mozkovými buňkami dějem, který *není závislý na inzulinu*. Vzhledem k tomu, že inzulin je v lidském těle produkován pouze B-buňkami pankreatických ostrůvků a jde o bílkovinu, nezdál se být pravděpodobný jeho přenos do mozku přes hemato-encefalickou bariéru (HEB). Vše svědčilo o tom, že:

CNS je tkání na inzulinu nezávislou.

Přesto se později potvrdilo, že v mozku *jsou přítomné receptory* pro inzulin a inzulin *prochází HEB* specifickým transportním systémem a zvyšuje tak řadu nemetabolických funkcí v CNS.

Nicméně je evidentní, že zatímco inzulin působí široce jako metabolický regulátor v periferních tkáních, jeho účinek v CNS *není ve spojení s utilizací glukózy*! Inzulin a také IGF-1 (inzulinový, resp. inzulinu podobný růstový faktor 1) jsou v mozku *sesazeny* z jejich společného zděděného proteinu, který působí jako mitogenní růstový faktor a metabolismus regulující hormon. Vše nasvědčuje tomu, že během evoluce inzulinové funkce došlo k *divergenci na dvě samostatné (a na sobě nezávislé) cesty* působení inzulinu:

1. cestu do periferie
2. cestu do CNS

Na rozdíl od periferních tkání je získávání glukózy v CNS na inzulinu *nezávislé*. Ve většině případů je hladina glukózy nejméně dvakrát vyšší v krvi, než je tomu v mozkovém intersticiu a cerebrospinální tekutině. Transport (průnik) glukózy přes HEB není ovlivněn inzulinem a to znamená, že

ani používání glukózy mozkovými buňkami není inzulinem ovlivňováno.

Na využití glukózy v CNS se podílejí glukózové transportéry:

- GLUT-1 (v astrocytech)
- GLUT-3 (v neuronech)
- GLUT-5 (v mikrogliích)

Je však zajímavé, že na inzulin necitlivý transportér GLUT-2, který byl prokázán v pankreatu, byl nedávno nalezen také v hypothalamu – což vyvolává představu o tom, že tento transportér hraje důležitou roli v reakci CNS na hypoglykemii.

CNS je velmi citlivým orgánem na hypoglykemie a existuje zde díky vagovému nervu okamžitá zprostředkovaná kontra regulace ke zpětnému dosažení fyziologických hladin glukózy.

Celkově můžeme zhodnotit dosavadní znalosti o CNS a inzulinu tím, že inzulin má v mozku *jiné působení* než v periferních tkáních.

Inzulin v CNS je velmi důležitý substrát s širokým účinkem. Dvě nejdůležitější oblasti ovlivňované inzulinem jsou *příjem potravy* a *kognitivní funkce.*

Dá se říci, že funkce inzulinu v mozku spadá do kategorie společně s leptinem, grelinem, exenadinem, vazoaktivním intestinálním peptidem, cholecystokininem a dalšími peptidy, se kterými je inzulin ve velmi těsném vzájemném vztahu.

Zajímavá a pozornost vyžadující je skutečnost, že inzulin v mozku ovlivňuje riziko Alzheimerovy demence (AD) a to tak, že rizikem je *deficience inzulinu*, nikoliv hyperinzulinemie, zatímco máme opakovaně dokumentováno *zvýšení inzulinemie a inzulinovou rezistenci* v *periferních* tkáních jako riziko AD.

Ráda bych ještě připomněla jednu z dalších zajímavostí – obézní experimentální zvířata mají prokazatelně snížený transport inzulinu do mozku a také přítomnou rezistenci ke schopnosti inzulinu snižovat příjem potravy.

V oblasti sledování účinků inzulinu v CNS se několikrát již objevil i nový pojem – *diabetes mellitus 3. typu* (DM3).

Autoři hájící tento výraz vycházejí z následujících situací:

- DM1 = situace s inzulinovou deficiencí (absolutní)
- DM2 = situace s inzulinovou rezistencí (na inzulinových receptorech v periferních tkáních)
- *DM3 = situace s inzulinovou rezistencí (na inzulinových receptorech v mozku)*

K vyřešení (potvrzení či vyvrácení) nyní zůstávají tyto otázky:

- může jedna osoba mít současně DM2 a DM3?
- mohou mít různé tkáně různou rezistenci na inzulin?
- bude možné používat termín DM3 jako synonymum Alzheimerovy choroby?

Skutečností je, že kontraregulační mechanismy pro inzulinovou rezistenci v CNS jsou absolutně odlišné od mechanismů pro periferní rezistenci.

Navíc inzulinová rezistence CNS neovlivňuje hladiny krevního cukru!

Zdá se, že inzulin „prožívá“ své *dva paralelní životy* – první je jeho působení v periferních tkáních a druhý je odlišné působení v mozku.

Zatím je pro CNS neoddiskutovatelné to, že inzulin má velký význam pro zdraví CNS a tato jeho významnost vysvětluje jeho terapeutický účinek u neurodegenerativních nemocí (Banks WA).

Cerebrální inzulinová rezistence může být (alespoň částečně) překonána podáním inzulinu *intranazálně*.
A tento způsob léčby je nyní předmětem řady zkoumání a prověřování v klinických studiích.

Mozek je také regulátorem *glukózou stimulované* inzulinové sekrece (GSIS), a to minimálně během první/časné fáze. Proto se nyní diskutuje o nové léčebné strategii pro nemocné s DM2, která by měla být cílena na hypothalamickou glukózo-senzitivní cestu a možnost zvyšovat časnou fázi sekrece inzulinu.

Můžeme tedy shrnout: mozek je nyní považován za inzulin-senzitivní orgán se široce umístěnými inzulinovými receptory v hypothalamu, hipokampu, mozečku, amygdale i mozkové kůře.

Inzulinové receptory v mozku jsou důležité pro neuronální vývoj, glukoregulaci, stravovací návyky, hmotnost a kognitivní funkce (pozornost, exekutivní funkce, paměť i učení). Inzulinové receptory jsou porušeny u řady neurologických nemocí.

1.5 HYPOTHALAMO-PITUITÁRNÍ OSA

Hyperkortizolismus často vede k poruše glukózové tolerance nebo k DM2. Na druhé straně, změny v regulaci hypothalamicko-pituitární-adrenální (HPA) ose se stávají předmětem diskuzí právě pokud jde o nemocné s DM2 nebo MS. Otázkou k dořešení je možná role kortizolu v patogenezi DM2 u nemocných s MS.

Nutné je také podotknout, že zatím není známa závislost typu léčby diabetu (perorální antidiabetika versus inzulin) na ovlivnění aktivity HPA.

1.6 CHOLESTEROL

Další důležitou látkou v metabolismu mozku je cholesterol. Mozek je orgánem velmi bohatým na obsah cholesterolu, který většinou pochází ze syntézy přímo v mozku. V experimentu je prokázáno, že u inzulin-deficientních myši existuje snížená exprese hlavního transkripčního regulátoru cholesterolového metabolismu SREBP-2 (sterol regulatory element binding protein 2) i genů v hypothalamu a ostatních částech mozku, které vedou ke snížené syntéze cholesterolu a jeho obsahu v CNS.

Takže lze předpokládat, že inzulin a diabetes porušují fyziologický metabolismus cholesterolu a přispívají tak

k neurologickým a metabolickým dysfunkcím, které lze odhalit u těchto nemocných.

1.7 METABOLICKÝ SYNDROM A DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Abnormality CNS, včetně kognitivních funkcí a poškození mozkové tkáně, jsou v naprosté většině publikací sledovány a studovány u dospělých osob s diabetem.

V roce 2010 byla prvně publikovaná práce prokazující a dokumentující, že existují možné mozkové abnormality také u obézních adolescentních jedinců s DM2 v porovnání s obézními nediabetiky. A tyto abnormality neměly žádnou vazbu na socio-ekonomické podmínky ani nebyly ve vztahu k edukaci. Byly potvrzeny jako následky vaskulárních změn a glukózových i lipidových abnormalit.

1.7.1 Poruchy nálady

Jistě je důležité si na tomto místě připomenout i další hypotézu:

> diabetes mellitus a poruchy nálady se dělí o patofyziologické pozadí v CNS.

Společné abnormality se týkají inzulinové rezistence a imunozánětlivé aktivace na jedné straně a objemu mozku i neurokognitivních činností na straně druhé.

1.7.2 Porucha kognitivních funkcí

U nemocných s MS a DM2 začíná velmi časně (ve středním věku) snížení některých kognitivních funkcí, což je primárně způsobeno *inzulinovou rezistencí.* Autoři přinášející výsledky v řadě odborných sdělení důrazně upozorňují na veliký význam *skríningových akcí* u rizikových dospělých osob s inzulinovou rezistencí, u kterých by zahájení úpravy (změny) životního stylu mohlo působit jako *prevence kognitivních změn.*

Porucha kognitivních funkcí a její spojení s DM2 začíná již daleko dříve, než je diabetes odhalen, a to ve středním věku nemocných – příčinou je přítomná *inzulinová rezistence.*

Práce, které se tímto problémem zabývaly, shodně konstatují, že osoby středního věku s MS bez diabetu nebo s DM2 mají významně porušené kognitivní funkce a to na prvním místě *učení se a paměť*.

Počet přítomných symptomů MS zvyšuje kognitivní dysfunkce. Vše výše uvedené ukazuje na nezbytnou úlohu skríningu u osob rizikových na přítomnost inzulinové rezistence!

1.7.3 Změny energetického metabolismu

Regulace energetického metabolismu je naprosto zásadní otázkou pro správnou funkci celého organismu. Proto vede jeho deregulace k těžkým patologiím, jako je obezita a diabetes mellitus.

Mozek hraje rozhodující úlohu jako aktivní kontrolor a významný konzument v celém komplexu tělového energetického metabolismu.

> Zajistit pro mozek dostatečné množství energie je největší prioritou organismu. Ostatní tkáně těla mezi sebou poté soutěží o dostupné energetické zdroje.

Poslední výzkumy potvrzují, že v tomto ohledu je inzulin centrálním zpětným signálem mozku.

1.7.4 Obezita

Obezita je klíčovým rizikovým faktorem rozvoje inzulinové rezistence a DM2 a dostává se tak na první místo zájmu o všeobecné zdraví populace. Z tohoto hlediska je detailní pochopení úlohy mozku v regulaci příjmu potravy i hormonální modulace *kruciální.*

Bylo jasně prokázáno za pomoci magnetické rezonance, že v „klidovém stavu“ je u obézních osob v mozku porušena funkční integrita v porovnání se štíhlými jedinci (a to v několika oblastech, včetně temporálním laloku). Změny, které

byly odhaleny v oblasti mozku *spojené s příjmem jídla*, se ukázaly být bez vzájemného vztahu se stupněm obezity, ale s významným vztahem k úrovni inzulinové rezistence.

U obézních osob s MS bylo prokázáno, že i v mozku dochází ke zvýšenému využívání *mastných kyselin.* Po redukci hmotnosti se však tato situace vrací do normálních regulací mastných kyselin i glukózy v mozku.

Existuje také interakce mezi *střevními hormony* a neuronální regulací chuti k jídlu. Je tedy možné, že tyto střevní peptidy jsou potenciálními prostředky pro léčbu *obezity,* a to jak z důvodů účinnosti, tak i bezpečnosti pro nemocné.

V poslední době je diskutovaná otázka, zda mají obezita a DM2 podobné pozadí, které souvisí s CNS. Existuje totiž částečné překrývání mezi neuronálními buněčnými populacemi, které regulují energetickou rovnováhu v organismu a glukózovou homeostázou.

Navíc by budoucí léky zaměřené svým účinkem v léčbě DM2 také na činnost mozku měly současně příznivé efekty i na hmotnost (obezitu) a obráceně.

1.8 CÉVNÍ KOMPLIKACE

Byl potvrzen vzájemný vztah mezi *mikroangiopatickými* komplikacemi, snížením kognitivních funkcí a rozvojem strukturálních abnormalit v mozku u nemocných s DM2.

Albuminurie predikuje akceleraci kognitivních dysfunkcí, ale významnější vztah s retinopatií potvrzen nebyl.

Kardiovaskulární choroby jsou tradičně ve vztahu k dobře známým rizikovým faktorům: dyslipidemie, hypertenze, diabetes, kouření.

Nedávno však byly potvrzeny další významné rizikové faktory, jako jsou *stres*, *úzkosti* a *deprese*.

Je tedy evidentní, že existuje interakce mezi kardiovaskulárním a nervovým systémem.

Otázkou k dořešení je, jakou úlohu má CNS v patogenezi kardiovaskulárních chorob u nediabetiků i nemocných s diabetem.

Speciální pozornost je nyní věnována těm faktorům, které hrají významné role v *imunologii a zánětlivých procesech*. Interakce mezi neurotransmiterovým a neuromodulatorním systémem, které jsou zahrnuté do integrace metabolických a KV funkcí a jsou v současné době předmětem analýz, se týkají: *hypertenze, srdečního selhávání, ale také obezity, DM2, MS, hladovění, chronického stresu, depresí a dalších psychiatrických chorob.*

Je totiž prokázána signifikantní porucha v uvolňování a působení výše uvedených faktorů. S ohledem na patogenetické pozadí kardiovaskulárních chorob jsou významné závěry studií zabývajících se nesprávnou funkcí angiotenzních peptidů – *vasopresinu, apelinu, cytokinů a orexinů* – při chronickém stresu působícím nepříznivě na KV a metabolické choroby.

Studie prokazují mnohočetné interakce mozkových mechanismů sdílejících *stejné* neurální okruhy zodpovědné za funkce KV systému a metabolismu.

Například velká depresivní nemoc s atypickými rysy je charakterizovaná změnami nálad, zvýšenou chutí k jídlu (se zvýšením hmotnosti) a hypersomnií. Vzhledem k tomu, že všechny tři příznaky patří také k obezitě a diabetu a tím i následkům v podobě zvýšeného rizika kardiovaskulárních chorob, je depresi věnována velká pozornost právě z tohoto úhlu pohledu. Ukázalo se, že v porovnání s diabetickými osobami bez depresí, mají ti s depresí o 50 % zvýšené riziko KV komplikací.

Diabetická encefalopatie je v současné době jednoznačně akceptovanou významnou komplikací diabetu. Prolomení hemato-encefalické bariéry je spojeno s rozvojem demence u nemocných s DM2.

Otázkou, které se autoři recentní publikace věnovali, byl možný mechanismus zodpovědný za porušení hemato-encefalické bariéry po její expozici pozdními produkty glykace (AGEs – advanced glycation end-products). Autoři použili nově vytvořené linie lidských mozkových mikrovakulárních

endoteliálních buněk, pericytů a astrocytů. Ukázalo se, že AGEs indukují hypertrofii bazální membrány hemato-encefalické bariéry tím, že zvyšují signální cestu některých růstových faktorů (Shimizu F).

1.9 TAURIN

Taurin je organický osmolyt, který se účastní regulace objemu buněk a také poskytuje substrát pro tvorbu žlučových kyselin. Je jednou z mála aminokyselin, které nejsou inkorporovány do bílkovin. Jde o aminokyselinu vyskytující se *v hojné míře v mozku,* ale také v oční sítnici, svalové tkáni a dalších orgánech.

Chemicky je tato organická kyselina derivátem cysteinu (kyselina 2-aminoethansulfonová).

V CNS pomáhá v cytoprotekci/ochraně buněk a obráceně, deficience taurinu je spojená s kardiomyopatií, renální dysfunkcí a těžkým poškozením neuronů v sítnici.

Taurin (jak bylo uvedeno již výše) patří především mezi žlučové kyseliny a v poměrně nízkých koncentracích se objevuje v ostatních tkáních. Je významným *stimulátorem mozkové aktivity* – ovlivňuje neurotransmitery a příznivě působí na CNS včetně prokrvení mozku. Jeho perorální podání zlepšuje psychiku, zvyšuje výkonnost i bdělost.

Lze se s ním setkat i v některých energetických nápojových směsích.

V současné době je taurinu věnovaná velká pozornost, a to především proto, že by mohl hrát roli i při léčbě *epilepsie a diabetes mellitus.*

1.10 MOZKOVÁ ATROFIE

Jednou z komplikací DM2 je mozková atrofie a v současné době probíhají studie, které hledají etiopatogenetické faktory těchto nálezů. Hlavním cílem nových studií je odhalit frekvenci mozkové atrofie u *nemocných s DM2* za použití magnetické rezonance.