

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav centra preventivního lékařství, oddělení tělovýchovného lékařství

Eva Settelmayerová, Tereza Mrázová

**Úloha viscerální tukové tkáně v patogenezi insulinové
rezistence**

*The role of viceral fatty tissue in the pathogenesis of insulin
resistance*

Diplomová práce

Praha, říjen 2007

Autor práce: Eva Settelmayerová, Tereza Mrázová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: Doc.MUDr.Vladimír Štich,PhD.


Pracoviště vedoucího práce: Ústav centra preventivního lékařství 3.lékařské fakulty , oddělení preventivního lékařství

Rok obhajoby: 2007

Prohlášení

Prohlašujeme, že jsme předkládanou práci zpracovali samostatně a použili jen uvedené prameny a literaturu. Současně dáváme svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne: 15. 10. 2007


Eva Settelmayerová, Tereza Mázová

Poděkování

Na tomto místě bychom rády poděkovali Doc. MUDr. Vladimíru Štichovi, PhD, za vedení při psaní této diplomové práce.

OBSAH

Obsah	5
Úvod	7
1 Obezita	8
1.1 Historické poznámky	8
1.2 Definice obezity.....	9
1.3 Epidemiologie obezity.....	10
1.4 Etiologie obezity.....	11
1.5 Diagnostika.....	12
1.5.1 Anamnéza.....	12
1.5.2 Antropometrické metody.....	13
1.5.2.1 Klasifikace hmotnosti dle BMI a hodnocení rizika metabolických komplikací...14	
1.5.3 Laboratorní vyšetření.....	14
1.5.3.1 Biochemické.....	14
1. 5. 4 Další vyšetření.....	15
1. 5. 4.1 Celkové vyšetření.....	15
1. 6 Vybrané terapeutické postupy v terapii obezity	15
1.7 Prevence obezity ovlivněním léčby jiných nemocí.....	18
2. Metabolický syndrom a obezita	19
2. 1 Komplexní prevence metabolického syndromu.....	20
2.2 Metabolický syndrom a děti.....	21
3. Metodika měření inzulínové rezistence	23
3.1 Hyperinzulinový euglykemický clamp (HEC) a hyperinzulinový izoglykemický clamp (HIC)	23
3.1.1 Hyperglykemický clamp (HGC).....	24
3.1. 2 Hypoglykemický clamp.....	24
3. 1. 3 Shrnutí využití clampových technik.....	24
3.2 HOMA.....	25
4. Úloha viscerální tukové tkáně v patogenezi metab.komplikací	26
4. 1 Tuková tkáň jako endokrinní orgán.....	27
4.2 Funkce cytokinů tukové tkáně.....	28
5. Metody měření viscerální tukové tkáně	32

6. Studie

6.1 Úvod.....	33
6.2 Subjekty a metodika.....	33
6.3 Výsledky.....	33
6.3.1 Tabulka.....	33
6.3.2 Graf.....	35
6.4 Diskuze.....	36

Závěr.....	37
Souhrn.....	38
Summary.....	39
Použité zdroje.....	40

Úvod

Téma naší diplomové práce jsme si vybrali na základě našeho zájmu o problematiku obezity a s ní spojených komplikací.

Obezita je v dnešní době považována za velmi závažné onemocnění, jež spolu s svými komplikacemi významně snižuje kvalitu a délku lidského života. V současné době se stala obezita díky zvýšenému energetickému příjmu a sníženému výdeji celosvětovou epidemií.

V první části práce se zaměříme na vymezení pojmu obezita, epidemiologii, etiopatogenezu, diagnostiku a terapii obezity. V další části se zaměříme na vysvětlení pojmu metabolický syndrom, inzulínová rezistence, na metody detekce inzulínové rezistence a na zobrazovací metody použité k zjišťování množství viscerálního tuku. Třetí část diplomové práce popisuje klinickou studii. Studie byla zaměřena na měření BMI, množství viscerální tukové tkáně a inzulínové rezistence v souboru 60 žen (jak obézních, tak s normální tělesnou hmotností). Na základě takto získaných údajů se pokusíme zodpovědět otázku, do jaké míry závisí inzulínová rezistence na množství tukové tkáně (ať už z hlediska BMI, tak přímé detekce viscerální tukové tkáně pomocí CT). Zjištění přímé korelace mezi množstvím viscerální tukové tkáně a inzulínovou rezistencí by mohlo být klinicky využito při terapii diabetu mellitu 2. typu

1. Obezita

1. 1 Historické poznámky

Obezita se na přelomu tisíciletí stala nejčastější metabolickou chorobou. V důsledku lepších životních podmínek, vyššímu příjmu energie a snížené fyzické práci došlo k nárůstu obézních v populaci. V dřívějších dobách lidstvo spíše trpělo nedostatkem potravy, bylo vystaveno podvýživě a hladovění. Obezita se v této době téměř nevyskytovala.

Obezita provází lidstvo již od dávné historie, doklady o obezitě a společenském náhledu na ni dokládá množství uměleckých památek- sochy, obrazy, později i literatura. Na mnoha místech ve světě byly nalezeny sošky Venuší, pocházející z doby před 25 tis. lety. Tyto sošky obvykle zobrazují postavu ženy s gynoidně dysplastickou či androidní obezitou, velkými prsy coby symboly plodnosti a hojnosti. Obezita se vyskytovala i v dobách starého Egypta a to zvláště v bohatých vrstvách. Rozbory kožních řas mumií Amenhotepa III. a Ramese III. prokázali, že tito panovníci trpěli obezitou. Ve starém Řecku a Římě byl propagován zdravý životní styl. Idolem této doby se stává urostlý atletický typ, reprezentant sochou Diskobola. Lékaři již v této době poukazují na zdravotní rizika obezity. Hippokrates varuje, že náhlá smrt postihuje častěji osoby otlé než ty, kteří mají hmotnost přiměřenou. Poukazuje rovněž na výskyt menstruačních poruch a neplodnosti u obézních žen. Galén ve starém Římě dělí obezitu na přiměřenou a morbidní, zároveň jako první popisuje příznaky mentální anorexie. Hippokrates při terapii obezity doporučuje namáhavou práci před jídlem, Galén větší množství jídla malé výživné hodnoty, rychlý běh, masáže, koupele. Avicenna (představitel arabského lékařství) doporučuje 4 principy v redukčním režimu a to: jíst objemná, ale nepříliš vydatná jídla; urychlit pasáž potravy žaludkem a střevy; před jídlem neponořit do koupele; věnovat se usilovnému cvičení.

V počátcích křesťanství, na rozdíl od antiky, je tělo zahalováno jako nástroj hříchu, poustevníci hladoví, aby půstem očistili své tělo i ducha. Ve středověku panovníci a vyšší socioekonomické třídy obyvatelstva konzumují velké množství kaloricky bohaté stravy, pijí značné množství alkoholu, minimálně se pohybují. Antropologické studie koster feudálů potvrzují častý výskyt dny, jež patří mezi poměrně časté komplikace obezity. Osvícení vladaři měli své osobní lékaře, kteří jim dávali doporučení, jak dodržovat zdravou životosprávu. Mnohá tehdejší doporučení se shodují i s dnešními principy zdravého životního stylu (střídmost v jídle i pití, konzumace libového masa, cvičení na čerstvém vzduchu), avšak nedostačující jsou doporučení týkající se množství ovoce a zeleniny ve stravě (snad z důvodu

toho, za ovoce a zelenina tvořili hlavní součást jídelníčku chudých, nebylo vhodné, aby panovník jedl, to co chudina.

V době baroka se ideál krásy hledá v zaoblených tvarech lidského těla, přesto se i v této době poukazuje na to, že obezita výrazně zkracuje život. (Obrazy znázorňující lukulské hody, končící smrtí obtlouklých gurmánů.

Nové pohledy na obezitu přináší medicína 18. a 19. st. V roce 1727 se Thomas Short vyjadřuje v tom smyslu, že obezita je nejen nezdravá, ale v jistém smyslu i amorální, protože je výsledkem neschopnosti se kontrolovat. Zdůrazňuje význam chování jedince jak při vzniku tak při prevenci a terapii obezity. V roce 1760 Malcolm Flemming monografií o obezitě poukazuje na to, že ne všichni obézní konzumují velká množství potravy a že ne všichni štíhlí jedinci se řídí pravidly střídavého životního stylu. Tímto popisuje sklon k vzniku obezity v rodinách a připisuje tento jev „poddajnosti“ buněčných či tukových membrán. Již v 18. st. je poukazováno na individuální rozdíly v energetickém metabolismu a na roli dědičných faktorů při rozvoji otylosti. V roce 1793 vyslovuje lékař Thomas Beddoes hypotézu, že obezita vzniká na podkladě sníženého spalování tuků. Tuto teorii potvrzují experimentální a klinické studie až koncem 20. století.

V učebnicích vnitřního lékařství z roku 1842 je obezita popisována jako důsledek zvýšené konzumace živočišných tuků, nedostatku pohybu, vrozené predispozici a flegmatické osobnosti. V terapii obezity se doporučuje snížit příjem stravy, konzumovat větší množství zeleniny a jiné „vodnaté“ stravy, intenzivně cvičit, méně spát a „excitovat flegmatickou mentalitu“

1. 2 Definice

Obezita je definována jako chronické metabolické onemocnění, kdy je v těle pacienta zvýšený podíl tukové tkáně a došlo k současnému vzestupu tělesné hmotnosti nad rozmezí definované jako normální. Podíl tuku tvoří u žen normálně 25 -30% a u mužů 15 - 20%. Zjištění množství tělesného tuku se provádí několika metodami (měření kožní impedance - měření intenzity elektrického proudu mezi HK a DK), klinicky významné je BMI a měření obvodu pasu.

Obezita je nemoc a současně důležitý rizikový faktor řady dalších onemocnění. Existují dva základní typy obezity - gynoidní a androidní. Jako androidní typ obezity je označována obezita s vyšším množstvím viscerálního tuku, tento typ má závažnější metabolické komplikace (metabolický syndrom- inzulinorezistence, diabetes mellitus 2. typu,

arteriální hypertenze, ICHS, iktus, dna, dyslipidémie, hyperurikémii, poruchy hemokoagulace a další). Gynoidní typ obezity je definován jako gluteofemorální a je spojen s nižším rizikem metabolických komplikací.

Ke komorbiditám, na jejichž vzniku se nadměrná hmotnost podílí, lze řadit poruchy pohybového aparátu (sekundární osteoartróza), zvýšené riziko nádorového bujení (např. kolorektální karcinom, karcinom endometria, mammy), cholelitiáza, gynekologické choroby u žen (Stein-Leventhalův syndrom - obezita, polycystická ovaria, infertilita, hirsutismus).

1. 3 Epidemiologie

Výsledky rozsáhlých multicentrických studií zaměřených na hodnocení výživového stavu ve vztahu k riziku metabolických onemocnění, prováděných na konci 20. století, jednoznačně dokumentuje nárůst počtu lidí s nadváhou a obezity v celosvětovém měřítku. V důsledku vzestupu prevalence a incidence nadváhy i obezity v dětské i dospělé populaci a také na základě výsledků multicentrické studie MONICA (MONItoring of trend and determinants in CARDiovascular diseases), která byla realizována v řadě států světa včetně České republiky, vyhlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1997 obezitu celosvětovou epidemií. Ve spojených státech byla obezita a choroby způsobené špatnou výživou a nedostatečnou fyzickou aktivitou označeny za druhou nejčastější příčinu smrti hned za kouření. Nárůst tělesné hmotnosti obyvatel USA za posledních deset let dosáhl 12 kg. Nedávná data ze studie NHANES III ukazují, že 33,6% obyvatel USA je obezity. Ve většině Evropských zemích analýza výskytu obezity a nadváhy za posledních deset let prokázala nárůst prevalence o 10-40%. Průměrný výskyt obezity v Evropě je v rozmezí 10-20% u mužů a 10-25 % u žen. V ČR se obezita vyskytuje u 20-25% populace (data k roku 2000), mezi lety 1985 - 2000 došlo ke statisticky významnému zvýšení BMI u mužů.

1.4 Etiologie

Obezita je charakterizována jako multifaktoriální onemocnění. Vnější faktory (obezitogenní prostředí) hrají významnou roli v rozvoji nadváhy a obezity. Ke stěžejním faktorům je přiřazována genetická predispozice jedince, ta je pravděpodobně polygenního charakteru a na vzniku obezity se podílí až v 50%. Geneticky podmíněné faktory, lze rozdělit na faktory týkající se výběru, konzumace a metabolismu základních nutrientů, včetně regulace příjmu potravy (pocit hladu, chuťová preference) a na faktory související s regulací výdeje energie - klidový energetický výdej, postprandniální termogeneze, výdej energie v průběhu tělesné aktivity. Regulace příjmu potravy na centrální úrovni, především v oblasti hypotalamu, má neurohumorální charakter.

Dlouhodobá pozitivní energetická bilance hraje v etiopatogenezi obezity základní roli. Pokud příjem energie překračuje její výdej, je nadbytečně zkonsumovaná energie ukládána ve formě triacylglycerolu do adipocytů, dochází ke zvýšení podílu tělesného tuku. Pozitivní energetická bilance vzniká jako důsledek nezdravého životního stylu (konzumace velkého množství sladkých a tučných jídel s vyšší kalorickou hodnotou, nedostatečný příjem vlákniny, pokles výdeje energie při snížené pohybové aktivitě). Hlavní složkou výdeje energie je bazální metabolismus, který je závislý na pohlaví, věku, tělesném povrchu, stavu svalové tkáně a fyziologickém stavu organismu. Součástí celodenního energetického výdeje je také termogenní efekt potravy a výdej energie při aktivním pohybu.

V uplynulých 20-ti letech klesá fyzická náročnost potřebných k zajištění běžných denních potřeb, i trávení volného času. Nedílnou součástí etiologie obezity představují psychologické faktory. Obézní často preferují chuť tučných a sladkých jídel. Byla u nich pozorována též vyšší úroveň depresivního ladění.

Na vzniku obezity se také podílejí socioekonomické a kulturní faktory. U osob se základním vzděláním je prevalence nadváhy a obezity vyšší než u osob vysokoškolsky vzdělaných, současně je zpravidla pozorována vyšší prevalence výskytu obezity u žen. Významně vyšší je také výskyt obezity u skupin s horší socioekonomickou situací.

1. 5 Diagnostika

1.5.1 Anamnéza

Součástí diagnostického procesu je u obezity anamnéza, klinické vyšetření, antropometrické sledování, měření podílu tukové tkáně v těle, biochemické vyšetření. V rámci rodinné anamnézy je nutné se zaměřit na přítomnost nadváhy a obezity u rodičů, sourozenců a dalších příbuzných. Osobní anamnéza, konkrétně obezitologická část, zjišťuje změny tělesné hmotnosti od narození (včetně porodní hmotnosti) až do doby aktuálního vyšetření se zaměřením na kritická období - předškolní věk, pubertu, stáří, u žen těhotenství a menopauza. Pro relativně vzácné monogenní formy obezity je charakteristický začátek v raném dětství. Dále je vhodné se zaměřit na změny fyzické aktivity v průběhu pacientova života- ukončení sportovní činnosti, nástup do zaměstnání, změna charakteru zaměstnání, imobilizace po úrazech. Je nutno vyloučit hypofunkci štítné žlázy a další onemocnění, je nutno pátrat po předchozí farmakoterapii, jež se na vzestupu hmotnosti může podílet- neadekvátní hormonální terapie (např.insuficientní substituce tyroxinu, vysoké dávky kortikoidů, nadměrné množství estrogenů), podávání tyreostatik, neuroleptik (chlorpromazin, chlorprotixen, risperidon, olanzapin a další) a některá antidepresiva (tricyklická antidepresiva např. amitriptylin, imipramin), mirtazapin, lithium aj., vitaminy sk. B, perorální antidiabetika typu sulfonylurey, insulin aj. Důležitou úlohu hrají rovněž psychologické faktory, jako je stresové přejídání, u obézních osob, zejména u žen, bývají častější deprese. Dále musí být součástí osobní anamnézy dotazy na stravovací zvyklosti (pravidelnost a frekvence stravování, preference nějakých potravin, požívání alkoholu, večerní a noční konzumace potravy) důležitá je kvalifikace hladu nemocným. Pro objektivizaci příjmu energie a základních živin lze užít vyhodnocení 3-7 denních záznamů příjmu potravy (důležitá je dostatečná compliance pacienta).

1.5.2 Antropometrické metody

Pro měření vybraných antropometrických údajů výživy se užívá výškoměr s přesností 0,5 cm, standardní pásková míra s přesností 0,5 cm, u které je nutná pravidelná kalibrace, lékařská váha s rozsahem do 200kg a s přesností 0,1 kg. Měření je nutné vždy vykonávat za standardních podmínek. |V současné době se pro klasifikaci tělesné hmotnosti a pro stanovení velikosti relativního rizika poškození zdraví užívá BMI (Body mass index). BMI se vypočítá jako podíl tělesné hmotnosti v kg a druhé mocniny tělesné výšky v m ($BMI = \frac{\text{hmotnost (kg)}}{\text{výška (m)}^2}$).

Nadváha (BMI v rozmezí 25 -30) je považována za předstupeň obezity. Zdravotní rizika však prokazatelně stoupají již od BMI 25 a riziko ostře stoupá od BMI 27. Morbidní (BMI nad 40) obezita je závažným onemocněním a osoby takto postižené se většinou nedožívají více než 60 let. Optimum pro životní prognózu se pohybuje v rozmezí BMI 20-22. Důležité je rozlišování androidní (abdominální) a gynoidní (gluteofemorální) obezity. Pro jednoduchou klasifikaci se dříve používalo WHR (waist hip ratio) poměr obvodu pasu a boků- hranice androidní obezity u mužů byl WHR nad 1,0 a u žen nad 0,85. Nyní se spíše užívá čistě pouze obvod pasu (ukázalo se významnější a ve studiích nejlépe korelovalo s přesným měřením metabolicky rizikového abdominálního tuku). Obvod pasu se měří v místě viditelného pasu nebo v polovině vzdálenosti mezi lopatou kosti kyčelní a posledními žebry. Jako norma je uváděn obvod pasu u žen do 80cm u mužů do 94 cm, riziko výrazně stoupá u žen s obvodem pasu nad 88 cm a u mužů nad 102 cm.

Jako jednoznačné kritérium obezity je vzestup množství tělesného tuku (jak viscerálního tak podkožního). Dále lze pro stanovení množství tělesného tuku využít metody bioimpedance- BIA (rozdílné vedení proudu tukovou a svalovou tkání).

Výsledky je nutné porovnat s ostatními nálezy. Použití BIA není vhodné u pacientů s otoky nebo ve fázi přísného redukčního režimu (závislost na hydrataci organismu). Další možností je antropometrie, kdy kaliperem měříme tloušťku kožních řas na definovaných místech těla. U každého pacienta by měl být změřen obvod pasu. Vzestupu rizika vzniku komorbidit úzce souvisí nejen s celkovým množstvím tuku, ale zejména s jeho distribucí. Ukládání tuku v oblasti břicha vede ke zmožení viscerálního tuku (androidní typ obezity) a výrazně vyššímu riziku komplikací ve srovnání s obezitou gynoidní (zmožena podkožní tuková tkáň v oblasti stehen a hýždí). Riziko poškození zdraví ve vztahu k rozložení tukové tkáně v těle.

1.5.2.1 Klasifikace hmotnosti dle BMI a hodnocení rizika metabolických komplikací

Tabulka 1. Klasifikace hmotnosti podle BMI

Stupeň	BMI (kg/m ²)	Riziko komplikací obezity
Podváha	< 18,5	Nízké (ale stoupá riziko jiných zdravotních problémů)
Normální váha	18,5-24,9	Průměrné
Nadváha	25,0-29,9	Mírně zvýšené
Obezita I.stupně	30,0-34,9	Střední
Obezita II.stupně	35,0-39,9	Vysoké
Obezita III.stupně	≥40	Velmi vysoké

Tabulka 2. Obvody pasu u mužů a žen, které charakterizují zvýšené a velmi zvýšené riziko vzniku metabolických komplikací

	Riziko spojené se vznikem komplikací obezity zvýšené	velmi zvýšené
Muži	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Ženy	≥ 80 cm	≥ 88 cm

1.5.3 Laboratorní vyšetření

1.5.3.1 Biochemické

Biochemická laboratorní vyšetření upozorní na přítomnost komplikací a případný výskyt komorbidit. Do základního vyšetření lze zařadit: sledování sérových hladin celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů, kyseliny močové, glykémie, aminotransferáz, GMT, bilirubinu, urey, kreatinu, TSH a krevního obrazu a další podle indikací u konkrétního pacienta.

1. 5. 4 Další vyšetření

1. 5. 4.1 Celkové vyšetření

Je nutné vyšetření krevního tlaku a tepové frekvence. Pro obézního pacienta je ke správnému měření krevního tlaku nutné použít manžetu o dostatečné délce. Dále se zaměřujeme na vyšetření štítné žlázy (struma), výskytu strií na kůži, lymfedému, přítomnosti kýly, dehiscence přímých svalů břišních, projevům chron. žilní insuficience, hirsutismu, přítomnosti venter pendulus, intertriga apod.

1. 6 Vybrané terapeutické postupy v terapii obezity

Prvním lékařem, se kterým se obézní pacient, ale i pacient s normální hmotností se zvýšeným rizikem vzniku obezity nebo nadváhou setká je zpravidla praktický lékař. U každého pacienta by měl být v rámci preventivních prohlídek stanoven BMI a změřen obvod pasu a případně zahájen příslušný terapeutický nebo preventivní postup. Prevence obezity je mnohem snazší než její terapie.

Základem terapie je redukce množství tukové tkáně v těle pacienta. Dále je důležitá adekvátní léčba nemocí komplikujících obezitu, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie. Trvalý pokles hmotnosti o 5 -15% původní hmotnosti má pro pacienta významný pozitivní efekt, vede k redukcí rizika vzniku komorbidit. U pacientů s poruchou metabolismu lipidů byl po redukcí hmotnosti opakovaně prokázán pokles hladiny celkového a LDL cholesterolu, pokles hladiny triacylglycerolu a vzestup HDL cholesterolu v séru. Zároveň došlo k poklesu glykémie nalačno a inzulinémie v důsledku snížené rezistence tkání k insulinu. U obézních hypertoniků po redukcí tělesné hmotnosti dochází k poklesu systolického i diastolického tlaku. Komplexní léčbu obezity lze rozdělit na oblast dietních opatření se změnou pohybového stereotypu (za využití KBTechnik, využití farmakoterapie a na bariatrickou chirurgickou intervenci).

Positivního efektu v průběhu redukce nadměrné tělesné hmotnosti v ambulantní praxi, lze dosáhnout aplikací komplexního přístupu. Při terapii obezity je nutné dosáhnout dlouhodobě

negativní energetické bilance (snížením příjmu energie a zároveň její vyšší spotřebu zvýšenou fyzickou aktivitou.

Terapie obezity

Dnes je 5 postupů: dietoterapie, fyzická aktivita, psychoterapie, farmakologická a chirurgická léčba. PO redukci 10% tělesné hmotnosti klesá výskyt cukrovky o 50 %, výskyt nádorů o 40%. Pokles celkové mortality vaskulárních příhod je 20%. Hlavním postupem v prevenci a léčbě diabetu a dalších složek metabolického syndromu je dietoterapie a zvýšení fyzické aktivity nemocného.

Farmakologická terapie obezity

Tato léčiva rozdělujeme do dvou skupin:

- a) léky tlumící chuť k jídlu (anorektika)
- b) léky ovlivňující vstřebávání živin (především tuků)

Anorektika se pak dále podle působení přes mediátory dělí na – katecholaminergní a serotoninergní. Opakovaně byla v léčbě obezity nasazována tzv. termogenní farmaka.

Fixní kombinace

Na hypertenzi: kombinace sartanů s diuretikem (Atacand plus, Micardis plus); ACE inhibitor s diuretikem (Enap H, Acuzide), BCC s ACE inhibitorem (Unimax, Tarka). Často má příznivý metabolický efekt kombinace metabolicky neutrálního a metabolicky pozitivního léku (např. trandolapril s BCC)

Tabulka 4. Krokový diagram vyšetření v obezitologii (Doporučené postupy)

Lékař	Složení těla	Distribuce tuku	Příjem energie	Výdej energie	Laboratorní vyšetření
Praktický lékař	hmotnost, výška, BMI	obvod pasu, popř. obvod boků, poměr pas/boky			základní laboratorní vyšetření, anamnestické rizikové faktory -RA, kouření, léky
Obezitologická ambulance	+ antropometrické vyšetření 2 kožních řas, BIA	+ sagitální abdominální rozměr ve výši L4/5	hodnocení 3 až 7 denního záznamu příjmu potravy, dotazník na jídelní preference, anamnéza příjmu potravy	Výpočet z hmotnosti těla nebo beztukové tělesné hmoty, dotazník pohybové aktivity, výpočet násobků RMR, pulsmetr, sportester	+ interní vyšetření dle zjištěných patologických výsledků, zajištění odborných vyšetření, dotazníky na jídelní chování, skóre deprese
Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity	+ podrobná antropometrie fakultativně hydrodenzitometrie nebo DEXA	+ fakultativně US vyšetření viscerálního tuku, CT, NMR		+ fakultativně nepřímá kalorimetrie, zátěžová ergometrie	+ fakultativně hormonální vyšetření při obezitě
Před plánovaným výkonem bariatrické chirurgie*					+ esofagogastroduodenoskopie, spirometrie, US břicha, vyšetření psychologem

* bariatrická chirurgie = chirurgie obézních, zpravidla plánovaná bandáž žaludku

1.7 Prevence obezity ovlivněním léčby jiných nemocí

- 1) Omezení užívání perorálních steroidů (u plicních chorob se nahrazují inhalačními formami, u systémových onemocnění jsou nyní běžné vysoké pulsní dávky bez dlouhodobého podávání dávek vysokých).
- 2) Nové formy hormonální antikoncepce- moderní přípravky obsahují nižší množství hormonů (jak estrogenů tak gestagenů)
- 3) Léčení neplodnosti metodami asistované reprodukce (dříve měly pacientky velké hmotnostní přírůstky z důvodu hormonální terapie)
- 4) Změna spektra psychofarmak (odklon od léků vedoucích s hmotnostním přírůstkům- např. tricyklických antidepresiv a klasických neuroleptik)
- 5) flexibilnější inzulinoterapie krátkodobými insuliny vede k uvolněnější dietě a menšímu riziku hypoglykemií-umožnění vyšší fyzické aktivity.

2. Metabolický syndrom a obezita

Metabolický syndrom je častou komplikací obezity, znamená významné riziko pro akceleraci aterosklerózy, kardiovaskulární nemoci a rozvoj diabetu 2. typu. Jeho podkladem je inzulínová rezistence tj. snížená citlivost tkání zpracovávat glukózu. Organismus kompenzuje tuto poruchu zvýšením sympatického nervového systému a hyperinzulinémií, které mají za následek rozvoj celé řady rizikových faktorů pro aterosklerózu a její komplikace. Měření inzulínové rezistence je složité (pomocí clampových metodik nebo inzulínového supresního testu aj. modelů), a proto se za metabolický syndrom považují osoby s rozvinutými typickými rizikovými faktory: zvýšení krevního tlaku nad 130/85 mmHg, typická dyslipidémie (zvýšení triglyceridů nad 1,7 mmol/l) a snížení HDL-cholesterolu u mužů pod 1 mmol/l a u žen pod 1,3 mmol/l), větší objem pasu (u mužů nad 102 cm, u žen nad 88 cm) jako projev abdominální obezity a zvýšení glykémie nad 5,6 mmol/l. Při výskytu 3 a více z těchto 5 faktorů je možno diagnostikovat u daného jedince „metabolický syndrom“. Diagnóza metabolického syndromu nabývá stále většího významu, neboť současný životní styl (sedavý způsob života a příjem nadměrného množství jídla) vede k jeho častějším projevům. Průměrná prevalence takto hodnoceného metabolického syndromu se v evropských populacích pohybuje kolem 25 %, ale s narůstajícím věkem a hmotností jeho výskyt stoupá u obou pohlaví. Metabolický syndrom představuje rizikový faktor pro aterosklerózu a kardiovaskulární nemoci. Při pokračování v nezdravém životním stylu (kouření, nedostatek pohybu a přejídání) skončí většina nositelů metabolického syndromu jako diabetici 2. typu, kterým se dále zvyšuje riziko a výskyt kardiovaskulárních nemocí a kteří 2-4krát častěji umírají na ischemickou chorobu srdeční a 3krát častěji na cévní mozkovou příhodu. Prevence rozvoje diabetu 2. typu a snížení kardiovaskulárního rizika spočívá u osob s metabolickým syndromem především ve změně životních návyků tj. u kuřáků přestat kouřit, stravovat se racionálně a hlavně u obézních osob snížit příjem nadměrné energie a pravidelně se pohybovat. V případě přítomnosti hypertenze (tj. krevní tlak opakovaně nad 130/85 mmHg) léčit antihypertenzívy, o kterých víme, že zlepšují inzulínovou rezistenci a brání vzniku diabetů 2. typu (tj. především inhibitory ACE event. sartany). V přítomnosti dyslipidémie u osob, jejichž riziko kardiovaskulárních komplikací ve výhledu 10 let je 5 % a vyšší, je třeba zahájit hypolipidemickou farmakologickou terapii. Přístup k hypolipidemické léčbě lze stručně shrnout takto: primárním cílem v léčbě dyslipidémie snížení LDL-cholesterolu u vysokorizikových osob pod 2,5 mmol/l (lékem první volby by měly být statiny); sekundárním cílem je snížení triglyceridů pod 1,7 mmol/l a zvýšení HDL-cholesterolu nad 1 mmol/l u mužů a nad 1,3 mmol/l u žen (lékem první volby by měly být fibráty). Při výskytu

kombinované dyslipidémie tj. hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie je třeba se obrátit na specialistu v léčbě poruch lipidového metabolismu. Při poruše glukózového metabolismu je třeba se obrátit na specialistu - diabetologa. Při plně rozvinutém metabolickém syndromu hrozí nemocnému polypragmasie, a proto je velmi důležité klást důraz na zdravý životní styl, při kterém dojde k redukci hmotnosti a k úpravě řady rizikových faktorů. Při neúspěchu pak vybrat nejdůležitější rizikové faktory a zahájit jejich farmakologickou léčbu.

2. 1 Komplexní prevence metabolického syndromu

Lze předpovídat rozvoj každé složky metabolického syndromu zvlášť (např. diabetes, hypertenze). Platí, že objevení se některé ze složek metabolického syndromu, facilituje jeho další rozvoj a objevení se jeho dalších složek. Obezita signalizuje přítomnost metabolického syndromu často. Akumulaci tuku v těle ovlivňuje řada faktorů- věk populace (obézních přibývá a výskyt kulminuje ve věku kolem 50-60 let), obezita ovšem zkracuje život, výskyt obézních jedinců starších 60 let se proto snižuje. Dále hraje roli pohlaví: ženy jsou ve všech populacích obéznější než muži. Metabolický syndrom je však podle kritérií WHO častější u mužů. Etnické vlivy- jsou nejnáze prokazatelné v USA, při životě v relativně stejných podmínkách. Výskyt obezity je nevyšší v afroamerických komunitách, menší v mexických a nejnižší u bělošské populace. Vzdělání a vyšší příjem snižují výskyt obezity. Vstup do manželství je jak u žen tak u mužů spojen s nárůstem tělesné hmotnosti. Předpokládá se, že s počtem mateřství roste hmotnost ženy po každém těhotenství, tento vliv však podle studií není velký. Vychází asi na několik kg na každé těhotenství. Genetický podíl na vzniku obezity a hypertenze je nezanedbatelný, ale svou roli hrají i rodinné zvyklosti (zejména dietní, hlavně konzumace tučných potravin a podíl fyzické aktivity)). Dalším faktorem je kouření, kouření sice zvyšuje energetický výdej a snižuje tak možnost vzniku obezity, nicméně kromě škodlivého účinku na celý org. se také podílí na zvyšování insulinové rezistence. Konzumace alkoholu: mírný příjem vede k vzestupu hmotnosti, těžší alkoholici nebývají obézní. Výskyt uvedených faktorů ovlivňuje nejen výskyt obezity a, ale i dalších složek metabolického syndromu. Pro predikci diabetu je významná vysoká inzulinémie nalačno a glykémie u horní hranice normy. Důležité je též sledování fyzické aktivity nemocného. Závislost vzniku diabetu na hodnotě BMI – práh od něhož se začíná riziko zvyšovat je již BMI kolem 24, při BMI nad 35 stoupá riziko až 80x. Důležité je také sledovat růst BMI v dospělosti, řada nemocných uvádí, že v rané dospělosti byli poměrně štíhlí a vzestup hmotnosti pozorovali až ve středním

věku.. Dalším důležitým predikčním faktorem je androidní typ obezity. Vliv vyššího WHR se mírně uplatňuje i při nižším BMI, samozřejmě daleko více při vysokém BMI. Ochranný vliv nízkého BMI se nevyskytuje ve vztahu k ICHS. Negativní vliv stoupajícího BMI se uplatňuje již při nízkém WHR.

2. 1. 1 Časná detekce metabolického syndromu

Pro provedení všech preventivních opatření je nutná časná detekce potencionálně nemocných s metabolickým syndromem X.

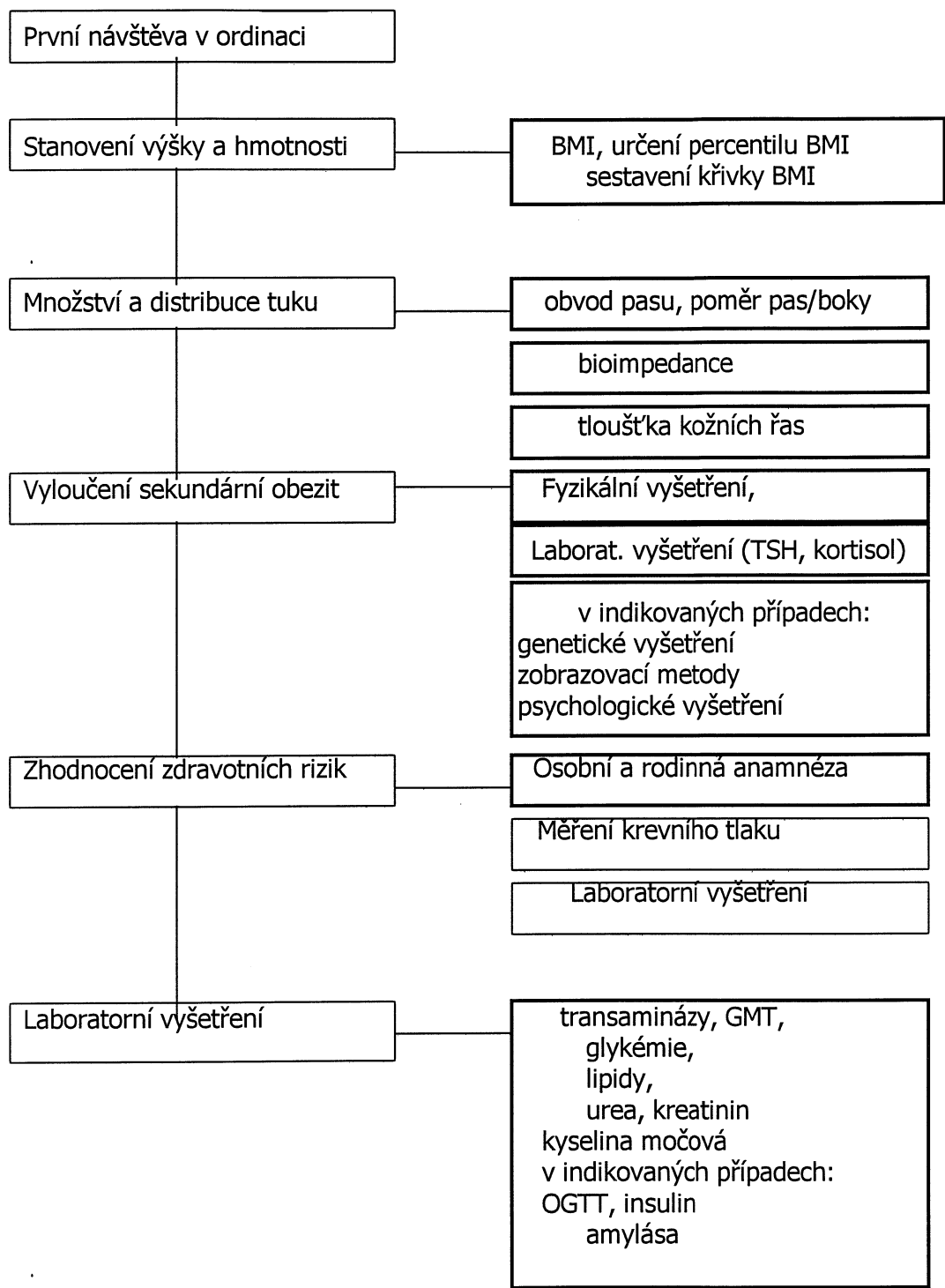
Je nutno podrobně hodnotit:

- 1) rodinnou anamnézu diabetu
 - 2) rodinnou anamnézu esenciální hypertenze
 - 3) záchyt hraničních nebo vyšších hodnot TAG v krvi
 - 4) zvětšování obvodu pasu a náznak androidního typu obezity
- záchyt vyšší hladiny inzulínu v krvi

2.2 Metabolický syndrom a děti

Zatím malou úspěšnost prevence metabolického syndromu ukazuje vzestup složek metabolického syndromu u dětí, včetně těch nejzávažnějších forem- včetně diabetu 2. typu. Obezitou nebo nadváhou dnes v Evropě i USA trpí kolem 11% dětí. U dětí se začaly vyskytovat komplikace dříve neznámé- např. syndrom spánkové apnoe, hypertenze, steatóza jater a cholelithiáza, vyšší LDL cholesterol, nižší HDL cholesterol a vyšší TAG v krvi. Nedávno bylo zjištěno, že diabetem 2. typu (dříve u dětí extrémně vzácný) v USA trpí až 30% ze všech dětských diabetiků. Incidence stoupla za 10 let více než 10x. U dětí se vyskytují i další složky metabolického syndromu- např. nižší STH, vyšší GHBP a nižší SHBP. Obezita je u dětí problém hlavně terapeutický- antiobezitika není možné dětem podávat. V současné době (2001) byly ukončeny studie s podáváním orlistatu (inhibitor pankreatické lipasy) již od 12 let věku dítěte, je pravděpodobné, že tento lék začne být používán i v této věkové kategorii obézních

Algoritmus v diagnostice obezity a metabolického syndromu u dětí



3. Metodika měření inzulínové rezistence

Inzulín je hlavním regulujícím hormonem metabolických drah. Snížená citlivost na inzulín je základním projevem diabetu mellitu 2. typu. Inzulínová senzitivita se mění jak z patologických tak z fyziologických příčin (těhotenství, stres, diurnální rytmus). Mezi metody zjišťující stav inzulínové rezistence daného jedince patří: QUICKI (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index), IHOMA (insuline homeostasis model assessment), CLAMP.

QUICKI je založen na stálých, nebo téměř stálých hladinách inzulínu a glukózy jež jsou dosaženy během nočního hladovění. Rozhodující pro hodnocení je poměr inzulínu ke glukóze.

Glykemický clamp je považován za zlatý standart v testování glukoregulačních poruch. Je to metoda, jež umožňuje navodit a dlouhodobě udržovat požadovanou hladinu glukózy event. inzulínu v krvi. Toho je dosaženo podáváním infúzí roztoku GLC, inzulínu, nebo jejich kombinace. Existují různé typy clampových studií. Dle cílové glykémie rozlišujeme testy hyperglykemické, euglykemické, izoglykemické a hypoglykemické.

Jako euglykemický označujeme clamp, při němž je hladina glykémie udržována na hodnotě odpovídající glykémii po nočním hladovění u zdravého jedince (4,5-5mmol/l).

Jako izoglykemický clamp, je označován test, kdy cílovou hodnotou je opět glykémie po nočním lačnění ale u konkrétního jedince (tzn. u diabetika klidně i 10 mmol/l).

3.1 Hyperinzulinový euglykemický clamp (HEC) a hyperinzulinový izoglykemický clamp (HIC)

HIC a HEC umožňují hodnotit utilizaci glukózy. Jedná se o metody používané k měření stupně inzulínové rezistence

V praxi jde o udržování předem zvolené hyperinzulinémie a euglykémie (izoglykémie) infúzemi po určitý časový úsek. Pro hodnocení účinku inzulínu (inzulínová senzitivita, rezistence) nepoužívá mnoho ukazatelů, jejichž základem je vždy spotřeba glukózy (M). Spotřeba glukózy je měřítkem účinku inzulínu. Hodnotíme za určitou časovou jednotku (obvykle posledních 30-40 min. clampu), vyjadřujeme ji v mg/kg/min.

Výpočet se provádí dle vzorce:

$$M = v_{\text{glu}} \text{prům} / K_{\text{glu}}$$

Kde $v_{\text{glu}} \text{prům}$ je průměrná rychlost infúze v l/h za danou časovou jednotku v ml/hod a K_{glu} je konstanta pro přepočítání rychlosti podávání glukózy.

Spotřeba glukózy je veličina zahrnující jak non-inzulín dependentní tak na inzulínu dependentní transport do buněk, je závislá též od hodnoty glykémie. Spotřeba glukózy odpovídá účinku inzulínu, pokud je blokována produkce glukózy v játrech a ledvinách. Ta je blokována podáním inzulínu.

Metabolická clearance glukózy je dalším měřítkem účinku inzulínu. Vypočítáme ji jako podíl spotřebované Glc a průměrné glykémie. Pokud je provedena série clampových vyšetření s použitím různých rychlostí inzulínu, je možno sestrojít křivku závislosti účinku na dávce inzulínu. Pokud je třeba použít vyšší dávky inzulínu k dosažení maximálního účinku je tento defekt označován jako porucha senzitivity vůči inzulínu.

3.1.1 Hyperglykemický clamp (HGC)

HGC je zlatým standardem co se týká testování sekrece inzulínu, dále velmi přesně kvantifikuje míru tolerance glukózy. Hyperglykémie je během tohoto testu navozena bonusem Glc a udržována kontinuální infúzí, jejíž rychlost je upravována na základě hodnot glykémie měřených v intervalech 5-10 min. Obvykle je glykémie stabilizována při hodnotách 12 mmol/l přinejméně 2 hodinovém trvání clampu. Spotřeba Glc (M) během HGC vyjadřuje míru tolerance Glc (na rozdíl od HEC, kde je M měřítkem účinku inzulínu a inzulínorezistence), M během HGC počítáme dle stejného vzorce jako u HEC, je nutno ale zohlednit ztráty Glc močí. Dále hodnotíme průměrné hladiny inzulínu během časového úseku, jež vypovídají o endogenní sekreci inzulínu.

3.1.2 Hypoglykemický clamp

Je zlatým standardem v testování reakce kontraregulačních hormonů (glukagon, adrenalin, kortizon, STH) na hypoglykémii. Reakce na hypoglykémii je závislá na jejím stupni, k hormonální reakci dochází s určitou latencí. Při tomto testu hodnotíme přítomnost subjektivních a objektivních známek hypoglykémie a hodnotíme odpověď kontraregulačních hormonů.

Klasicky se hyperglykemický clamp využívá k testování sekrece inzulínu, euglykemický nebo izoglykemický hyperinzulinový clamp k testování sekrece kontraregulačních hormonů.

3. 1. 3 Shrnutí využití clampových technik

Kvantitativní zhodnocení:

- I. inzulínová rezistence (HEC a HIC)
- II. sekrece inzulínu
- III. odpověď kontraregulačních hormonů
- IV. na inzulínu nezávislý transport Glc (HGC)

Testování vzájemných interakcí utilizace energetických substrátů

Stabilizace a standardizace metabolického prostředí u nemocných s diabetem při funkčních testech

3.2 HOMA

HOMA (homeostatic model assesment) je metoda určená ke zjišťování funkce B- buněk pankreatu a k detekci inzulínové rezistence (IR). Provádí se na základě měření bazální hladiny glukózy (po nočním hladovění) a inzulínu nebo koncentrace C peptidu.

HOMA model je získáván z matematické evaluace vztahu mezi funkcí B-bb a IR v idealizovaném modelu, jež je potom použita určení ustáleného stavu inzulínu (steady-state) a koncentraci glukózy.

Vztah mezi glukózou a inzulínem v bazálním stavu poukazuje na rovnováhu mezi tokem hepatální glukózy a inzulínu, který je udržován zpětnou vazbou mezi B- buňkami pankreatu a hepatální tkání

Rovnice, které jsou používány pro výpočet pro IR a funkci B-bb:

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

$$\text{HOMA1-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

Kde FPI je koncentrace plazmatického inzulínu nalačno (mU/l) a FPG je plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l).

4. Úloha viscerální tukové tkáně v patogenezi metab.komplikací

Podíl genetických (vnitřních, resp. metabolických) faktorů a faktorů vnějších (psychologických, vzdělání, přejídání se, omezení pohybu) při vzniku obezity a jejích metabolických komplikací je přibližně 1:1.. Pacienti s nadváhou či obézní mají nižší tkáňovou odpověď na insulin než neobézní, to vedlo k vytvoření hypotézy o vlivu obezity na vznik insulinové rezistence. Mechanismy spojující obezitu a inzulinorezistenci však nejsou dostatečně známy. Obézní pacienti mají sníženou oxidaci glukózy a zvýšenou betaoxidaci mastných kyselin v porovnání s neobézními, mají hyperinzulinémii (to může vést k down regulaci inzulinových receptorů na buněčných membránách. Studie u zdravých osob ukázaly, že zvýšené hladiny FFA(volných mastných kyselin) vedly ke snížené insulinem umožněné útilizaci glukózy periferními tkáněmi. Volné mastné kyseliny mají také určitý lipotoxický účinek pro beta buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu. Dále je známo, že pacienti s centrální (androidní) distribucí tuku jsou rezistentnější na insulin než pacienti s rozložením gynoidním. Také bylo zjištěno, že redukce tukové tkáně u obézních zlepšuje insulinovou senzitivitu. V roce 2000 se byly publikovány studie zabývající se přirozeným ligandem receptoru syntetických sekretagog růstového hormonu (GHS-R) - ghrelinem. Vysoká exprese jeho mRNA v GIT (především v žaludku- hlavně ve fundu) v kombinaci s mozkovým kmenem, hypotalamem hypofýzou aj., dala vzniknout teorii, že ghrelin by mohl být důležitým spojovacím článkem mezi GIT a centry regulace příjmu potravy. Tato teorie byla potvrzena pozorováním na myších a krysích modelech, kde jednorázová intraperitoneální a intracerebroventrikulární aplikace ghreluinu vedla u subjektů k signifikantnímu zvýšení příjmu potravy v délce trvání 24 hod. Bylo zjištěno, že došlo k aktivaci neuronů produkujících neuropeptid Y a AGRP (agouti-related protein= endogenní antagonist melanocortinu -4), dva silné stimulatory příjmu potravy. Když byly podány protilátky proti ghrelinu třídy IgG, došlo k zásadnímu potlačení příjmu potravy. Ve vztahu k leptinu se zdá, ghrelin blokuje leptinem navozené omezení příjmu potravy, tudíž působí antagonisticky. Ghrelin je také účinným stimulatorem sekrece růstového hormonu u krys (dochází k inhibici somatostatinu), centrálním stimulatorem žaludeční motility a tvorby HCl v žaludku. Účinky na GIT jsou mediovány parasymptikem cestou n. vagus. Na začátku roku 2001 byl popsán hormon rezistin, tvořen převážně tukovou tkání, výsledky studií naznačují, že by mohl být spojovacím článkem mezi obezitou a diabetem. U geneticky i alimentárně determinované obezity jsou hladiny rezistinu zvýšeny. Na myším modelu při podání protilátky proti rezistinu došlo ke zlepšení účinků insulinu a ke snížení glykémie u alimentárně indukované obezity. Podání rekombinantního rezistinu normálním myším mělo za následek snížení citlivosti

k inzulínu a nárůst hladin glukózy v krvi. Insulinem stimulované vychytávání glukózy adipocyty bylo inhibováno rezistinem a potencováno jeho neutralizací. Exprese mRNA rezistinu je regulována podle nutričního stavu organismu. Jeho inhibiční efekt na diferenciaci adipocytů by mohl hrát roli ve zpětné vazbě mezi stavem výživy a adipogenezí. Na molekulárně - genetické úrovni se zdá, že kromě rezistinu existují dvě skupiny rezistin-like molekul (RELM), RELM- a je secernovaný protein s omezenou tkáňovou distribucí a nejvyšší koncentrací v tukové tkáni, RELM-b je protein secernovaný a přítomný pouze v GIT, především v tlustém střevě. Exprese RELM-b je markantně zvýšena u tumorů vycházejících z epitelu colon.

4. 1 Tuková tkáň jako endokrinní orgán.

Tuková tkáň je sekreční orgán, který vylučuje řadu působků a hormonů, které se mohou podílet na projevech metabolického syndromu. (viz tabulka)

Látka	Předpokládaný účinek
Leptin	potlačení hladu, ovlivnění reprodukce, energetického výdeje a hemopoézy
lipoproteinová lipáza	Lipolýza
IL -6	aterogeneze, ovlivnění imunitního systému, zánětu
Adipsin	chuť k jídlu
Rezistin	Inzulinoresistence
angiotenzinogen	Hypertenze
TNF- alfa	Inzulinoresistence
plazminogen activator inhibitor-1	Fibrinolýza
Visfatin	Inzulintropní efekt
adiponektin	zvýšuje insulinovou senzitivitu, má protektivní efekt na endotel a myokard.

Je pravděpodobné, že tuková tkáň u obézních i viscerální tuk u nemocných s normální hmotností se podílejí na patogenezi metabolického syndromu a jeho komplikací. Modelově lze vztahy složek metabolického syndromu sledovat na pacientech, jež podstoupili bandáž žaludku. Tito pacienti prakticky všichni výrazně redukuje hmotnost, tato redukce má rozdílný efekt na složky metabolického syndromu. Bandáž žaludku je jedním z nejvýznamnějších opatření v prevenci i léčbě diabetu 2. typu.

Snižuje riziko vzniku diabetu za 2 roky 32x a po 8 letech ještě 5x. I v léčbě diabetu je u morbidně obézních diabetiků bandáž žaludku nejefektivnějším opatřením. Podle jedné ze studií mělo po 14 letech 82,9% diabetiků a 98,7 % pacientů s porušenou glukózovou tolerancí normální hladiny glykémie a glykovaného hemoglobinu.

Vliv tukové tkáně na esenciální hypertenzi (další ze složek metabolického syndromu) je odlišný. PO 2 letech došlo k redukcí výskytu hypertenze 2,6x a po 8 letech byl výsledek v obou skupinách srovnatelný. Redukce hmotnosti bariatrickým výkonem je vůbec nejefektivnějším opatřením v prevenci diabetu u obézních. Poměr šancí (odds ratio) pro vznik diabetu po 8 letech je 0,16 a pro hypertenzi 1,01. tab. 10.4 (metabolický syndrom a obezita/Svačina) uvádí 10 leté výsledky studie SOS na prevenci jednotlivých metabolických onemocnění.

4.2 Funkce cytokinů tukové tkáně

Tuková tkáň může částečně vysvětlit vazbu obezity na hypertenzi (produkce angiotenzinogenu, IL-6, leptin). Nejznámějším působkem tukové tkáně je leptin, je to proteohormon o 167 aminokyselinách, je velmi podobný cytokinům. Leptin je produktem exprese ob genu na 7. chromozomu, jeho hlavním místem produkce je bílá tuková tkáň, dále placenta a žaludek. Bylo prokázáno (Hayes, 1977), že po injekci leptinu dochází, ke zvýšení sympatické aktivity. Má centrálně anorektické účinky, podílí se na menarché, má podpůrný vliv na hematopoezu.

Leptin má i další účinky, vyvolává vyšší tonus sympatiku a stimuluje růst nádorů. Ovlivňuje enzymy tvorby mononenasyčených mastných kyselin stearoyl-CoA desaturasy-1, jejíž aktivita úzce souvisí s metabolickým syndromem. Leptin produkován tukovou tkání je uvolňován do krve, dostává se do CNS, dostává se k leptin senzitivním neuronů, jež se nacházejí zejména v oblasti ncl. arcuatus. Tlumí sekreci neuropeptidu Y (stimulant chuti k jídlu). Antagonisticky s leptinem se na sympatickém tomu CNS podílí i ghrelin. Leptin aktivuje neurony obsahující alfa- melanocyty stimulující hormon a tzv. kokainem- a

metamfetaminem- regulované transkripční faktory. Tato aktivace vede ke zvýšení tonu sympatiku a hodnot krevního tlaku. Kardiovaskulární působení alfa MSH je zprostředkováno dále receptorem pro melanocortin -4. Ten je inhibován AGRP. Ghrelin a neuropeptid Y potlačují aktivitu sympatiku. Leptin tlumí sympatolytickou aktivitu neuropeptidu Y.

Ghrelin dále centrálně moduluje aktivitu baroreceptorů a aktivitu sympatiku v ledvinách a také má vliv na srdeční frekvenci. Leptin působí přímo v ledvinách natriureticky. V ledvině se vyskytují receptory, které mohou být při dlouhodobě vysokých hladinách leptinu, relativně down regulovány (rezistentní). Vyšší hladiny leptinu je provázena cca 3x vyšším rizikem cévní mozkové příhody.

Dalším působkem tukové tkáně je adiponektin, tento protein je v krvi přítomen v relativně vysokých hladinách. Má protektivní účinek na vznik aterosklerózy a insulinové rezistence. Podání adiponektinu redukuje jaterní produkci glukózy a snižuje endoteliální dysfunkci, zvyšuje utilizaci mastných kyselin a u zvířat snižuje hladinu triacylglycerolů a mastných kyselin. Nepochybně snižuje i jaterní a svalovou steatózu. Adiponektin je secernován zdravou tukovou tkání štíhlého jedince, u obézních je produkován v nižší míře. Krátkodobý trénink zvyšuje sekreci adiponektinu a inzulínovou senzitivitu. Mechanismus působení adiponektinu na snížení inzulínové rezistence není zcela znám. Nejspíše působí přes pokles jaterní produkce TNF-alfa a tudíž ani nemá pravděpodobně přímý vztah k hypertenzi. Malé dávky alkoholu zvyšují hladinu adiponektinu, tento efekt je nezávislý na zvýšení HDL-cholesterolu. U mladých dospělých vysvětluje hladina adiponektinu 73% variace insulinové senzitivity nezávisle na BMI.

Angiotenzinogen je produkován zejména v játrech, ale jeho produkce v tukové tkáni je rovněž vysoká. Plazmatický angiotenzinogen je součástí alfa2-globulinové frakce plazmatických proteinů. Je složen ze 453 aminokyselin. Jeho produkce v játrech je stimulována například estrogeny (proto hladiny vyšší v graviditě). Angiotenzinogen je součástí osy renin- angiotenzin- aldosteron, který se významně podílí na regulaci krevního tlaku, má též vztah k hypertrofii svaloviny cév a srdce. TNF- alfa je multifunkční cytokin, má účinky katabolické, suprimuje přenašeče glukózy, zvyšuje inzulínovou rezistenci, zvyšuje lipolýzu.

Tzv. acylaci stimulující protein (ASP), který je také produkován v tukové tkáni, má vztah ke vzniku inzulínové rezistence a diabetu mellitu 2. typu. Ovlivňuje zejména metabolismus mastných kyselin a jejich ukládání. Porucha jeho syntézy vede k neschopnosti ukládat MK do tukové tkáně a vede ke vzniku insulinové rezistence.

Dalším produktem tukové tkáně je tzv. PAI-1 inhibitor. je to významný antifibrinolytický faktor, působí, že pacienti trpící metabolickým syndromem jsou prokoagulačním stavu (mají

poruchu fibrinolýzy). Jeho hladina je regulována do jisté míry dalšími systémy (zánětlivými mediátory IL -1,6, systémem renin-angiotensin-aldosteron). Omezení solí v potravě zvyší PAI-1 u hypertoniků. PAI -1 je též produkován v játrech.

Tzv. adiponektiny-interleukiny tukové tkáně, CRP, TNF –alfa a další přispívají k systémovému zánětu a vzniku inzulinresistence. Klinicky používaným markerem endoteliální dysfunkce je například mikroalbuminurie.

Tuková tkáň je největším hormonálně aktivním orgánem lidského těla. Obezita je onemocněním definované kvantitativně nikoli kvalitativně, ne každý obézní trpí hypertenzí ať už esenciální nebo sekundární. Skoro každý obézní však má endoteliální dysfunkci a inzulinovou resistenci. Metabolický syndrom je do značné míry endokrinopatií tukové tkáně. Podle některých novějších teorií je diabetes 2. typu vyvoláván primární mitochondriální poruchou. Významně se na selhání sekrece inzulinu podílí selhání tukových buněk, a tedy primární poruchy mitochondrií tukové tkáně.

Tuková tkáň má ale i význam pozitivní jak již bylo uvedeno, některé mediátory produkové tukovou tkání mohou citlivost na insulin i zvyšovat. Do této skupiny patří mimo jiné adiponektin, dále také leptin a insuline like growth factor 1. Předpokládá se, že tuková tkáň, pokud je správně metabolicky naladěna (tuková tkáň štíhlého člověka), vycytává postprandiálně tukové látky a chrání tak klíčové orgány, jako jsou játra, pankreas, či svaly před ektopickým ukládáním tuku. Lze tedy shrnout, že obézní pacient nemá další schopnost ukládat tuk, jeho tuková tkáň není schopna chránit ostatní orgány před ektopickým ukládáním tuku a produkuje látky, které působí diabetogenně (resp. zhoršují inzulinorezistenci a zvyšují tonus sympatiku). Naopak tuková tkáň štíhlého jedince či obézního, jež redukoval svoji hmotnost, produkuje spíše látky snižující inzulinorezistenci a chrání tkáň těla před ektopickým ukládáním tukové tkáně (sama tuková tkáň je schopna vycytávat a absorbovat tuky)- I 5-10% úbytek hmotnosti u obézních má výrazný vliv na senzitivitu buněk k insulinu, hypertenzi a další složky metabolického syndromu. Intracelulární, zejména intramyocelulární tuk je nejcitlivější k redukci. Vztah obezity k hypertenzi může být buď přímý (vliv aktivace sympatiku), tak nepřímý (vliv vyvolávající systémový zánět a aktivaci endotelu).

Je řada úspěšných nálezů molekulární genetiky v oblasti obezity, diabetu 2. typu i fenoménu inzulinorezistence a inzulinové sekrece. Např. jde o detekci tzv. IRS proteinů, přenašečů glukózy GLUT4 a GLUT 2, fosfatázy PTP, jaterních nukleárních faktorů, receptorů PPAR a dalších. Žádný z těchto nálezů však dnes není 100% nálezem pro určení rizika diabetu 2. typu a ani metabolického syndromu.

Mechanismus spojující abdominální tuk a metabolické riziko

Řídící mechanismus



**Nadbytek energetických substrátů je pro tkáň toxický
(např. hyperglykémie u DM, nadbytek FFA u IR a ICHS)
Pozitivní energetická bilance – hromadění TG ve tkáních**



Zvýšená lipolýza – uvolňování FFA do oběhu



Hromadění tuku v játrech, pankreatu a kosterních svalech



Negativní ovlivnění jejich funkcí a metabolismu



Zvýšený obrat TG – lokalita hromadění - riziko

5. Metody měření viscerální tukové tkáně

Mezi zobrazovací metody, jež stanovují distribuci tukové tkáně v organismu, patří počítačová (computerová) tomografie (CT) a nukleární magnetická rezonance (NMR). Při těchto metodách se měří plocha intraabdominální (IAT) a subkutánní abdominální tkáně (SAT) ve výši bederních obratlů L₄₋₅. Intraabdominální tuková tkáň se dále dělí na intraperitoneální retroperitoneální tukovou tkáň, subkutánní tuková tkáň byla v poslední době rozdělena na dvě vrstvy, povrchní a hlubokou SAT. Hluboká vrstva tukové tkáně se jeví metabolicky aktivní asi jako intraabdominální, spíše než subkutánní tuková tkáň. Jako další metodu literatura uvádí duální rentgenovou absorpciometrii (DEXA), jež stanovuje množství tzv. centrálního tuku (obsah tukové tkáně v oblasti trupu) ve srovnání s množstvím tuku na končetinách.

K měření intraabdominální tukové tkáně se rovněž používá ultrasonografie, při níž se stanovuje vzdálenost mezi vnitřní plochou přímého břišního svalu a přední stranou aorty. Výhodou této metody, je dostupnost přístrojového vybavení, nevýhodou nutnost vyšetření stejným pracovníkem (k vyšetření je používán tlak, jež by měl být stabilní v při každém vyšetření).

6. Studie

6.1 Úvod

Cílem studie bylo zjistit do jaké míry závisí inzulínová rezistence na množství viscerální tukové tkáně.

6.2 Subjekty a metodika

Studie se zúčastnilo 64 žen ve věku 21 až 66 let. Těmto ženám bylo CT změřeno množství viscerální tukové tkáně, následně u nich byla zjišťována inzulínová rezistence metodou HOMA a CLAMP.

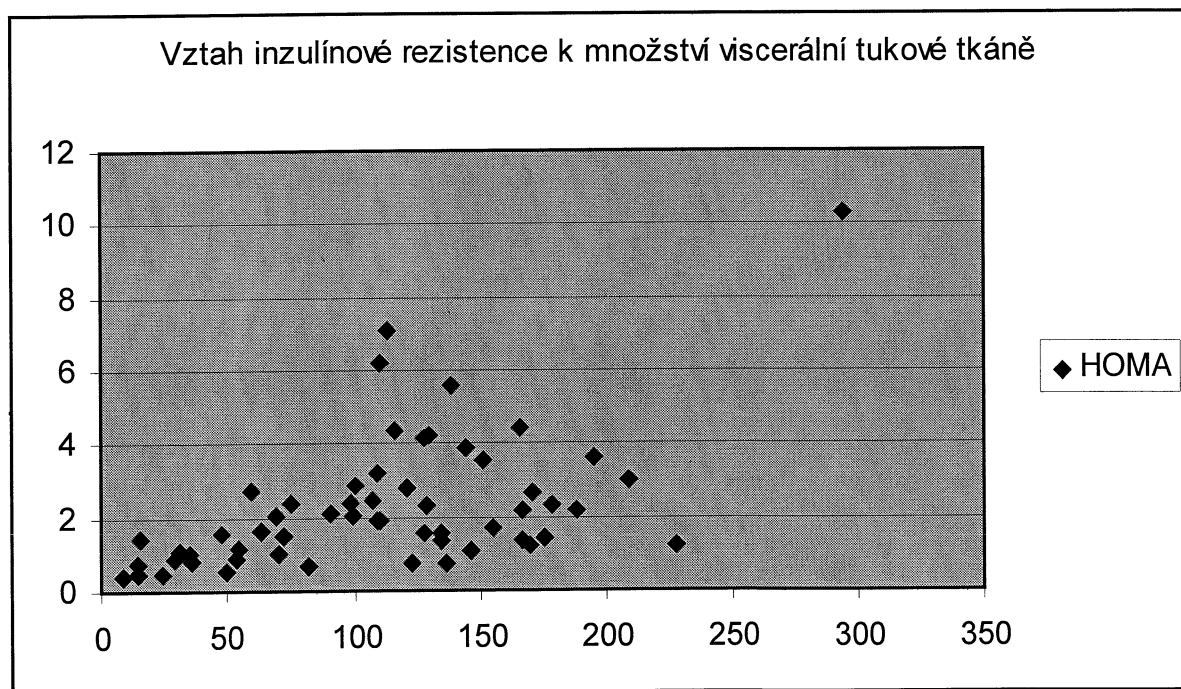
6.3 Výsledky

Získané výsledky měření viz. přiložená tabulka

6. 3.1 tabulka

	Průměr	Směrodatná odchylka
CT-Visceral Fat (cm ²)	109,982	27,1
HOMA	2,836215	0,397533

6.3.2 Graf



6.4 Diskuze

Dle výsledků studie a přiloženého grafu je patrná stoupající tendence inzulínové rezistence se stoupajícím množstvím viscerální tukové tkáně. Tento vztah však není přímá úměrnost, na metabolismu glukózy v organismu se podílí velkou měrou i svalová a jaterní tkáň, hormonální regulace. Toto by mohlo vysvětlit velké individuální rozdíly u jednotlivých osob účastnících se studie. Bylo by zajímavé porovnat hodnoty inulinové rezistence s množstvím viscerální tukové tkáně a množstvím svalové tkáně v organismu zkoumaných osob, dále bychom mohli sledovat vliv redukce množství viscerální tukové tkáně u sledovaných osob v čase, jak vlivem redukčního programu v rámci omezení energetického příjmu, tak zvýšeným energetickým výdejem (cvičení) a tím hodnotit účinnost cvičení na snížení inzulínové rezistence.

Závěr

Obezita a metabolický syndrom se v posledním století v důsledku nadměrné konzumace potravy a nižšího energetického výdeje v staly celosvětovou epidemií.

Obezita a sní spojené vyšší množství viscerální tukové tkáně je spojeno s mnohými zdravotními riziky. Mezi nejzávažnější komplikace patří metabolický syndrom a s ním spojená inzulínová rezistence. Ta ve svém důsledku může dále vést k rozvoji diabetu mellitu 2. typu a akceleraci aterosklerózy a tím pádem rozvoji kardiovaskulárních onemocnění.

Klinické studie se účastnilo 60 žen ve věku od 21-66 let s BMI pohybujícím se od dolní hranice normy až po morbidní obezitu. Těmto ženám byla změřena inzulínová rezistence metodou HOMA a CLAMP a dále u nich bylo zjišťováno množství viscerální tukové tkáně prostřednictvím CT. Na základě údajů zjištěných z těchto vyšetření lze usuzovat, že se stoupajícím množstvím viscerální tukové tkáně dochází ke zvyšování inzulínové rezistence. Byly však zaznamenány velké individuální rozdíly v inzulínové rezistenci s ohledem na množství viscerálního tuku.

Souhrn

Tato diplomová práce je zaměřena na hledání vztahu mezi BMI, obezitou, množstvím viscerální tukové tkáně a inzulínovou rezistencí. Všechny tyto faktory mohou významnou měrou přispívat k rozvoji metabolických komplikací, jež mohou značnou měrou snížit kvalitu popř. až ohrozit život člověka.

V první části diplomové práce jsou vymezeny pojmy, epidemiologie, etiopatogenezy, diagnostiky a terapie obezity. Další oddíly pojednávají o souvislosti obezity, vyššího množství viscerální tukové tkáně, inzulínorezistence a metabolického syndromu a možnostech prevence metabolických komplikací obezity. V poslední části jsou zmíněny metody zjišťování inzulínové senzitivity, popř. rezistence; dále metody hodnocení množství viscerální tukové tkáně a popis klinické studie zabývající se hodnocením vztahu BMI a inzulínové rezistence. Studie sledovala 60 žen ve věku 21-66 let, u těchto žen byl změřen BMI, množství tukové tkáně a zjištěna inzulínová rezistence metodou HOMA. Byla zjištěna mírná, nikoli lineární, závislost stoupající inzulínové rezistence se stoupajícím množstvím viscerální tukové tkáně. Nicméně byly též zjištěny velké individuální rozdíly, jež mohou odpovídat různým metabolickým aktivitě (hormonální regulace metabolismu glukózy, množství svalové hmoty aj) daných subjektů.

Summary

This thesis is directed at finding the relationship between the BMI, obesity, the amount of visceral fatty tissue and insulin resistance. All these factors can significantly contribute to the development of metabolic complications that can substantially decrease the quality and even possibly jeopardize the life of the patient.

The first section of the thesis is dedicated to defining the concepts, epidemiology, etiopathogenesis, diagnostic tools and therapy of obesity. Further sections discuss the contingency of obesity, higher amounts of visceral fatty tissue, insulin resistance and the metabolic syndrome, as well as the possible measures to prevent metabolic complications of obesity. The last section examines methods of calculating insulin sensitivity or even resistance; further, methods of evaluating the amount of visceral fatty tissue and the description of a clinical study inspecting the relationship between the BMI and insulin resistance.

The study observed 60 women between the ages of 21-66 years, where their BMI, the amount of fatty tissue and their insulin resistance using the HOMA method were measured. A slight, however, non-linear, relationship between insulin resistance and the increasing BMI was discovered. However, large individual differences were discovered that possibly correspond to the varying metabolic activity of the given subjects.

2.

Použitá literatura:

- [1] Hainer, Vojtěch et al. Základy klinické obezitologie. Vyd 1. Praha: Grada, 2004
- [2] Marie Kunešová et al. Obezita: doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Vyd. 1. Praha: Společnost všeobecného lékařství , ČLS JEP, 2005
- [3] kol. aut. Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění perorálními antidiabetiky. Praha: Maxdorf, 2004
- [4] Štěpán Svačina, dietologická spolupráce Alena Bretšnajdrová. Obezita a diabetes. Praha: Maxdorf, 2000
- [5] Michal Anděl et.al.Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. Vyd 1. Praha: Galén, c2001
- [6] Štěpán Svačina a kol. Metabolický syndrom. Vyd.3. rozš. a přeprac. Praha:Triton, 2006
- [7] Štěpán Svačina, Klára Owen. Syndrom inzulínové rezistence, Vyd. 1. Praha:Triton 2003
- [8] časopis: Diabetologie D MEV 3/2001, str.172-181 (Glykemický clamp, praktické provedení a využití; Tereza Pelikánová
- [9] Internetové zdroje: www.solen.cz/pdfs/int/2006/10/06.pdf
www.solen.cz/pdfs/int/2002/02/04.pdf
www.medical-tribune.cz/archiv/postnef/138/3996
www.roche-diagnostics.cz/download/la/0106/metabo.pdf