

UNIVERZITA KARLOVA

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Markéta Pilátová

**Vliv dlouhodobé kortikoterapie na
organismus a možnosti ovlivnění jejích
následků pohybovou terapií**

Bakalářská práce

Praha 2017

Autor práce: **Markéta Pilátová**

Vedoucí práce: **MUDr. Michal Procházka**

Oponent práce: **Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.**

Datum obhajoby: **2017**

Bibliografický záznam

PILÁTOVÁ, Markéta. *Vliv dlouhodobé kortikoterapie na organismus a možnosti ovlivnění jejích následků pohybovou terapií*. Praha, 2017. Bakalářská práce. 2. lékařská fakulta UK. Vedoucí práce MUDr. Michal Procházka.

Abstrakt

Bakalářská práce je široce pojatou rešerší na téma Cushingova syndromu a jeho možného ovlivnění pohybovou terapií. Součástí práce je konkrétní kazuistika jednoho pacienta a návrh individuální terapie.

Abstract

The bachelor's thesis is a widely undertaken research into the topic of Cushing's syndrome and the potential effect of the physical activity on its concomitant symptoms. Part of the paper is a casuistry of one particular patient suffering from this disease. An individual proposal of physical therapy is also included.

Klíčová slova

Cushingův syndrom, glukokortikoidy, indukovaná osteoporóza, indukovaná svalová atrofie, inzulinová rezistence, pohybová aktivita

Keywords

Cushing's syndrome, glucocorticoids, induced osteoporosis, induced muscle atrophy, insuline rezistence, physical activity

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval(a) samostatně pod vedením MUDr. Michala Procházky uvedl(a) všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval(a) zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 2.5.2017

Markéta Pilátová

Poděkování

Děkuji MUDr. Procházkovi za odborné vedení a pomoc při zpracování bakalářské práce a mé rodině za podporu ve studiu.

OBSAH

ÚVOD	7
METODIKA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
CÍLE A HYPOTÉZY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY GLUKOKORTIKOIDŮ	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
1.1 PATOFYZIOLOGIE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
1.1.1 Addisonova choroba	Chyba! Záložka není definována.
1.1.2 Cushingův syndrom	Chyba! Záložka není definována.
2 GLUKOKORTIKOIDY NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
2.1 ŘÍZENÍ SEKRECE A UVOLŇOVÁNÍ	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
2.2 SYNTÉZA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
2.3 MECHANISMY ÚČINKU	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
3 VLVY GLUKOKORTIKOIDŮ NA ENERGETICKÉ ZDROJE ORGANISMU	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
3.1 SACHARIDY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
3.2 PROTEINY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
3.3 LIPIDY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4 VLVY GLUKOKORTIKOIDŮ NA KONKRÉTNÍ SYSTÉMY ORGANISMU	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.1 KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.2 CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.3 IMUNITNÍ SYSTÉM	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.4 KŮŽE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.5 MUSKULOSELETÁLNÍ SYSTÉM	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.5.1 Vliv zvýšené glykémie na růstový hormon	Chyba! Záložka není definována.
4.5.2 Interakce glukokortikoidů a růstového hormonu, vliv na kostní tkáň	Chyba! Záložka není definována.
4.5.3 Buněčná stavba kosti	Chyba! Záložka není definována.
4.5.4 Faktory a hormony ovlivňující metabolismus kosti	Chyba! Záložka není definována.
5 GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
5.1 RIZIKO ZLOMENIN	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
6 GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ MYOPATIE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
6.1 SVALOVÁ VLÁKNA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
6.2 SVALOVÁ ATROFIE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
6.2.1 Glutamin	Chyba! Záložka není definována.
7 KORTIKOTERAPIE A METABOLICKÝ SYNDROM	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
7.1 INZULINOVÁ REZISTENCE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
7.2 TUKOVÁ TKÁŇ	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
7.2.1 Buňky tukové tkáně	Chyba! Záložka není definována.
7.2.2 Tuková tkáň jako endokrinní orgán	Chyba! Záložka není definována.
7.3 CENTRÁLNÍ OBEZITA	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
7.3.1 Vliv obezity na pohybový aparát	Chyba! Záložka není definována.
7.3.2 Vliv obezity na dechové funkce	Chyba! Záložka není definována.

8	CUSHNIGŮV SYNDROM A TĚLESNÁ ZÁTĚŽ.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
8.1	OVLIVNĚNÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
8.2	OVLIVNĚNÍ SEKUNDÁRNÍ GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÉ OSTEOPORÓZY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
	DEFINOVÁNA.	
8.2.1	Medikamentózní léčba	Chyba! Záložka není definována.
8.2.2	Pohybová terapie	Chyba! Záložka není definována.
8.3	OVLIVNĚNÍ SVALOVÉ ATROFIE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
8.3.1	Možný vliv suplementů na indukovanou svalovou atrofii	Chyba! Záložka není definována.
8.4	OVLIVNĚNÍ INZULINOVÉ REZISTENCE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
8.5	OVLIVNĚNÍ OBEZITY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9	KAZUISTIKA PACIENTA S CUSHINGOVÝM SYNDROMEM.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.1	ANAMNÉZA.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.2	KINEZILOGICKÝ ROZBOR.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.2.1	Statické vyšetření stoje.....	Chyba! Záložka není definována.
9.2.2	Dynamické test.....	Chyba! Záložka není definována.
9.2.3	Vyšetření na lůžku.....	Chyba! Záložka není definována.
9.3	ZÁVĚR VYŠETŘENÍ.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.4	RŮSTOVÝ GRAF.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.5	NÁVRH TERAPIE.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
9.5.1	Kontraindikace	Chyba! Záložka není definována.
	DISKUZE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
	ZÁVĚR.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
	REFERENČNÍ SEZNAM.....	8
	SEZNAM PŘÍLOH	63
	SEZNAM ZKRATEK	64

ÚVOD

Téma této bakalářské práce je výsledkem mého zájmu o možné spojení pohybové aktivity a imunosuprese. Zajímala mě souvislost mezi interleukiny vyplavovanými při zátěži, zánětlivou odpovědí a imunitou. Toto téma se však ukázalo jako velmi složité, proto jsem nakonec zvolila vztah imunosupresivní léčby a pohybové aktivity. Ani tato problematika však není zcela probádána. Většina prací a studií totiž končí u Cushingova syndromu a nezajímá se o další ovlivnění jeho symptomů. Studie zpravidla začíná konkrétním onemocněním, popisuje jeho symptomy a léčbu, kterou je systémová kortikoterapie, od níž už nevedou další zdroje. Tato práce se proto snaží vnést světlo alespoň do jedné oblasti ovlivnění tohoto syndromu.

Práce je řazena do dvou částí, teoretické a praktické. Teoretická popisuje základní problematiku a symptomatologii, praktická pak navrhuje konkrétní terapii a obsahuje kazuistiku pacienta, který je glukokortikoidy dlouhodobě léčen.

Cushingův syndrom je závažný stav, při němž je ovlivněn celý organismus se všemi jeho systémy. Je to patologie, která je bohužel často vyvolána iatrogeně, neboť systémová kortikoterapie je v některých případech nenahraditelnou volbou léčby. Může se zdát, že její následky jsou nesmírně závažné a snižují kvalitu života. Na druhou stranu bez glukokortikoidů by pacienta často žádný život ani nečekal. Kupříkladu proti autoimunitním onemocněním dosud neumíme bojovat jinak než potlačením zánětlivé právě za užití těchto medikamentů steroidní povahy.

METODIKA

Práce je zpracována jako rešerše. V teoretické části jsem čerpala především z elektronických vědeckých článků s využitím portálů pubmed a ukaz.cuni.cz. Dalším mým zdrojem informací byla tištěná odborná literatura.

Jak je uvedeno v úvodu, zdrojů k praktické části bylo značně méně. Kromě malého počtu studií o konkrétní problematice jsem častokrát narazila i na problém, že testování sice bylo provedeno, nicméně zatím pouze na laboratorních zvířatech (potkanech apod.), nikoliv však na lidech.

Kazuistiku jsem zpracovávala samostatně, za pacientkou jsem byla osobně v době její hospitalizace na lůžkovém oddělení pediatrické kliniky. Poměrně dlouho jsem sháněla veškerou potřebnou dokumentaci.

CÍLE A HYPOTÉZY

Cílem této bakalářské práce je nalézt na základě rešerše z odborných pramenů a literatury vhodné a doporučené postupy pohybové terapie pro konkrétního pacienta trpícího Cushingovým syndromem. Tyto postupy by měly splňovat určitá kritéria, měly by být individuálně přizpůsobeny zdravotnímu stavu pacienta a zároveň co nejlépe kompenzovat následky dlouhodobé kortikoterapie.

Fyzická aktivita je nesporně jedním z vhodných faktorů působících na veškeré systémy organismu, a dle mé hypotézy by u pacienta s Cushingovým syndromem měla napomoci kompenzaci vedlejších následků. Proto se ve své práci zaměřuji především na ovlivnění muskuloskeletálního aparátu a metabolických funkcí, jako je inzulínová rezistence a indukovaný diabetes.

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY GLUKOKORTIKOIDŮ

Glukokortikoidy jsou stresové hormony nezbytné pro život. Účastní se regulace mnoha fyziologických funkcí ve snaze udržovat homeostázu. (Oakley, Cidlowski, 2013) Jsou to produkty buněk kůry nadledvinek, jejichž výchozí látkou je cholesterol. Fyziologicky je produkuje každý zdravý lidský organismus a jejich syntéza a uvolňování jsou ovlivněny adrenokortikotropním hormonem hypofýzy. (Silbernagl, Despopoulos, 1993) Zároveň jsou syntetické deriváty glukokortikoidů hojně využívány v klinické terapii jako medikamenty. Mají totiž nezastupitelné protizánětlivé účinky. Proto, i přes mnohé účinky vedlejší, jsou dnes nenahraditelnou volbou léčby např. u zánětlivých onemocnění, autoimunitních chorob, po transplantacích nebo u onkologických pacientů. (Oakley, Cidlowski, 2013) Patří do rodiny steroidních hormonů spolu s mineralokortikoidy, androgeny a estrogeny. Nadprodukce glukokortikoidů způsobuje tzv. Cushingův syndrom, nedostatek naopak Addisonovu chorobu. (Silbernagl, Lang, 2012)

1.1 Patofyziologie

V případě poruchy řízení nebo syntézy GK mohou nastat dvě situace: nedostatečná produkce nebo nadprodukce. První zmíněný stav nazýváme Addisonovou chorobou, druhý pak Cushingovým syndromem.

1.1.1 Addisonova choroba

Addisonova choroba je život ohrožující patologický stav, kdy v organismu není dostatek hormonů kůry nadledvin. Disinhibice glykolýzy a glukoneogeneze způsobená nedostatkem glukokortikoidů vede k hypoglykémii. Toto je zvláště patrné, jedná-li se o sekundární nedostatek hormonu snížený hypopituitarismem, neboť s tím je spojena i snížená sekrece růstového hormonu - chybí jeho účinky zvyšující hladinu glukózy v krvi. Hypoglykemie vyvolává metabolický stres, který aktivuje sympatikus, čímž je tlumena produkce inzulínu a tím i jeho tlumivý vliv na proteo- a lipolýzu, které jsou tím pádem zvýšeny. Důsledkem je pokles tělesné hmotnosti. Nemocný též pociťuje větší pocení a je u něj patrna tachykardie. To vše v důsledku zvýšení sekrece katecholaminů z dřene nadledvinek. Naopak dochází ke snížení krevního tlaku (a to i navzdory uvolňovanému adrenalinu!), neboť po čase srdce i cévy začínají být k vyplavovanému „poplašnému“ hormonu rezistentní. Kvůli snížení sekrece HCl v žaludku jsou hůře

likvidovány bakterie, proto Addisonovu chorobu provází zpravidla infekce GIT a průjmy. (Silbernagl, Lang, 2012)

1.1.2 Cushingův syndrom

Pro účel mé práce je tato choroba významnější. Vzniká totiž v důsledku nadbytku glukokortikoidů, resp. v případech léčby jejich syntetickými deriváty. Léčba těmito látkami má své nesporné výhody a je pro značné procento pacientů nezbytná. Nicméně nese s sebou další vedlejší projevy. V následujících kapitolách je dále rozvedu. Některé z nich lze ovlivnit pohybovou terapií, o čemž bude pojednávat speciální část práce.

U pacientů s Cushingovým syndromem hrozí rozvoj sekundárního diabetu, a to v důsledku inhibice senzitivity tkání na glukózu. Dále utlumením proliferace fibroblastů dochází ke ztenčení kůže (tzv. papírová kůže a strie), utlumením proteosyntézy k úbytku kostní matrix a následně k indukované osteoporóze. Ani cévní vazivo není plnohodnotné, což se projeví purpurou. V návaznosti na výše zmíněné skutečnosti se hojení ran stává obtížnější a trvá déle než u zdravého. V těle dochází k redistribuci tukové tkáně. Pro pacienta s Cushingovým syndromem je typická centrální obezita, tj. v poměru k břichu velmi tenké končetiny. Je to dáno rozdílnou citlivostí periferní tukové tkáně jak ke steroidním hormonům, tak k inzulinu. Krevní tlak stoupá v důsledku periferní vazokonstrikce a změnám srdeční stažlivosti. Poslední velmi důležitou komplikací je ovlivnění buněčného cyklu trombocytů. V tomto případě GK působí „ve smyslu plus“, tedy zvyšují proliferaci krevních destiček. Proto se u pacienta s Cushingovým syndromem budeme obávat i trombózy či cévní mozkové příhody. V kombinaci s porušeným lipidovým metabolismem nasedajícím na potlačení inzulinu a následnou aterosklerózu se jedná o velmi nebezpečnou situaci. (Silbernagl, Lang, 2012)

2 GLUKOKORTIKOIDY NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI

2.1 Řízení sekrece a uvolňování

Sekrece glukokortikoidů je kontrolována z vyšších center, a to konkrétně z hypotalamu a hypofýzy. Hypotalamus je v závislosti na cirkadiálních rytmech a míře stresu drážděn exo- i endogenními signály, aby uvolnil kortikoliberin (CRH), který následně stimuluje syntézu a sekreci adenokortikotropního hormonu z adenohipofýzy. ACTH pak působí přímo na cortex nadledvin a potencuje produkci a sekreci glukokortikoidů. (Oakley, Cidlowski, 2013)

Uvolňování hormonů kůry nadledvin je řízeno CRH a ACTH. ACTH nejenže stimuluje uvolňování glukokortikoidů, především kortisolu, ale kromě toho pozitivně ovlivňuje normální rozvoj a udržování struktury kůry nadledvin a přípravu hormonálních prekursorů (cholesterol aj.). Sekrece ACTH je ovlivňována dvěma způsoby: negativní zpětnou vazbou na kortisol a reakcí na katecholaminy, které jeho výdej zvyšují prostřednictvím stimulace adenohipofýzy. Jeho uvolňování je podřízeno produkci CRH. (Silbernagl, Despopoulos, 2004)

Glukokortikoidy jsou produkovány buňkami zona fasciculata kůry nadledvin a hrají velmi podstatnou roli v metabolismu sacharidů a proteinů. Krví jsou transportovány ve vazbě na albumin a transkortin. (Ledvina, Stoklasová, Cerman, 2009)

2.2 Syntéza

Při procesu syntézy steroidních hormonů zůstává zachováno základní jádro cholesterolu, ale počet vázaných uhlíků se postupně snižuje z 27 až na 18. Toto se odehrává v kůře nadledvin a v pohlavních žlázách mužů i žen. Buňky kůry nadledvin jsou pro tento proces vhodné zejména z toho důvodu, že obsahují četné receptory pro LDL, a právě LDL jsou hlavním transportérem cholesterolu. Nejúčinnějším ze skupiny glukokortikoidů je kortisol, jehož dehydrogenací vzniká téměř stejně účinný kortison. (Ledvina, Stoklasová, Cerman, 2009)

2.3 Mechanismy účinku

Obecně lze říci, že glukokortikoidy doplňují působení katecholaminů v reakci a adaptaci na stres, způsobuje využívání energie ze zásob organismu, působí katabolicky, antianabolicky a diabetogenně. (Ledvina et al., 2009) Jsou pro organismus nepostradatelné. Působí takřka na všechny tkáně, ovšem jejich účinek a míra působení jsou u každého typu tkáně odlišné a mění se i v závislosti na konkrétní fázi buněčného cyklu. V Oakleyho článku je jako příklad uvedeno následující: glukokortikoidy indukují buněčnou smrt osteoblastů a T-lymfocytů, naopak podporují přežití hepatocytů nebo kardiomyocytů. (Oakley, Cidlowski, 2013)

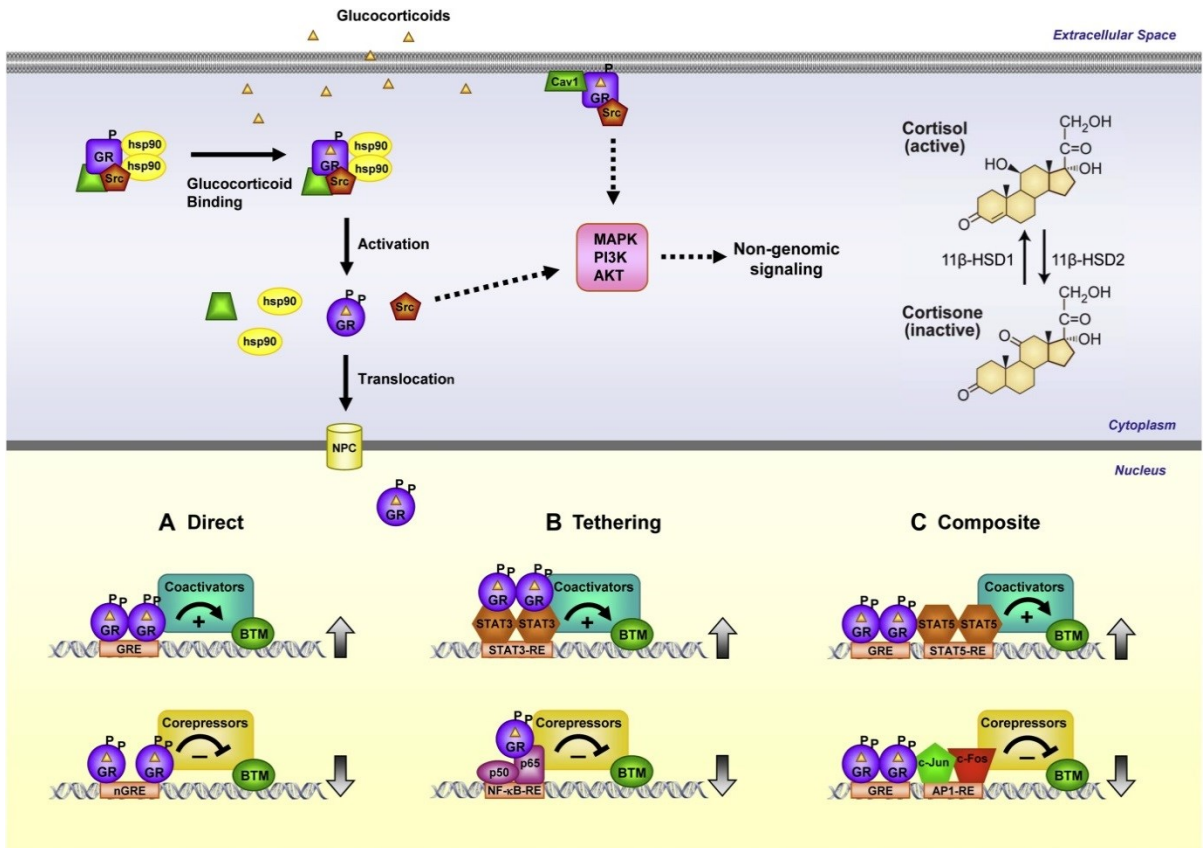
Přesné mechanismy působení nejsou ještě u všech buněk zcela dokonale probádány. Je však známo, že fyziologické i farmakologické účinky glukokortikoidů jsou zprostředkovány glukokortikoidovými receptory. Tyto fungují na základě navázání hormonu a následné represi nebo iniciaci transkripce cílových genů. (Oakley, Cindlowsi, 2013) I De Boscher popisuje tři možné typy ovlivnění genové represe: interakce protein-protein, model inhibice „r kB-a“ (transkripční faktor pro cytokiny, cytokinové receptory a interleukiny) a tzv. soutěžní model. (De Bosscher et al., 2000) Obecně lze tedy říci, že steroidní hormony umí ovlivnit metabolismus buněk prostřednictvím kontroly transkripce. (Ledvina et al., 2009)

Changgui popisuje vliv na osteoblasty, kdy dochází ke snížení jejich proliferace působením konkrétně na mikroRNA. MikroRNA ovlivňuje buněčnou proliferaci i apoptózu. To má následně přímý vliv na indukovanou osteoporózu. (Changgui et al., 2015) GIO je jednou z komplikací dlouhodobé léčby glukokortikoidy. Mezi další nežádoucí vedlejší účinky řadíme tzv. papírovou kůži, atrofii kosterního svalstva, diabetes mellitus II. typu, centrální obezitu, glaukom, hypertenzi, a u dětí zpomalení růstu. (Oakley, Cidlowski, 2013)

Receptory glukokortikoidů sestávají z bílkovinné molekuly. Tu pro názornost můžeme rozdělit na tři úseky, z nichž N-konec nese antigen specifčnosti, střed obsahující doménu se schopností poutat se k DNA a z C-konce, jehož úlohou je vázat vlastní steroid. (Ledvina et al., 2009)

Jsou známy tři signální dráhy GKR, které mají vliv na genovou expresi. Jedná se buďto o přímé navázání na DNA; navázání na jiné transkripční faktory, nebo navázání na sousední DNA a následná interakce s cílovou DNA. (Oakley, Cindlowski, 2013)

Příloha 1



Převzato z: Oakley, Cindlowski, 2013: Tři možné cesty ovlivnění DNA skrze GKR

3 Vlivy glukokortikoidů na energetické zdroje organismu

3.1 Sacharidy

Kortisol má silné glukotropní účinky, tj. jeho působení se projeví vzestupem glykémie. To je způsobeno urychlenou glukoneogenezí. Jejím zdrojem jsou glukogenní AMK získané především katabolismem svalových bílkovin. (Ledvina et al., 2009) Zvyšuje hladinu plazmatické glukózy využitím AMK získaných z proteinů. Katabolismem bílkovin vznikají dusíkaté zbytky, které jsou organismem vyloučeny ve formě (převážně) močoviny, kreatininu a kyseliny močové. Kreatinin v moči je v praxi používán jako průkazní látka zvýšeného katabolismu svalové hmoty. (Silbernagl, Despopoulos, 2004) GK působí proti inzulínu, tedy diabetogenně, neboť zároveň snižují využití glukózy (Ledvina et al., 2009) Stimulují v hepatocytech glukoneogenezi a na periférii tlumí vstup glukózy do buněk. Zvyšují lipolýzu. (Silbernagl, Lang, 2012)

3.2 Proteiny

Stoupne-li hladina GK nad fyziologickou normu, je jejich vliv charakterizován zrychleným katabolismem bílkovin a následnou negativní bilancí dusíku. Je také zpomalena proteosyntéza a proliferace fibroblastů, z čehož plyne řídnutí trabekulární struktury kosti, ztenčení kůže (tzv. papírová kůže), nebo zhoršení hojení ran. (Geer et al., 2013)

3.3 Lipidy

Glukokortikoidy zvyšují lipolýzu v adipocytech. Proto je při Cushnigově syndromu znatelně zvýšena hladina volných mastných kyselin v plazmě. Akumulace těchto látek v cévách a další fyzikální vlivy vyústí ve vznik tzv. pěnových buněk, které podporují aterosklerózu a embolizaci. (Silbernagl, Lang, 2012)

4 VLIVY GLUKOKORTIKOIDŮ NA KONKRÉTNÍ SYSTÉMY ORGANISMU

Pro jednoduchý přehled přikládám tabulku převzatou ze Shäckeho článku. Jsou v ní v bodech uvedeny jednotlivé vedlejší účinky glukokortikoidů. V následující kapitole budou některé z nich rozebrány podrobněji ve vlastních podkapitolách.

Příloha 2

Table 1

GC typical side effects ordered by the affected organs

Skin
Atrophy, striae rubrae distensae
Delayed wound healing
Steroid acne, perioral dermatitis
Erythema, teleangiectasia, petechia, hypertrichosis
Skeleton and muscle
Muscle atrophy/myopathy
Osteoporosis
Bone necrosis
Eye
Glaucoma
Cataract
CNS
Disturbances in mood, behavior, memory, and cognition
“Steroid psychoses,” steroid dependence
Cerebral atrophy
Electrolytes, metabolism, endocrine system
Cushing’s syndrome
Diabetes mellitus
Adrenal atrophy
Growth retardation
Hypogonadism, delayed puberty
Increased Na ⁺ retention and K ⁺ excretion
Cardiovascular system
Hypertension
Dyslipidemia
Thrombosis
Vasculitis
Immune system
Increased risk of infection (e.g., <i>Candida</i>)
Re-activation of latent viruses (e.g., CMV)
Gastrointestinal
Peptic ulcer
Gastrointestinal bleeding
Pancreatitis

Přehled vedlejších účinků kortikoterapie; převzato z: Shäcke et al., 2002

4.1 Kardiovaskulární systém

Glukokortikoidy působí stresovou reakci o nízké intenzitě. Působí tedy periferní vazokonstrikci a zvyšují srdeční stažlivost, což obojí nastává potencováním účinku katecholaminů. (Silbernagl, Despopoulos, 2004) Ve velkých dávkách působí stejně jako aldosteron, zadržují tekutinu v organismu, zvyšují krevní tlak. (Ledvina et al., 2009) Podávání glukokortikoidů může vést též k retenci sodíku, což opět zvýší objem zadržované tekutiny a hrozí riziko vnitřního krvácení zejména do GIT. Iontová nerovnováha a hypokalemie mohou vyústit v srdeční selhání. (Shäcke et al., 2002)

4.2 Centrální nervová soustava

Potřebuje-li organismus zvýšit produkci kortikoidů, děje se tak v negativní zpětné vazbě. Nedostatek hormonů kůry nadledvin způsobí vyplavení CRH potažmo ACTH. Byl prokázán i vliv na psychiku a EEG. (Silbernagl, Despopoulos, 2004) Kortisol působí ve zvýšeném množství euforicky, na jeho nedostatek CNS reaguje depresí. Zároveň je potencována chuť k jídlu, proto i přes katabolické účinky těchto látek mají lidé s vyšší hladinou GK v krvi sklon k tloustnutí. (Ledvina et al., 2009) U pacientů byly popsány časté změny nálad, euforické stavy, ale i syndrom vyhoření a sklony k sebevraždám. V některých případech se objevily i halucinace, tento stav je popisován jako tzv. „steroidní psychóza“. Psychické problémy vyvolané léčbou jsou častější mezi ženami. Benston a Zanardi ve svých studiích tvrdí, že tyto symptomy mohou být vyvolány GK indukovanou cerebelární atrofií. (Shäcke et al., 2002)

4.3 Imunitní systém

Inhibice zánětlivé a specifické imunitní odpovědi činí stěžejní efekt ve farmakologickém využití glukokortikoidů. Zvyšuje se tak riziko infekčních onemocnění. Míra ohrožení je přímo úměrná nastaveným dávkám léčiva. Shäcke popisuje, že riziko infekcí se nezvýšilo u pacientů s dávkami pod 10mg prednisolonu. (Shäcke et al., 2002) K potlačení imunity dochází inhibicí proteosyntézy a potažmo produkce nových lymfocytů, snížením produkce leukotrienů, ovlivněním lysosomů zodpovědných za fagocytózu, a v neposlední řadě pak schopností potlačit produkci

histaminu. (Ledvina et al., 2009) Bohužel v praxi to znamená „něco za něco“. Pro oslabený organismus může být i „běžný“ virus velmi nebezpečný.

4.4 Kůže

Svým vlivem na buňky dermis a epidermis GK způsobují její atrofii. Mechanismus je opět stejný: zasahují do buněčného cyklu a brání proliferaci. Pro orgán, který je nejvíce vystaven vlivům vnějšího prostředí, je tato situace velmi nepříznivá. GK působí i na podkoží, proto u pacientů často nacházíme strie. Méněcennost kůže a podkoží je jednou spojenou nádobou se zhoršeným hojením ran. Může se objevit i erytém. (Shäcke et al., 2002)

4.5 Muskuloseletální systém

4.5.1 *Vliv zvýšené glykémie na růstový hormon*

Jak již bylo řečeno, sekrece GK je řízena osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny, potažmo řídicími hormony, které kaskádovitě spouštějí sekreci dalších. Hypofýza reaguje na glykémii velmi promptně a ostře. Při hypoglykémii je schopna podnítit sekreci ACTH během pětačtyřiceti minut. Tato reakce závisí na hodnotě glukózy, inzulínu a kortizolu v plazmě. Na druhou stranu hyperglykémie vede k potlačení sekrece růstového hormonu, pravděpodobně opět na hypofyzární úrovni, a to potencováním somatostatinu a naopak potlačením GHRH (growth hormone releasing hormone). (Jakobsdóttir et al., 2009)

4.5.2 *Interakce glukokortikoidů a růstového hormonu, vliv na kostní tkáň*

Růstový hormon (somatotropní hormon, STH) je hormon tvořený v adenohipofýze. Účinkuje prostřednictvím tzv. somatomedinů - látek, které jsou tvořeny v játrech a působí jako růstové faktory. Výjimkou je lipolýza a glykogenolýza. Na tyto procesy není třeba růstových faktorů. Některé z nich, například somatomedin C (neboli insulin-like growth factor), tlumí vydávání STH z adenohipofýzy v negativní zpětné vazbě.

STH má akutně účinek téměř shodný s inzulínem, dlouhodobě však účinkuje opačně a zvyšuje glykémii. To má pozitivní vliv na růst, např. i kostní tkáň. (Silbernagl, Despopoulos, 2004) Jeho nedostatek může být způsoben více faktory. Jedním z nich je geneticky podmíněná porucha STH-regulačních transkripčních faktorů, dalším je zničení buněk produkujících STH. Příčinou může být nádorové onemocnění, ischemie dané oblasti nebo naopak hemoragie, případně ozáření. Ke snížení produkce dochází též při poklesu stimulace hypotalamu nebo blokádu sekrece. Blokovat sekreci v lidském organismu umí stav hypotyreózy a pak rovněž právě kortisol. Dochází tím ke zpomalenému (příp. nedostatečnému) růstu a vývinu kostní tkáň. (Silbernagl, Lang, 2012) Následky jsou zřejmé a to zvláště pro dětské pacienty na GK léčbě. Zpomalení růstu a opožděná puberta jsou velmi častým průvodním projevem dlouhodobé kortikoterapie. Dle Shäckeho zde opět existuje přímá úměra mezi výší dávek a inhibicí růstu. Dokonce uvádí, že zpomalení růstu se může projevit i u dětí s inhalační GK léčbou (např. pro asthma bronchiale nebo alergickou rýmu). Kromě pouhého zpomalení růstu mohou GK ovlivnit i výslednou výšku jedince. (Shäcke et al., 2002)

4.5.3 Buněčná stavba kosti

Kostní struktura je tvořena dvěma základními složkami. Jednak je to kostní matrix tvořená buňkami tří typů - osteoblasty, osteoklasty a osteocyty. Je to „živá“ část kosti a k její tvorbě je zapotřebí vyváženého stavu mezi produkcí a katabolismem proteinů. Matrix je tvořena z více než 90% kolagenem prvního typu, dále proteoglykany, osteopontinem, trombospondinem a fibronektinem. Druhou složkou jsou minerály. Ty jsou proteinovou složkou zachytávány a tvoří pevnou strukturu kosti. Jsou zastoupeny alkalickými solemi vápníku, fosfáty, sodíkem, hořčíkem, draslíkem, fluorem. (Silbernagl, Despopoulos, 1993)

4.5.3.1 Osteoblasty

Vývoj osteoblastů je ovlivněn kostními morfogenními proteiny. Ty stimulují na srdce vázaný faktor A1, respektive skrze něj regulují expresi kolagenu I. a jiných látek jako např. osteokalcinu a osteopontinu. Osteoblasty jsou odvozeny od

mezenchymových progenitorových buněk a jsou stimulovány růstovými faktory. (Silbernag, Lang, 2012). Jejich úkolem je zajistit anabolické procesy kostní tkáně. Produkují látky podporující mineralizaci kosti. Příkladem je fosfatáza-enzym, jež umí štěpit pyrofosfát. Tím vzniká vysoká lokální koncentrace fosfátu, což má za následek vysrážení Ca^{2+} . Aktivita alkalické fosfatázy je podporována vitaminem D. (Silbernagl, Despopulos, 1993) Aktivita osteoblastů je přímo úměrná koncentraci fosfatázy v plazmě. (Silbernagl, Lang, 2012)

4.5.3.2 Osteoklasty

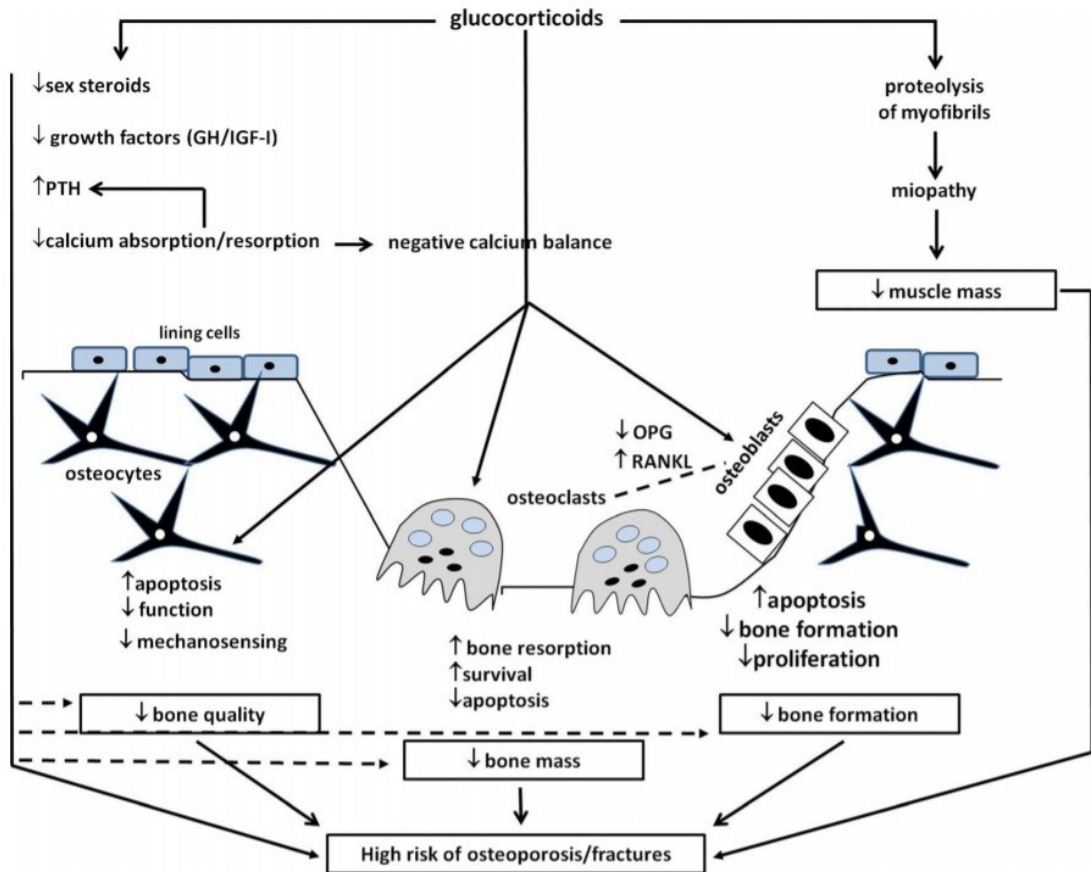
Jsou to buňky odpovídající za rozklad kosti proteolýzou. Odvozují se z hematopoetické řady progenitorových buněk a jejich vývoj je stimulován RANKL (mediátor produkovaný osteoblasty) a M-CSF (faktor stimulující makrofágové kolonie). (Silbernagl, Lang, 2012) Naopak inhibován je osteoprotegerinem. Jejich působení je silně ovlivněno PTH, který aktivuje nediferenciované buňky právě na osteoklasty. K tomuto dochází, tehdy, je-li v plazmě snížená hladina vápníku.

Za katabolismus kosti zodpovídají proteázy buňkami produkované (např. katepsin K) a H^+ skrze H^+ ATPázu a karboanhydridázu II. (Silbernagl, Despopoulos, 1993)

4.5.3.3 Osteocyty

Osteocyty jsou zralé osteoblasty. Jsou to mechanosenzitivní buňky s dovedností přizpůsobovat architekturu kosti v závislosti na typu zatěžování pohybového aparátu. (Bipradas, 2016)

Příloha 3



Převzato z: von Scheven, 2014; znázornění indukované osteoporózy

4.5.4 Faktory a hormony ovlivňující metabolismus kosti

Jak již bylo uvedeno, kost je specializovaná pojivová tkáň složená z organické matrix a v ní ukotvených minerálů. Těmi jsou fosfát (hydroxyapatit), sodík, hořčík a především vápník.

Mimo stavby kostní hmoty má vápník důležitou roli v řízení buněčných reakcí, a proto musí být jeho koncentrace v plazmě citlivě regulována. Celková koncentrace v plazmě se fyziologicky pohybuje mezi 2,3-2,7 mmol/l. Toto množství odpovídá zhruba jednomu procentu z celkového množství, zbylých 99% je uloženo právě v kostech. Tyto zásoby mohou posloužit jako jeho dočasný zdroj. Zároveň je s vápníkem velmi úzce spjat metabolismus fosfátů. Ten však není řízen tak přísně jako kalciová homeostáza.

Vápník se v plazmě vyskytuje ve dvou formách: za prvé ve formě ionizovaného vápníku, tedy iontu schopného difundovat skrze buněčnou membránu, za druhé vázaný

na bílkoviny. V obou případech může být aktivní složkou jednoho z puřrovacích systémů při kontrole a řízení acidobazické rovnováhy.

Kalcémii ovládají tři hormony: parathormon, kalcitonin a kalcitriol, resp. vitamin D. Své vlivy uplatňují v GIT, v ledvinách a v kostech. (Silbernagl, Despopoulos, 2004)

4.5.4.1 Parathoromon

Parathormon je peptid tvořený v příštítných tělískách, resp. na ribozomech jejich buněk. Obsahuje 84 AMK a jeho syntéza i vylučování jsou podřízeny koncentraci vápníkových iontů Ca^{2+} v negativní zpětné vazbě. Hormon je vylučován při hypokalcémii a jeho úkolem je opět zvýšit hladinu vápníku v plazmě. (Ledvina et al., 2009) Děje se tak třemi způsoby:

- 1) Prostřednictvím aktivace osteoklastů, které následně odbourávají kostní tkáň. Tím se spolu s vápníkem dostávají do krevního oběhu i fosfáty.
- 2) PTH stimuluje tvorbu kalcitoninu. Ten se dotváří v ledvinách, jeho hlavní působiště je ale v tenkém střevě, kde stimuluje resorpci z přijaté potravy.
- 3) V ledvinách je zvýšeno zpětné vstřebávání Ca^{2+} . To je nezbytné pro „dokončení“ procesu, neboť bez tohoto mechanismu by veškeré odbourání a resorpce z GIT přišly doslova vniveč.

Neúčinnost (či nedostatek) parthormonu vede k hypokalcémii, zatímco nadbytek vyvolává v organismu hyperkalcémii. Dlouhodobě zvýšená hladina vápníku v plazmě způsobuje kalcifikace (ledvin aj.) a při koncentracích nad 3,5mmol/l kóma nebo poruchy srdečního rytmu. (Silbernagl, Despopulos, 2004)

4.5.4.2 Kalcitonin

Kalcitonin (CT) je obdobně jako PTH hormon peptidový, skládá se ze 32 AMK a je tvořen ve štítné žláze. (Ledvina et al., 2009) Máme-li být naprosto přesní, jeho producenty jsou tzv. C-buňky (neboli buňky parafolikulární) štítné žlázy. Jeho úlohou je snižování plazmatické hladiny Ca^{2+} , čehož dosahuje hlavně působením na kostní tkáň.

Tlumí osteoklasty a podporuje zvýšené ukládání minerálu. Ve své podstatě je antagonistou PTH. (Silbernagl, Despopoulos, 2004)

4.5.4.3 Kalcitriol

Kalcitriol (neboli D-hormon či vitamin D) je látka svou stavbou velmi podobná steroidním hormonům. Od toho také původní název - D-hormon. Má schopnost vázat se na steroidní receptory a představuje transkripční faktor pro proteiny vázající vápník ve stěně střev. (Ledvina et al., 2009)

Jeho syntéza je poměrně komplikovaná, podílí se na ní několik orgánů. V kůži vzniká působením UV záření provitamin D a cholekalciferol (=vitamin D₃=kalciol). Oba jsou v krvi vázány na transportní protein α -globulin; kalciol je pro svoji větší afinitu transportován přednostně. Provitamin D tak díky tomuto mechanismu tvoří v kůži ještě nějaký čas po ozáření krátkodobou zásobu. Na tento transportní protein je mimo to vázán i kalcitriol. (Silbernagl, Despopoulos, 2004)

α -globulin je produkován v závislosti na hladině estrogenů, proto například v těhotenství je v organismu k nalezení ve vazbě s kalcitriolem ve zvýšené míře. V podstatě opačný efekt mají produkty štěpení kostní hmoty (tj. vápník a fosfáty). Ty negativní zpětnou vazbou blokují vznik dalších molekul vitaminu D. (Silbernagl, Despopoulos, 1993).

K přeměně cholekalciferolu dochází v játrech, k dotvoření na účinnou látku pak až v ledvinách. Řízení závisí na 1- α -dehydrogenáze. Není-li tělo schopné endogenně vyrábět dostatek vitaminu D (např. při nedostatečné expozici slunečnímu záření, je třeba přistoupit k perorálnímu užívání ergokalciferolu (resp. vitaminu D₂). Jde o produkt rostlinného původu, jeho účinky jsou srovnatelné živočišným kalciferolem, který je též do určité míry přijímán s potravou. (Ledvina et al., 2009)

5 GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA

Ze sekundárních osteoporóz je tato etiologie nejčastější. Molekulární a buněčné mechanismy působení GK na kostní tkáň byly popsány v předchozích kapitolách. V této kapitole se zaměřím zejména na klinické projevy a rizika takových změn kostní denzity.

5.1 Riziko zlomenin

Nezastupitelné účinky GK v medikamentózní léčbě s sebou nesou i mnohé vedlejší účinky. Dle dostupných zdrojů GK užívá až téměř 1% dospělé populace. Všichni pacienti, kteří tyto léky užívají dlouhodobě, jsou bohužel ohroženi následujícími riziky, které s sebou GK přinášejí. Vlivem na apoptózu a kostní novotvorbu je snížena kostní denzita. Snížená kostní denzita pak vede k osteoporóze, na což plynule nasedá zvýšené riziko zlomenin. Toto je podpořeno ještě navozenou myopatií, resp. svalovou atrofií, ve které hrají GK také významnou roli. Zikán uvádí, že GIOP se vyvine u 30-50% pacientů, kteří jsou orálními GK léčeni alespoň šest měsíců. Pro klinickou praxi je důležitý fakt, že riziko zlomenin se zvyšuje ještě dříve, a to již během tří měsíců od zahájení léčby. Zvyšuje se také v závislosti na dávce užívaného medikamentu. Zikán uvádí, že u pacientů s denní dávkou odpovídající 2,5-7,5mg predisonu stoupá riziko zlomeniny obratle 2,6krát, u pacientů s dávkou nad 7,5mg dokonce 5,2krát. (Zikán, 2007) Mazzantini uvádí, že při dávce 10mg predisonu za den je po třech měsících riziko dokonce 17krát vyšší. (Mazzantini, Munno, 2013)

Prevalence obratlových zlomenin je však značně podhodnocena, neboť více než 60% zlomenin obratlů se klinicky nemanifestuje, resp. je asymptomatických. Riziko zlomenin se samozřejmě netýká jen páteřních obratlů. Epidemiologické studie ukazují i zvýšenou úrazovost v oblasti krčku femuru, předloktí aj. (Zikán, 2007; Mazzantini, Munno, 2013)

GIOP je do jisté míry reverzibilní: bylo prokázáno, že po vysazení GK léčby se riziko opět snížilo. Také anabolické léky mohou tento stav poměrně dobře upravit. (Zikán, 2007)

Příloha 4

Obrázek 1. Patogeneze glukokortikoidní osteoporózy a zlomenin



Převzato z: Zikán, 2007; schéma zvýšeného rizika vzniku zlomenin

6 GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ MYOPATIE

6.1 Svalová vlákna

Svalové vlákno je vícejaderná buňka často dlouhá až několik centimetrů. Její buněčná membrána se nazývá sarkolema, uvnitř buňky nacházíme sarkoplazmu, sarkosomy (mitochondrie) a tzv. myofibrila. Jsou to bílkovinné molekuly, z nichž hlavní jsou aktin, myosin, a troponin. Za spotřeby energie (ATP) a účasti vápníku jsou tyto struktury schopné se vůči sobě posouvat a tím zabezpečují kontraktilitu svalového vlákna, potažmo celého svalu. (Silbernagl, Despopoulos, 2004)

Pro moji práci je poměrně důležité dělení typů svalových vláken. Dle funkčních a histochemických vlastností se vlákna dělí následovně:

- a) Bílá vlákna, resp. vlákna typu II neboli fast glycolytic
- b) Červená vlákna, resp. vlákna typu Ia neboli slow oxidative
- c) Červená vlákna přechodného typu, resp. vlákna typu Ib neboli fast oxidative glycolytic

Bílá vlákna jsou rychle unavitelná, zapojují se v krátkodobé silové zátěži. Naproti tomu červená dokáží pracovat déle. Obsahují více myoglobinu a dokáží lépe zpracovávat kyslík. (Čihák, 1987) Toto rozdělení uvádím proto, že každého typu se glukokortikoidy indukovaná atrofie dotýká jinou měrou. Glukokortikoidy indukovaná atrofie se dotýká výhradně bílých rychlých vláken (Hickson, Marone, 1993)

6.2 Svalová atrofie

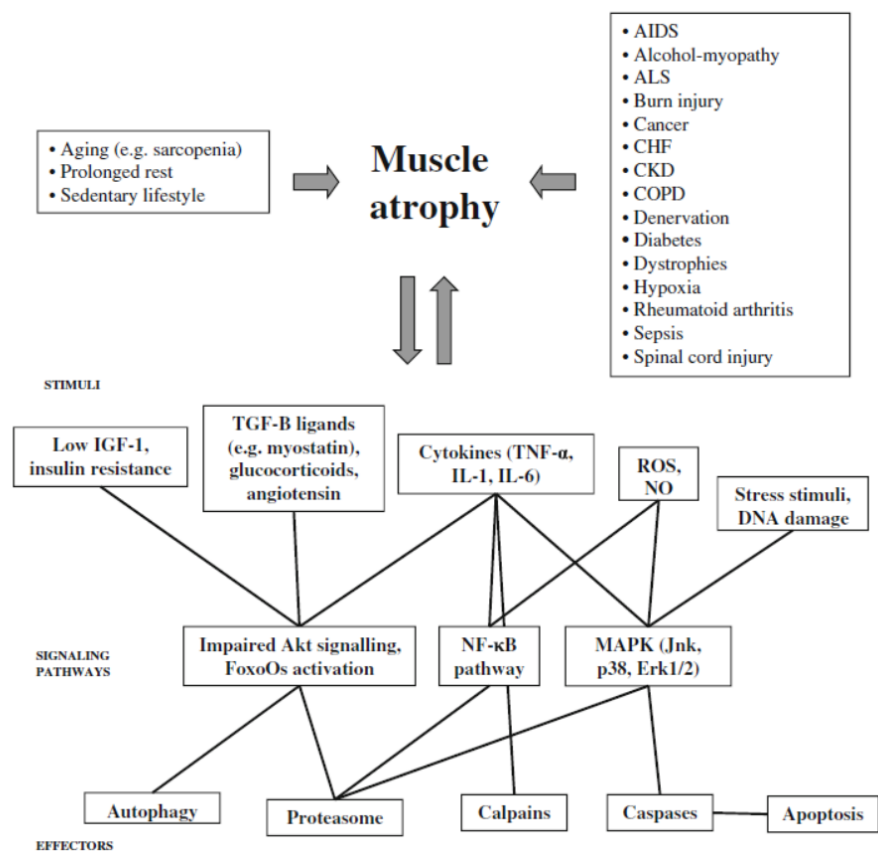
Tento stav je definován jako úbytek svalové hmoty zároveň s sebou přinášející snížení funkčnosti této kontraktilní tkáně. Jedná se o nepoměr syntézy a degradace proteinů právě s převýšením katabolismu. Objevuje se fyziologicky ve stáří; pak mluvíme o stařecké sarkopenii. V ostatních případech jde o patologický úbytek kosterní svaloviny. Škála faktorů způsobující atrofii je více než pestrá: od imobilizace či malnutrice přes autoimunitní choroby, CHOPN, chronické srdeční selhání a AIDS až po dlouhodobou

kortikoterapii, která je s některými výše uvedenými příčinami spojena. (Fanzani et al., 2012)

Kortikoterapie podporuje degradaci proteinů a tím svalovou atrofii. Poprvé byla popsána v roce 1932 v souvislosti s Cushingovým syndromem. Zpravidla se v případě kortikoterapie vyvine až zhruba po měsíci užívání prednisonu v množství vyšším než 10mg/den. Inhalované steroidy jsou s indukovanou myopatií spojovány jen zřídka (Gupta, Gupta 2013) Patofyziologický mechanismus je obdobný jako u úbytku kostní hmoty. GK mění buněčnou signalizaci a skrze kaspázy a lysosomy pak navozují apoptózu buněk. (Fanzani et al., 2012)

Příloha 5

Fig. 1 Muscle atrophy may arise as a consequence of many different physiological and pathological conditions. Unraveling the stimuli, signaling pathways and effectors that contribute to muscle depletion is pivotal to develop therapeutic interventions



Převzato z: Fanzani, 2012; schéma indukované svalové atrofie

Průběh může být jak chronický, tak akutní. Akutní forma je charakterizována rapidním snížením svalové síly a to proximálně i distálně. Pacienti musí být často umístěni na JIP a mechanickou ventilaci pro respirační insuficienci. V případě chronické myopatie je průběh pomalý, zprvu nenápadný. Slabost se začíná objevovat proximálně, přičemž pletenec dolní končetiny bývá postižen více, než je tomu na horních končetinách. Zpravidla se toto omezení vyhne svěřáčům a svalům inervovaným hlavovými nervy. Akra bývají postižena jen zřídka kdy. Klinický obraz a vzor zapojení svalů je stejný

jako u iatrogenní myopatie nebo myopatie způsobené endogenní poruchou syntézy GK. (Gupta, Gupta, 2013) Stejný klinický obraz popisuje i LaPier. Mimo akcentace svalové slabosti proximálně ještě dodává, že míra vyjádření příznaků závisí na četnosti zapojování motorických jednotek svalu. Principiálně jde o analogii svalové atrofie z imobilizace. Není-li sval používán, svalová síla se snižuje. (LaPier, 1997)

Postižena jsou zejména rychlá glykolytická vlákna, zatímco na pomalá oxidativní je vliv GK nulový anebo jen velmi nízký. (Shäcke et al., 2002) Pozastavit bychom se mohli nad vlivem na bránici. Ačkoli ve stavbě tohoto svalu převažují vlákna typu I a nábor motorických jednotek nasává pravidelně a často, mnoho studií prokázalo úbytek svalové hmoty po podání glukokortikoidů. (LaPier, 1997) Pacienti s dlouhodobou systémovou kortikoterapií též vykazují syndrom spánkové apnoe. Tyto dvě skutečnosti mohou korelovat. (Parameswaran, 2006)

Svalová atrofie, resp. steroidy indukovaná myopatie, je dalším faktorem přispívajícím ke zvýšenému riziku pádů a ve spojení s GIOP vede ke zvýšené incidenci zlomenin. (Zikán, 2007)

6.2.1 *Glutamin*

Tuto kapitolu zařazuji do práce zejména kvůli možnému vlivu na terapii. Zhodnocení vlivu glutaminu na svalovou atrofii bude provedeno v praktické části práce.

Glutamin je nejhojněji zastoupená aminokyselina v těle. Řadíme ji mezi kyseliny neesenciální. Je syntetizována organismem přirozeně, avšak ve stresových situacích jí tělo není schopno produkovat dostatek, a tak se může stát podmíněně esenciální a tělo ji musí přijímat v potravě. Je tomu tak proto, že se podílí na regulaci fyziologických reakcí v organismu a má vliv na mnohé systémy. Jako příklad si uveďme vliv na imunitu (produkce cytokinů), buněčnou signalizaci, neurotransmisi, intracelulární signalizaci. Právě svalová tkáň je největším rezervoárem této látky a distribuuje ji do plazmy, potažmo celého organismu. (Meynial-Denis, 2016) Během katabolických procesů, jako je stres, jsou zvýšeny energetické nároky organismu. V těchto situacích jsou ze svalu uvolňovány aminokyseliny, z nichž až 30% tvoří právě glutamin. (LaPier, 1997) Jeho intracelulární metabolismus mají na starost dva hlavní enzymy. Glutamináza katalyzuje reakci vzniku glutamátu z glutaminu; glutaminsyntetáza syntetizuje glutamin z glutamátu a amoniaku. Je obsažena především ve svalech, plicích a játrech. Role

glutaminu je i v rámci metabolismu svalu velmi důležitá. Panuje přímá úměra mezi produkcí této aminokyseliny a úbytkem svalové hmoty. V nynější době se již upouští od teorie, že by suplementací dodávaný glutamin sám o sobě dokázal bojovat proti sarkopenii, nicméně jeho místo v jiných, výše zmíněných metabolických pochodech, je nezastupitelné. (Meynial-Denis, 2016) Je to například důležitý nosič a donor NH_2 skupin, čehož organismus využívá kupříkladu při syntéze purinů. (Ledvina et al., 2009)

7 KORTIKOTERAPIE A METABOLICKÝ SYNDROM

7.1 Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je definována jako porucha tkání, resp. buněk, reagovat na inzulin. Některé buňky jsou na inzulinu závislé v tom smyslu, že bez jeho působení nejsou schopny absorbovat glukózu. To se projeví zvýšením plazmatické glukózy, což má za následek další řetězec událostí. Pankreas odpovídá v pozitivní zpětné vazbě zvýšením produkce inzulinu. V tukové tkáni se objeví porucha lipolýzy, resp. zvýšení hydrolýzy TAG a plazmatického nárůstu volných MK; v játrech je markantní inhibice glukoneogeneze a glykogenolýzy; a konečně ve svalech je též porušeno přijímání glukózy. Svalová tkáň není schopna glukózu přijmout z důvodu snížené senzitivity inzulinových receptorů a z důvodu vyššího příjmu volných MK, jejichž hladina je v krvi zvýšena. (Geer et al., 2013)

Všechny tyto faktory vedou k metabolickému syndromu a tzv. glukokortikoidy indukovanému nebo steroidnímu diabetu. Jedná se v podstatě diabetes mellitus typu II, kdy je nedostatek inzulinu pouze relativní. Sekrece je v hodnotách normy (může být i zvýšena), ale tkáň nemají dostatečnou citlivost na daný hormon. Tkáň tedy nejsou schopny zpracovat glukózu cirkulující v plazmě. (Silbernagl, Lang, 2012) Tento typ diabetu je znám od zhruba od roku 1940. Rao ve své studii popisuje, že je častější u žen než u mužů a to dokonce v procentuálním poměru 75:25. Bohužel z výše uvedeného plyne, že i GKID je jedním z limitujících faktorů léčby steroidními hormony. (Rao et al., 2016)

7.2 Tuková tkáň

7.2.1 Buňky tukové tkáně

Adipocyty jsou buňky pojivové. Jsou ohraničeny zevní bazální laminou. Jejich prekurzorem je adipoblast, který je diferenciován přímo z mezenchymové kmenové buňky a na rozdíl od fibroblastu je schopen v sobě akumulovat TAG cirkulující v plazmě. Jsou to buňky sférické, histologicky je dělíme na tzv. uni- a multivakuolární.

Liší se velikostí, umístěním jádra a využitím energie získané z lipidů. Univakuolární adipocyty jsou větší buňky, jejichž tukové kapénky splynuly v jednu velkou vakuolu. Jádro buňky bývá uloženo zpravidla na okraji. Multivakuolární buňky jsou oproti prvním jmenovaným menší, kapének obsahují více a jádro bývá rozmístěno nepravidelně. Obsahují také více mitochondrií a má se za to, že přeměněnou energii z uložených lipidů využívají spíše k tvorbě tepla nežli k zásobování a využití organismem. (Uhlík et al., 2012)

Tukovou tkáň lze funkčně považovat za samostatný orgán, který v organismu plní endokrinní funkci a jeho pole působnosti sahá i do imunitních reakcí. Správná funkce je klíčová pro fungování glukózové a lipidové homeostázy. Glukokortikoidy mají schopnost tuto tkáň ovlivnit svým působením na diferenciaci preadipocytů pocházejících ze stejné mezenchymové kmenové buňky jako fibroblasty. Zároveň mají schopnost zvýšit lipolýzu v koncových buňkách (Geer et al., 2013)

7.2.2 Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Mimo mastných kyselin je tuková tkáň schopna uvolňovat do krevního oběhu i endokrinní látky. Souhrnně je nazýváme adipokiny. Významný vliv mají na inzulinovou rezistenci v kosterním svalu, dále dokáží navodit zánětlivou odpověď organismu. Právě tato skutečnost se stává pro obézní jedince rizikovou. V případě chronické celotělové zánětlivé reakce o nízké intenzitě hrozí rozvoj aterosklerózy a diabetes mellitus II. To vše kvůli adrenální odpovědi a vyplavení glukokortikoidů. (Polák et al., 2006)

Haluzík et al. dále uvádějí, že tuková tkáň je nejen zásobárnou, ale za určitých situací může být dokonce i producentem imunokompetentních buněk, především makrofágů. Efekt účinku těchto buněk je přímo závislý na množství tukové tkáně v organismu a na velikosti adipocytů. V případě zánětlivé reakce je makrofágy infiltrovaná tkáň schopna tyto buňky uvolnit do oběhu. (Haluzík et al., 2010) Nadprodukce prozánětlivých faktorů a makrofágů hodnotíme v tomto případě jako škodlivou. S přihlédnutím na rozdíly v tukové tkáni viscerální a podkožní, vykazuje vyšší riziko viscerální tuková tkáň, neboť je makrofágy více infiltrována. Toto opět potvrzuje, že centrální obezita u Cushingova syndromu je dalším velkým rizikem. (Geryková, 2013)

7.2.2.1 Cytokiny

Cytokiny

Tuková tkáň je složena z více druhů buněk. Jsou to již diferenciované adipocyty, ovšem další buňky jako nediferenciované adipocyty, endotelie, fibroblasty a především buňky imunokompetentní. V nejvyšší míře jsou zastoupeny makrofágy, u nichž bylo prokázáno, že při rozvoji obezity osidlují tukovou tkáň nejvíce. Právě buňky imunitního systému jsou zodpovědné za produkci cytokinů: IL-6, TNF-alfa, IL-1. Například na celkové koncentraci IL-6 se tuková tkáň podílí za bazálních podmínek asi ze 30%. Tento prozánětlivý cytokin má lypolytické účinky. Vzhledem k tomu, že je mj. uvolňován i kosterními svaly při zátěži, mohli bychom to hodnotit jako výhodu. V momentě, kdy však obézní pacient trpí hypokinezou a jeho tuková tkáň současně produkuje tuto látku, je nadále zvyšována plazmatická hladina MK. Zvyšuje se tak opět riziko aterosklerózy a KVO. (Polák et al., 2006)

7.2.2.2 Leptin

Je to hormon, který zasahuje do řídicích funkcí ovlivněním hypotalamu. Působí na centra sytosti a snižuje tak příjem potravy. Lidé s mutací genu pro leptinový receptor nebo leptin samotný vyvíjejí metabolický syndrom se všemi jeho atributy. (Polák et al., 2006) Zároveň centrálním ovlivněním sympatiku působí zvýšení krevního tlaku. Zvýšené hladiny leptinu působí snížení kostní denzity. (Geryková, 2013)

7.2.2.3 Adiponectin

Tento protein hraje zásadní roli v regulaci metabolismu lipidů a sacharidů. Má schopnost zvyšovat utilizaci glukózy a mastných kyselin. Děje se tak díky usnadnění transportu do myocytů, hepatocytů a adipocytů. V jaterních buňkách adiponectin potlačuje glukoneogenezi. Důležitým faktem je, že míra adiponectinu v plazmě je nepřímo úměrná BMI a koncentrací TAG; na druhou stranu je v průměru úměrně s cholesterolem a HDL. Je to pravděpodobně spojeno s jeho schopností aktivovat lipoproteinovou lipázu. (Polák et al., 2006) Znamená to tedy, že u obézních je hladina tohoto adipokinu snižena u štíhlých zvýšená. Adiponektin působí pozitivně ve

zvyšování inzulínové senzitivity. (Geryková, 2013) Jeho vliv brání rozvoji aterosklerózy působením na makrofágy, jimž zabraňuje transformovat se v pěnové buňky. Jeho nevýhodou však je, že obézní ho nedokáží ve své tukové tkáni vytvořit v odpovídajícím množství. (Polák et al., 2006) Zároveň adiponectin působí pozitivně na kostní tkáň. (Geryková, 2013)

7.3 Centrální obezita

Pro dlouhodobou kortikoterapii a na ní nasedající Cushingův syndrom) je typická redistribuce tuku. Děje se tak v důsledku rozdílné citlivosti periferní a centrální (resp. viscerální) tukové tkáně na hormony, konkrétně inzulín a glukokortikoidy. Na periférii je z tohoto důvodu ukládáno méně TAG do adipocytů, naopak centrálně tuková tkáň hypertrofuje. Výsledkem je typický měsícovitý obličej, hromadění tuku v oblasti šíje a výrazná obezita v abdominální oblasti. Naopak končetiny zůstávají oproti zbytku těla velmi tenké, neboť k faktoru redistribuce tuku se přidává ještě GK indukovaná svalová atrofie. (Silbernagl, Lang, 2012)

Centrální obezita, metabolický syndrom a inzulínová rezistence jsou spojené nádoby, na které nasedá riziko kardiovaskulárních onemocnění a riziko snížené schopnosti přežití. (Geer et al., 2013) V játrech jsou ve zvýšené míře tvořeny ketolátky a VLDL lipoproteiny, které následně přecházejí do krevního řečiště. Zde je podpořeno riziko vzniku aterosklerózy spojené mj. i s vyššími požadavky na krevní oběh z důvodu hypertenze. Ta je způsobena vzestupem citlivosti na katecholaminy, což se projeví zvýšenou srdeční stažlivostí a uzavřením periferních cév. Méněcennost vaziva a zvýšená srážlivost krve už jsou jen posledním dílkem této život ohrožující „skládanky“. (Silbernagl, Lang, 2012)

7.3.1 Vliv obezity na pohybový aparát

V pohybovém systému působí obezita největší zátěž kloubům. Kvůli vysoké hmotnosti jsou mechanické požadavky na chrupavky vyšší a tím hrozí větší riziko poškození tkáně. Poškození chrupavek je závislé také na postavení končetin. Jsou-li přítomny výrazné svalové dysbalance, mění se postavení v kloubu a biomechanická zátěž na

chrupavku. Některé části jsou namáhány méně, některé více. U těch je riziko poškození ještě vyšší. (Geryková, 2013)

7.3.2 Vliv obezity na dechové funkce

Pro pohybovou terapii jsou dechové a kardiovaskulární funkce také neopomenutelnými faktory, které mohou pacienta limitovat ve výkonu. Pro terapii je důležité vědět, jaká omezení plynou pro pacienta s KVO a dechovou limitací.

Mezi hlavní dechové komplikace u obézních pacientů patří zvýšené nároky na ventilaci, zvýšená dechová práce, nedostatečnost dechových svalů a snížená poddajnost hrudníku. Změny objemů a odporů plic vedou k uzavření periferních částí plic, což narušuje ventilaci i perfuzi. Dochází k hypoxemii zejména v supinační pozici. Obézní pacienti často také trpí spánkovou hypoventilací a syndromem spánkové apnoe. (Parameswaran, 2006)

8 CUSHNIGŮV SYNDROM A TĚLESNÁ ZÁTĚŽ

8.1 Ovlivnění kardiovaskulárního systému

Výrazným problémem u Cushingova syndromu jsou hypertenze a ateroskleróza. Tyto problémy nasedají na metabolický syndrom způsobený inzulínovou rezistencí vyvolanou glukokortikoidy. Ovšem dopad KVO lze dobře cílenou pohybovou aktivitou zmírnit. (Pedersen et al., 2015) Je nutné zvolit vhodnou intenzitu zátěže, proto by měla předcházet spiroergometrie. Toto zátěžové vyšetření monitoruje EKG, výměny dýchacích plynů, hodnotu krevního tlaku a tepovou frekvenci. Zároveň je možné vyšetření ještě doplnit o subjektivní vnímání zátěže na Borgově škále. (Máček, Radvanský et al., 2011)

Autoři McArdle, Pedersen i Máček a Radvanský se shodují, že pravidelná fyzická zátěž upravuje krevní tlak směrem k normě. McArdle uvádí, že pravidelná aerobní zátěž snižuje systolický i diastolický tlak, zatímco statická zátěž snižuje pouze diastolický tlak. Adaptace kardiovaskulárního systému zůstává pozitivní predispozicí pro snižování krevního tlaku. (McArdle et al., 1981)

Pedersen se rovněž zaměřoval na rozdílné typy aktivit. V jeho studii byly zahrnuty tyto typy zátěže: vytrvalostní trénink, dynamický odporový trénink, kombinovaný trénink a izometrický odporový trénink. Došel k závěru, že systolický tlak byl snížen u všech skupin sledovaných subjektů kromě skupiny, která se věnovala výhradně kombinovanému tréninku. Na diastolický tlak měly vliv všechny formy aktivit. Jedním dechem však autor dodává, že výsledky dosažené vytrvalostním tréninkem byly znatelnější, a to jak ve skupinách hypertonických, tak pre- i normotonických subjektů. Pedersen ve svém článku popisuje více studií, které jeho tvrzení dokládají (např. Kelley and Kelley 2010). (Pedersen et al., 2015)

Krevní tlak, jak již bylo řečeno, je úzce spojen s metabolickým syndromem, nadváhou a inzulínovou rezistencí, resp. hyperinzulinémií. (McArdle et al., 1981) Mechanismus vzniku je tedy zpravidla multifaktoriální. Fyzická aktivita však dokáže zvýšit inzulínovou senzitivitu v zapojených svalech. Prouděním krve je do tkáně přinášeno více glukózy, která je snadněji zabudována, neboť dojde k zesílení odpovědi inzulínového receptoru, GLUT4 pumpičky (tedy glukózového transportéru) a následné

buněčné odpovědi. Je také potencována aktivita glykogen syntázy. Tím je konečně hladina inzulínu v krvi redukována. Snižuje se vylučování volných mastných kyselin. (Pedersen et al., 2015)

Vlastní aktivitu zahajujeme lehkým rozcvičením trvajícím okolo patnácti minut. Následuje cvičební jednotka v „maximální intenzitě“. Maximální intenzitou se v případě pacienta s KVO myslí taková intenzita, kdy se tep zvýšil maximálně o 60% tepového rozpětí. Tuto hodnotu lehce dostaneme výpočtem z $(220 \text{ tepů/min} - \text{věk pacienta})$ - klidová tepová frekvence. Z podílu těchto čísel určíme 50-60%. Je to výpočet pouze orientační, avšak v praxi hojně užívaný. Samozřejmě nezanedbatelným ukazatelem je i subjektivní vnímání zátěže, případně bolesti na hrudi nebo hypertonická reakce. (Máček, Radvanský et al., 2011)

8.2 Ovlivnění sekundární glukokortikoidy indukované osteoporózy

8.2.1 Medikamentózní léčba

Ačkoli se práce zabývá vlivem pohybové terapie, považují za vhodné se o medikamentózní léčbě zmínit alespoň okrajově, neboť je nedílnou součástí péče o pacienty a s mechanickou stimulací kostní tkáně také úzce souvisí. Tyto formy terapie se mohou vzájemně podporovat v kýženém efektu.

Jako účinné medikamenty na kompenzaci GIOP se používají bifosfonáty. Například alendronát má prokazatelné účinky na zlepšení kostní denzity v oblasti lumbální páteře. Toto zlepšení je popisováno až o 4,5% u pacientů s výše zmíněnou medikací oproti těm, kteří přijímali jen placebo nebo prostý vápník. Když byl k bifosfonátům následně přidán ještě vitamin D, bylo prokazatelné zvýšení kostní denzity až o 6%. Nejnovější studie ukazují také pozitivní efekt PTH, který je dokonce ještě vyšší než u alendronátu. V budoucnu se budou klinické studie zabývat ještě jinou, alternativní cestou ovlivnění GIOP skrze RANKL a další signální dráhy. (Uyl et al., 2011)

8.2.2 *Pohybová terapie*

Mechanické zatěžování kosti zlepšuje kostní denzitu díky stimulaci kostních buněk. Místa kosti, která jsou zatížena velkou námahou, se těší vyššímu přírůstku kostní hmoty a naopak. Tento fenomén se objevuje v rámci celé kostry: kosti končetin se adaptují na lokomoci, resp. dynamické zatěžování, zatímco např. lebka nikoliv-má totiž funkci ochrannou. Jedním z možných mechanismů, resp. výsledků mechanické stimulace je potlačení produkce sklerostinu. Sklerostin je glykoprotein specifický pro osteocyty a je považován za inhibitor kostního formování. Je produktem SOST genu, jehož mutace způsobují sklerosteózu nebo Van Buchemovu chorobu. (Robling et al., 2007)

Fieroiu ve své studii testuje kineziologický program složený z následujících cvičebních jednotek: cvičení pro zvýšení síly svalů podél páteře a ramenního pletence, cvičení na zlepšení postury hrudníku, zvýšení svalové síly m. triceps brachii a svalů zadní skupiny paže, zvýšení svalové síly a zlepšení posturálního zapojení abdominálních svalů, cvičení pro svaly v oblasti kyčelního pletence a zadní strany dolních končetin. Po důkladném vyšetření byli jeho pacienti zařazeni do programu, který následně přinesl výsledky podporující teorii, že fyzická zátěž podporuje prevenci progresu osteoporózy. Uvádí však, že je nutné začít s intervencí velmi brzy. (Fieroiu, 2016)

S optimální fyzickou aktivitou je třeba začít nejen brzy, ale také v dostatečné intenzitě. Je nutné dát dostatečný silový impulz, chceme-li získat od tkáně optimální odpověď. Zatížení by tedy mělo směřovat ve směru antigravitační osy, aby bylo dosaženo dynamické stimulace v kýžené ose. Po důkladném vyšetření volíme vhodný sport s ohledem na riziko zlomenin a obecnými bezpečnostními zásadami. Ačkoli by se mohlo zdát, že sport je sám o sobě riziková činnost zvyšující incidenci pádů a zlomenin, je nutno podotknout, že sportovci mají prokazatelně lepší svalovou koordinaci. Svalová koordinace je sama o sobě faktorem přispívajícím ke zlepšení stability, umožní pacientovi pohotově reagovat na nepředvídatelné situace a lépe se s nimi vyrovnat. Jako vhodný se jeví běh, případně rychlá chůze. U pacientů s Cushingovým syndromem však narážíme na obezitu a velkou zátěž na klouby, proto bychom volili spíše chůzi, Nordic walking, turistiku. Pacienty se snažíme edukovat stran pohybové aktivity i v rámci každodenního života. Zde se zaměřujeme na správné osové zatížení páteře, měli by se vyvarovat se předklonům, zvláště zvedají-li těžká břemena. Jako nevhodné aktivity (resp. aktivity, které nemají benefit pro zvyšování kostní hmoty) se prokázaly sporty,

kde dochází k vyloučení působení gravitační síly. Jsou to například plavání nebo cyklistika. (Brožová, 2007)

Nezbytnost pohybové aktivity již od dětství dokládá i Pedersen. Odkazuje na několik studií (McKay et al., 2000; Kemper et al., 2000; Nikander et al., 2010), které potvrzují, že pohybová aktivita v dětském věku je předpokladem pro správný vývoj kostí v dospělosti. Jako kontrast uvádí případ imobilizace po zlomenině tibie, kdy došlo k markantnímu úbytku kostní hmoty v oblasti pánve a lemu, a to nejen na straně zlomeniny, ale dokonce i na straně kontralaterální. Dodává, že třítydenní imobilizace dvojnásobně zvyšuje riziko zlomeniny v oblasti kyčelního pletence, a to až na následujících 10 let. Jako vhodnou pohybovou aktivitu doporučuje aerobní trénink se zátěží a silový trénink. U starších pak doporučuje silová a balanční cvičení, příkladem může být tai-chi. (Pedersen et al., 2015)

Maurerova simulační studie jde ještě více do hloubky. Podporuje tvrzení, že mechanická stimulace je bez debaty klíčová pro udržení kostní hmoty, ovšem dále se zabývá konkrétním vlivem na architekturu kosti. Zjišťuje konkrétní mechanismus vlivu mechanického zatížení na trabekulární kost. Kortikální část kosti je ze studie zcela vynechána. Maurer vychází z domněnky, že trámce jsou remodelovány podle určitého algoritmu a přizpůsobovány aktuálním potřebám zatížení, neboť kost je živá tkáň. Na svém modelu pak představuje následující výsledky: potvrzuje mechanický vliv zatížení na trámčitou kost. Mechanické stimuly podporují nárůst kostní hmoty, ovšem nikoliv nárůstem počtu trabekul, ale „jen“ jejich zbytněním. (Maurer et al., 2014)

8.3 Ovlivnění svalové atrofie

Vzhledem k tomu, že dostupné informace (literatura, portály pubmed a ukaz.cuni.cz) jsou velmi sporé a necílí na pacienty s Cushingovým syndromem, je tato kapitola pojata spíše obecně se zaměřením na možné benefity fyzické aktivity týkající se svalové tkáně. Tělesné cvičení je nezbytnou prevencí a léčbou svalové atrofie. Má anabolický efekt na svalovou tkáň. (LaPier, 2009) Aerobní trénink obecně vede ve svalových vláknech ke zmnožení mitochondrií, zvýšení oxidativní kapacity a hypertrofii pomalých (červených) svalových vláken. Odporový trénink na druhé straně vede ke zvětšení objemu rychlých (bílých) vláken. S rostoucí hypertrofií tkáně rostou i její kapacitní možnosti jakožto

zásobárny ATP a svalového glykogenu. Toto je výhodou v případě prevence a ovlivnění inzulinové rezistence. (Máček, Radvanský, 2011)

Velmi přehlednou studii zpracovali Hickson a Maronová. Zpracovali čtyři modely aktivity kontraktilní tkáně. Bylo to tzv. funkční přetížení, odporový trénink, vytrvalostní trénink a in vitro stimulace buněk. V prvním případě docházelo často k přetížení až přetržení šlach a úponů synergistů. V ojedinělých případech došlo dokonce k přetržení svalu. K hypertrofii došlo u svalů, které následně musely nahradit poškozený sval ve funkci. Vzhledem k tendopatiím se jevil jako vhodnější odporový trénink, který zahrnuje dynamickou složku, opakování v sériích. Nárůst svalové hmoty byl markantní, nicméně pouhý nárůst svalové hmoty není vždy univerzálním řešením. U oslabených pletenců je třeba dbát i správného postavení v kloubech a souhry agonistů a antagonistů, aby nedocházelo k dysbalancím a decentracím v kloubech. Vytrvalostní trénink má svá pozitiva v mnoha směrech, stran svalové atrofie však nevede k výraznému nárůstu svalové hmoty. Přináší však jiné benefity. Svalovou hmotu udržuje v aktivitě, tudíž nedochází k progresi atrofie, a u pacientů s Cushingovým syndromem by měl být v jisté míře zastoupen i z jiného důvodu. Při dlouhodobé aktivitě nízké až střední intenzity je energie brána z lipidových zásob. To má pozitivní vliv na obezitu. (Hickson, Marone, 1993)

Ještě více do hloubky jde v tomto směru Okita, který na laboratorních potkanech testoval vliv cvičení na běhátku na konkrétní dva svaly. Byly to m. extensor digitorum longus a m. soleus, které se liší především ve složení ve smyslu převahy jedné nebo druhých svalových vláken. V m. soleus převažují vlákna typu I, v m. extensor digitorum longus jsou to vlákna typu II. Vliv kortikoterapie by měl být tedy poněkud rozdílný. Studie se snažila objasnit, jaký vliv bude mít cvičení na běhátku na tyto dva svaly, a zda vůbec má pozitivní vliv na svalovou atrofii. Potkani byli rozděleni do čtyř skupin: kontrolní bez fyzické aktivity, kontrolní provádějící fyzickou aktivitu a dvě skupiny s kortikoterapií, opět jedna s fyzickou aktivitou, druhá bez ní. Výsledke studie bylo zjištění, že u potkanů je prokazatelný pozitivní vliv fyzické aktivity. Okita tak dochází k závěru, že i pro lidské pacienty s kortikoterapií by mohla mít isotonická aktivita pozitivní vliv na svalovou atrofii. (Okita et al., 2001)

8.3.1 Možný vliv suplementů na indukovanou svalovou atrofii

Proběhlo také několik pokusů směřujících k zjištění, zda suplementy přijímané v potravě mohou působit proti svalové atrofii. Meynial-Denis ve své studii tvrdí, že bez aktivního tělesného cvičení aminokyseliny samy o sobě nedokáží ovlivnit regresivní změny ve svalu, ať jsou přijímány v jakémkoliv množství. (Meynial-Denis, 2016)

Yoshikawa v loňském roce (2016) publikoval v *Modern rheumatology* studii, která jako první testovala vliv BCAA (branched-chain amino acids; aminokyseliny s větveným řetězcem) na úbytek svalové hmoty. Testování byli pacienti s revmatickým onemocněním, kteří byli na dlouhodobé kortikoterapii a byli ohroženi, nebo se u nich projevila svalová atrofie. Vzorek subjektů obsahoval pacienty, kteří přijímali prednisolon v dávce větší než 10mg/denně. Tato skupina pak byla rozdělena na dvě části, z nichž jedna byla denně suplementována 12g BCAA, druhá nikoliv. Obě skupiny však pravidelně pod dohledem vykonávaly stejnou fyzickou aktivitu a byla jim kontrolována dávka přijímaného prednisolonu. Yoshikawa dochází k závěru, že v obou skupinách došlo k udržení svalové hmoty na končetinách, avšak k funkčnímu nárůstu svalové síly pouze ve skupině, která byla suplementována. (Yoshikawa et al., 2016)

8.4 Ovlivnění inzulínové rezistence

Jak již bylo řečeno v předchozích kapitolách, tělesné cvičení má pozitivní vliv na inzulínovou senzitivitu. Svaly zvyšují svojí schopnost ukládat svalový glykogen, tudíž vychytávají větší množství glukózy z plazmy. Zároveň je zvýšena senzitivita receptorů. Též s hypertrofií svalové tkáně roste jejich počet. Jako vhodná forma tréninku se jeví aerobní trénink, minimálně 55 minut alespoň třikrát týdně. Již při takovém výkonu je signifikantní vliv na glukózovou toleranci. (Pedersen, Saltin, 2015)

Rodgers ve své studii dokázal, že již po sedmidenním cvičení je patrný vliv na inzulínemii. Uvádí, že aktivita má trvat nejméně 60 minut. Měřil hladiny hormonu na lačno, prandiálně i postprandiálně. Všechny hodnoty po sedmi dnech klesly. Navíc se u většiny subjektů prokázal dřívější nástup peaku inzulínu. U subjektů však nedošlo k poklesu hmotnosti, proto tato studie také svědčí spíše pro „svalovou teorii“, alespoň v začátcích pravidelného tělesného cvičení. (Rodgers, 1988)

Pedersen ve svém článku odkazuje na studii provedenou v Číně na téměř šesti stech pacientech, u kterých byla prokázána patologická glukózová tolerance. Pacienti byli rozděleni do tří, resp. čtyř skupin. Každá z nich měla dosáhnout snížení glukózové rezistence jiným způsobem. První skupině byla nastolena pouze dietní strava, druhá měla předepsané pouze fyzické cvičení, ve třetí skupině probíhala obě opatření zároveň. Čtvrtá skupin byla pouze kontrolní. Tyto skupiny byly sledovány po šest let. Riziko vzniku diabetu druhého typu se snížilo následovně: u první skupiny, jež měla pouze dodržovat dietu, byl pokles o 31%; druhá skupina vykázala pokles o 46%. Zajímavé je, že poslední skupina, která měla kombinaci diety a cvičení, byl pokles rizika vzniku diabetu „pouze“ o 42%. Podobné studie byly provedeny i v dalších zemích. Všechny prokázaly, že změna životního stylu a především zařazení pravidelného cvičení do denního programu pacienta vede ke snížení rizika vzniku sekundárního diabetu. Dokonce ani léčba metforminem není tak účinná, jako fyzická aktivita. (Pedersen, Saltin, 2015)

8.5 Ovlivnění obezity

Redukce obezity je dalším faktorem ovlivňujícím metabolický syndrom. Její snížení jde ruku v ruce se zlepšením dyslipidemie i inzulinové rezistence. Problém u pacientů je především s adherencí ke cvičení. Je to z následujícího důvodu: ačkoli je výsledek cvičení prokazatelně pozitivní ve všech výše zmíněných důsledcích a pacienti se i subjektivně cítí lépe, zpravidla se nedostavuje jimi očekávaný úbytek na váze. Neznamená to však, že by pacient necvičil správně nebo neprospíval svému zdraví. Po zátěžovém i antropometrickém vyšetření bývají parametry znatelně lepší. Kupříkladu i obvod pasu nebo končetin se zmenší. Problémem však je obecné společenské mínění - dnešní společnost se mylně domnívá, že v boji s obezitou je nejdůležitější úbytek na váze. Toho se však dosahuje mnohem hůře, neboť dochází ke změně složení tělesné hmoty. Proto mají pacienti často pocit selhání a po čase přestanou cvičit. (Pedersen, Saltin, 2015)

9 KAZUISTIKA PACIENTA S CUSHINGOVÝM SYNDROMEM

9.1 Anamnéza

Pacientka: L. K., žena

Věk: 13,5 roku

RA: matka nar. 1981, 174cm, osteoporóza, asthma bronchiale, onemocnění štítné žlázy, její sestra onemocnění srdce, matka taktéž+porucha imunity, její otec zdrav

Otec nar. 1972, 181cm, otec je bratrancem otce matky, v letech 1996-1999 sledován v ÚVN pro subfebrilie nejasné etiologie, jeho otec CHOPN, od narození jen jedna ledvina, jeho matka psoriáza, diabetes, prarodiče nádorová onemocnění

Sourozenci: bratři nar. 2000 a 2010, sestra 2005

OA: 13,5 letá pacientka s těžkou formou vaskulitidy charakteru mikroskopické polyangiitidy s alveolárním krvácením a kožními výsevy s projevy již od novorozeneckého věku. Je ve stavu těžké imunodeficiencie s nedostatkem T a B lymfocytů, stav vyžaduje pravidelnou substituci imunoglobuliny (Privigen), spí s BiPAPem s potřebou noční oxygenoterapie - v noci hypoventilace.

Při genetickém vyšetření pomocí NGS (Next Generation Sequencing) byla zjištěna mutace de novo genu HCK, který kóduje kinázu regulující některé dráhy včetně JAK-STAT systému. JAK-STAT systém je kaskáda tří hlavních komponent, která přenáší extracelulární chemické signály do jádra buňky a vede k ovlivnění transkripce DNA a exprese genů zahrnujících ovlivnění imunity, proliferace, diferenciaci, apoptózy a onkogeneze. U pacientky byla prokázána zvýšená aktivace/fosforylace signálního proteinu STAT5. Při testování vzorku pacientky byla fosforylace STAT5 inhibována ruxolitinibem (inhibitor JAK1 a JAK2 tyrosinkinázy). Na základě výsledků provedených vyšetření a absence možné jiné terapie bylo vzhledem k pokračující progresi onemocnění na meziklinickém konziliu (31.8.2016) rozhodnuto o podání léku Jakavi (ruxolinitib).

Poslední hospitalizace: byla přijata pro krátce trvající febrilie, rýmu, kašel a elevaci CRP na 65 mg/l. Moč negativní, provedené virologické a bakteriologické vyšetření z horních cest dýchacích neprokázalo jasně etiologii onemocnění. Vzhledem

k leukopenii a imunosupresivní terapii byla léčena Tazocinem (i.v.), došlo však k mírné anemizaci, ve sputu byla příměs krve. Dva dny podán Solu-Medrol v celkové dávce 60 mg. Stav se po uvedené terapii stabilizoval, anemizace nepokračovala, CRP kleslo.

Provedena též kožní biopsie z ložisek na levé paži k založení kultivace fibroblastů a vyšetření aktivace JAK-STAT v těchto buňkách. Sutura 2 stehy.

Zlomeniny končetin nejuje, pamatuje si však, že v raném dětství nosila korzet.

Dle anamnézy dostupné na lůžkovém oddělení není možno dohledat, zda u dítěte byla zlomenina obratlů, později však ze starší dokumentace poskytnuté vedoucím práce docházím k závěru, že ano. Dívka měla idiopatickou zlomeninu hrudních obratlů.

9.2 Kineziologický rozbor

Celkový dojem:

Pacientka orientována místem i časem, psychomotorický vývoj přiměřen věku, dle SA nechodí do školy, má individuální vzdělávací plán a učí se doma s otcem; komunikativní, spolupracující

Pacientka je obézní a na svůj věk poměrně malého vzrůstu. Na kůži výrazné mramorování, v oblasti levé paže viditelný hematom způsobený kožní biopsií. Stehy již nejsou, zbyla jen menší klidná ranka.

9.2.1 Statické vyšetření vstoje

Zády:

Pacientku instruuji, aby se postavila zády, jak je jí to nejpřirozenější. Stoj na obou nohou bez titubací, Rombergova zkouška 1, 2 i 3 negativní. Ramena mírně v protrakci, výrazná bůvolí šíje, páteř ve frontální rovině bez viditelných vychylek, bude ověřeno v dynamickém vyšetření. Není znatelné patologické zakřivení páteře ani v sagitální rovině. Kožní záhyby ve výšce tajlí asymetrické. Páneve v rotaci, kdy pravá SIAS předbíhá levou. Symetii gluteálních rýh nehodnotím pro dyskomfort pacientky způsobeným případným svlékáním kalhot, avšak podkolenní rýhy jsou asymetrické, levá výše než pravá. Dolní končetiny jsou v silném valgózním postavení. Patní kosti v ose, symetrické, podélná i příčná klenba zborcené.

Zboku:

Hlava bez významné protrakce, viditelná „bůvolí šíje“, zakřivení páteře se nezdá být nijak patologické ve smyslu hyperlordóz, hyperkyfóz nebo oploštění páteře, avšak pro výraznou obezitu je toto poměrně obtížně hodnotitelné.

Zepředu:

Měsícovitý obličej, ramena v lehké protrakci, klíční kosti symetrické, břišní stěna hypotonická. Pánev se opět jeví v rotačním postavení. Dle postavení patel lze hodnotit rotaci levé dolní končetiny mediálně. Z tohoto pohledu ještě ověřuji plochonoží.

9.2.2 Dynamické test

Thomayerova zkouška rozvíjení páteře: v normě

Úklony: vpravo bez omezení, vlevo lehké omezení pro bolest v oblasti pravé lopatky

Čepojova zkouška: prodloužení o 0,8cm

Forestierova fleche: negativní

Trendelegova zkouška: pozitivní na levé kyčli

Véleho test: negativní

Romberg 1,2,3: negativní

Stoj na jedné noze jako zkouška stability: negativní

Chůze: schopna samostatné chůze o normální bázi, bez nutnosti zvýšené zrakové kontroly (včetně případu odvedení pozornosti a plnění lehkých kognitivních úkolů). Délka kroku stejná. V chůzi se ještě zvyrazňuje valgózita kolenních kloubů a je patrná nestabilita v levém kyčelním kloubu. Nášlap přes patu, odvíjení plosky v normě, stojná fáze kroku ukončena odvalením přes palec. Synkinéza horních končetin +.

9.2.3 Vyšetření na lůžku

Ačkoli neočekávám postižení motorických nervů, provedu nejprve orientačně základní neurologické vyšetření, kdy povrchové cití ano a symetrické, poloho- a pohybovit ano, Mingazzini neg. na horních i dolních končetinách, extenční i flekční zánikové jevy neg., diadochokinéza ano, taxe ano, reflexy ano a ve fyziologickém rozmezí.

Aktivní rozsahy pohybů na horních končetinách fyziologické, testy na hypermobilitu negativní, avšak nutno vzít v potaz roli obezity a tukových polštářů, přes které pacientka nepředvedla např. příznak šály dokonale. Vleže na zádech pak pasivní vyšetření ROM

HKK, opět bez omezení, DKK taktéž. Na DKK v oblasti pánevního pletence hypermobilita, zejména do rotací. Aktivní rozsahy pohybů DKK taktéž fyziologické. Jemná motorika nenarušena.

Břišní stěna oslabená, snížená funkce HSS (ověřeno flekčním testem).

Svalová síla dostatečná, vzhledem k podmínkám nemocničního pokoje a věku pacientky ověřeno modifikovaným svalovým testem.

9.3 Závěr vyšetření

Ačkoli neočekávám postižení motorických nervů, provedu nejprve orientačně základní neurologické vyšetření, kdy povrchové cití ano a symetrické, poloho- a pohybovit ano, Mingazzini neg. na horních i dolních končetinách, extenční i flekční zánikové jevy neg., diadochokinéza ano, taxe ano, reflexy ano a ve fyziologickém rozmezí.

Aktivní rozsahy pohybů na horních končetinách fyziologické, testy na hypermobilitu negativní, avšak nutno vzít v potaz roli obezity a tukových polštářů, přes které pacientka nepředvedla např. příznak šály dokonale. Vleže na zádech pak pasivní vyšetření ROM HKK, opět bez omezení, DKK taktéž. Na DKK v oblasti pánevního pletence hypermobilita, zejména do rotací. Aktivní rozsahy pohybů DKK taktéž fyziologické. Jemná motorika nenarušena.

Břišní stěna oslabená, snížená funkce HSS (ověřeno flekčním testem).

Svalová síla dostatečná, vzhledem k podmínkám nemocničního pokoje a věku pacientky ověřeno modifikovaným svalovým testem.

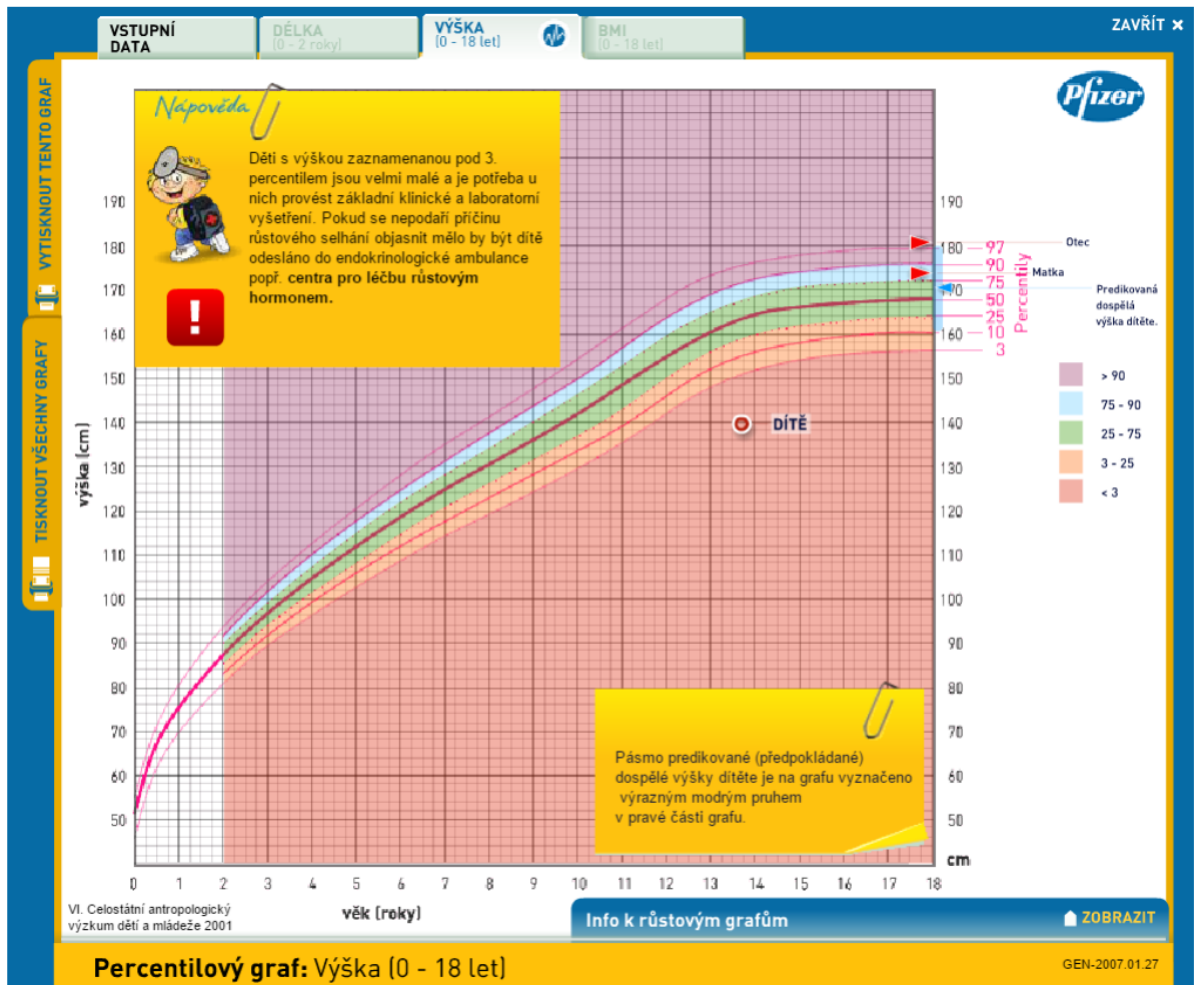
9.4 Růstový graf

Z dostupných údajů jsem si sestavila růstový graf, neboť děvče je již od pohledu podprůměrně vysoké. Výška mě zajímala neboť glukokortikoidy, jak bylo uvedeno v teoretické části, mají vliv i na růstový hormon a vývoj kostní tkáně dítěte. Předpokládala jsem tedy, že dle grafu bude dívka pod průměrem.

Dívka absolvovala i antropologické vyšetření ve FN Motol. Vyšetření potvrzuje moji tezi, že dívka je nadprůměrně obézní a podprůměrně vysoká. Tloušťka kožních řas je též nadprůměrná, což se týká i obvodů paží a břicha. Dle vyšetření proporcionality jsou zkrácené dolní končetiny. Kostní věk též nekoreluje s věkem kalendářním (RUS 11,5; TW3 11,2).

Predikce koncové výšky je velmi těžká, však dle dívčiny růstové křivky se s ohledem na zavedenou léčbu odhaduje na 145 cm. V případě, že by dívka byla zdravá, je to výsledek značně podprůměrný, neboť matka měří 174cm, otec 181 cm. Její výška by se tedy dle auxologických tabulek a grafů měla pohybovat okolo 171 cm (odchylka 8,5 cm). (rustovyhormon.cz)

Příloha 6



Převzato z: rustovyhormon.cz

9.5 Návrh terapie

Z dostupných zdrojů a svých vlastních vědomostí získaných studiem fyzioterapie na 2. LF UK docházím k závěru, že pro pacienta s obezitou, glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a svalovou atrofií by pohybová terapie rozhodně měla být součástí komplexní léčby. Benefitů je mnoho. U naší pacientky se v terapii ještě individuálně zaměříme na oslabení v oblasti kyčelního pletence.

1. Snížení nadváhy

Vhodná by byla dynamická zátěž s trváním nejméně 40 minut v tepové frekvenci cca 60-70% maximální. Je pravděpodobné, že pacientka pro dekonkondici nebude zpočátku schopna tak dlouhého výkonu v takové intenzitě. Není třeba nutně používat sport tester. Pacientku je možné instruovat, že se má pohybovat jen v takové intenzitě zátěže, ve které cítí, že je schopna vydržet dlouho (oněch 40 min a déle). Jako vhodná pomůcka může sloužit následující pokyn: dokud je pacientka schopna bez většího zadýchání při aktivitě mluvit, pohybuje se v kýženém tepovém rozpětí. Očekáváme, že při pravidelném cvičení se bude kondice zlepšovat. Velkým brzdícím mechanismem v tom to případě však budou hormonální vlivy na centrální nervovou soustavu. Je totiž pravděpodobné, že nedosáhneme kýženého výsledku, neboť glukokortikoidy přeneseně působí na hypotalamus a podněcují chuť k jídlu, tlumí centra sytosti. Proto po námaze bude tendence „doplnit zásoby“, která povede k nepřiměřenému sycení a pacientka bude naopak dále přibírat na váze. V tomto případě by bylo vhodné přizvat ke spolupráci nutričního terapeuta, který by zaedukoval pacientku (případně rodiče), jak se lépe stravovat, které potraviny jsou vhodné a zasytí, aniž by měly vysokou energetickou hodnotu apod.

2. Pro prevenci progresu osteoporózy

Zatěžování kostí v dlouhé ose s dynamickou složkou pohybu. Vhodná by byla chůze, nejlépe s lehkou zátěží (batůžek +-3kg), případně i se zapojením horních končetin (nordic walking). Pacientka by měla chodit minimálně jedenkrát denně alespoň 10 000 kroků. Je možné (a dokonce vhodné) si však cvičení rozložit do dvou kratších časových úseků. Tento typ aktivity by měl mechanicky stimulovat kost a tím napomáhat jejímu zbytnění, jak bylo uvedeno v teoretické části práce.

3. Svalová strofie

Pro rychlý nárůst svalové hmoty je nejefektivnější silový trénink. Ten je však naprosto nevhodný pro pacienta s hypertenzí. Proto bychom volili trénink odporový, který se skládá více z dynamické složky a netvoří takovou zátěž pro kardiovaskulární systém. Nárůst svalové hmoty není tak rychlý, ale pro potřeby pacientky (i v rámci zvýšení inzulínové senzitivity) je nepostradatelný. Bezesporu je nutné cvičení upravit dle potřeb pacientky. Míněno ve smyslu

přiměřené obtížnosti a zátěže, neboť pacienti s indukovanou svalovou atrofií často trpí bolestí a svaly se jim velmi rychle unaví.

4. Inzulinová senzitivita

Hypertrofií svalové hmoty dochází ke dvěma účinným mechanismům zvyšování inzulinové senzitivity. Zvyšuje se počet receptorů pro glukózu, čímž může být větší množství glukózy transportováno do tkáně. Bavíme-li se o svalu, GLUT4 transportér reaguje intenzivněji a snaží se ve svalu vytvořit větší energetické zásoby ve formě svalového glykogenu. Zároveň jsou hypertrofovaná vlákna schopna pojmout více energetických zásob. Svaly jsou nejmocnějším a nejsnáze ovlivnitelným hráčem v snižování inzulinové rezistence a zvyšování senzitivity.

5. Dechová fyzioterapie

Pro pacientku by byla vhodná i jistá forma dechové fyzioterapie. Vzhledem k tomu, že vrstva tuku tvoří u pacientky spíše sníženou compliance a jedná se tedy o dechovou restrikcii. Očekáváme, že dechové svaly budou unavené, neboť musí neustále pracovat proti zvýšenému odporu, musí rozpínat hrudník proti jeho vlastní váze. Proto bych terapii začala technikami měkkých tkání, uvolněním fascií a výtěrem mezižeberních prostor. Pokud by byly přítomny reflexní změny (např. trigger points) v bránici, aplikovala bych terapii na jejich ovlivnění, Příkladem by mohly být Valsavův a Müllerův manévr užití v případě bránice jako postizometrická relaxace. Dalším krokem v terapii by bylo lokalizované a kontaktní dýchání neprovzdušněných oblastí plic.

6. Ovlivnění instability v kyčelním kloubu

Pozitivní Trendelemburgova zkouška svědčí o oslabení v oblasti m. gluteus medius et minimus. Jsou to především abduktory a vnitřní rotátory kyčelního kloubu. V rámci terapie se budeme snažit zaměřit nejen na jejich posílení, ale i na jejich dynamické zapojení do pohybového vzorce v chůzi. Do pohybu je pak třeba zapojit nejen dynamiku, ale i rychlost, sílu a schopnost promptní reakce na

náhlé podněty. Výše popsaného ovlivnění bych se snažila docílit následujícími způsoby:

- a. Analytické pohyby proti odporu (zpočátku proti gravitaci) v polohách dle svalového testu. Odpor by mohl být kladen terapeutem, případně pro autoterapii by bylo možné použít theraband.
- b. Syntetické pohyby, např. diagonály dle PNF a jejich modifikace, se zaměřením na posilovací techniky. Pro zacílení oslabených gluteálních svalů by se hodil extenční vzorec první diagonály, kdy v kyčelním kloubu dochází k extenzi, abdukci a vnitřní rotaci a zapojují se právě m. gluteus medius et minimus (a extenční komponenta m. biceps femoris pro kyčel)
- c. Stoj na jedné dolní končetině s korekcí pánve, bez labilní podložky
- d. Stoj na jedné noze s přidáním modifikace vstupu z periferie, tj. přidání labilní podložky (airex)
- e. Rytmická stabilizace s modifikovaným senzorickeým vstupem z periferie: např. výkrok na labilní podložce (airex), následná interakce s terapeutem, který se bude snažit rytmicky vychylovat končetinu do různých směrů. Pacientka bude mít za úkol udržet končetinu ve výchozím postavení. Tato technika je vhodná pro dynamické zapojení svalů, stimuluje CNS k reakci na náhlé změny.
- f. Návčik kroku bez labilní podložky se zaměřením na korekcí pánve a vyvarování se nechtěným souhybům v trupu, správný návkrok, pacientka hledí před sebe do dálky, snaží se vnímat polohu pánve, zda v kroku klesá či nikoliv.
- g. Návčik kroku přes labilní podložku (airex) se zaměřením na správný návkrok na oslabenou končetinu (tj. přes patu), následné nadlehčení zadní stojné končetiny, udržení stability v pánvi, bez souhybů hrudníku, bez lateroflexe; správné provedení švihové fáze zadní dolní končetiny s ukončením v trojflexi. Stále hlídáme kýžené postavení v pánvi, tj. aby nepodklesla jako při Trendelemburgově zkoušce, trup je napřívmen, není nutná zraková kontrola dolních končetin (pacientka hledí před sebe)
- h. Chůze se slovní korekcí fyzioterapeuta, pacientka je schopna sama vnímat pohyby v pánvi a případné odchylky sama upravit.

9.5.1 Kontraindikace

Kontraindikacemi k zátěžovému vyšetření, jak uvádí Máček a Radvanský, a tedy i cvičení, jsou u dětských pacientů kupříkladu akutní infekty, dekompenzovaný diabetes mellitus (oba typy), stavy metabolického rozvratu, hypertenze při medikaci s klidovým krevním tlakem $>200/120$ mm Hg a další poruchy kardiovaskulárního systému jako jsou stenózy chlopní, Kawasakiho choroba, fibrilace komor (anamnestické), kardiomyopatie a další hemodynamicky významné poruchy. (Máček, Radvanský et al., 2011)

U pacienta s Cushingovým syndromem je pak při zátěži nutné respektovat mnohá rizika, která s sebou pro takto polymorbidní osobu fyzický výkon přináší. Budeme se bezesporu ptát na subjektivní vnímání zátěže, například dle Borgovy škály. Bude-li zřejmý nástup výrazné dušnosti, musíme intenzitu cvičení snížit, příp. ukončit. Svědčí to totiž o nedostatečnosti kardiovaskulárního nebo dechového systému.

Dalším aspektem je hypertonická reakce, která se může u takového pacienta objevit. Máček a Radvanský uvádějí, že tlak by v zátěži neměl stoupnout o více než 30 mmHg na Watt/kg zátěže. Tato interpretace měření vztahuje tlak klidový oproti tlaku v zátěži. Takový nárůst je pak indikací k okamžitému ukončení zátěže. (Máček, Radvanský et al., 2011)

DISKUZE

Z široce pojaté rešerše, zkušeností získaných při studiu a praxi docházím k následujícím terapeutickým závěrům a názorům.

Tělesné cvičení je výtečnou formou terapie. Má mnoho výhod. Je to něco, co je člověku přirozené, což znamená, že zpravidla nacházíme jen minimum absolutních kontraindikací. Je to velmi dostupná forma terapie a „každá dávka“ přispívá ke kýženému efektu a zlepšení stavu pacienta. Po edukaci je možné provádět autoterapii, a to je rovněž výhodou. Často je to dokonce i nutnost, neboť viditelné výsledky se u fyzické aktivity dostavují až po delší době, což znamená, že není v silách terapeuta pacientovi věnovat individuálně dostatek času. Pozor musíme dát u polymorbidních pacientů, jejichž stav vyžaduje např. pravidelnou monitoraci krevního tlaku nebo EKG. Zároveň je možné cvičení provádět ve spoustě různých modifikací. Můžeme tedy pracovat s rozmanitou škálou možností. Je-li pacient, resp. terapeut kreativní a vymyslí nové, pro pacienta zábavné cviky, zvyšuje se pravděpodobnost adherence (resp. spolupráce). Nezanedbatelný je i pozitivní vliv na psychiku nemocného.

Dle dostupných informací a vědeckých výzkumů můžeme s jistotou říct, že tělesné cvičení působí na lidský organismus vesměs pozitivně. Záleží však i na výběru vhodné aktivity, neboť i fyzická aktivita se může zaměřovat na ovlivnění konkrétního problému. V závislosti na charakteru pohybu a době jeho trvání dokážeme působit na odlišná svalová vlákna, vyvolávat různé metabolické odpovědi a typy adaptací systémů lidského organismu.

Zaměříme se nyní na naši pacientku, jejíž kazuistika je zpracována v praktické části práce. Tato pacientka byla hospitalizována na dětské oddělení FN Motol, neboť se objevila krev ve sputu. Svědčí to o porušené kapiláry v plicích. Pacientka má kortikoterapií vyvolanou chronickou hypertenzi. Proto bychom si u ní i při cvičení rozhodně měli dávat pozor na vysoký krevní tlak. Z anamnézy je totiž jasné, že cévy jsou v tristním stavu, proto na ně nebudeme chtít vyvíjet další příliš velký nápor. Kvůli těmto skutečnostem zcela zavrhneme silový trénink, který zvyšuje periferní rezistenci, srdce musí čerpat krev proti většímu odporu a systolický krevní tlak se zvyšuje také. V tomto případě bychom volili spíše dynamickou zátěž nízké až střední intenzity. Ideální by byla chůze, plavání či jízda na rotopedu/kole. Zde ale narážíme na další průvodní onemocnění, kterým je osteoporóza. Abychom působili na osteoporózu

léčebně, potřebujeme působit (docílit) zatížení kostí v jejich dlouhé ose, nejlépe ještě s váhou vyšší než je hmotnost samotné pacientky. Proto se poslední dvě zmíněné aktivity jeví jako nevhodné: dochází zde k vyloučení gravitace, tedy z biomechanického hlediska je zátěž vlastně nulová. Dalo by se jich využít pro trénink organismu s cílem snížení obezity, avšak aktivita by musela být prováděna minimálně čtyřicet minut, což už je pro osteoporotického člověka příliš.

Proto nám bohužel jako jediná vhodná aktivita zbyla chůze. Modifikovat bychom pak mohli terén, dobu chůze, tempo. Pokud jde o ovlivnění svalové atrofie, chceme dosáhnout alespoň udržení stávající svalové hmoty. V porovnání různých typů aktivit nám nejlépe vychází odporový trénink. Je to typ fyzické aktivity, který v sobě snoubí dynamickou i silovou složku. Pohyb je zpravidla veden přes dva velké klouby a cílí na velké svalové skupiny. Silová složka bude mít pozitivní vliv na svalovou atrofii, dynamická pak spíše na metabolické vlivy. Zároveň je dynamickou složkou eliminováno riziko přílišného vzestupu krevního tlaku.

Pacientce bych tedy doporučila následující pohybový režim: denně by měla chodit na procházky, alespoň na hodinu. Bude pro ni výhodné, když bude dle možností měnit trasu a tempo. Jednak se změní terén a náročnost, za druhé se jí původní trasa „neochodí“ a vyvarujeme se stereotypu. K tomu by bylo ideální alespoň dvakrát týdně přidat odporový trénink nejlépe s odborným vedením terapeuta. Bylo by s výhodou modifikovat cviky a zacílení cvičení, neboť u pacientky s atrofií se může objevit svalová únava a bolestivost.

Zároveň nesmíme opomenout terapii instability v kyčelním kloubu. Ta by měla nastoupit co nejdříve. Důvod je prostý. Bude-li pacientka poctivě dodržovat námi předepsaný program pohybové aktivity a například pravidelně chodit na dlouhé procházky, velmi snadno si může stav v kyčelním kloubu ještě více zdekompensovat. Bude-li decentrovaný kloub pravidelně a dlouhodobě zatěžován, může dojít k degenerativním artrotickým změnám. Ty se mohou projevit i v kloubu kolenním, do nějž se nesprávné zatížení rovněž přenáší. Proto je vhodné s pravidelnou terapií začít co nejdříve. Zároveň by bylo vhodné oslovit praktického lékaře, ortopeda či rehabilitačního lékaře, aby pacientce předepsal ortopedické vložky. Pacientka by mohla profitovat jednak z podpory klenby nožní, za druhé by se do jisté míry mohlo upravit postavení kolenních kloubů, které jsou nyní valgózní.

Terapie této pacientky bude do budoucna velmi komplikovaná. Vzhledem k základnímu onemocnění musíme brát ohled na malé rezervy krevního oběhu. Zároveň přidružená onemocnění Cushingova syndromu, která chceme ovlivnit, by vyžadovala aktivní a častou pohybovou terapii. V tomto případě by bylo vhodné konzultovat s ošetřujícím a tělovýchovným lékařem a předložit jim návrh terapie. Ten by byl dle aktuálního stavu a názorů lékařů dále upraven, poté by bylo možné začít s pravidelnou fyzickou aktivitou. Fyzioterapie cílená na kyčelní kloub by však mohla být zahájena okamžitě. Bylo by vhodné, jak je řečeno výše, aby se do pohybových aktivit nevnášel špatný stereotyp a neprohlubovala se decentrace kyčelního kloubu.

ZÁVĚR

Ke každému pacientovi je třeba přistupovat v rámci pohybové terapie individuálně, proto nelze vytvořit jednotný „manuál“ pro cvičení u pacienta s Cushingovým syndromem. Zároveň je vždy nutná konzultace s lékařem. Cíle práce byly splněny ve smyslu teoretického nastínění možné terapie, avšak spolupráce s pacientkou byla pouze krátkodobá, proto nelze provést optimální zhodnocení, zda má intervence přinesla kýžené výsledky.

REFERENČNÍ SEZNAM

BROŽOVÁ, Kamila. *Osteopenie, osteoporóza a pohybová aktivita*. Praha, 2007.
Bakalářská práce. Vedoucí práce Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-716-9970-5.

DE BOSSCHER, Karolien, Wim VANDEN BERGHE a Guy HAEGEMAN.
Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *Journal of Neuroimmunology* [online]. 2000, **109**(1), 16-22 [cit. 2017-03-15]. DOI : 10.1016/S0165-5728(00)00297-6. ISSN 01655728. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.is.cuni.cz/S0165572800002976/1-s2.0-S0165572800002976-main.pdf?_tid=b57e9666-0978-11e7-b93d-00000aab0f02&acdnat=1489580150_2cf457e7afc03fef64b7def0923899fd

FANZANI, Alessandro, Viviane M. CONRAADS, Fabio PENNA a Wim MARTINET.
Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [online]. 2012, **3**(3), 163-179 [cit. 2017-04-08]. DOI: 10.1007/s13539-012-0074-6. ISSN 21905991. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-012-0074-6>

FERRAÛ, Francesco a Márta KORBONITS. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2015, **173**(4), M133 [cit. 2016-11-17]. DOI: 10.1530/EJE-15-0354. ISSN 08044643. Dostupné z: <http://www.ejonline.org/content/173/4/E3.full.pdf+html>

FIEROIU, Emil. KINESIOTHERAPY'S ROLE IN THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF OSTEOPOROSIS. *Ovidius University Annals, Series Physical Education* [online]. 2016, **16**(2), 175-180 [cit. 2016-11-17]. ISSN 2285777X. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=5396920c-930e-4a1c-84d3-631ec0832c66%40sessionmgr106&hid=103>

- GEER, Eliza B., Julie ISLAM a Christoph BUETTNER. Mechanisms of Glucocorticoid- Induced Insulin Resistance: Focus on Adipose Tissue Function and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [online]. 2014, **43**(1), 75-102 [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.10.005. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942672/>
- GERYKOVÁ, Eva. *Obezita a její vliv na pohybový aparát*. Olomouc, 2013. Bakalářská práce. UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI. Vedoucí práce MUDr. Stanislav Horák.
- GUPTA, Anu a Yashdeep GUPTA. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Brief Communication* [online]. 2013, **17**(5), 4 [cit. 2017-03- 05]. DOI: 10.4103/2230-8210.117215. Dostupné z: <http://www.ijem.in/downloadpdf.asp?issn=2230-8210;year=2013;volume=17;issue=5;spage=913;epage=916;aulast=Gupta;type=2>
- HALUZÍK, M., P. TRACHTA a D. HALUZÍKOVÁ. Hormony tukové tkáně. *Vnitřní lékařství* [online]. 2010, **56**(10), 1028-1034 [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <http://www.vnitrnilekarstvi.eu/vnitri-lekarstvi-clanek/hormony-tukove-tkane-34808>
- HICKSON, Robert a Jane MARONE. Exercise and Inhibition of Glucocorticoid- Induced Muscle Atrophy. *Exercise & Sport Sciences Reviews* [online]. 1993, **21**(1), 135-168 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: http://journals.lww.com/acsm-essr/Citation/1993/01000/Exercise_and_Inhibition_of_Glucocorticoid_Induced.5.aspx
- JAKOBSDÓTTIR, S., J. W. R. TWISK a M. L. DRENT. The impact of blood glucose levels on stimulated adrenocorticotropin hormone and growth hormone release in healthy subjects. *Clinical Endocrinology* [online]. 2009, **71**(6), 853-859 [cit. 2017-03-21]. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03590.x. ISSN 03000664. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2009.03590.x>

- LAPIER TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *Journal Of Cardiopulmonary Rehabilitation* [online]. 1997, **17**(2), 76-84 [cit. 2016-12-16]. ISSN 08839212. Dostupné z: <http://ovidsp.tx.ovid.com.ezproxy.is.cuni.cz/sp-3.23.1b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8ca7de0ecd0679e58a0238dd4aa15be8410c9eebeba4d948668e286efed14680ae7c4d3f2d4d62d82dc8c6725c3ee4cf4e2beb66447058d8a52cb545b9c0a9702cfd11b1c5cd14bd897e1ec2d6668d01845442bd93f8e49b913be29840db23ad3b5277976523eff8f1bcf01a1488e8711712a1e531c2b8073cc1b00893c9cc8e8dbce191652b9e1f8bf93f1d52453c25fa18809f3afdaea5ed52db183521bd35b77a455de62f3bb3ce5ae13abfb2bec3763bc031f13d87ed3186a4c7fd2ec3db3eccfad1ff4976433aecea7d48ac4c>
- LEDVINA, Miroslav, Alena STOKLASOVÁ a Jaroslav CERMAN. *Biochemie pro studující medicíny*. Vyd. 2. V Praze: Karolinum, 2009. ISBN 9788024614144.
- LEE P a GREENFIELD JR. What is the optimal bone-preserving strategy for patients with Addison's disease? *Clinical Endocrinology* [online]. 2015, **83**(2), 157-61 [cit. 2016-11-24]. DOI: 10.1111/cen.12730. ISSN 13652265. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12730/full>
- MÁČEK, Miloš a Jiří RADVANSKÝ. *Fyziologie a klinické aspekty pohybové aktivity*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-695-3.
- MAURER, Manfred M., Richard WEINKAMER, Ralph MÜLLER a Davide RUFFONI. Does mechanical stimulation really protect the architecture of trabecular bone? A simulation study. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* [online]. 2015, **14**(4), 795-805 [cit. 2017-03-23]. DOI: 10.1007/s10237-014-0637-x. ISSN 1617-7959. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10237-014-0637-x>

- MEYNIAL-DENIS, Dominique. Glutamine metabolism in advanced age. *Nutrition Reviews* [online]. 2016, **74**(4), 225-236 [cit. 2017-03-25]. DOI: 10.1093/nutrit/nuv052. ISSN 0029-6643. Dostupné z: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1093/nutrit/nuv052>
- OAKLEY, Robert H. a John A. CINDLOWSKI. The Biology of the Glucocorticoid Receptor: New Signaling Mechanisms in Health and Disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* [online]. 2013, november, **5**(132), 1033-1044 [cit. 2016-11-19]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>. ISSN 1033–1044. Dostupné z: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)01388-2/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)01388-2/fulltext)
- OKITA, Minoru, Toshiro YOSHIMURA, Jiro NAKANO, Miwako WATABE, Tomoko NAGAI, Katsutomo KATO a Katsumi EGUCHI. Effects of Treadmill Exercise on Muscle Fibers in Mice with Steroid Myopathy. *Journal of the Japanese Physical Therapy Association* [online]. 2001, **4**(1), 25-27 [cit. 2017-04-13]. DOI: 10.1298/jjpta.4.25. ISSN 13441272. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jjpta/4.25?from=CrossRef>
- PARAMESWARAN, Krishnan, David C. TODD a Mark SOTH. Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian Respiratory Journal* [online]. Ontario: Pulsus Group, 2006, **13**(4), 203-210 [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683280/pdf/crj13203.pdf>
- PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues a Jozélio FREIRE DE CARVALHO. Review: Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* [online]. 2011, **78**(1), 41-44 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025. ISSN 1297319X. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.is.cuni.cz/S1297319X10000898/1-s2.0-S1297319X10000898-main.pdf?_tid=e3a1d65a-1564-11e7-b08d-00000aab0f27&acdnat=1490891051_0522f22baab0d2a93496d6bccd294238

- POLÁK, Jan, Eva KLIMČÁKOVÁ, Michaela KOVÁČIKOVÁ, Michaela VÍTKOVÁ, Magda BAJZOVÁ, Jindřiška HEJNOVÁ a Vladimír ŠTICH. ENDOKRINNÍ FUNKCE TUKOVÉ TKÁNĚ NDOKRINNÍ FUNKCE TUKOVÉ TKÁNĚ V ETIOPATOGENEZI INZULINOVÉ REZISTENCE ETIOPATOGENEZI INZULINOVÉ REZISTENCE. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, **8**.(10), 443- 446 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2006/10/06.pdf>
- ROBLING, A. G., P. J. NIZIOLEK, L. A. BALDRIDGE, et al. Mechanical Stimulation of Bone in Vivo Reduces Osteocyte Expression of Sost/Sclerostin. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2007, **283**(9), 5866-5875 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1074/jbc.M705092200. ISSN 0021-9258. Dostupné z: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M705092200>
- RODD, Celia, Bianca LANG, Timothy RAMSAY, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: A national observational study. *Arthritis Care* [online]. 2012, **64**(1), 122-131 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1002/acr.20589. ISSN 2151464X. Dostupné z: <http://sfx.is.cuni.cz/sfxlcl3?ID=doi:10.1002/acr.20589&genre=article&atitle=Incident%20vertebral%20fractures%20among%20children%20with%20rheumatic%20disorders%2012%20months%20after%20glucocorticoid%20initiation%3A%20A%20national%20observational%20study.&title=Arthritis%20Care%20%26%20Research&issn=2151464X&isbn=&volume=64&issue=1&date=20120101&aulast=Rodd,%20Celia&space=122&pages=122-131&sid=EBSCO:Publisher%20Provided%20Full%20Text%20Searching%20File:69972622&svc.fulltext=yes>
- ROGERS, M. A., C. YAMAMOTO, D. S. KING, J. M. HAGBERG, A. A. EHSANI a J. O. HOLLOSZY. Improvement in Glucose Tolerance After 1 Wk of Exercise in Patients With Mild NIDDM. *Diabetes Care* [online]. 1988, **11**(8), 613-618 [cit. 2017-03-29]. DOI: 10.2337/diacare.11.8.613. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.11.8.613>

- SCHACKE, H, WD DOCKE a K ASADULLAH. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *PHARMACOLOGY* [online]. 2002, **96**(1), 23-43 [cit. 2017-03-15]. ISSN 01637258. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.is.cuni.cz/S0163725802002978/1-s2.0-S0163725802002978-main.pdf?_tid=06487a4a-0978-11e7-9c85-00000aab0f02&acdnat=1489579856_93448a73167601d93f95c4752150074c
- SCHAKMAN O, GILSON H, KALISTA S a THISSEN JP. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Hormone Research* [online]. 2009, **72 Suppl 1**, 36-41 [cit. 2016-11-18]. DOI: 10.1159/000229762. ISSN 14230046.
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 2. čes. vyd. podle 3. něm., přeprac. a rozš. Praha: Grada, 1993. ISBN 80-856-2379-X.
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X.
- SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG. *Atlas patofyziologie*. 2. české vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3555-9.
- VAJNER, Luděk, Jiří UHLÍK a Václava KONRÁDOVÁ. *Lékařská histologie I.: Cytologi a obecná histologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2012. ISBN 978-80-246-1860-9.
- VON SCHEVEN E, CORBIN KJ, STAGI S a CIMAZ R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Current Osteoporosis Reports* [online]. 2014, **12**(3), 289-99 [cit. 2017-03-05]. DOI: 10.1007/s11914-014-0228-x. ISSN 15442241. Dostupné z: <https://link-springer-com.ezproxy.is.cuni.cz/article/10.1007/s11914-014-0228-x>

- WILLIAM D. MCARDLE, FRANK I. KATCH a VICTOR L. KATCH. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams, 2010. ISBN 978-078-1797-818.
- YOSHIKAWA N, SHIMIZU N, UEHARA M, et al. The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. *Modern Rheumatology* [online]. 2016, **21**(1), 1-10 [cit. 2017-03-30]. ISSN 14397609. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14397595.2016.1213480?needAccess=true>
- ZIKÁN, Vít. GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA *Interní medicína pro praxi* [online]. 2007, **9**(7-8), 324-327 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/07/05.pdf>
- Clinical Endocrinology* [online]. 2009, **71**(6) [cit. 2016-12-21]. ISSN 03000664.
- TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE* [online]. 2007, **13**(4) [cit. 2017-03-15]. ISSN 14714914.
- PEDIATRICS* [online]. 2009, **123**(1) [cit. 2017-03-21]. ISSN 00314005.
- Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA* [online]. 2012, **23**(2) [cit. 2016-05-18]. ISSN 14332965.
- Arthritis Care* [online]. 2012, **64**(1) [cit. 2016-12-16]. ISSN 2151464X.
- Clinical and biochemical profile of steroid-induced diabetes. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [online]. 2016, **9**(2), 262-266 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/308727928_Clinical_and_biochemical_profile_of_steroid-induced_diabetes

BIOMECHANICS AND MODELING IN MECHANOBIOLOGY [online]. 2015, **14**(4)
[cit. 2017-03-17]. ISSN 16177959.

European Journal of Endocrinology [online]. 2015, **173**(4) [cit. 2016-11-17]. ISSN
08044643.

Glucocorticoid-Induced Muscle Atrophy: The Role of Exercise in Treatment and
Prevention. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* [online]. 1997, **17**(2),
76-84 [cit. 2017-03-27]. ISSN 0883-9212. Dostupné z:
[http://sfx.is.cuni.cz/sfxlc13?ID=pmid:9101384&genre=article&atitle=Glucocorticoid-
induced%20muscle%20atrophy.%20The%20role%20of%20exercise%20in%20t
reatment%20and%20prevention.&title=Journal%20Of%20Cardiopulmonary%2
0Rehabilitation&issn=08839212&isbn=&volume=17&issue=2&date=19970301
&aulast=LaPier%20TK&spage=76&pages=76-
84&sid=EBSCO:MEDLINE:9101384&svc.fulltext=yes](http://sfx.is.cuni.cz/sfxlc13?ID=pmid:9101384&genre=article&atitle=Glucocorticoid-induced%20muscle%20atrophy.%20The%20role%20of%20exercise%20in%20treatment%20and%20prevention.&title=Journal%20Of%20Cardiopulmonary%20Rehabilitation&issn=08839212&isbn=&volume=17&issue=2&date=19970301&aulast=LaPier%20TK&spage=76&pages=76-84&sid=EBSCO:MEDLINE:9101384&svc.fulltext=yes)

Hormone Research [online]. 2009, **72 Suppl 1** [cit. 2016-11-18]. ISSN 14230046.

Journal Of Cardiopulmonary Rehabilitation [online]. 1997, **17**(2) [cit. 2016-12-16].
ISSN 08839212.

Journal of Neuroimmunology [online]. 2000, **109**(1) [cit. 2017-03-15]. ISSN 01655728.

Růstové tabulky. *Růstový hormon* [online]. MeDitorial: Pfizer PFE, 2017 [cit. 2017-03-
29]. Dostupné z:
<http://www.rustovyhormon.cz/static/rg/grafy.php?graphType=default>

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Tři možné cesty ovlivnění DNA skrze glukokortikoidový receptor: převzato z	
OAKLEY, Robert H. a John A. CINDLOWSKI. The Biology of the Glucocorticoid Receptor: New Signaling Mechanisms in Health and Disease. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> [online]. 2013, november, 5(132), 1033-1044 [cit. 2016-11-19]. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007 . ISSN 1033–1044. Dostupné z: http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)01388-2/fulltext	14
Příloha 2: Seznam vedlejších účinků při dlouhodobé kortikoterapii: převzato z:	
SCHACKE, H, WD DOCKE a K ASADULLAH. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. <i>PHARMACOLOGY</i> [online]. 2002, 96(1), 23-43 [cit. 2017-03-15]. ISSN 01637258. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.is.cuni.cz/S0163725802002978/1-s2.0-S0163725802002978-main.pdf?_tid=06487a4a-0978-11e7-9c85-00000aab0f02&acdnat=1489579856_93448a73167601d93f95c4752150074c	16
Příloha 3: Znázornění indukované osteoporózy: převzato z:	
VON SCHEVEN E, CORBIN KJ, STAGI S a CIMAZ R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. <i>Current Osteoporosis Reports</i> [online]. 2014, 12(3), 289-99 [cit. 2017-03-05]. DOI: 10.1007/s11914-014-0228-x. ISSN 15442241. Dostupné z: https://link-springer-com.ezproxy.is.cuni.cz/article/10.1007/s11914-014-0228-x	21
Příloha 4: Schéma zvýšeného rizika vzniku zlomenin: převzato z: ZIKÁN, Vít. GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA. <i>Interní medicína pro praxi</i> [online]. 2007, 9(7-8), 324-327 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/07/05.pdf	25
Příloha 5: Schéma indukované svalové atrofie: převzato z: FANZANI, Alessandro, Viviane M. CONRAADS, Fabio PENNA a Wim MARTINET. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. <i>Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle</i> [online]. 2012, 3(3), 163-179 [cit. 2017-04-08]. DOI: 10.1007/s13539-012-0074-6. ISSN 21905991. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-012-0074-6	27
Příloha 6: růstový graf vygenerovaný podle antropometrických údajů získaných z vyšetření: vytvořeno na rustovyhormon.cz	46

SEZNAM ZKRATEK

ACTH: adenokortikotropní hormon

AIDS: acquired immune deficiency syndrome, syndrom získaného selhání imunity

AMK: aminokyselina/aminokyseliny

ATP: adenosintrifosfát

BCAA: branched chain amino acids, aminokyseliny s větveným řetězcem

BiPAP: bilevel positive airway pressure, druh mechanické ventilace

BMI: body mass index

CRH: corticotropin releasing hormone, hormon uvolňující kortikotropin

CRP: C-reaktivní protein, hlavní zánětlivý marker

DKK: dolní končetiny

DNA: deoxyribonukleová kyselina

EEG: elektroencefalogram

EKG: elektrokardiogram

GHRH: growth hormone releasing hormone, hormon uvolňující růstový hormon

GIOP: glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

GIT: gastrointestinální trakt

GK: glukokortikoidy

GKID: glukokortikoidy indukovaný diabetes

GKR: glukokortikoidový receptor

GLUT4: glukózový transportér typu 4

HDL: high density lipoprotein, lipoprotein o vysoké denzitě

HKK: horní končetiny

HSS: hluboký stabilizační systém

CHOPN: chronická obstrukční plicní nemoc

IL1: interleukin 1

IL6: interleukin 6

JAK-STAT: ty buněčné signalizační cesty

JIP: jednotka intenzivní péče

KVO: kardiovaskulární onemocnění

LDL: low density lipoprotein, lipoprotein o nízké denzitě

M-CSF: mediátor stimulující makrofágový faktor

MikroRNA: typ ribonukleové kyseliny

MK: mastné kyseliny/mastná kyselina

NGS: next generation sequencing

PNF: proprioceptivní neuromuskulární facilitace

PTH: parathormon

RANKL: receptor aktivátor of nuclear factor kappa ligand

RUS: jedna z metod měření kostního věku, hodnotí metakarpální kůstky a články I., III a V. prstu

SIAS: spina iliaca anterior superior

SOST gen: gen kódující sklerostin

STAT 5: signal transducer and aktivátor of transcription typu 5, protein, který dokáže ovlivnit buněčnou proliferaci a apoptózu

STH: somatotropní hormon, růstový hormon

TAG: triacylglycerol

TNF: tumor necrosis factor

TW: Tanner-Withause, metoda měření kostního věku

VLDL: very low density lipoprotein

