



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Oddělení tělovýchovného lékařství

Tereza Komárová

**VLIV INZULÍNOVÉ REZISTENCE NA
UTILIZACI ENERGETICKÝCH
SUBSTRÁTŮ**

*Influence of the Insuline Resistance on the Utilization of Energetic
Substrates*

Diplomová práce

Praha, 2008

Autor práce: Tereza Komárová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: doc. MUDr. Vladimír Štich, CSc.

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav tělovýchovného lékařství 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 4. 1. 2008

Tereza Komárová

Poděkování

Ráda bych poděkovala MUDr.Magdě Bajzové a MUDr.Evě Krušinové za vstřícný přístup, konzultace a věcnou kritiku při zpracování této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Ondřeji Streckerovi, mému kamarádovi, za pomoc se statistickým zpracováním dat.

OBSAH

1. ÚVOD.....	6
2. INZULINOVÁ REZISTENCE.....	8
2.1 CO JE INZULINOVÁ REZISTENCE.....	8
2.2 MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY INZULINOVÉ REZISTENCE.....	10
2.3 PŘÍČINY VZNIKU IR.....	10
2.3.1 PRIMÁRNÍ INZULINOVÁ REZISTENCE.....	10
2.3.2 SEKUNDÁRNÍ INZULINOVÁ REZISTENCE.....	11
2.4 METABOLICKÁ FLEXIBILITA A INFLEXIBILITA.....	11
2.5 INZULINOVÁ REZISTENCE A OBEZITA.....	12
2.6 JAK JE MOŽNÉ IR, POPŘ. JEJÍ ÚPRAVU, ZMĚŘIT.....	13
2.6.1 PRINCIPY METOD VYŠETOVÁNÍ IR A UTILIZACE SUBSTRÁTŮ.....	13
2.6.1.1 KALORIMETRIE.....	13
2.6.1.2 RESPIRAČNÍ KVOCIENT.....	15
2.6.1.3 METODY CLAMP TESTU.....	16
2.6.1.3.1 VYUŽITÍ CLAMPOVÝCH TECHNIK.....	16
2.6.1.3.2 NEVÝHODY CLAMPOVÝCH METOD.....	18
2.6.1.4 IVGTT.....	19
3. OBEZITA.....	20
3.1 DIAGNOSTICKÉ MOŽNOSTI OBEZITY.....	20
3.2 VÝSKYT OBEZITY.....	21
3.3 KOMPLIKACE OBEZITY.....	22
4. VLASTNÍ PRÁCE.....	23
4.1 CÍL.....	23
4.2 METODIKA.....	23
4.2.1 SOUBOR.....	23
4.2.2 ANTROPOMETRICKÁ MĚŘENÍ.....	25
4.2.3 STATISTICKÁ ANALÝZA	25
4.3 VÝSLEDKY.....	26
4.4 DISKUZE.....	30
5. ZÁVĚR.....	33
6. MOŽNOSTI PREVENCE A LÉČBY OBEZITY A OVLIVNĚNÍ IR.....	34
7. SOUHRN.....	37
8. SUMMARY.....	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	39

1. Úvod

Obezita a s ní ruku v ruce inzulinorezistence se v posledních desetiletích stala nejčastějším onemocněním na světě. Nárůst výskytu obezity a metabolického syndromu je celosvětově veřejným, zdravotnickým i klinickým problémem. Co je horší, obézních lidí den ode dne neustále enormně přibývá a dostává tak charakteru celosvětové epidemie. Stoupající výskyt obezity souvisí s přejímáním amerického životního stylu. Lidé dnes tráví čas hlavně u televize a ve svých kancelářích, stravují se ve fast foods a místo pohybu se vozí v autech. Tento způsob života přenášejí na své děti, a tak dnes pozorujeme výrazný nárůst obezity i u nejmladších věkových skupin. Tyto děti mají bohužel zvýšenou šanci zůstat obézními i v dospělosti.

Na světě je dnes 1,1 miliardy dospělých jedinců s nadváhou nebo obezitou a z nich je asi 320 miliónů osob obézních (osob s BMI > 30). Různé oblasti světa se významně liší s ohledem na prevalenci obezity. Čím dál tím více se však na celosvětové epidemii obezity podílí rozvojový svět. Obezita se tak stává postupně problémem i v zemích, kde se dříve skoro nevyskytovala. Prevalence obezity v evropských zemích dosahuje 10 – 40 %. [1] Přičemž státy střední a východní Evropy spolu s Českou republikou se řadí do čela evropského žebříčku prevalence obezity! Rozdíly v prevalenci obezity v různých zemích mohou být způsobeny rozdílnou náchylností ke vzniku obezity podmíněnou geneticky, ale taky rozdílnými vnějšími podmínkami. Ty jsou dány hlavně energetickým příjmem a energetickým výdejem.

Obezita spolu s dalšími metabolickými a hemodynamickými abnormalitami (diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémie, hypertenze, inzulinová rezistence-IR) jsou hlavními součástmi metabolického syndromu (MS), který představuje vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací (ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody). Při výkladu příčin MS je zdůrazňována obezita a nadměrný příjem potravy. Ukazuje se však, že nízká úroveň tělesné zdatnosti spojená s fyzikou inaktivitou, typická pro osoby s inzulinorezistencí, je větším rizikem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění než obezita samotná.

Obezita je spojena s nárůstem určitých metabolických komplikací a jednoznačně zhoršuje kvalitu života, jak s ohledem na fyzické, tak mentální charakteristiky. Nehledě na to, že prokazatelně zvyšuje úmrtnost. Toto ovlivnění závisí na tzv. BMI.

Problematicke zvyšujícího se výskytu obezity je dnes věnována celosvětová pozornost. Obezita je proto dnes nejen problémem medicínským, ale stala se problémem společenským a zejména ekonomickým.

2. Inzulínová rezistence

2.1 Co to je inzulínová rezistence?

Inzulínová rezistence je definována jako kvantitativní porucha účinku inzulínu v cílových tkáních. *Berson a Yallowová* definovali na počátku šedesátých let IR jako stav, u kterého jsou k dosažení kvantitativně normální odpovědi vyžadována větší než normální množství inzulínu. *Donald Kahn* zpřesnil v roce 1978 tuto definici následovně: „*Normální koncentrace inzulínu produkují menší než normální biologickou odpověď.*“ Tato definice již dosti odpovídá současnému pohledu na IR. [2]

IR je spolu s hyperinzulinémií příčinou jednotlivých složek komplexu onemocnění nazývaného metabolický Reavenův syndrom a je též jedním z hlavních etiopatogenetických mechanismů způsobující diabetes mellitus 2. typu. Je běžným nálezem v metabolismu glukózy u obézních a u diabetiků 2. typu. Syndrom inzulínové rezistence taky sdružuje rizikové faktory aterogeneze, a představuje tak pro svého nositele mimo jiné vysoké kardiovaskulární riziko.

Vzniká na podkladě interakce genetických faktorů a faktorů vnitřního a zevního prostředí. Fyziologicky se vyskytuje např. ve stáří, v těhotenství a při laktaci, při stresu, hladovění nebo v pubertě. Předmětem diskuse je, nakolik je determinován geneticky a nakolik jej ovlivňují faktory prostředí.

IR je onemocnění s velmi vysokou incidencí. Je běžným nálezem u obézních jedinců a diabetiků 2. typu. Je nepochybné, že syndrom IR narůstá s tělesnou hmotností, respektive se stoupajícím indexem tělesné hmotnosti. Přitom je obvod pasu ještě citlivějším indikátorem IR. Ta totiž bezprostředně souvisí s abdominální nebo přesněji řečeno viscerální akumulací tuku, tedy uložením tuku v omentu, mesenteriu a v dalších strukturách peritoneální dutiny. Tento typ akumulace tuku (mužský typ akumulace) se vyznačuje rychlou schopností doplňovat tukovou zásobu a rychle také z triacylglycerolů adipocytů tuk ve formě volných mastných kyselin uvolňovat. V historii představoval tento typ střídavé akumulace a uvolňování tuku výhodu: v době, kdy příjem potravy byl jen periodický, bylo výhodou tuk akumulovat a v případě potřeby ho uvolnit - zejména jako zdroj energie pro pracující svaly. Teprve moderní doba s přísunem

energetických substrátů převyšujících jejich potřebu vede k dlouhodobé akumulaci viscerálního tuku, který je v daleko menší míře využíván pro pracující svaly. Z fylogenetické výhody se tak stává nevýhoda. [2]

Inzulínová rezistence se projevuje především ve třech tkáních a těmi jsou svalová, tuková a jaterní tkáň. Zdá se, že primárním místem projevu inzulinorezistence je tuková tkáň. Zde se totiž pravděpodobně inzulinorezistence může projevit ještě dříve než ve svalové tkáni. [3] V tukové tkáni nedochází v důsledku inzulínové rezistence k dostatečné inhibici hormonsenzitivní lipázy, to vede ke zvýšené lipolýze a zvýšené koncentraci volných mastných kyselin. Navíc dochází i ke změnám endokrinních funkcí tukové tkáně. Co se svalů týče, dochází v důsledku inzulinorezistence k poruše glukózového transportu do buňky. A protože je svalová tkáň odpovědná za 70 – 90 % inzulín – dependentního odsunu glukózy z plazmy, dochází postupně k relativnímu nadbytku glukózy v cirkulaci. Je porušena intracelulární metabolizace glukózy a syntéza glykogenu. V játrech dochází vlivem inzulinorezistence k nedostatečné blokádě glykogenolýzy a glukoneogeneze, což jsou normální funkce inzulínu. Nedostatečná blokace glukoneogeneze v játrech je také příčinou poruchy glukózové tolerance v časných stádiích DM 2. typu. [4]

Fyzická inaktivita vede k pozitivní energetické bilanci, což vede k ukládání tukových zásob a tím k hypertrofii adipocytů. Se zvětšením objemu adipocytů se následkem snížení hustoty inzulínových receptorů vyvíjí IR. Tím, že v adipocytech dochází k deficitu α -glycerolfosfátu, produktu glukózy nezbytnému pro esterifikaci volných mastných kyselin (FFA), dochází ke snížení clearance FFA v plazmě: Tyto FFA pak stimulují glukoneogenezi a zvýšený výdej glukózy játry, a také inhibují inzulínem stimulovanou clearance glukózy ve svalech. FFA se také mohou akumulovat ve svalové tkáni a následně způsobovat IR. Toto vede ke kompenzatornímu zvýšení inzulínové sekrece a hyperinzulinémii a nakonec k vyčerpání β -buněk pankreatu a snížení hladiny inzulínu. Dále také fyzická inaktivita může odhalit genetický defekt v kosterních svalech, který vyústí ve svalovou IR. To opět vede ke kompenzatornímu zvýšení inzulínové sekrece a hyperinzulinémii, která potlačuje oxidaci FFA a zvyšuje ukládání triglyceridů a hypertrofii adipocytů. V konečném důsledku vede IR, vyčerpání β -buněk

pankreatu, snížená clearance FFA a zvýšený výdej glukózy játry ke vzniku non-inzulín dependentního diabetu mellitu.

2.2 Molekulární mechanismy inzulínové rezistence

Inzulínorezistence se projeví, když dojde k poruše inzulínové signální kaskády na kterékoli její úrovni, tedy od změny struktury a funkce inzulínového receptoru až po defekt postreceptorových dějů. [3] Navíc jednotlivé komponenty inzulínové signální kaskády mohou být ovlivněny mnoha hormonálními i biochemickými faktory, např. FFA (volnými mastnými kyselinami – ty ovlivňují inzulínorezistenci snížením aktivity inzulínem stimulovaného transportu glukózy do svalové tkáně), glukokortikoidy a dalšími faktory.

2.3 Příčiny vzniku IR

Příčiny IR můžeme rozdělit na primární, které jsou dané vrozenou genetickou dispozicí, a sekundární, které jsou důsledkem metabolických či hormonálních změn. [3]

2.3.1 Primární inzulínová rezistence

Může se objevit jak na receptorové, tak i postreceptorové úrovni. Receptorová IR je důsledkem mutace genu pro inzulínový receptor. Na postreceptorové IR se podílejí genetické defekty účinku inzulínu a poruchy inzulínové signální kaskády. Je také možné, že porucha může být i na úrovni glukózového transportu do buněk.

Z klinického hlediska je primární IR velice vzácná.

2.3.2 Sekundární inzulínová rezistence

Mezi příčiny sekundární IR patří vlivy metabolické, vlivy hormonální, poruchy enzymatické, změny krevního průtoku, účinek prozánětlivých cytokinů, vznik protilátek proti inzulínu a inzulínovému receptoru, některé komplexně působící stavy - urémie, cirhóza, psychický stres, poruchy ABR a osmolarity a

také vliv některých léků. Na IR se může podílet i kompenzatorní hyperinzulinismus vedoucí k down regulaci receptorů pro inzulín a zvýšení kontraregulačních hormonů inzulínu.

Nejčastějšími příčinami IR jsou však jednoznačně příčiny metabolické a především obezita, spojená zejména se zvýšenou koncentrací volných mastných kyselin (FFA). Obezita se na rozvoji IR jednoznačně podílí. Bylo totiž prokázáno, že adipocyty jsou sekreční tkání, která produkuje řadu působků, jež IR zhoršují.

Na druhé straně starší představa přejídání a obezity jako jediné a hlavní příčiny IR je dnes spíše vytlačována koncepcí, že příčinou IR je nedostatek fyzické aktivity. Pravidelná fyzická aktivita dokáže IR významně prolomit - fyzická zátěž totiž může zvyšovat inzulínovou senzitivitu. Jak k tomu dochází, nebylo zatím přesně objasněno, každopádně nejde o mechanismus jeden, ale kombinaci více mechanismů uplatňujících se na úrovni buňky.

Syndrom IR je onemocněním geneticky determinovaným, avšak taky se určitým způsobem vyvíjí – hovoří se o IR indukované prostředím.

2.4 Metabolická flexibilita a inflexibilita

Metabolická flexibilita je schopnost přesmyku mezi utilizací substrátů nalačno a postprandiálně. Byla definována jako inzulínem stimulovaná změna v RQ během glykemického clampu ($\Delta RQ = RQ3 - RQ1$). [5]

V podmínkách nalačno je oxidace mastných kyselin u zdravých a štíhlých hlavním zdrojem energie pro kosterní sval. Postprandiálně dochází k supresi oxidace lipidů uvolňovaným inzulínem a zvyšuje se vychytávání, oxidace a ukládání glukózy do buněk. Tato schopnost přesmyku mezi utilizací substrátů nalačno a postprandiálně bývá označována jako metabolická flexibilita.

U obezích jsou oxidace a vychytávání glukózy významně redukovány a postprandiální utilizace se prakticky nemění ve srovnání s podmínkami nalačno. Tedy trvá zvýšená oxidace lipidů jak nalačno, tak během hyperinzulinového euglykemického clampu. Tento stav se nazývá metabolická inflexibilita. Metabolická inflexibilita charakterizuje IR v kosterním svalu. Malé zastoupení

utilizace mastných kyselin během lačnění významně předurčuje tíži inzulínové rezistence na metabolismus glukózy [6]

2.5 Inzulínová rezistence a obezita

Obezita, především abdominální typ obezity, tedy s převahou akumulace viscerálního tuku, je považována za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku IR a DM. Jedním z mechanismů, kterým obezita IR vyvolává a který je dnes všeobecně akceptován, je ektopické ukládání tuku především ve svalové a jaterní tkáni.

Obezita je vyvolána převahou energetického příjmu nad výdejem a to postupně vede k přetížení tukových buněk a ke vzniku hypertrofických adipocytů s velkým obsahem lipidů. V nich pak dochází k produkci adipocytárních hormonů, kterými se myslí zejména resistin, adiponectin, TNF- α a leptin, ve smyslu převahy faktorů vyvolávajících IR. To plus fakt, že při IR je zvýšená lipolýza, vede ke značnému vzestupu volných mastných kyselin, které jsou ukládány do periferních orgánů a tkání. Zvýšená intracelulární koncentrace těchto látek interferuje s působením inzulínu na postreceptorové úrovni inzulínové signální kaskády a vede tak ke snížené inzulínové senzitivitě daných tkání. [3]

Rozvoj systémové rezistence k inzulínu je výsledkem řady meziorgánových interakcí, zejména mezi tukovou tkání a svaem. Při vzniku IR se uplatňuje hlavně TNF – α vznikající přímo ve svalu, ale i další z uvažovaných adipocytárních hormonů, a pak zejména volné mastné kyseliny. Ty snad na základě substrátové kompetice inhibují vstup pyruvátu do Krebsova cyklu; tím inhibují i spotřebu glukózy v myocytech (mechanismem je zvýšený poměr acyl-CoA/ CoA a NADH/ NAD a citrát, které inhibují oxidaci glukózy a glykolýzu inhibicí pyruvátdehydrogenázy, fosfofruktokinázy. Tím dochází ke zvýšení glukózy -6- fosfátu, který blokuje hexokinázu a snižuje se tak oxidace a vstup glukózy do buněk = tzv. Randlův cyklus). V játrech ale mastné kyseliny stimulují glukoneogenezi. Výsledkem těchto dějů je tedy vzestup glykémie. [1]

U obézních jedinců je v podmínkách nalačno zvýšena oxidace glukózy, zatímco je snížena oxidace lipidů při zachování vychytávání mastných kyselin.

2.6 Jak je možné inzulínovou rezistenci, popřípadě její úpravu, změřit

Mezi možné metody měření inzulínové rezistence patří v první řadě glykemický clamp, který je považován za zlatý standard, ale není vhodný pro běžné použití v rutinní praxi. Dalšími možnostmi, jak zhodnotit IR, je stanovení homeostatických indexů IR: [14]

- a. HOMA – IR (Homeostasis Model Assesment), který je velmi často používán jako alternativa glykemického clampu v klinických studiích. K jeho stanovení je zapotřebí znalosti glykémie a inzulinémie nalačno:

$$\text{lačná [glc]} + [\text{inzulín}] / 22.4$$

- b. QUICKI

$$1 / [\log \text{inzulin nalačno} + \log \text{glykémie nalačno} \times 18,182]$$

V praxi s větší mírou zjednodušení můžeme IR také odhadnout podle triglyceridémie či podle hodnoty C-peptidu.

2.6.1 Principy metod vyšetřování inzulínové rezistence a utilizace substrátů

2.6.1.1 Kalorimetrie

Jedná se o měření energie uvolněné oxidací energetických substrátů. Rozeznává se:

1. Přímá kalorimetrie, která vychází z předpokladu, že veškeré metabolické děje jsou provázeny tvorbou tepla. Měření tepelné produkce je pak v přímém vztahu k aktuální produkci energie organismem.
2. Nepřímá kalorimetrie

Na principu indirektní kalorimetrie je standartně založeno metabolické monitorování.

Metoda je založena na poznatku, že k oxidaci živin je potřebný kyslík. Měříme spotřebu kyslíku, kterou srovnáváme s příslušnou normou, závislou na hmotnosti těla, pohlaví, výšce a věku. Protože O₂ není skladován a je

spotřebováván, je vždy jeho spotřeba za jednotku času úměrná množství uvolněné energie (s výjimkou kyslíkového dluhu). Měří se produkce CO₂ ve vydechané směsi plynů a spotřeby kyslíku – diferenci mezi inspirovanou a exspirovanou koncentrací kyslíku ve směsi plynů v návaznosti na minutovou ventilaci či dechový objem.

Dále stanovuje respirační kvocient – poměr mezi produkcí CO₂ a spotřebou kyslíku. Z daného potom dopočítá zevní energetický výdej – ZEV. [7]

$$\text{ZEV (kcal/den)} = 5.50 \text{ VO}_2 \text{ (l/den)} + 1.76 \text{ VCO}_2 \text{ (l/den)} - 1,99 \text{ UN (g/den)}$$

pozn. VO₂-objem spotř. kyslíku, VCO₂-objem vyprodukovaného CO₂, UN-dusík močoviny

Technologicky je měření vázáné zejména na přesné měření koncentrací kyslíku, CO₂ a zvláště potom dechového objemu, minutové ventilace. Stanovení neproteinového respiračního kvocientu je provedeno na základě poměru produkce oxidu uhličitého a spotřeby kyslíku : $RQ = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$ (viz dále).

Stanovení utilizace jednotlivých substrátů v kombinaci s měřením dusíkové bilance je problematické zvláště v zátěžových stavech. U kriticky nemocných se zvyšuje výskyt tzv. prázdných cyklů, které spotřebovávají energii produkovanou spalováním základních substrátů.

Za standardních podmínek je interpretována hodnota RQ nad hodnotou 1 jako převaha lipogeneze. Hodnota pod 0,7 potom jako hladovění či neschopnost využít glukózu.

Při vlastním měření musíme dodržet určité podmínky: měření probíhá nalačno, za úplného duševního a fyzického klidu, v podmínkách tepelného komfortu (teplota okolí 18 – 20 °C). Vyšetření se provádí na přístrojích, které pomocí vestavěného počítače jsou schopny provést i výpočty. Hlava nemocného je uzavřena ve vaku a měření je náročné jednak technicky, jednak pro pacienta. Využívá se hlavně k výzkumným účelům, ale jsou k tomuto vyšetření indikováni i pacienti z klinické obezitologické praxe

Měření výdeje energie se využívá k řešení různých klinických stavů, když je potřebné mít tuto hodnotu k optimálnímu nastavení nutriční podpory v průběhu onemocnění, pooperačních stavů, ale i stavů, kde je třeba energetickou hodnotu

přijímané stravy kontrolovaně snižovat, například u metabolického syndromu, léčby nadváhy. Neméně významná je oblast optimálního výkonu u sportovců s ohledem na individuální rozdíly sportovce i druhu zátěže. Ne v neposlední řadě je v zájmu každého z nás mít energetickou bilanci vyváženou. [8]

2.6.1.2 Respirační kvocient

Jedná se o vzájemný poměr vydýchaného CO₂ ku spotřebovanému O₂ za jednotku času za ustáleného stavu, na jehož základě lze teoreticky uvažovat na typ oxidované látky. Hodnota RQ je u sacharidů 1.0, u lipidů 0.7 (= je tomu tak proto, že v sacharidech jsou H a O přítomny ve stejném poměru jako v H₂O, kdežto v různých tucích je jeden O₂ nutný pro tvorbu H₂O) a u proteinů 0.8. Ve skutečnosti je však hodnota RQ silně variabilní a závislá na mnoha faktorech - poloha těla, hloubka a rychlost ventilace, V praxi je tudíž obtížně použitelná.

Spotřeba O₂ a tvorba CO₂ určitým orgánem může být vypočtena vynásobením jeho krevního průtoku za jednotku času A-V rozdílem pro O₂ a CO₂, které prošly orgánem, a tak lze vypočítat RQ. Tyto údaje o RQ v různých orgánech jsou velmi významné při stanovení závěrů o metabolických procesech, které se v daných orgánech odehrávají. [9]

RQ lze měřit jednoduchou analýzou vydechovaného vzduchu přímými čidly nebo po sběru do tzv. Douglasových vaků.

Z hodnoty respiračního kvocientu můžeme usuzovat na typ látky, kterou jedinec spaluje preferenčně, což lze využít v obezitologii, zejména při usuzování na prognózu léčby obezity. Např. zjistíme – li, že obézní má vysoký RQ, je to v tomto případě prognosticky nepříznivý ukazatel ukazující neschopnost spalovat tuky. [4]

2.6.1.3 Metody clamp testu

Jde o metodu poskytující zatím nejpřesnější informace o glukoregulačních poruchách. Jsou přitom spojeny s minimálním rizikem pro vyšetřovaného. Metoda glykemického clampu je technikou, která umožňuje navodit a libovolně dlouhou dobu udržovat požadovanou hladinu glykémie nebo inzulinémie pomocí infúzí glukózy a inzulinu. Ty se podávají samostatně nebo v kombinaci. Pomocí metody

glykemického clampu vyšetřujeme inzulínovou sekreci, senzitivitu a rezistenci. V podstatě jde o to, že nemocnému se podává kontinuální infúze inzulínu a snažíme se udržet jeho glykémii konstantní. Toho dosahujeme pomocí častého měření glykémie a zrychlování či zpomalování infúze glukózy. Zpočátku dochází k určité nerovnováze ale zhruba po 90 minutách dosáhneme ustáleného stavu, při kterém platí, že glukóza do těla dodávaná se rovná glukóze z oběhu mizející. Toto nazýváme tzv. glucose disposal ($M = \text{mg glc/ kg hmotnosti / min}$).

Podle hladiny cílové glykémie rozlišujeme clampy hyperglykemické, euglykemické, hypoglykemické a izoglykemické. Při euglykemickém clampu je hladina glukózy udržována na hodnotě glykémie na lačno u zdravého jedince, tedy asi 4.5 – 5.0 mmol/ l. Izoglykemický clamp je test, kdy cílovou hodnotou je lačná glykémie daného jedince, která však může nabývat různých hodnot; záleží na pacientovi a jeho onemocnění. [10]

2.6.1.3.1 Využití clampových technik

- Hyperinzulínový euglykemický a izoglykemický clamp

Umožňují kvantifikaci utilizace glukózy. In vivo se používají k měření stupně inzulínové rezistence a inzulínové senzitivity.

Jde o to, že během vyšetření udržujeme po celou dobu předem zvolené hodnoty euglykémie či izoglykémie v libovolně dlouhém trvání. Hyperinzulinémií navodíme konstantní infúzi inzulínu a poklesu glykémie bráníme paralelní infúzí glukózy tak, abychom udrželi hladiny glykemií na požadovaných hodnotách lačné glykémie. Rozdíl mezi euglykemickým a izoglykemickým clampem je právě v požadované hodnotě lačné glykémie: u euglykemického clampu je požadovaná hodnota lačné glykémie 4.5 – 5.0 mmol/l , u clampu izoglykemického je hodnota zvýšena a může u různých jedinců nabývat různých hodnot, které závisejí na onemocnění pacienta.

Metodika izoglykemického hyperinzulínového clampu

Vyšetření trvá nejméně 2 hodiny. K vyšetření je třeba zajistit lůžko, vyhřívaný box pro ruku vyšetřovaného, glukometr, kanyly, infúzní pumpy, infúzní roztoky a spotřební materiál, stopky. Den před vyšetřením by měl pacient

zachovávat běžný denní režim a vyhnout se stravovacím i fyzickým excesům. Vyšetření se zahajuje kolem 7. hodiny ránní, po 10 – 12 hod. lačnění. Probíhá vleže a trvá minimálně 2 hodiny. Před započítím vyšetřování je pacient po vymočení zvážen, jsou mu odebrány bazální odběry. Ruka k odběrům krevních vzorků je uložena do vyhřívaného boxu a tím je zajištěna arterializace odebírané krve.

Zvolené hladiny inzulinémie je dosaženo nejprve bolusovou dávkou inzulínu podané během 1. deseti minut, což slouží k rychlému dosažení požadované hladiny inzulinémie. Poté je zahájena kontinuální infúze inzulínu pomocí infúzní pumpy. Používají se krátce působící inzulíny ředěné ve fyziologickém roztoku. Rychlost podávání inzulínu závisí na hmotnosti vyšetřovaného. (U obézních jedinců se kalkuluje rychlost infúze inzulínu na tělesný povrch, protože přepočít na kg tělesné hmotnosti vede k vyšší inzulinémii během vyšetření). Do 2. kubitální žíly podáváme paralelně infúzi glukózy variabilní rychlostí, která je korigována dle hladin glykémie tak, aby se zabránilo hypoglykémii a aby glykémie byla udržována na zvolené hodnotě. Rychlost infúze glukózy měníme odhadem z aktuálních hladin krevního cukru z arterializované krve vyšetřovaného.

Po ukončení pokusu se vyšetřovaný nají vsedě na posteli. Infúzi glukózy ponecháváme ještě asi půl hodiny po ukončení jídla. Vyšetřovaného sledujeme ještě aspoň 2 hodiny vzhledem k riziku hypoglykémie.

Hodnocení

Pro hodnocení účinku inzulínu se používají ukazatelé:

- Glucose disposal (spotřeba glukózy) - M [$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]
- Metabolická clearance glukózy - MCR [$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]

Spotřeba glukózy je měřítkem účinku inzulínu. Hodnotí se z relativně stabilní periody clampu. Při izoglykemickém clampu je potřeba hodnotu M korigovat ztrátami glukózy močí – M_{korig} .

Metabolická clearance glukózy je podíl spotřeby glukózy (M_{korig}) a průměrné glykémie v hodnocené periodě clampu.

- Hyperglykemický clamp

K této metodě se přikláníme, chceme – li testovat sekreci inzulínu a navíc tato metoda nejdokonaleji kvantifikuje míru tolerance glukózy. Dá se využít taky pro testování inzulínové senzitivity. Hyperglykémii navozujeme a udržujeme infúzemi glukózy. Délku vyšetření i velikost hyperglykémie můžeme volit libovolně.

- Hypoglykemický clamp

Je zlatým standardem v testování reakce kontraregulačních hormonů na hypoglykémii. Reakci kontraregulačních hormonů na hypoglykémii je možné testovat také pomocí inzulínového tolerančního testu, ale metoda hypoglykemického clampu je spojena s nižším rizikem vzniku závažné hypoglykémie.

Reakce na hypoglykémii závisí na stupni navozené hypoglykémie. Dá se říct, že pro každý hormon existuje prahová hodnota glykémie, při které dochází k uvolňování daného hormonu a jeho reakci na sníženou glykémii. Při glykémii asi 3.7 mmol/l stoupá hladina glukagonu, adrenalinu a růstového hormonu, kortizon stoupá při hodnotách glykémie zhruba 3.2 mmol/l. Délku hypoglykemického clampu tedy upravujeme podle toho, který z hormonů chceme sledovat.

Reakci na hypoglykémii můžeme sledovat během hypoglykemického clampu při jedné zvolené hodnotě glykémie, resp. hypoglykémie. Ale k podrobnějšímu vyšetření lze využít stupňovaný hypoglykemický clamp, při němž postupně snižujeme hladinu glykémie.

2.6.1.3.2 Nevýhody clampových metod

1. časová náročnost vyšetření
2. metody vyžadují určité potřebné vybavení
3. je potřeba zkušeného školeného personálu při vyšetřování
4. zdravotní rizika – flebitidy po aplikaci glukózy do žil, riziko hypoglykémie po ukončení vyšetření

2.6.1.4 ivGTT

Je to metoda, kterou vyšetřujeme inzulínovou sekreci. Metoda dokáže oddělit dvě fáze sekrece inzulínu, časnou a pozdní. Při vyšetřování podáme 0.3 g glukózy/ 1 kg hmotnosti pacienta a způsobíme zvýšení glykémie. Inzulín na toto zvýšení zareaguje již ve 2.minutě po podání maximálním vzestupem = časná fáze inzulínové sekrece. Po časné fázi nastává fáze pozdní, trvající zhruba 30 minut. Vzestup sekrece inzulínu v časné fázi chybí typicky u diabetiků 2.typu a u obézních jedinců spějících k diagnóze DM je snížen.

3. Obezita

Obezita je definována jako nadměrný podíl tuku v organismu. Jedná se o multifaktoriální onemocnění, vznikající interakcí vlivu prostředí (podílí se asi 60 %) a genotypu (podílí se asi 40 %).

Je celosvětově rozšířená a provází lidstvo od prehistorických dob. Nyní, na začátku 21. století, jsme svědky celosvětové epidemie obezity. Nadváhou (tj. BMI > 25) má u nás asi 70 % dospělých obyvatel. Je asi nejčastěji se vyskytující metabolickou vadou. Příčinou je životní styl a životní podmínky, ve kterých se dnešní člověk vyskytuje – tedy prakticky převaha energetického příjmu nad výdejem energie (pozitivní energetická bilance). V situacích, kdy energetický přísun převažuje nad výdejem, dochází k převaze lipogeneze nad lipolýzou.

3.1 Diagnostické možnosti obezity

Problém obezity je, že není pokládána za nemoc a tudíž zůstává nediodagnostikována.

Podle definice WHO stanovujeme obezitu pomocí BMI. BMI se získá podílem tělesné hmotnosti a druhé mocniny tělesné výšky:

$$\text{BMI} = \text{hmotnost (kg)} : \text{výška (m)}^2$$

Na základě BMI potom rozlišujeme: (tab.1)

podvýživa	BMI < 18
normální hmotnost	BMI 18,5 – 24,9
nadváha	BMI 25 – 29,9
obezita 1. st. (mírná)	BMI 30 – 34,9
obezita 2. stupně (střední)	BMI 35 – 39,9
obezita 3. stupně (morbidní)	BMI > 40

Dalším kritériem je poměr obvodu těla v pase a kolem boků: normální hodnoty u mužů < 0,95 a u žen < 0,85 (lepší prognostický indikátor než BMI při

BMI < 35). V současné době se za validnější indikátor metabolického rizika považuje pouze obvod pasu (u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm = mírné riziko, respektive > 102 cm a > 94 cm = výrazné riziko; limity jsou však různé u různých etnických skupin). [11] Dále diagnostikujeme obezitu na základě měření kožních řas, bioimpedance, denzitometrie, pomocí CT a MRI, sonografie.

Použití BMI je celosvětově uznávaným měřítkem pro stanovení diagnózy obezity a zároveň může sloužit jako ukazatel prognózy a rizika komplikací (viz dále). Velká nevýhoda je, že BMI přesně neudává podíl tukové a netukové složky. Ženy mají při stejném BMI vyšší podíl tuku než muži, totéž platí u starších jedinců ve srovnání s mladšími. Při hodnocení pacienta a určování diagnózy obezity je ale z výše uvedených důvodů důležité vycházet z výsledků několika různých vyšetření.

3.2 Výskyt obezity

Prevalence obezity v evropských zemích dosahuje 10 – 40 %. Nutno říci, že ČR spolu s ostatními středoevropskými zeměmi, ale i dalšími, stojí v čele evropského žebříčku této prevalence. Ovlivňuje ji několik faktorů. Jsou to:

- Věk: obezita stoupá zejména s věkem, a to u obou pohlaví. Obezita kulminuje ve věku kolem 50 – 60 let.
- Pohlaví: ženy jsou ve všech populacích více obézní než muži.
- Etnické vlivy: výskyt obezity je nejvyšší v černošských populacích.
- Sociální a kulturní faktory: vzdělání a vyšší příjem snižují výskyt obezity. Na 2. straně vstup do manželství u mužů i žen je provázen zvýšením hmotnosti.
- Mateřství: předpokládá se, že s počtem mateřství roste hmotnost matek.
- Genetika: obezita je často rodinnou záležitostí, taky vzhledem k rodinným zvyklostem, zejména co se jídla týče.
- Behaviorální faktory: dietní zvyklosti, příjem alkoholu, fyzická aktivita

- Endokrinní vlivy: hypotyreóza, Cushingův syndrom, hypogonadismus u mužů při hypotalamických poruchách [1]

3.3 Komplikace obezity

Nadváha a obezita zvyšují riziko vzniku řady onemocnění. Zdravotní rizika evidentně stoupají od BMI 25. Je prokázáno zkrácení života obézních jedinců, zejména v souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku K–V komplikací, diabetu ad. Osoby s morbidní obezitou (BMI nad 40) většinou nepřežívají 60 let. Zdravotní komplikace spojené s diabetem můžeme přehledně rozdělit do několika skupin. Jsou to:

- Metabolické komplikace: hlavně NIDDM, dyslipidémie, hyperurikémie, zvýšená koncentrace fibrinogenu a PAI-1
- Endokrinní poruchy: hyperestrogenismus, hyperandrogenismus u žen, hypogonadismus u mužů, hyperkortizolismus, hyposekrece růstového hormonu, syndrom polycystických ovárií
- K – V komplikace: hypertenze, arytmie, náhlá smrt, CMP, varixy, TEN
- Respirační komplikace: syndrom spánkové apnoe, Pickwickův syndrom
- GI a hepatobiliární komplikace: GER, vznik hiátové hernie, cholelithiáza, cholecystitida, pankreatitida, jaterní steatóza
- Gynekologické komplikace: poruchy cyklu, amenorhea, infertilita, záněty rodidel, ca endometria a ca cervixu, ovaria a prsu
- Ortopedické komplikace: osteoartrózy kloubů, epifyzeolýzy u dětí
- Kožní komplikace: strie, ekzémy, mykózy, celulitida, hypertrichóza
- Chirurgická a anesteziologická rizika
- Psychosociální komplikace: společenská diskriminace, snížené sebevědomí, deprese, úzkost, poruchy příjmu potravy
- Jiné komplikace: edémy, kýly, úrazy, horší hojení ran [1]

4. Vlastní práce

4.1 Cíl

1. Cílem práce je zhodnotit vztah mezi IR a utilizací substrátů, testovat hypotézu snížené utilizace sacharidů u osob s IR. Utilizaci substrátů posuzujeme podle respiračního kvocientu (RQ). Předpokládám, že osoby s IR jsou hlavně obézní lidé.

Vycházela jsem z teorie metabolické inflexibility navržené Kelleyem, týkající se změny utilizace substrátů u obézních jedinců. Za podmínek hyperinzulinemického clampu dochází u neobézních zdravých jedinců až k desetinásobnému zvýšení oxidace sacharidů (RQ postupně narůstá). U obézních a diabetiků 2. typu probíhá vyšší utilizace lipidů za inzulínem stimulovaných podmínek, jinak řečeno u obézních resp. inzulínorezistentních je vychytávání a oxidace sacharidů během clampu významně redukováno a RQ se prakticky nemění ve srovnání s podmínkami nalačno ($RQ \pm 0,9$). [6]

Metabolická flexibilita je tedy definovaná jako inzulínem stimulovaná změna v RQ během glykemického clampu ($\Delta RQ = RQ_3 - RQ_1$). Otázkou je, jak BMI, obvod pasu nebo boků a IR metabolickou flexibilitu ovlivňuje.

2. Také bych chtěla nastínit korelace mezi IR (M) a respiračním koeficientem RQ. [6]
3. Okrajově chci objasnit vztah mezi IR a obvodem pasu a boků. [11]

4.2 Metodika:

4.2.1 Soubor

Do studie bylo zařazeno 59 žen ve věku od 21 do 66 let se širokým rozmezím BMI (17,27 – 48,47). Ze zpracování byly vyloučeny ženy s inkompletními nálezy. Zůstal soubor 52 žen, který byl nejprve zpracován jako

celek, a poté rozdělen na 2 skupiny podle BMI: 1) NEOB - neobézní a 2) OB – obézní.

1. skupina – Neobézní

Do této skupiny byly zařazeny ženy s BMI < 30. Celkově jich bylo 24 (n = 24). Průměrný věk žen ve skupině byl 41.5±12.5.

2. skupina – Obézní

Zde byly zařazeny ženy s BMI ≥ 30 a bylo jich zde zařazeno 28 (n = 28). Průměrný věk byl 45.4±10.6.

Byly nalezeny statisticky významné odchylky mezi oběma skupinami v hmotnosti, BMI, obvodu pasu a boků a WHR (poměr pas-boky). Porovnání antropometrických parametrů obou skupin ukazuje tabulka 2.

Tab. 2 Srovnání antropometrických parametrů obou skupin vyšetřovaných žen

	CELÝ SOUBOR	OBÉZNÍ	NEOBÉZNÍ	ROZDÍL
Hmotnost (kg)	84.9±19.7	99±13.8	68.5±10.9	31.5**
Výška (cm)	166.3±5.2	165±5	167.8±5.1	-2.8
BMI	30.8±7.5	36.4±5	24.3±3.8	12.1**
Obvod pasu (cm)	97.4±16.8	109.4±10	83.4±11.4	26.0**
Obvod boků (cm)	114.3±15.5	124.6±12.3	102.2±8.4	22.4**
WHR	0.85±0.07	0.88±0.05	0.81±0.08	0.07**

** OB vs. NEOB, p < 0,001

Ze studie byly vyloučeny pacientky s malignitou, akutním zánětlivým onemocněním, se změnou hmotnosti větší než 3% za poslední 3 měsíce a pacientky s medikací beta-blokátorů.

Studie byla schválena etickou komisí 3.lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Všechny pacientky před vstupem do studie podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii.

4.2.2 Antropometrická měření

K hodnocení IR byla použita metoda dvouhodinového hyperinzulinového izoglykemického clampu podle DeFronza (*De Fronzo*) s dávkou inzulínu 40mU za minutu na 1m² plochy těla. Hodnoceno bylo 30 minut relativně stabilní periody ve 2. hodině clampu, korigovaná spotřeba glukózy byla přepočítána na tělesnou hmotnost (M - mg/min/kg).

Pacientky se dostavily ráno ke klinickému vyšetření. Byly poučeny, aby přišly nalačno a aby se v předcházejícím dnu vyvarovaly excessu jak v pohybové aktivitě, tak v příjmu potravy.

Respirační kvocienty nalačno a během inzulínového clampu byly stanoveny ze spotřeby O₂ a produkce CO₂ analýzou vydechovaného vzduchu metodou nepřímé kalorimetrie. Jako RQ1 byl měřen respirační kvocient před samotným glykemickým clampem, RQ2 byl změřen ve 40. – 60. minutě clampu a RQ3 v 100. – 120. minutě glykemického clampu.

4.2.3 Statistická analýza

Pro porovnání všech výsledků naměřených u 2 skupin (obézní a neobézní) byl využit Studentův t – test. Rozdíly jsou považovány za významné, jestliže hladina významnosti je na úrovni $p < 0,05$ nebo $p < 0,01$.

Závislost mezi veličinami byla zjištěna pomocí Pearsonova korelačního testu.

4.3 Výsledky

Tab. 3 Výsledky měření

	CELÝ SOUBOR	OBÉZNÍ	NEOBÉZNÍ
RQ1	0.83±0.10	0.82±0.09	0.83±0.10
RQ2	0.86±0.09	0.86±0.10	0.87±0.07
RQ3	0.9±0.08	0.88±0.06	0.92±0.10
Glucose disposal-M	4.60±2.26	3.44±1.4	5.95±2.33**

** OB vs. NEOB, $p < 0,05$

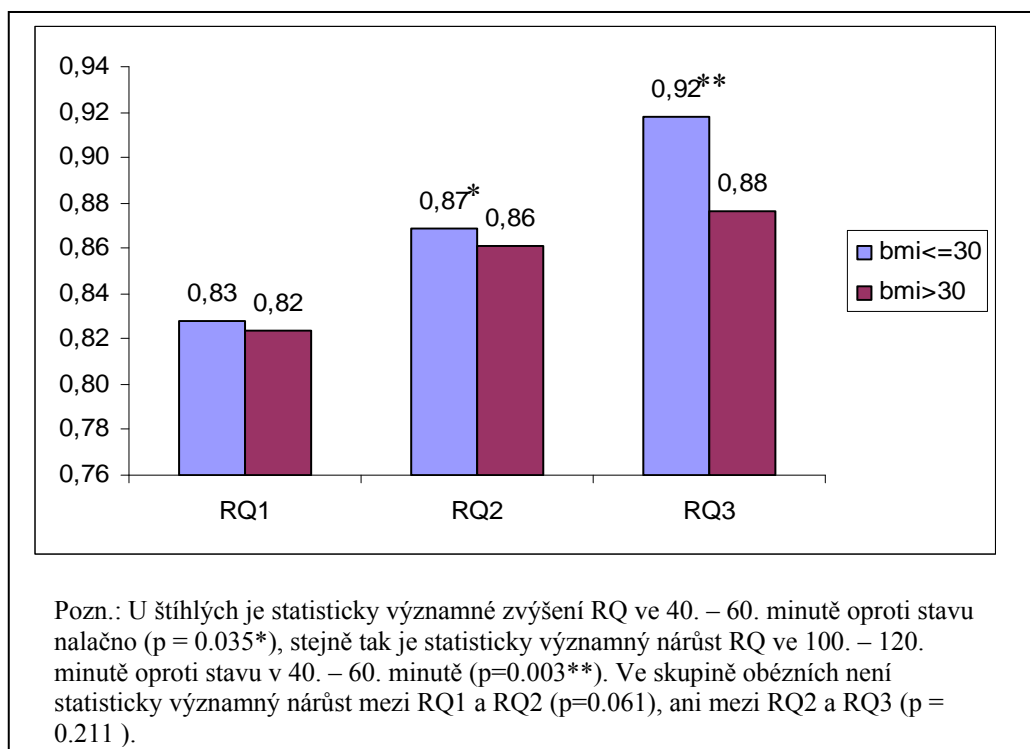
1. Změna utilizace substrátů u obézních jedinců

U obézních jedinců je utilizace substrátů změněna. Stav je označován jako metabolická inflexibilita (ΔRQ). Ta zahrnuje několik situací: Jednak se příliš nemění schéma utilizace substrátů, tedy ve srovnání s lačným stavem nedochází během inzulinem stimulované periody ke změně utilizovaných substrátů a jsou zřetelně utilizovány tuky. Zároveň je ale snižena utilizace tuků během lačnění. [15]

Z tabulky 4 a grafu 1 je patrné, že hodnota respiračního kvocientu během glykemického clampu má u neobézních výrazný nárůst, zatímco u obézních tento nárůst chybí. U obézních se hodnoty RQ1, RQ2, RQ3 pohybují v rozmezí 0,82 – 0,88 a nárůst RQ je nevýrazný.

Tab. 4. Rozdíly v RQ1 a RQ2 ani v RQ3 mezi oběma skupinami nejsou statisticky významné.

	OBÉZNÍ	NEOBÉZNÍ	p
RQ1	0.82	0.83	0.872
RQ2	0.86	0.87	0.773
RQ3	0.88	0.92	0.082



Graf 1. Grafické znázornění změny respiračního kvocientu v čase během glykemického clampu (hodnoty nalačno a při podávání glukózy).

Glucose disposal (M), měřený během glykemického clampu, podle předpokladu negativně koreloval s BMI, obvodem pasu i boků – viz tabulka 6. Korelace mezi IR a BMI u obou skupin byla negativní, u obézních nevýznamná ($r = -0.159$, $p=0.000000\dots$), naproti tomu u štíhlých byla zjištěna významná závislost mezi IR a BMI ($r = -0.52147$).

Mezi M a obvodem pasu byla opět zjištěna negativní korelace, a to u štíhlých $r = -0.630$, u obézních $r = -0.278$. Závislost mezi M a obvodem boků není u obézních významná ($r = 0.05$), u štíhlých je tato závislost negativní a je poměrně významná ($r = -0.405$).

Korelace mezi utilizací substrátů (RQ) a glucose disposal (M) je užší mezi RQ1 a inzulínovou rezistencí (resp. glucose disposal) u neobézních žen ($r=0.44$, $p=0.01626$) než u obézních ($r=-0.06$, $p=0.373$). U obézních je naopak významnější závislost mezi RQ3 a IR ($r=0.56$, $p < 0,001$). Závislost mezi RQ2 a M je u obou skupin přibližně stejná ($r=0.34$, $p=0.05$ resp. $r=0.37$, $p < 0,001$), viz tab.6.

Δ RQ u štíhlých byla 0.09 a u obézních 0.06 (tab. 5). Jak dále ukazuje tabulka 7, byla prokázána významnější korelace mezi Δ RQ a BMI u obézních, kde zjištěný korelační koeficient $r= 0.2972$, u štíhlých však významnější korelace není ($r= -0.11$). Korelace s IR prokázala významnější závislost mezi Δ RQ a IR u obézních ($r=0.372$), naopak u štíhlých negativní závislost Δ RQ a IR ($r= -0.00142$). Korelace mezi Δ RQ a obvodem pasu a obvodem boků u obézních je signifikantní ($r=0.228$, resp. $r= 0.419$), u štíhlých je korelace mezi danými veličinami neurčitá ($r=-0.083$, resp. $r=0.010$).

Tab. 5 Metabolická flexibilita u obézních a neobézních.

	OBÉZNÍ	NEOBÉZNÍ
ΔRQ	0.06*	0.09**
p	0.017	0.000814

* OB vs. NEOB, $p < 0,05$

** OB vs. NEOB, $p < 0,001$

Tab. 6 Vztah mezi M a antropometrickými a metabolickými ukazateli a porovnání u obou skupin.

	Glucose disposal (M)	
	OB	NEOB
BMI	-0.159	-0.521*
Obvod pasu	-0.278	-0.630**
Obvod boků	0.05	-0.405*
RQ1	-0.06	0.44*
RQ2	0.37*	0.34
RQ3	0.56**	0.42

* OB vs. NEOB, $p < 0,05$

** OB vs. NEOB, $p < 0,001$

V tabulce 6 jsou uvedeny zjištěné hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu – r.

Tab. 7 Korelace mezi Δ RQ a antropometrickými a metabolickými ukazateli

	Δ RQ	
	OB	NEOB
BMI	0.297	-0.11
Obvod pasu	0.229	-0.083
Obvod boků	0.419*	0.010
M	0.372*	-0.001

* OB vs. NEOB, $p < 0,05$

V tabulce 7 jsou uvedeny zjištěné hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu – r.

2. Korelace mezi inzulínovou rezistencí a RQ

Shoda mezi utilizací substrátů (RQ) a inzulínovou rezistencí (M) byla vyjádřena pomocí korelační analýzy. Z výsledků je patrné (viz tab. 6), že je významnější závislost mezi RQ1 a inzulínovou rezistencí (resp. glucose disposal) u neobézních žen ($r=0.44$, $p<0.05$) než u obézních ($r=-0.06$, $p=0.373$). U obézních je naopak významnější závislost mezi RQ3 a IR ($r=0.56$, $p<0.001$). Závislost mezi RQ2 a M je u obou skupin přibližně stejná ($r=0.34$, $p=0.05$ resp. $r=0.37$, $p<0.05$).

3. Korelace mezi IR a obvodem pasu a boků

Korelace mezi obvodem pasu a inzulínovou rezistencí a taktéž korelace mezi obvodem boků a IR byly stanoveny pro celý vzorek pacientek. Ukázala se významná nepřímá závislost mezi obvodem pasu a glucose disposal – M.

Průměr obvodu pasu v celém souboru byl 97.4 ± 16.8 . Průměrná spotřeba glukózy stanovovaná pomocí glykemického clampu byla 4.60 ± 2.26 . Zjištěná hodnota korelačního koeficientu mezi IR a obvodem pasu je $-0,68$ na 5-ti% hladině významnosti, kdy $p<0.001$. Čili můžeme říci, že u větší zjištěné hodnoty obvodu pasu můžeme předpokládat nižší spotřebu glukózy v glykemickém clampu, resp. tím výrazněji bude u jedince vyjádřena inzulínová rezistence.

Průměr obvodu boků u pacientek celého souboru byl 114.3 ± 15.5 . Hodnota korelačního koeficientu mezi IR a obvodem pasu je $-0,49$ ($p=0.0001$).

Závěrem lze tedy říci, že mezi obvodem pasu a IR je velmi úzká závislost a zároveň je tato závislost větší než závislost mezi IR a hodnotou obvodu boků.

4.4 Diskuze

Složení a biochemie kosterního svalu jsou u obézních a diabetiků 2.typu oproti neobézním změněny (Kelley, 2002 – 12079843 Medline). U zdravých štíhlých jedinců je v podmínkách nalačno oxidace mastných kyselin hlavním zdrojem energie pro kosterní sval. Postprandiálně dochází k supresi oxidace lipidů za současného zvyšování vychytávání, oxidace a ukládání glukózy.[16] IR se projevuje jednak redukcí účinku inzulínu v metabolismu glukózy a taky snížením suprese lipolýzy a zvýšením oxidace lipidů. Mastné kyseliny jsou vychytávány svalem a inkorporovány do tukových částic svalu. (Obézní mají také víc podkožního tuku a větší rozložení kosterních svalů na CT). [17] Toto zvyšující se ukládání lipidů mimo tukovou tkáň, hlavně v kosterních svalech, úzce koreluje s inzulínovou rezistencí.[18]

Jinými bylo zjištěno, že abnormality ve skladování lipidů a v lypolýze v inzulín senzitivních tkáních představují časnou manifestaci IR a toto je detekovatelné již před rozvojem postprandiální nebo lačné hyperglykemie.[19] Ukropcová et al. se ve své práci zamýšlí a vyšetřuje také obsah mitochondrií v kosterním svalu a zjistila, že osoby s metabolickou flexibilitou (neobézní) mají víc mitochondrií ve svalových buňkách a osoby s rodinnou anamnézou diabetu byly metabolicky inflexibilní se sníženou schopností utilizace substrátů navozenou vysokolipidovou dietou a mají snížený obsah mitochondrií ve svalových buňkách.[5]

V patogenezi inzulínové rezistence se tak předpokládá role vnitřního metabolického defektu v metabolismu kosterního svalu, na který poukazuje kombinace metabolické inflexibility a redukce množství mitochondrií ve svalových buňkách spolu s rodinnou anamnézou diabetu. Oním defektem by mohl být enzymatický defekt na úrovni kosterního svalu, neboť u obézních a inzulínorezistentních byla zjištěna redukovaná aktivita enzymů zúčastněných v metabolických pochodech zajišťujících utilizaci substrátů na úrovni kosterního svalu.[5]

V literatuře se uvádí, že stav metabolické inflexibility je možné také vyvolat „akutně“ podáním izoenergetické, diety s nadměrným množstvím tuků, jak bylo potvrzeno jinými.[5]

V pokusech na potkanech bylo zjištěno, že už jenom krátkodobá, zvýšená nálož lipidů ve stravě, stejně jako infúze lipidů, způsobí inzulínovou rezistenci a redukuje utilizaci substrátů v kosterním svalu.[5]

Tato práce si klade za cíl objasnit změny v utilizovaných substrátech u obézních jedinců. To je samozřejmě spojeno s nižší inzulínovou senzitivitou. Výsledky této práce demonstrují a potvrzují defekt v přesmyku mezi utilizací tuků nalačno v utilizaci sacharidů u obézních (metabolickou inflexibilitu). V daném souboru, RQ měřený nalačno (RQ1) u obézních negativně koreloval s inzulínovou senzitivitou ($r=-0.06, p=0.373$) Za významnější lze považovat závislost mezi RQ1 a inzulínovou rezistencí (resp. glucose disposal) u neobézních žen ($r=0.44, p < 0,05$). Kelley ve své studii uvádí naopak negativní korelaci mezi hodnotou RQ1 a glucose disposal.[17]

Za inzulín stimulovaných podmínek byla zjištěna významná pozitivní korelace u obézních i štíhlých.[17]

U štíhlých (BMI < 30), ale ne u obézních (BMI > 30), nastalo signifikantní zvýšení RQ v čase v závislosti na přísunu glukózy a inzulínu ($p=0.035^*$, resp. $p=0.003^{**}$) a obdobné výsledky publikovali jiní. Avšak hodnoty se lišily zejména pro RQ nalačno, kdy v daném souboru byla hodnota RQ1 u obézních 0.82 a u štíhlých 0.83, zatímco v dříve publikované studii se uvádí RQ1 u obézních 0.90 a u štíhlých 0.83, což odpovídá daným hypotézám.

Glucose disposal (M), který odpovídá inzulínové senzitivě a který byl měřen během glykemického clampu, podle předpokladu negativně koreloval s BMI, obvodem pasu i boků, přičemž nejvýraznější je korelace mezi obvodem pasu a inzulínovou rezistencí, což poukazuje na to, že u obézních je vyšší koncentrace FFA v arteriální krvi nalačno v porovnání se štíhlými, jak zjistil Kelley a spol.[17]

ΔRQ je za inzulín rezistentních stavů snižena – obézní vykazují menší změny RQ v odpovědi na infuzi inzulínu a glukózy.[15]

U obézních byla hodnota $\Delta RQ=0.06$ a u štíhlých $\Delta RQ=0.09$. Podle dělení, které navrhl Kelley [5], obě skupiny nespádají ani mezi subjekty metabolicky flexibilní, ani inflexibilní.

ΔRQ u obézních pozitivně korelovala s glucose disposal ($r=0.372$, $p=0,0065$), i když tato korelace nebyla tak výrazná, než jaké uvádějí jiní .[17]

5. Závěr

Důraz této studie je kladen na zjištění závislosti mezi určitými antropometrickými a metabolickými parametry a utilizací živin a jejich ovlivnění během glykemického clampu. Byla prokázána nižší spotřeba glukózy během glykemického clampu u obézních ve srovnání s neobézními ženami. Ze studie dále vyplynulo, že:

1. U obézních jedinců jsou přednostně využívány tuky na úkor ostatních živin a spotřeba glukózy se postprandiálně výrazně nemění ve srovnání s podmínkami nalačno. Naopak u neobézních se spotřeba glukózy během glykemického clampu zvyšuje s tím, jak se zvyšuje její utilizace.
2. Hodnota RQ1, která odpovídá lačné utilizaci substrátů, statisticky významně koreluje u neobézních jedinců s hodnotou M, tedy spotřebou glukózy.
3. Při stanovování korelací mezi IR, obvodem pasu a obvodem boků byla zjištěna statisticky významnější korelace mezi IR a obvodem pasu než mezi IR a obvodem boků (což by odpovídalo skutečnosti, že se v současné době za validnější indikátor metabolického rizika jedince považuje hodnota obvodu pasu).

6. Možnosti prevence a léčby obezity a ovlivnění IR

V podstatě inzulínovou rezistenci můžeme ovlivnit nefarmakologicky a farmakologicky. Je lepší zvolit přístup nefarmakologický, skládající se z pohybové aktivity a změny dietních zvyklostí. V některých případech je v léčbě obezity indikována také chirurgická léčba.

Vydeme – li z předpokládaných etiologických faktorů podílejících se na vzniku obezity, je jasné, že můžeme ovlivnit zejména zevní faktory podílející se na rozvoji obezity. Tzn. změnit dietní zvyklosti – stravu bohatou na tuky a sacharidy nahradit stravou bohatou na vlákninu, komplexní sacharidy a nenasycené tuky. Zvýšený přísun vlákniny je zvláště výhodný, neboť nerozpustná vláknina má pouze malý metabolický účinek, zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu a upravuje pasáž. Rozpustná vláknina (hemicelulóza, pektin, lignin, gely) zvyšuje viskozitu potravy, snižuje celkový i LDL cholesterol, neovlivňuje koncentraci HDL cholesterolu, snižuje koncentraci triglyceridů, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje podíl vstřebaných živin v tenkém střevě. Tuky mají jednak vysokou energetickou hodnotu (1g tuku=38, 4 kJ), jednak převaha nasycených tuků znamená výrazné kardiovaskulární riziko v důsledku trombogenních a aterogenních účinků nasycených tuků. Proto je důležité nejen snížit celkový denní příjem tuků, ale změnit i poměr zastoupených tuků. Nenasycené tuky mají oproti tukům nasyceným antiaterogenní a antitrombogenní účinek.

V současnosti jsou lidé zavaleni množstvím různých doporučení jak zhubnout, která vycházejí jak v časopisech seriózních, tak v různých magazínech, periodicích pro ženy, rodiny nebo orientovaných na některé specifické přírodní přístupy. Pro začátek je potřeba si uvědomit, že samotné dietní opatření ve většině případů problém IR a metabolického syndromu nevyřeší. Velice důležitou složkou léčby je pravidelná pohybová aktivita (PA). Protože pomineme-li genetické faktory, má na vzniku IR významný podíl hypokineze. Proto je logickým důvodem, kromě dietní a farmakologické léčby nezvyšující IR, snaha o zvýšení PA v rámci jak primární, tak i sekundární prevence.

Ideálním pohybovým režimem se zdá být kombinovaný aerobní trénink s tréninkem silovým. Preferovány by měly být takové pohybové aktivity, které pacienti mohou běžně provozovat po většinu dní v týdnu - minimálně ob den, alespoň 0,5-1 hodinu denně. Silovým tréninkem samotným se nemění tělesná hmotnost, ale lze dosáhnout lehkého snížení množství tukové hmoty a zároveň nárůstu svalové hmoty a tím absolutního zvýšení inzulínové senzitivity zvýšením počtu inzulínových receptorů.

Vytrvalostním aerobním tréninkem lze dosáhnout zvýšení aktivity enzymů uplatňujících se v metabolismu glukózy a ovlivnění postreceptorové inzulínové kaskády. Navíc snížením množství tukové tkáně, především v abdominální oblasti, dochází k relativnímu zvýšení inzulínové senzitivity. Tréninkem také dochází ke změnám ve svalu ve smyslu zvýšení množství svalových vláken, která jsou inzulín-senzitivnější a mají větší kapilární denzitu. Uvedené změny jsou změnami adaptačními.

Pozitivní účinky jednotlivých typů tréninků spočívají ve zvýšení příjmu glukózy do svalu nezávisle na inzulínu - v pozátěžové periodě byla popsána zvýšená absorpce glukózy kosterním svalem (nezávisle na inzulínu), a také zvýšená odpověď glukózového transportního systému, která přetrvává minimálně 48 hodin po zátěži. Toto pozátěžové zvýšení inzulínové senzitivity je vysvětlováno potřebou obnovení svalového glykogenů. [12]

Příznivého ovlivnění inzulínové rezistence lze tedy dosáhnout pomocí fyzické aktivity a taky dietních opatření, spočívajících v racionální výživě. Také snížení hmotnosti u nemocných s nadváhou a obezitou má tento účinek, ať už se realizuje uvedenými cestami (úprava životního stylu – fyzická aktivita a redukční dieta) nebo i za pomoci antiobezitik. Dietní přísun tuku obsahujícího v triacylglycerolech nenasycené mastné kyseliny snižuje IR. ve srovnání s nenasycenými mastnými kyselinami nasycené mastné kyseliny IR zvyšují. Ještě významněji zvyšují IR trans-mastné kyseliny, tedy ty, které jsou ve větší míře nalézány v některých levnějších margarínech a ve výrobcích, v nichž byly tyto margaríny použity.

Vedle těchto opatření přichází do úvahy farmakoterapie IR. Farmakoterapie je indikována u pacientů s BMI ≥ 30 nebo u jedinců s BMI 25,0 -

29,9, mají-li současně zdravotní komplikace, které nejsou kontraindikací podávání příslušného léku. Zde jsou k dispozici metformin, thiazolidindiony, ale také léky ovlivňující endokanabinoidní systém, tedy rimonabant, popřípadě i jejich kombinace. (Rimonabant ale není v ČR registrován). Metformin a thiazolidindiony jsou v praxi používány v terapii DM 2. typu, rimonabant je ověřen v léčbě nemocných se syndromem IR bez DM i s DM. [13]

K léčbě obezity jsou k dispozici dva léky odpovídající požadavkům na dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby – sibutramin a orlistat. Sibutramin (Meridia[®]) je lék navozující v CNS pocit sytosti a zvyšující energetický výdej. (Xenical[®] - orlistat) jako inhibitor lipáz v zažívacím traktu snižuje dostupnost tuků v organismu.

Chirurgická léčba obezity je indikována především u pacientů s BMI ≥ 40 , výjimečně s BMI ≥ 35 , u nichž se nepodařilo komplexní konzervativní léčbou včetně farmakoterapie docílit poklesu tělesné hmotnosti.

Závěrem ještě shrnutí základních bodů, které by měly být v doporučení lékaře nemocnému v primární prevenci metabolického syndromu a i u nemocných, u kterých se některá ze součástí MS už projevila:

1. Omezit energetický příjem
2. Využít každé příležitosti k pohybu
3. Jíst pestrou stravu
4. Konzumovat více zeleniny, ovoce jedenkrát denně
5. Při výběru jídla se zaměřit také na výběr tuků
6. Věnovat pozornost také sacharidům
7. Pít dostatečné množství nekalorických tekutin
8. Pokud alkohol, pít umírněně
9. Solit s rozmyslem
10. Samotná dietní opatření často nebývají dostatečná, důležitá je zejména pohybová aktivita

7. Souhrn

Tato práce se zabývá inzulínovou rezistencí, obezitou a zejména vztahem mezi IR a utilizací substrátů. Je nastíněn podklad inzulínové rezistence, faktory, které vedou k jejímu vzniku a také následky IR. Okrajově práce shrnuje prevenci a léčbu obezity a ovlivnění inzulínové rezistence.

Cílem vlastní práce bylo zhodnotit vztah mezi IR a utilizací substrátů a testovat hypotézu změny utilizace substrátů u osob s inzulínovou rezistencí.

Metodika práce byla založena na metodě glykemického clampu. Vyšetřovaná populace měla 52 žen ve věku 21-66 let s různou tělesnou hmotností (BMI).

Z výsledků bylo zjištěno, že celkově je spotřeba glukózy u obézních významně nižší než u neobézních a také, že u obézních se postprandiálně spotřeba glukózy významně nemění ve srovnání se stavem nalačno.

Dále byla potvrzena domněnka užší korelace mezi inzulínovou rezistencí a obvodem pasu než mezi IR a obvodem boků.

8. Summary

This thesis deals with insuline resistance, obesity and especially with the relation among the insuline resistance and the utilisation on the metabolic substrates. It outlines the basis of the insuline resistance, the factors which lead to its genesis and implications of the insuline resistance.

Marginally this thesis summarize the prevention, treatment and the interference of the IR.

The aim of this paper is to evaluate a relation between the insuline resistance and the utilization of energetic substates by people with an insuline resistance.

The methodics of my thesis is based at the method of glykemic clamp. The examined population had fifty-two women at the age 21-66 years with various weight (BMI).

It was found out from the outcomes that overall the glucose consumption by obese people is significantly lower than by non-obese people and as well as the postprandial glucose consumption by obese people doesn't significantly change compared to the fasting stage.

Further a hypothesis of closer corelation between the insuline resistance and the waistline more than the corelation between the insuline resistance and the hipline was confirmed.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Hainer, V. et al. Základy klinické obezitologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0233-9
- [2] Anděl, M. a Štich, V. a Duška, F. a Kraml, P. Metabolický syndrom a inzulínová rezistence. Zdravotnické noviny, 2004, roč. 53, č. 25. ISSN 1214-7664
- [3] Anderlová, K. a Haluzík, M. Tuková tkáň a inzulínová rezistence. DMEV, 2005, roč. 8, č. 2. ISSN 1211-9326
- [4] Svačina, Š. a Bretšnajdrová, A. Obezita a diabetes. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2000. ISBN 80-85800-43-8
- [5] Ukropcova, B. a Sereda, O. a de Jonge, L. a Bogacka, I. a Nguyen, T. a Xie, H. a Bray, G. a Smith, S. Family history of diabetes links impaired substrate switching and reduced mitochondrial content in skeletal muscle [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/56/3/720>
- [6] Wohl, P. a Krušinová, E. a Kratochvílová, S. a Klementová, M. a Wohl, P. a Pelikánová, T. Inzulínová rezistence u diabetiků – metabolická inflexibilita. DMEV, 2005, roč. 8, č. 4. ISSN 1211-9326
- [7] Páchl, J. a Roubík, K. Základy anesteziologie a resuscitační péče dospělých i dětí. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2005. ISBN 80-246-0479-5
- [8] Stanovení energetického výdeje nepřímou kalorimetrií [online]. [cit. 2007-12-17]. Dostupné z: http://fyzcom.wz.cz/3w/data_downloads/files/Fyziologie_na_4.12.PDF
- [9] Ganong, W. F. Přehled lékařské fyziologie. 1. vyd. Praha: H&H, 1995. ISBN 80-85787-36-9
- [10] Pelikánová, T. Glykemický clamp – praktické provedení a využití. DMEV, 2001, roč. 4, č. 3. ISSN 1211-9326
- [11] Masopust, J. Metabolický syndrom 2. [online]. Leden 2006 [cit. 2007-12-17]. Dostupné z: www.roche-diagnostics.cz/download/la/0106/metabo.pdf
- [12] Zajacová, R. a Radvanský, J. a Matouš, M. a Zamrazil, V. [online]. Dostupné z: ktl.lf2.cuni.cz/.../2/Trendy_v_pohybove_terapii_u_metabolickeho_kardiovaskularniho_syndromu.pdf
- [13] Olšovský, J. Možnosti ovlivnění inzulínové rezistence. Farmakoterapie, 2007, roč. 3, č. 1. ISSN 1801-1209

- [14] Pastucha, D. a Hyjánek, J. a Malinčíková, J. a Horáková, D. a Čížek, L. a Janoutová, G. a Janout, V. Hypertenze dětského věku a její vztah k inzulinové rezistenci. [online]. [cit. 2007-12-17]. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/ped/2007/04/10.pdf>
- [15] Kelley, D. a Mandarino, L. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/49/5/677>
- [16] Kelley, D. Skeletal muscle triglycerides: an aspect of regional adiposity resistance. [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12079843?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
- [17] Kelley, D. a Goodpaster, B. a Wing, R. a Simoneau, J. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: <http://ajpendo.physiology.org/cgi/content/full/277/6/E1130>
- [18] Goodpaster, B. a Kelley, D. Skeletal muscle triglycerides: marker or mediator of obesity insulin resistance in type 2 diabetes mellitus?. [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12643176?ordinalpos=72&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
- [19] Lewis, GF. A Carpentier, A. a Adeli, K. a Giacca, A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. [online]. [cit. 2008-7-3]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943743?ordinalpos=50&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum