

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd



**Dysmetabolický mechanismus v definování
metabolického syndromu**

Diplomová práce

Prehlasujem, že diplomová práca je mojim pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracoval samostatne. Práca nebola použitá na získanie iného alebo rovnakého titulu. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovávaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované.

V Hradci Králové, dňa

.....

Ďakujem Doc. RNDr. Vladimírovi Semeckému, CSc., školiteľovi mojej diplomovej práce, za odborné vedenie a rady, ktoré mi ochotne poskytoval v priebehu vzniku mojej diplomovej práce. Moje poďakovanie taktiež patrí Prof. MUDr. Karlovi Martiníkovi, DrSc. a Doc. RNDr. Petrovi Klemerovi, CSc. za ústretovú spoluprácu a pomoc.

OBSAH

1	ABSTRAKT DIPLOMOVEJ PRÁCE	5
2	ÚVOD A ZADANIE PRÁCE	7
3	TEORETICKÁ ČASŤ.....	8
3.1	METABOLICKÝ SYNDRÓM.....	8
3.1.1	<i>Definícia</i>	8
3.1.2	<i>Epidemiológia metabolického syndrómu</i>	10
3.1.3	<i>Jednotlivé symptómy metabolického syndrómu</i>	11
3.1.4	<i>Metabolický syndróm a kardiovaskulárne riziko</i>	14
3.2	ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA METABOLIZMU.....	15
3.2.1	<i>Princípy regulácie metabolizmu</i>	15
3.2.2	<i>Intermediárny metabolizmus</i>	15
3.2.3	<i>Energetický metabolizmus.....</i>	17
3.3	INZULINOREZISTENCIA	19
3.3.1	<i>Inzulín.....</i>	19
3.3.2	<i>Podstata inzulínorezistencie.....</i>	21
3.3.3	<i>Inzulínová rezistencia a metabolizmus pečene</i>	22
3.3.4	<i>Inzulínová rezistencia a metabolizmus kostrového svalstva</i>	23
3.3.5	<i>Inzulínová rezistencia a metabolizmus tukového tkaniva.....</i>	25
3.4	ŽIVOTNÝ ŠTÝL AKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU METABOLICKÉHO SYNDRÓMU	26
3.4.1	<i>Výdaj energie</i>	26
3.4.2	<i>Príjem energie, základné živiny.....</i>	27
3.4.3	<i>Evolúcia človeka a environmentálne faktory vzniku MS.....</i>	32
4	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	36
4.1	PACIENTI A METÓDY	36
4.1.1	<i>Súbor pacientov.....</i>	36
4.1.2	<i>Rozdelenie súboru</i>	36
4.1.3	<i>Laboratórne markery.....</i>	36
4.1.4	<i>Štatistické spracovanie.....</i>	37

5	VÝSLEDKY	38
5.1	VÝSLEDKY ZHODNOTENIA CELÉHO SÚBORU PACIENTOV	38
5.2	ZHODNOTENIE VZORKY PACIENTOV PODĽA INZULINÉMIE A BMI.....	41
5.3	ZHODNOTENIE VZORKY PACIENTOV PODĽA INZULINÉMIE A SPAĽOVANIA TUKOV	44
5.4	STANOVENIE JEDNOTLIVÝCH SKUPÍN INZULÍNOVEJ TYPOLÓGIE	48
6	DISKUSIA	51
7	ZÁVER	53
8	ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK.....	54
9	POUŽITÁ LITERATÚRA	55

1 Abstrakt diplomovej práce

Autor: Roman Karaščák

Názov: Dysmetabolický mechanizmus v definovaní metabolického syndromu

Diplomová práca

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Študijný odbor: Farmácia

Cieľom práce je posúdiť význam inzulínovej rezistencie v patofyziológii metabolického syndrómu pomocou merania hladiny spaľovania tukov organizmom nalačno i v priebehu orálneho glukózotolerančného testu (OGTT).

Ďalej sme sa pokúsili stanoviť jednotlivé skupiny inzulínovej typológie. Podľa tejto klasifikácie očakávame určenie štádia patológie metabolizmu, podľa reakcie inzulínu na glukózovú záťaž a následný vplyv na metabolizmus tkanív.

V experimente bolo zahrnutých 273 jedincov, ktorí boli podrobení OGTT a vyhodnotení aktuálneho spaľovania tukov na prístroji *DeltatracTM*. Z odobraných krvných vzoriek boli stanovené hladiny inzulínu a c-peptidu pomocou metódy imunorádiometrické stanovenie/analýza (IRMA). Stanovené hodnoty boli následne štatisticky spracované za účelom zhodnotenia jednotlivých vzťahov.

Výsledková časť popisuje získané vzťahy. Zistili sme závislosť BMI na lačnej i záťažovej inzulínemii. Závislosť energetického využívania tukov na inzulínemii sme nedokázali. Ďalej sme urobili návrh inzulínovej typológie.

Záverom konštatujeme, že skúmanie oxidácie tukov v závislosti na sacharidovej záťaži a návrh inzulínovej typológie si vyžaduje ďalšie podrobné analýzy, ktoré by potvrdili našu hypotézu.

Abstract of diploma thesis

Author: Roman Karašćák

Title: Dysmetabolic mechanism in the definition of metabolic syndrome

Diploma thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in

Hradec Kralove

Field of Study: Pharmacy

The aim of this thesis is to assess the significance of insulin resistance in the pathophysiology of metabolic syndrome by measuring levels of the body fat burning during fasting and during the oral glucose tolerance test (OGTT).

Next, we tried to establish a typology of different insulin groups. Under this classification, we expect identification of stage of pathology of the metabolism by insulin response to glucose load and the consequent effect on tissue metabolism.

The experiment included 273 subjects who underwent OGTT and evaluation of the current fat burning device *DeltatracTM*. The withdrawn blood samples were determined in order to provide levels of insulin and c-peptide by methods imunoradiometric determination/analysis (IRMA). The determined values were statistically processed in order to assess particular relationships.

Results section describes the obtained relations. We found BMI dependence on fasting and glucose induced inzulinemy. Dependence of the energy use of fats on inzulinemy was not proven. Next, we made a proposal insulin typology.

In conclusion, the study of oxidation of fats in relation to carbohydrate load and design of insulin typology requires further detailed analysis, which would confirm our hypothesis.

2 Úvod a zadanie práce

Metabolický syndróm je v súčasnosti epidemiologicky veľmi progresívny a vedecky intenzívne skúmaný fenomén. Jeho príčinou je inzulínová rezistencia, na pozadí ktorej stoja genetické i epigenetické determinanty. Manifestácia u „zdravých“ ľudí nastáva v dôsledku príjmu neprimeranej a neracionálnej stravy a fyzickej inaktivity. Prejavuje sa biochemickými i antropometrickými ukazovateľmi, ktoré spolu indikujú poruchu metabolizmu základných živín a dysreguláciu energetického metabolizmu. Konečným štádiom rozvoja inzulínovej rezistencie je vznik non-inzulín dependentného diabetu mellitu a smrť v dôsledku kardiovaskulárnych komplikácií.

Práca je venovaná štúdiu a hľadaniu vzájomných vzťahov medzi hladinami inzulínu pri hladovaní a po stimulácii glukózou a využívaním tuku ako energetického zdroja.

Cieľom je určiť jednotlivé skupiny inzulínovej typológie podľa reakcie na glukózovú záťaž. Pritom sme si vedomí, že odpoveď každého pacienta je individuálna vzhľadom na jeho metabolizmus. Každá skupina inzulínovej typológie by mala byť vnútorne čo najmenej heterogénna a mala by vyjadrovať určitú výpovednú hodnotu vzhľadom k predikcii rizika alebo terapeutickému intervencie.

3 TEORETICKÁ ČASŤ

3.1 Metabolický syndróm

3.1.1 Definícia

Reaven v roku 1988 zaviedol pojem syndróm X v Bantingovej prednáške, v ktorej ako prvý popísal úlohu inzulínovej rezistencie na rozvoji ľudských chorôb ako sú glukózová intolerancia resp. non-inzulín dependentný diabetes mellitus (DM 2), hypertenzia a dyslipidémia¹. Pre metabolický syndróm (MS) sa preto často používajú názvy Reavenov syndróm a syndróm inzulínovej rezistencie.

V súčasnosti je problematika metabolického syndrómu intenzívne skúmaná, preto existuje niekoľko definícií, z ktorých niektoré sú už zastarané a opustené. Pre zjednodušenie uvádzam iba najpoužívanejšie a najnovšie²:

- definícia WHO z roku 1998 je vôbec prvou definíciou MS, podchytáva kľúčové komponenty – inzulínová rezistencia (IR), obezita, dyslipidémia a hypertenzia. Vyžaduje dôkaz IR, ako hlavnej príčiny patologického mechanizmu MS - prítomnosť 1 z 3 zložiek:
 - diabetes mellitus 2. typu
 - porucha glukózovej tolerancie
 - IR (inzulínový clamp, inzulínemia nalačno, index HOMA)

Nutná je tiež prítomnosť aspoň 2 zo 4 nasledujúcich kritérií:

1. abdominálna obezita – pomer pás/boky (WHR) nad 0,85 u žien a nad 0,9 u mužov alebo BMI nad 30 kg/m²
2. tlak krvi nad 140/90 mm Hg
3. dyslipidémia – triglyceridy nad 1,7 mmol/l alebo HDL - cholesterol pod 1 mmol/l pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov
4. mikroalbuminúria nad 20 µg/min

- definícia NCEP (National cholesterol education program) ATP III (Adult Treatment Panel III) z roku 2001 aktualizovaná v roku 2005. Pacient by mal podľa nej mať aspoň 3 z nasledujúcich 5 kritérií:
 1. obvod pásu u žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm
 2. krvný tlak nad 130/85 mm Hg
 3. glykémia nad 6,0 mmol/l
 4. triglyceridy nad 1,7 mmol
 5. HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l (50 mg/dl) u žien a pod 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mužov

- definícia IDF (International diabetes federation) z roku 2005³ zahŕňa podobné všeobecné kritéria ako predchádzajúca definícia. Základnou podmienkou však je prítomnosť abdominálnej obezity určovanej na základe obvodu pásu, jeho hraničné hodnoty sú špecifické pre niektoré populačné skupiny, vid' tab. 1. Diagnóza sa určuje na základe prítomnosti abdominálnej obezity a aspoň ďalších 2 zo 4 nasledujúcich kritérií:
 1. triglyceridy nad 1,7 mmol/l
 2. hypertenzia, krvný tlak nad 130/85 mm Hg
 3. glykémia nad 5,6 mmol/l alebo OGTT v 2. hod 7,8 - 11 mmol/l
 4. HDL-cholesterol pod 1,1 mmol/l pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov

	Muži	Ženy
Európa a USA	94 cm	80 cm
Južná Ázia a Čína	90 cm	80 cm
Japonsko	85 cm	90 cm

tabuľka 1

Napriek faktu, že tieto definície patria v praxi medzi najpoužívanejšie, čelia úvahám a pochybnostiam o ich pedagogickej a klinickej významnosti. Reaven vo svojej publikácii z roku 2006 otvorene vyjadruje kritiku hlavne kvôli

zavedeniu obezity ako hlavného kritéria diagnostiky. Za hlavný nedostatok považuje nejednotný klinický prístup k pacientom, ktorí hoci majú vyššie riziko kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), nespĺňajú kritériá diagnostiky metabolického syndrómu, napríklad európan s poruchou glukózovej tolerancie a obvodom pásu < 94 cm. Ďalej opäť zdôrazňuje význam prítomnosti inzulínovej rezistencie a z klinického hľadiska sa prikláňa k prehláseniu Americkej diabetickej asociácie a Európskej asociácie pre štúdium diabetu⁴. Prehlásenie odporúča:

- vyhýbať sa označovaniu pacientov pojmom metabolický syndróm
- pri výskyte jedného z hlavných kardiovaskulárnych rizík pátrať po ďalších rizikách
- každý z rizikových faktorov prítomných u pacienta liečiť individuálne a agresívne

Koncepcia MS by teda mala identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom vzniku DM 2 a KVO, neberie však do úvahy niektoré dôležité rizikové faktory (RF) ako sú pozitívna rodinná anamnéza DM 2, vek, pohlavie (aj keď niektoré ukazovatele sú pre pohlavie špecifické), hladiny lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a celkového cholesterolu (TC). Hlavnou úlohou MS teda nie je určenie rizika, ale identifikácia podskupiny pacientov so spoločnou patofyziológiou ako podmieňujúcim biologickým procesom².

3.1.2 Epidemiológia metabolického syndrómu

Určenie prevalencie MS v celosvetovom meradle i v jednotlivých populáciách a krajinách je kvôli používaniu viacerých všeobecne uznávaných definícií veľmi obtiažne. Vďaka relevantnej kritike niektorých autorov na kritériá MS možno povedať, že nie všetky práce zaoberajúce sa epidemiologickou situáciou majú rovnakú výpovednú hodnotu. Najkomplexnejší pohľad na aktuálny stav podávajú štúdie, ktoré sa zaoberajú celkovým rizikom KVO.

Celosvetová prevalencia určená podľa kritérií NCEP a IDF sa nachádza v rastúcom trende. Ďalší rast je predpokladaný aj v budúcom

období vo vzťahu k očakávanému nárastu prevalencie obezity najmä v rozvojových krajinách, v ktorých badať hospodársky rast. Odhaduje sa, že MS trpí 20 – 30% dospelaj európskej populácie, pri použití kritérií NCEP je to približne 15 – 25%, prísnejšie kritéria IDF dávajú hodnotu 25 – 30%. Hodnoty stúpajú vo vyšších vekových kategóriách až na 40%⁵.

V Českej republike sa výskyt MS v populácii vo veku 24-65 rokov udáva približne 32% u mužov a 24% u žien. Dlhodobé sledovanie trendov kardiovaskulárneho (KV) rizika v rokoch 1985-2007/8 v českej populácii priniesli štúdie MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) a post-MONICA. Jeden z výstupov ukazuje nárast BMI u mužov (obezita s BMI ≥ 30 kg/m² v roku 1985 u 19,7 % mužov, v roku 2007/8 u 33,6 %), zatiaľ čo u žien sa BMI významne nezmenil⁶.

Prevalencia v populácii Slovenskej republiky sa v roku 2008 pohybovala na úrovni 20,1% (15,9% u mužov a 23,9% u žien) podľa NCEP, resp. 38,1% (39,7% u mužov a 36,6% u žien) podľa IDF⁷.

3.1.3 Jednotlivé symptómy metabolického syndrómu

3.1.3.1 Arteriálna hypertenzia

Podľa kritérií WHO (World health Organisation)/ISH (International society of hypertension) je arteriálna hypertenzia (AH) opakované zvýšenie tlaku krvi (TK) nad alebo na hodnotu rovnú 140/90 mm Hg aspoň pri dvoch z troch meraní urobených najmenej pri dvoch návštevách⁸.

Podľa tohto odporúčania je AH stratifikovaná, stratifikované sú aj hodnoty normotenzie. Vid' tab. 2.

Kategória TK	systolický (mm Hg)	diastolický (mm Hg)
optimálny	< 120	< 80
normálny	<130	< 85
vysoký normálny	130 – 139	85 – 89
mierna hypertenzia	140 – 159	90 – 99
podskupina hraničná	140 – 149	90 – 94
stredne závažná hypertenzia	160 – 179	100 – 109
ťažká hypertenzia	≥ 180	≥ 110
izolovaná systolická h. (ISH)	≥ 140	< 90
podskupina hraničná	140 – 149	< 90

tabuľka 2

Hypertenziu vo všeobecnosti rozdeľujeme na⁹:

- primárnu hypertenziu – multifaktoriálne ochorenie, na ktorého vzniku sa podieľa celý rad patogenetických mechanizmov (heredita, vplyvy vonkajšieho prostredia, porucha endogénnych regulačných mechanizmov)
- sekundárnu hypertenziu – tzv. symptomatická, je symptómom iného primárneho ochorenia (napr. renálna hypertenzia)

Kritériom MS je zvýšenie TK nad hodnoty normálneho TK. Podľa európskych a českých odporúčaní pri prekročení hodnôt 130/85 mm Hg začíname s nefarmakologickými opatreniami a pri hodnotách ≥140/90 mm Hg s farmakologickými. Cieľovou hodnotou v prípade intervencie je TK ≤ 130/80 mm Hg¹⁰.

3.1.3.2 *Aterogénna dyslipidémia*

Pre Reavenov metabolický syndróm X je typická odchýlka lipidového metabolizmu tzv. aterogénny lipoproteínový typ, ktorá je charakteristická zvýšenou hladinou triacylglycerolov (TAG), zníženými lipoproteínmi s vysokou

hustotou (HDL) a vysokým podielom malých denzných LDL. Inzulínová rezistencia a viscerálna obezita sú s týmto typom dyslipidémie úzko spojené².

3.1.3.3 *Obezita*

Obezita je nehomogénna skupina ochorení s individuálnou poruchou riadenia energetiky organizmu na rôznych úrovniach s podielom geneticky modifikovanej náchylnosti ku hromadeniu tukových rezerv, ktorá sa demonštruje pri pozitívnej energetickej bilancii organizmu¹¹.

Býva tiež definovaná ako nárast telesnej hmoty nad fyziologické limity ako dôsledok nahromadenia tukových zásob. Na telesnej hmotnosti sa však z veľkej časti prejavuje hmota kostí a kostrového svalstva, preto je nutné ju porovnávať s veľkosťou povrchu tela. Toto kritérium obsahuje tzv. body mass index – BMI = telesná hmotnosť (kg)/telesná výška² (m). Za rizikovú hodnotu sa považuje zvýšenie BMI nad fyziologickú hodnotu o 20 % tj. BMI > 27,8 kg/m²¹². Tabuľka 3 uvádza rozdelenie obezity podľa BMI:

klinický stav	BMI
normálny	18,5 – 25
nadváha	25 – 29,9
obezita 1. stupňa	30 – 34,9
obezita 2. stupňa	35 – 39,9
obezita 3. stupňa	≥ 40

tabuľka 3

Ďalším kritériom je pomer obvod tela v páse/obvod tela okolo bokov (WHR): normálne hodnoty u mužov < 0,95 a u žien < 0,85. Je to lepší prognostický indikátor než BMI pri BMI < 35. V súčasnej dobe se za validnejší indikátor metabolického rizika považuje iba obvod pásu (u mužov > 94 cm, u žien > 80 cm = mierne riziko, respektíve > 102 cm a > 94 cm = výrazné riziko. Limity sú však rôzne u rôznych etnických skupín)^{12, 33}.

3.1.3.4 *Hyperglykémia*

Inzulínová rezistencia (IR) je spolu s hyperglykémiou, ako jej dôsledkom, typickou súčasťou MS.

Hyperglykémia je jedným z nezávislých diagnostických kritérií MS. Zahŕňa kategórie poruchy glukózovej tolerancie a diabetes mellitus tj. glykémia vo venóznej plazme¹³:

- glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l = hraničná glykémia nalačno
- glykémia v 120. minúte orálneho glukózového tolerančného testu (OGTT) $\geq 7,8$ mmol/l = porucha glukózovej tolerancie
- diabetes mellitus:
 - glykémia nalačno ≥ 7 mmol/l
 - glykémia v 120. OGTT $\geq 11,1$ mmol/l

Hyperglykémia v rozsahu porušenej glukózovej tolerancie zvyšuje riziko rozvoja diabetu a KVO, diabetes samotný je extrémnym rizikom pre rozvoj KVO.

3.1.4 *Metabolický syndróm a kardiovaskulárne riziko*

Na základe oficiálnych definícií možno tvrdiť, že MS je súborom príznakov, z ktorých každý sám o sebe predstavuje zvýšené KV riziko. Pri ich spoločnom výskyte sa toto riziko ešte väčšmi zvyšuje. Každá z definícií vymedzuje trochu odlišnú skupinu jedincov, pri použití prísnejších kritérií identifikujeme väčšiu rizikovú skupinu a pri použití miernejších kritérií (napr. väčší obvod pásu) nájdeme menší počet jedincov s vyšším rizikom. Napriek týmto skutočnostiam o výrazne zvýšenom KV riziku nemožno pochybovať.

Súvislosť medzi MS a vyšším rizikom ischemických cievnych mozgových príhod bola dokázaná v štúdií trvajúcej 10 rokov, v ktorej bolo zahrnutých 1836 pacientov. Pacienti s MS mali 1,3 krát vyššie riziko infarku ako bacienci bez MS¹⁴.

Prospektívna kohortová fínska štúdia sledovala 1209 mužov vo veku 42 – 60 rokov po dobu 11 rokov. U mužov s MS definovaným podľa NCEP bola úmrtnosť na ischemickú chorobu srdca 2,9 – 4,2 krát vyššia. U jedincov s MS

podľa kritérií WHO bola tiež zistená vyššia KV mortalita (2,6 – 3,0 krát) i vyššia celková mortalita (1,9 – 2,1 krát)¹⁵.

Výsledky predchádzajúcej štúdie potvrdzuje aj metaanalýza 37 štúdií z rokov 1971 – 1997 zahŕňajúca 172 573 jedincov. Výstupy ukazujú, že relatívne riziko KV príhod a úmrtí z KV príčin u jedincov s MS je 1,78. Pri výskyte MS definovaného podľa WHO je relatívne riziko 2,06; pri použití prísnejších kritérií MS podľa NCEP je relatívne riziko 1,67; po úprave na tradičné KV RF¹⁶.

3.2 Základná charakteristika metabolizmu

3.2.1 Princípy regulácie metabolizmu

Metabolické deje v bunkových organelách, bunkách, v extracelulárnom priestore a v celých tkanivách a orgánoch sa musia adaptovať na meniace sa podmienky vnútorného i vonkajšieho prostredia. Regulácia metabolizmu je nutná pre život.

Určitý úsek organizmu získava informácie ku zmenám prostredníctvom oznamovacích kanálov v podobe humorálnych (látkových) signálov. Pri tom podlieha princípom negatívnej spätnej väzby, kedy časť vstupnej hodnoty je prevedená prostredníctvom inej funkcie späť na vstup a tam sa od vstupnej hodnoty odpočítava. Je to princíp akejsi automatickej regulácie¹⁷.

Najjednoduchší je intracelulárny typ regulácie, metabolicky vyšší je intercelulárny alebo hormonálny a fylogeneticky najvyšší je nervový typ. Organizmus človeka je riadený všetkými uvedenými typmi, tie na seba navzájom pôsobia, alebo sa prelínajú¹⁷.

3.2.2 Intermediárny metabolizmus

Intermediárnym metabolizmom (IM) je nazývaná premena hlavných zložiek výživy na bunkovej úrovni, ktoré slúžia na zabezpečenie základných

životných funkcií bunky, orgánov a organizmu. Ide o premenu sacharidov, lipidov a proteínov resp. aminokyselín.

Jednotlivé metabolické dráhy majú presnú časovú a funkčnú hierarchiu a sú vzájomne podmienené. Pre životné pochody bunky sú rozhodujúce kľúčové body a križovatky jednotlivých metabolických dráh, ktoré sú riadené multifaktoriálne. Typickým príkladom je Krebsov citrátový cyklus, ktorého produkty a medziprodukty sú substrátmi pre nadväzujúce dráhy, ich konkrétne využitie sa deje vždy na základe aktuálnej potreby bunky a jej energetickej situácie. Preto majú metabolické ochorenia často spoločné prejavy, ako hyperglykémia, hyperinzulinémia, hyperlipidémia a hyperurikémia¹³.

Regulácie sa zúčastňuje veľké množstvo hormónov, cytokínov a ďalších biochemických látok, ktoré rôznym spôsobom regulujú a modifikujú jednotlivé kroky rôznych dráh a tým harmonizujú ich medziprodukty i konečné produkty.

Vegetatívny nervový systém – sympatikus a parasympatikus, je ďalším veľmi dôležitým regulačným činiteľom. Dôležitý je nie len jeho tonus, ale aj jeho dráždenie. Rozhoduje o tom, či v danej situácii prevláda anabolizmus alebo katabolizmus¹³.

Vzájomna integrita a súlad týchto zložitých regulačných mechanizmov znamená zdravie a dlhovekosť. Proces patofyziológie metabolických ochorení sa začína pri zlyhávaní jednotlivých metabolických ciest s vývojom chybných regulácií. Najprv sa manifestujú RF ako zvýšená glykémia a porucha metabolizmu tukov, neskôr sa vyvíja konkrétne klinické ochorenie s postihnutím orgánov, napr. ateroskleróza alebo ischemické ochorenia srdca a mozgu. Postupne ochádza ku zhoršovaniu zdravotného stavu, zníženiu kvality života a v konečnom dôsledku ku smrti¹³.

Základným zdrojom energie pre bunku je glukóza a neesterifikované mastné kyseliny (NMK). Pre životné pochody a správnu funkciu bunky je nutný príjem základných substrátov v požadovanom čase a množstve. Je to predpoklad pre udržanie životných procesov bez vzniku chybných krokov.

Zdroje energie pre bunku:

1. glukóza a NMK – bezprostredný zdroj, ich zásoba vydrží na krytie energetických nárokov len krátko

2. glykogén – zásobna forma glukózy lokalizovaná v pečeni a vo svaloch, jeho zásoba vydrží na 24 – 48 hodín
3. triacylglyceroly (TAG) – zásobná forma NMK a glycerolu lokalizovaná v tukovom tkanive
4. bielkoviny – k ich využívaniu ako zdroja energie dochádza až za extrémnych stavov

Určujúcim a kľúčovým metabolitom, ktorý riadi intermediárne pochody je glukóza. Využívajú ju všetky bunky a niektoré bunky využívajú výhradne iba glukózu napr. erytrocyty. Ak obmedzíme príjem sacharidov vzniká glukóza z nesacharidových prekursorov – aminokyseliny, laktát, glycerol, prostredníctvom deja nazývaného glukoneogenéza. Na vznik glukózy sa využíva energia získaná z β -oxidácie mastných kyselín z tukového tkaniva¹³.

Vzájomné vzťahy medzi sacharidovými a nesacharidovými zdrojmi energie sú základným úsekom IM. Premenu nesacharidových zdrojov energie určuje:

- Coriho laktátový cyklus. Vstupuje doň laktát vznikajúci najmä v kostrovom svale a v erytrocytoch. V pečeni sa metabolizuje cez pyruvát na glukózu.
- glukózo – alaninový cyklus. Aminokyselina alanín uvoľňovaná z metabolizmu bielkovín vo svaloch je v pečeni premieňaná cez pyruvát na glukózu.

Dodávanie a uvoľňovanie energie v rámci chemických reakcií sa deje oxidoredukciou v enzýmových systémoch s difosfopyridínindinukleotidmi FAD (flavínadenínindinukleotid) a NAD (nikotínamidadenínindinukleotid) a prenosom makroergickej fosfátovej väzby v systéme adenzindifosfátu (ADP) a adenzin trifosfátu (ATP)¹³.

3.2.3 Energetický metabolizmus

Energetický metabolizmus (EM) je systém premien energie z živín za vzniku energie chemických väzieb, ktoré umožňujú priebeh vnútrobunkových metabolických procesov. Charakteristická je premena makroergických fosfátových väzieb.

Z hľadiska fyziologických reakcií sa delí na anabolické, katabolické a amfibolické dráhy¹³.

1. Anabolické dráhy

Anabolické reakcie predstavujú ukladanie energie do rezervných substrátov. Vedú ku vzniku nových zlúčenín tkanív procesom biosyntézy, pre ktorú je nutné dodávanie energie. Táto potrebná energia vzniká pri katabolických pochodoch. Za hlavný stimulačný hormón bol donedávna považovaný inzulín, dnes hovoríme predovšetkým o skupine rastových cytokínov. Ich cieľovým pôsobením je zvýšenie vychytávania energetických a stavebných látok vrátane glukózy z cirkulácie pre potrebu a tvorbu bunky a tkanív. Takto dochádza ku stimulácii glykogenézy, proteosyntézy a lipogenézy. Z cukrov vzniká glykogén, z aminokyselín proteíny a z MK triglyceridy.

2. Katabolické dráhy

Katabolické reakcie vedú k uvoľňovaniu energie s následným vyčerpaním energetických zásobných substrátov organizmu. Nazývajú sa tiež rozkladné, či biodegradačné procesy. Vo všeobecnosti ide o oxidačné procesy. Hlavným hormónom bol donedávna glukagón, dnes ide o komplex rodiny degradujúcich cytokínov. Medzi ďalšie hormóny, ktoré stimulujú katabolizmus patria katecholamíny (adrenalin, noradrenalin), glukagón, adrenokortikotropný hormón (ACTH), tyreotropný hormón (TSH) a somatotropný hormón (STH). Majú opačné účinky ako inzulín, nazývajú sa preto tiež „kontraregulačné“ hormóny.

Tento typ reakcií uvoľňuje energiu potrebnú na tvorbu glukózy a MK, teda ľahko oxidovateľných zdrojov.

3. Amfibolické dráhy

Sú to metabolické dráhy, ktoré slúžia ako k anabolizmu tak i ku katabolizmu a tieto dráhy sa v nich stretávajú. Ako príklad možno uviesť citrátový a pentózový cyklus.

3.3 Inzulínorezistencia

3.3.1 Inzulín

Inzulín je endokrinný hormón peptidovej povahy (nízkomolekulárny peptid) s komplexným účinkom na metabolizmus živín. Zložený je z 51 aminokyselín, má dva rôzne dlhé reťazce A a B, ktoré sú spojené dvoma disulfidickými mostíkmi, jeho relatívna molekulová hmotnosť je 5 734.

3.3.1.1 Tvorba, sekrécia a odbúravanie

Inzulín vzniká v Langerhansových ostrovčekoch pankreasu v β -bunkách ako pre-pro-inzulín, mikrozomálne enzýmy z neho odštiepujú signálnu sekvenciu za vzniku pro-inzulínu, ktorý je transportovaný do Golgiho aparátu a uzatvorený do transportných vezikúl, v ktorých dozrieva. Dozrievaniu inzulínu prispieva zinok tvorbou zinkom stabilizovaných hexamérov¹⁷.

V transportných vezikulách je v konečnom štádiu maturácie od pro-inzulínu odštiepený spojovací peptid, tzv. c-peptid, a vzniká molekula inzulínu. Vezikuly putujú k povrchu buniek pozdĺž mikrofilament a mikrotubúl. Pri sekrečných podnetoch sa teda do krvi v ekvimolárnom množstve uvoľňuje spolu s inzulínom aj c-peptid, ten nemá dokázanú biologickú aktivitu, jeho hladiny v krvi však slúžia ako dôležitý ukazovateľ endogénnej sekrécie inzulínu, nie je totiž tak rýchlo odbúravateľný z krvi ako inzulín.

Sekrécia je riadená niekoľkými faktormi¹⁷:

- hladina glukózy v krvi, glykémia, je hlavným faktorom riadenia syntézy a sekrécie inzulínu. Po jedle stúpa hladina glukózy v splachnickom krvnom riečisku, ktoré živinami zásobuje orgány brušnej dutiny. Mechanizmus sekrécie spočíva v transporte glukózy do β -buniek pankreasu pomocou glukózových transportérov GLUT2 (prenášače nezávislé na inzulíne), kde sa glukóza fosforyluje a ďalej metabolizuje za vzniku adenozíntrifosfátu (ATP). Zvýšená koncentrácia ATP uzatvára ATP-dependentné draslíkové kanály β -buniek, čo spôsobí

depolarizáciu bunkovej membrány a následnú aktiváciu napäťovo riadených vápnikových kanálov. Nastáva influx vápenatých kationov (Ca^{2+}) do bunky a zvýšenie ich koncentrácie indukuje sekréciu inzulínu.

- aminokyseliny a Ca^{2+} sú pozitívnymi faktormi sekrécie. Na druhej strane potrava bohatá na proteíny je skôr potlačujúcim faktorom.
- hormonálne vplyvy. Popredné miesto v regulácii zaujíma enterohepatálna os a inkretínový účinok glukózodependentného inzulínotropného peptidu (GIP) a glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1). Okrem nich sa uplatňuje aj gastrín, cholecystokinín, sekretín, rastový hormón a kortizol.
- nervová regulácia – uplatňuje sa autonómnymi nervovými dráhami sympatiku i parasympatiku z centrálnej nervovej sústavy (CNS) do ganglií enterického systému.

Dennú sekréciu inzulínu tvorí z polovice bazálna sekrécia inzulínu (stála, nezávislá na potrave, udržiavajúca glykémiu na lačno), druhú polovicu tvorí stimulovaná sekrécia (postprandiálna, po jedle). Terminológia, s ktorou sa stretávame v literatúre je nejednotná. Sekrécia z β -buniek prebieha v pulzoch a niektorí autori ako bazálnu označujú jej nepulznú časť.

Ak prijmeme glukózu, stimulujeme gastrointestinálne hormóny, ktoré zahájajú stimuláciu pankreatických β -buniek a tým je zvýšená produkcia inzulínu. Toto zvýšenie sa deje v dvoch etapách – najprv nastáva „skorý pík vylučovania“, na ktorý v druhej etape nadväzuje pulzná sekrécia. Pulzná sekrécia sa delí na bazálnu (nepulznú) časť a na vylučovanie podľa množstva prijatej glukózy¹³.

Inzulín je β -bunkami secernovaný priamo do portálneho krvného obehu a portálnou žilou transportovaný do pečene, ktorá je prvým cieľovým orgánom jeho účinku a je naň aj najcitlivejšia. Zároveň v nej najskôr prebieha degradácia inzulínu – jediný prietok krvi pečeňou zníži jeho hladinu o 50%. Cestou inaktívácie je proteolýza, uľahčená reduktívnym štiepením disulfidických mostíkov medzi reťazcami. Biologický polčas je veľmi krátky – 5 až 10 minút¹⁸.

3.3.1.2 *Metabolické účinky inzulínu*

Mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na špecifický glykoproteínový receptor na povrchu takmer všetkých buniek. Receptor je transmembránový heterotetramér s fosforylujúcou tyrozínkinázovou aktivitou vnútri bunky. V membráne nie je stálou súčasťou, zotrváva v nej 7 – 12 hodín.

Pôvodný názor, že inzulín je hormón regulujúci metabolizmus glukózy, musel byť opustený, keď sa ukázalo, že jeho pôsobenie je oveľa komplexnejšie. Riadi totiž aj metabolizmus aminokyselín a lipidov. Jeho pôsobenie na metabolické procesy by sa zjednodušene dalo popísať konštatovaním, že podporuje anabolické pochody a potláča katabolické.

Všeobecné účinky inzulínu zhŕňa tabuľka 4¹⁷.

substrát	stimulačný efekt	inhibičný efekt
sacharidy	vstup glukózy do bunky glykolýza glykogenéza	glukonoegenéza glykogenolýza
tuky	syntéza MK syntéza triacylglycerolov	štiepenie triacylglycerolov
proteíny	vstup aminokyselín do buniek syntéza bielkovín	štiepenie bielkovín
iný	proliferácia buniek	

tabuľka 4

Najvýraznejšie metabolické zmeny vyvoláva inzulín v tukovom tkanive, v pečeni a v kostrovom svalstve. Vychytávanie glukózy do tukového a svalového tkaniva inzulín stimuluje tak, že zvyšuje exprimáciu glukózového transportéra GLUT4 na povrchu buniek týchto tkanív.

3.3.2 *Podstata inzulínorezistencie*

Inzulínová rezistencia je porucha v účinku inzulínu a definujeme ju ako stav, pri ktorom normálne hladiny inzulínu v plazme vyvolávajú nižšiu biologickú odpoveď organizmu. Je považovaná za základný patofyzilogický

proces pri vzniku MS. Klinicky ju chápeme ako odchýlku v metabolizme glukózy, má však dopady aj na metabolizmus tukov, bielkovín a na ďalšie účinky inzulínu¹⁹.

Obezita je často spájaná s MS, v popredí ktorého stojí IR, tá môže byť získaná alebo vrodená. Ide o prereceptorové alebo postreceptorové príčiny, čiže o poruchu prenosu signálu vonku alebo vnútri bunky. MS nastáva u geneticky predisponovaných jedincov a jeho vznik a vývoj v čase podmieňujú vonkajšie faktory ako nevhodné zloženie stravy, nízka telesná aktivita a stres, vo všeobecnosti ich môžeme označiť ako nesprávny životný štýl. Za významný RF považujeme tiež vek²⁰.

Pri IR nie sú anabolické procesy dostatočne stimulované a katabolické procesy nie sú dostatočne inhibované, vnútorné prostredie organizmu je dysregulované. Pri prevahe katabolických procesov sa zdá byť paradoxné, že pacient priberá na váhe. IR organizmus najprv kompenzuje hypersekréciou inzulínu, za vzniku hyperinzulinémie, ktorá ma svoj podiel na rozvoji obezity. Ďalším prispievajúcim aspektom sú zmeny v metabolizme tukového a svalového tkaniva s progredujúcou obezitou a MS.

3.3.3 *Inzulínová rezistencia a metabolizmus pečene*

Pečeň je výnimkou medzi tkanivami v tom, že inzulín v nej nemá vplyv na vstup glukózy do hepatocytov. Glukózový transportér GLUT2 v bunkovej membráne hepatocytu je nezávislý na inzulíne. Zvýšená postprandiálna sekrécia i sekrécia inzulínu v postabsorpčnej fáze napriek tomu významne ovplyvňujú metabolické procesy tohto orgánu.

IR v pečeni spôsobuje nedostatočné¹⁷:

- zvýšenie rýchlosti glykolýzy
- potláčanie glykogenolýzy
- inhibovanie glukoneogenézy
- potlačenie aktivity lipáz a lipolýzy

Pečeň teda nie je schopná spracovať prijaté živiny, pri prvom prechode krvi z portálneho obehu sa nevychyťá dostatok glukózy. Glykémii ďalej zvyšuje aj samotná činnosť pečene prostredníctvom glukoneogenézy.

IR resp. hyperinzulinémia s ňou spojená a obezita patria medzi RF rozvoja nealkoholickej steatohepatitídy (NASH). Steatohepatitída je ochorenie pečene – poškodenie pečeňového parenchýmu, často nachádzané u alkoholikov (alkoholická steatohepatitída), stále častejšie ju však môžeme nájsť aj u osôb bez abúzu alkoholu. Môže prebiehať cez fibrotické štádium až k cirhotickej prestavbe pečene. Inzulín v pečeni inhibuje oxidáciu NMK, stimuluje syntézu TAG a znižuje ich vylučovanie z pečene inhibíciou syntézy VLDL. Relatívny nadbytok nasýtených NMK, najmä stearátu (v aktivovanej forme – stearyl-CoA), oproti nenasýteným (oleát) narušuje syntézu TAG a indukuje mechanizmus lipotoxicity indukovanej nenasýtenými mastnými kyselinami²¹. V zvrnutí steatózy na zápalový proces má svoju úlohu aj zvýšený oxidačný stres a zároveň znížená antioxidačná ochrana buniek, následkom čoho je negatívne ovplyvňovaná cytoplazmatická membrána hepatocytov a tiež ich enzymatická výbava. Dôležitá úloha v procese fibrotizácie je pripisovaná aj cytokínu s názvom tumor nekrotizujúci faktor α (TNF α)²².

Pri NASH nachádzame patologické hodnoty pečeňových enzýmov. Na rozdiel od alkoholickéj steatohepatitídy je viac zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) než aspartátaminotransferáza (AST), pomer AST/ALT < 1. Zvýšené môžu byť aj hodnoty gamaglutamyltranspeptidázy (GMT)²².

3.3.4 Inzulínová rezistencia a metabolizmus kostrového svalstva

Kostrové svalstvo sa z 40 – 45% podieľa na celkovej hmotnosti ľudského organizmu. Hlavný význam svaloviny je prisudzovaný iba jej lokomočnej funkcii, patrí však medzi jedny z metabolicky najaktívnejších tkanív. Podiel na metabolizme ako celku, hoci je významný, býva často podceňovaný.

Sval slúži ako skladisko proteínov a voľných aminokyselín. Proteíny svalu podstupujú neustálu remodelizáciu, ktorá riadi rovnováhu medzi syntézou a rozkladom počas života. Remodelačný proces a homeostáza podliehajú

hormonálnej regulácii, v riadení sa uplatňujú hormóny ako testosterón, STH, glukokortikoidy, inzulínu podobný rastový faktor-I a inzulín¹³.

IR vo svalu obmedzuje:

- vychytávanie glukózy z obehu
- stimuláciu glykolýzy
- zvýšenie tvorby glykogénu
- vstup aminokyselín do svalu, zvýšenie rozsahu proteosyntézy a potlačenie degradácie bielkovín
- zvýšenie príjmu a esterifikácie NMK
- príjem a utilizáciu ketolátok

Väzba inzulínu na receptor vyvoláva aktiváciu dvoch paralelných signálnych kaskád, ktoré sprostredkujú jeho účinky. Cesta fosfatidylinositol 3 - kinázy (PI3K) v endoteliálnych bunkách krvných ciev fosforyláciou aktivuje endoteliálnu NO syntázu (eNOS), tento dej podmieňuje hemodynamické účinky inzulínu a zvyšuje prietok krvi kostrovým svalstvom. Aktivácia tejto dráhy ďalej stimuluje presun transportéra GLUT4 na povrch bunkových membrán vo svalu a v tukovom tkanive. Paralelnou kaskádou je cesta kinázy mitogénom aktivovaného proteínu (MAP), ktorá umožňuje produkciu endotelínu-1(vazokonstrikcia), expresiu vaskulárnych adhézných molekúl VCAM-1 a E-selektínu (interakcie endotelu s leukocyty) a proliferáciu hladkého svalu cievy. Postreceptorová inzulínová rezistencia narušuje iba cestu PI3K, zatiaľ čo dráha MAP kinázy je nezmenená, vzniká dysfunkcia endotelu, okrem vplyvu na metabolizmus svalu predstavuje aj predpoklad pre vznik aterosklerózy².

V poslednom desaťročí je intenzívne študovaná endokrinná funkcia kostrového svalu. Zistenie, že pracujúci sval produkuje cytokíny, tzv. myokíny, ktoré majú hormonálnu aktivitu a vplyv na metabolizmus tkanív a orgánov podnecuje ďalší výskum a nasvedčuje, že pracujúci sval je jedným z najväčších endokrinných orgánov ľudského organizmu. Myokíny majú tiež parakrinnú a autokrinnú funkciu^{23, 34}.

Svalová aktivita sa teda podieľa na prevencii vzniku MS nie len zvýšeným energetickým výdajom, ale aj produkciou metabolicky aktívnych myokínov. Typickým predstaviteľom myokínov je interleukín 6 (IL-6). IL-6 produkovaný makrofágmi vedie k zápalovej reakcii organizmu, ak je

produkovaný svalovou bunkou, túto aktivitu nemá. Účinok IL-6 je teda závislý na prostredí²³.

Ľudský kostrový sval produkuje rôzny súbor myokínov v závislosti na jeho citlivosti k inzulínu a tento súbor má rôzne účinky na β -bunky pankreasu. Svalové bunky inkubované v médiu s TNF- α , kvôli navodeniu IR, vykazovali voči β -bunkám na TNF- α nezávislé škodlivé účinky ako zvýšená apoptóza a znížená proliferácia. Kontrolné bunky, bez 24 hodinovej inkubácie s TNF- α , zvyšovali glukózou navodenú sekréciu inzulínu a proliferáciu²⁴.

3.3.5 *Inzulínová rezistencia a metabolizmus tukového tkaniva*

IR v tukovom tkaniva narušuje tieto deje:

- vychytávanie glukózy do adipocytov spojené s jej zvýšeným katabolizmom
- urýchlenie syntézy MK a esterifikácia na TAG
- potláčanie aktivity hormón-senzitívnej lipázy, teda hormonálne závislej lipolýzy

Tukové tkanivo slúži organizmu na utilizáciu energie potrebnej na neskoršie využitie pri období hladu. Pri energetickom hladovaní sú tieto zásoby uvoľňované a využiteľné pri krytí nárokov organizmu.

Prosté skladovanie energeticky bohatých substrátov však nie je jedinou funkciou tohto tkaniva. V súčasnosti je chápané ako endokrinný orgán, ktorý do cirkulácie uvoľňuje množstvo substancií nazývaných ako adipokíny, ktoré majú účinok na metabolizmus iných tkanív a orgánov a ktorých účinok je intenzívne študovaný. Významný je ich vplyv na inzulínovú senzitivitu, sprostredkovávajú komunikáciu medzi tukovým tkanivom na jednej strane, a svalovým tkanivom a pečeňou na strane druhej. Informujú o energetickom stave organizmu. Bol zistený pozitívny i negatívny vplyv vylučovaných látok na IR. Majú tiež parakrinný účinok na adipocyty i na ďalšie bunky prítomné v tukovom tkanive ako makrofágy, fibroblasty a endotélie³⁶.

Takmer každý obézny jedinec má IR, pričom tá môže stáť za rozvojom obezity a tá zase zhoršuje IR. Multiorgánové postihnutie

vyskytujúce sa pri MS naznačuje možnosť hormonálnej patogenézy. Zložky MS majú určitú väzbu na obezitu, MS je do určitej miery endokrinopatiou tukového tkaniva. Fyzická aktivita sa zdá byť kľúčovým aspektom regulácie a optimálneho nastavenia sekrečnej aktivity^{25, 35}.

3.4 Životný štýl ako rizikový faktor vzniku metabolického syndrómu

Patofyziológia MS zahŕňa, tak ako väčšina známych chorôb či patologických stavov, faktory vonkajšie i vnútorné. Medzi veľmi významné vnútorné faktory patrí genetická predispozícia. Gény kódujúce metabolizmus sú veľmi staré a konzervatívne, v čase sa menia len pomaly. Nárast incidencie MS v posledných desaťročiach preto nemožno vysvetliť zmenou genómu populácie. Jeho štúdium, vrátane regulácie, je však dôležité kvôli pochopeniu patogenetických pochodov, podchyteniu rizikových jedincov, zavedeniu liečebných intervencií a vývoju nových liečiv a liečebných postupov.

Incideniacia MS veľmi markantne koreluje so zmenou životného štýlu. Ekonomický rozvoj a vývoj technológií spolu s produkciou potravín majú síce pozitívny vplyv na ľudské zdravie, zároveň však prispievajú ku znižovaniu fyzickej aktivity a k zmenám v zložení prijímanej potravy. Z tohto pohľadu je zaujímavá informácia WHO, podľa ktorej zdravým stravovaním, primeranou fyzickou aktivitou a úplným obmedzením fajčenia je možné zabrániť vzniku ICHS z 80%, DM 2. typu z 90% a nádorových ochorení z 30%²⁶. Režimové opatrenia ako primeraná fyzická aktivita a racionálne stravovanie sú prvou voľbou v terapii i prevencii MS, pretože priamo ovplyvňujú jeho príčiny. Hlavným cieľom liečby MS je prelomenie IR. Z výsledkov niektorých štúdií sa zdá, že fyzická inaktivita je väčším rizikovým faktorom ako nadváha či obezita²⁷.

3.4.1 Výdaj energie

Energetický výdaj ako celok je zložený z energetického výdaja v klude, postprandiálnej termogenézy a z energetického výdaja pri fyzickej aktivite. Významnú úlohu má jeho genetická determinácia a podliehanie adaptačným zmenám. Znižuje sa napríklad pri hladovaní a znižovaní fyzickej

zdatnosti, zvyšuje sa pri pravidelnej primeranej fyzickej aktivite a pri zvyšovaní fyzickej zdatnosti.

Energetický výdaj v kľude (resting energy expenditure – REE) sa na celkovom výdaji podieľa z 55 – 70%. Zaisťuje základné životné funkcie a deje a udržiavanie telesnej teploty. V organizme dospelého človeka sa ňom najviac podieľa metabolizmus pečene, kostrového svalstva a mozgu. Až 80% REE tvorí oxidatívna fosforylácia, čiže terminálna fáza oxidácie živín v mitochondriách za vzniku ATP. Časť energie protonového gradientu na mitochondriálnej membráne je uvoľňovaná vo forme tepla¹³.

Postprandiálna termogenéza sa na celkovom výdaji podieľa z 8 – 12% a je podmienená trávením, vstrebávaním a metabolizmom živín a aktiváciou sympatickej časti vegetatívneho nervového systému po jedle¹³.

Energetický výdaj pri pohybovej aktivite predstavuje 20 – 40% celkového výdaja. Fyzický tréning aktivuje adaptačné mechanizmy, ktoré potláčajú IR vo svale. Svalové bunky vo zvýšenej miere exprimujú glukózové transportéry GLUT4 na svoj povrch, aktivuje sa tvorba glykogénu i ďalšie cesty metabolizmu glukózy. Aeróbna aktivita tiež zvyšuje hustotu kapilárneho riečiska vo svalovom tkanive. Ďalším adaptačným mechanizmom je zmena v morfológii svalu, zvyšuje sa obsah aktívnej svalovej hmoty. Pokusy na myšiach dokázali, že svalová aktivita stimuluje premenu svalových vlákien IIb na vlákna IIa, ktoré majú viac inzulínových receptorov, glukózových transportérov a vyššiu hustotu kapilár. Silovým tréningom narastá svalová hmota, čo môže mať pozitívny vplyv na REE, informácií o vplyve na IR je málo i keď niektoré štúdie majú pozitívne výsledky. Optimom pre pacientov s MS sa zdá byť kombinácia aeróbnej a silovej fyzickej aktivity. Zlepšuje sa činnosť KV a vegetatívneho nervového systému. Metabolická adaptácia sa prejavuje zlepšením lipidového spektra a kontroly glykémie, dôležité však je aj racionálne stravovanie^{13, 27, 28}.

3.4.2 Príjem energie, základné živiny

Ľudský organizmus je heterotrofný, živiny na zaistenie svojich životných pochodov preto musí získavať z iných organických zdrojov. Plnohodnotná strava obsahuje makronutrienty (sacharidy, tuky, bielkoviny) a mikronutrienty (vitamíny, minerály, voda, fytochemikálie). Energetické

zastúpenie makronutrientov vo vyváženej strave podľa súčasných odporúčaní je 55 – 60% sacharidov, 30% tukov a 10 – 15% bielkovín.

3.4.2.1 *Sacharidy*

Sacharidy sú rýchlym a pohotovostným zdrojom energie, jeden gram poskytuje 4 kilokalórie (1 kcal = 4,186 kJ). Priemerná odporúčaná denná dávka predstavuje 40 – 60 g na 1 kg telesnej hmotnosti. Ich najvýznamnejším zdrojom je škrob, ktorý obsahujú niektoré rastlinné produkty ako obilniny, zemiaky alebo strukoviny.

Podľa veľkosti molekuly resp. podľa počtu šesťuhlíkatých (6 C) jednotiek delíme sacharidy na monosacharidy (jedna 6 C jednotka), disacharidy (dve 6 C jednotky), oligosacharidy (do desať 6 C jednotiek) a polysacharidy (nad desať 6 C jednotiek). Hlavnými stavebnými jednotkami sacharidov sú monosacharidy glukóza, galaktóza a fruktóza.

Zo všeobecného hľadiska možno sacharidy rozdeliť na vstrebateľné a nevstrebateľné.

Vstrebateľné sacharidy sú procesom trávenia postupne štiepené cez jednoduchšie látky až na monosacharidy, ktoré sú aktívne vstrebávané črevným epitelom a portálnym krvným riečiskom privádzané do pečene. V tomto orgáne sú sacharidy metabolicky spracovávané, alebo postupujú ďalej do systémového riečiska a sú využívané ostatnými tkanivami organizmu ako zdroj energie, alebo ako stavebné jednotky. Správna funkcia regulácie hladiny glykémie najmä po jedle, ale nie len vtedy, je dôležitá pre zachovanie stálosti vnútorného prostredia a udržanie zdravia.

Nevstrebateľné sacharidy sa všeobecne nazývajú vláknina, tá môže byť rozpustná (viskózna) alebo nerozpustná, napr celulóza. Nerozpustná vláknina napomáha črevnej peristaltike, urýchľuje tak prestup tráveniny črevom a znižuje vstrebávanie niektorých živín. Viskózna vláknina zahusťuje črevný obsah a znižuje účinok tráviacich enzýmov, je prebiotikom. Čiastočne je nakvasená probiotickou mikroflórou čreva a tak predstavuje substrát pre jej výživu a udržanie v čreve, pri tomto kvasení navyše vznikajú trojuhlíkaté zlúčeniny, ktoré sú energetickým zdrojom niektorých buniek čriev a pečene. Vlákna pôsobí priaznivo pri ochoreniach ako syndróm dráždivého čreva,

divertikulárna choroba, kolorektálny karcinóm, ischemická choroba srdca (ICHS). Obsah vlákniny významne ovplyvňuje potravinové zdroje sacharidov, má vplyv na ich glykemický index (GI)²⁰.

Glykemický index potravín

Glykemický index (GI) je pomer plôch pod krivkou hladín glykémie po podaní testovanej potraviny obsahujúcej určité množstvo sacharidov (25 alebo 50g) a po podaní rovnakého množstva glukózy alebo chleba ako referenčných zdrojov sacharidov. Prakticky dosahuje hodnoty od 0 (mäso, ryby) až do 150 (čierne pivo)²⁰.

Vysoký GI znamená vysoké postprandiálne hladiny glykémie a teda aj tomu zodpovedajúce zvýšenie sekrécie inzulínu a zvyšovanie ukladania energie z prijatej potravy vo forme zásobných tukov. Rýchle vyplavenie inzulínu spôsobí rýchly pokles glykémie a opätovný pocit hladu. Konzumácia potravín s nízkym GI je vhodná pre zdravých ľudí ako prevencia civilizačných chorôb a tiež pre ľudí trpiacich KVO, DM a obezitou, teda ochoreniami, ktorých významným RF je hyperinzulinémia. Všeobecne platí, že čím nižší GI má potravina ako sacharidový zdroj tým lepšie.

GI možno ovplyvniť niekoľkými faktormi. Neporušená vláknina predstavuje ochranu pred tráviacimi enzýmami, potraviny s vyšším obsahom vlákniny majú nižší GI. Nižší GI cestovín možno vysvetliť denaturáciou škrobu sušením, čím je zhoršené jeho trávenie. Škrobové zrná strukovín sú kryté bunkami s hrubou bunkovou stenou. Ďalším typickým faktorom ovplyvňovania GI je tepelná úprava. Surová mrkva má GI 35, varená 85, vysvetliť to možno tepelnou deštrukciou štruktúr rastlinných pletív. Kyslá potrava a tuk v potrave sú faktory, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a tým aj trávenie sacharidov, ktoré prebieha až po pasáži žalúdkom v čreve²⁰.

Odozva glykémie po požití stravy s určitým GI sa líši u rôznych jednotlivcov, je individuálna, závisí predovšetkým na inzulínovej rezistencii. Ako je už uvedené vyššie, strava s nízkym GI je prospešná ako prevencia pre zdravých ľudí, pre ľudí so zvýšeným rizikom vzniku MS a ako nefarmakologické opatrenie u ľudí trpiacich obezitou, KVO a DM. Spolu s fyzickou aktivitou zmierňuje IR a prispieva k obnove energetického metabolizmu základných živín.

Glykemická nálož

Okrem GI ovplyvňuje hladinu glykémie aj glykemická nálož (GN), čo je ukazovateľ kvantity prijatých sacharidov. GN sa vypočíta:

$$GN = (GI * \text{množstvo sacharidu}) / 100$$

3.4.2.2 Tuky (lipidy)

Tuky sú dôležitým a najbohatším zdrojom energie (1 g tuku = 9 kcal), využívajú ho všetky bunky organizmu okrem buniek nervovej sústavy. Majú vysokú sýtiacu schopnosť a vytvárajú špecifickú chuť potravín, tzv. textúru. V tráviacom trakte sú kvôli umožneniu trávenia emulgované žlčovými kyselinami a následne trávené enzýmami lipázami, tie ich štiepia na ich stavebné zložky – glycerol a NMK, ktoré sú vstrebávané.

NMK sa delia podľa počtu dvojitých väzieb v molekule na:

- nasýtené
- monoénové – nenasýtené s jednou dvojitou väzbou (mononenasýtené)
- polyénové – nenasýtené s viacerými dvojitými väzbami (polynenasýtené)

Podiel tukov v potrave by mal byť 30%, z toho by mala byť 1/3 nasýtených, 1/3 mononenasýtených a 1/3 polynenasýtených kyselín.

Ľudský organizmus si dokáže vytvoriť nasýtené a mononenasýtené MK, polynenasýtené si sám vytvoriť nedokáže, nazývame ich preto esenciálne MK. Ich príjem stravou je nevyhnutný pre udržanie zdravia a zábranu vzniku patologických stavov, z celkového množstva prijatej energie by 4% mali byť vo forme esenciálnych MK. Kyseliny linolová, linolénová a arachidónová sú substrátmi pre stavbu tkanivových hormónov prostaglandínov, prostacyklínov a tromboxanov, ktoré sa podieľajú na regulácii napríklad imunitného a KV systému²⁰.

Tuky patrili v minulosti medzi hlavný zdroj energie pri fyzicky náročnej práci a boli považované za hlavný zdroj energie vôbec. V súčasnosti prevládajú snahy o znižovanie podielu tukov v potrave, za vhodnú náhradu sa považovali polysacharidy, najmä zdroje škrobu, napriek tomuto opatreniu narastá prevalencia obezity, DM 2. typu a dyslipidémie²⁰.

Zdrojom alimentárne prijatých tukov sú živočíšne produkty, rastlinné produkty majú nízky obsah tukov, okrem semien a niektorých plodov, z ktorých sa vyrábajú jedlé oleje. Z vyššie uvedého optimálneho pomeru MK v strave možno vyvodiť zjednodušenie, že potreba tukov by mala byť krytá z 1/3 živočíšnymi tukmi (sú väčšinou nasýtené) a z 2/3 tukmi rastlinnými.

Hlavným zdrojom polynenasýtených MK radu ω -6 sú rastlinné oleje slnečnicový, klíčkový a sójový, zdrojom ω -3 sú najmä ryby, ďalej ľanový a repkový olej. Mononenasýtené MK sú obsiahnuté najmä v olivovom a repkovom oleji²⁰.

3.4.2.3 *Bielkoviny*

Bielkoviny (proteíny) sú jednou zo základných živín, slúžia ako hlavné stavebné jednotky telesných orgánov a svalstva. Pri normálnom metabolizme nepredstavujú pre organizmus energetický zdroj, experimentálnym stanovením sa zistilo, že poskytujú energiu 4 kcal/1 g. Základné odbúravanie bielkovín v organizme prebieha neustále na úrovni približne 0,8g/1 kg hmotnosti za deň. Stavebnými jednotkami proteínov sú aminokyseliny (AK).

Aminokyseliny delíme podľa nevyhnutnosti ich príjmu²⁰:

- esenciálne – organizmus ich nie je schopný syntetizovať; je ich 8: leucín, izoleucín, lyzín, metionín, fenylalanín, treonín, tryptofán a valín.
- semiesenciálne – čiastočne nevyhnutné, organizmus nie je schopný ich syntézy v období rastu alebo pri zlyhávaní obličiek; patrí tu histidín, arginín a tyrozín
- neesenciálne – nie sú nevyhnutne potrebné v potrave; je ich 13: glycín, kyselina glutámová, glutamín, serín, taurín, alanín, ornitín, tyrozín, cysteín, prolín, hydroxyprolín, kyselina asparágová a asparagín.

Príjem bielkovín v strave je nevyhnutný pre syntézu proteínov organizmu, sú jediným zdrojom dusíka a síry. Kvalita bielkovín sa posudzuje podľa biologickej hodnoty, užitočnosti pre telo²⁰:

- biologicky kompletné – obsahujú všetky esenciálne AK v správnom množstve a pomere; živočíšne bielkoviny a sójová bielkovina
- biologicky nekompletné – buď neobsahujú všetky esenciálne AK alebo nemajú ich správny pomer

Minimálny denný príjem bielkovín pokrýva bazálnu dennú stratu a predstavuje približne 0,5 g/kg telesnej hmotnosti. Pri normálnej aktivite je pre dospelý organizmus potrebné množstvo 1g/kg hmotnosti tzv. funkčné minimum. Pre deti v období rastu sa odporúča príjem 2g/kg hmotnosti denne, minimálne z polovice tvorený živočíšnymi bielkovinami.

Nutričný stav organizmu môžeme určiť pomocou dusíkovej bilancie (DB) – pomer medzi príjmom a výdajom dusíka²⁰:

- vyrovnaná DB – príjem dusíka potravou a jeho výdaj z organizmu sú v rovnováhe
- pozitívna DB – príjem dusíka je vyšší než jeho výdaj, je známkou anabolizmu
- negatívna DB – príjem dusíka je nižší než jeho straty, definuje katabolické stavy. Negatívne DB rozlišujeme:
 - pravá negatívna DB – zvýšený výdaj pri nezmenenom príjme. Nastáva pri úrazoch, popáleninách, operáciách a pod.
 - nepravá negatívna DB – znížený príjem pri nezmenenom výdaji. Nastáva pri hladovaní, nesprávnom stravovaní alebo pri hnačkových ochoreniach

3.4.3 Evolúcia človeka a environmentálne faktory vzniku MS

Počiatky ľudského druhu siahajú na začiatok paleolitu – staršej doby kamennej (2 500 000 – 10 000/8 000 p.n.l.), prvým ľudským druhom je človek zručný (*Homo habilis*), ktorý sa vyvinul z predchodcov človeka – hominidov asi pred 2,5 miliónmi rokov. Hlavným spôsobom obživy bol lov a zber, čo často prinášalo nedostatok potravy. Charakteristickým pre toto obdobie je aj striedanie ľadových a medziľadových dôb. Paleolit zaberá viac ako 99% ľudskej

histórie. Evolučný tlak tak spôsobil selekciu genómu, ktorý je schopný prežiť obdobie hladovania a v čase dostatku energetických substrátov je schopný uložiť energiu v podobe tukových zásob. Obdobie paleolitu prechádza do mezolitu, doba kamenná končí neolitom, ktorého spodnú hranicu definuje vznik resp. šírenie poľnohospodárstva. Predpokladá sa, že určité populácie sa na pomerne nedávny príchod poľnohospodárstva nestačili adaptovať, genticky teda ostávajú lovci – zberači³⁰.

Zaobstarávanie potravy lovom a zberom si vyžadovalo zvýšenú fyzickú aktivitu a zdatnosť, spektrum prijímanej potravy popisujú práce venujúce sa tzv. paleolitickej diéte. Stredobodom ich záujmu je štúdium stravovacích návykov niekoľkých súčasných spoločenstiev lovcov – zberačov, podnecujúcim faktorom je to, že netrpia žiadnymi KV ani inými tzv. civilizačnými ochoreniami³¹.

Človek je všežravec. Analýza paleolitickej stravy prišla s výsledkami, že výživa bola postavená na loveneživočišnej strave (66 – 70%), zbieraná/rastlinná strava mala minoritný podiel (26 – 35%). Za preferenciou mäsitej stravy stoja aj anatomické a fyziologické dôkazy. Anatómiou tráviaceho traktu, metabolickou a enzymatickou výbavou sa podobáme obligátnym mäsožravcom. Sme viac prispôbení na spracovanie menšieho množstva energeticky bohatšej mäsitej stravy, než na spracovávanie veľkého množstva energeticky menej výdatnej rastlinnej. Vývojom sme stratili schopnosť endogénnej syntézy niektorých látok, ktoré sa tak stali esenciálnymi (syntéza a desaturovanie 20 a 22 C MK z 18 C MK, syntéza taurínu), naši predchodcovia ich v dostatočnom množstve prijímali z alimentárnych zdrojov³¹.

Príjem tukov predstavoval 36 – 43% celkového energetického príjmu, čo je výrazne viac ako súčasné odporúčania (do 30%). Rozhodujúcim faktorom pre vznik dyslipidémie a zvýšeného KV rizika nie je množstvo tukov v strave, ale ich pomer. Dôležitý je dostatok poly- a mononenasýtených MK a správny pomer ω -6/ ω -3 polynenasýtených MK, pomerne vysoký podiel aminokyselín a nízky pomer sacharidov, ale z kvalitných zdrojov bohatých i na mikronutrienty³¹.

Podiel proteínov v strave je 19 – 35%, v súčasnosti sa odporúča okolo 15%. Vysokoproteínová strava spôsobuje kalciúriu, čo môže viesť ku demineralizácii kostí a vzniku osteoporózy. Paleolitickí ľudia však mali vyššiu kostnú hustotu ako dnešní ľudia, zdôvodniť to možno vyššou fyzickou aktivitou

a puľračnou (alkalizujúcou) schopnosťou rastlinnej stravy, ktorá bráni kalciúrii^{31, 32}.

Sacharidy sa v strave lovcov – zberačov pohybovali na úrovni 22 - 40% energetického príjmu. Všeobecne išlo o nešľachtené nepestované a nespracované druhy ovocia a zeleniny, bohaté na mikronutrienty a vlákninu s nízkym GI³¹.

Izokalorická náhrada časti bielkovín alebo tukov sacharidmi sa premieta do zhoršovania krvného lipidového profilu. Ide o vzostup LDL, VLDL a TG a pokles HDL. Od svojich predkov sa po telesnej stránke odlišujeme hyperadipozitou a sarkopéniou³⁰, rozdiel teda je v hlavných cieľových tkanivách pôsobenia inzulínu. Relatívne vyšší podiel nekvalitných (z hľadiska GI) sacharidových zdrojov sa podieľa na vzniku a progresii MS³¹.

Vznik poľnohospodárstva sa datuje do 10. – 9. tisícročia p.n.l., dochádza k účelnému pestovaniu najmä obilnín a chovu dobytky, spôsob obživy sa označuje ako pastierstvo – poľnohospodárstvo. Šíri sa z oblasti tzv. úrodného polmesiaca (Sýria, Irak, Irán), predpokladá sa že do strednej Európy sa dostalo okolo 6. tisícročia p.n.l. Prevláda názor, že mezolitici a neolitici sa prakticky nedostávali do kontaktu, vyhľadávali totiž odlišné biotopy, určitú dobu tak boli súčasníkmi.

Existuje hypotéza o vplyve prehistorického vývoja poľnohospodárstva na výskyt DM 2. typu²⁹. Pastieri – poľnohospodári sa podľa nej, na rozdiel od lovcov – zberačov, evolúciou prispôbobi na menej pestrú pestovanú stravu a sú rezistentní na vznik DM 2. typu. Kľúčovú úlohu zohrávala odolnosť voči oxidačnému stresu, ktorá predstavovala selekčný tlak. Oxidačný stres bol vyšší pri pestovanej strave, pretože kultúrne plodiny sú chudobnejšie na prirodzené antioxidanty, ktoré sa v hojnej miere nachádzali v zbieranom ovocí a zelenine (korenky, cibuľoviny, ovocné plody, bobule). Odolnosť je vysvetľovaná zvýšenou schopnosťou exprimovať tzv. gény proteínov fázy 2 i pri nižších hladinách antioxidantov, ktoré sú induktormi týchto génov. To zaistilo prosperitu adaptovaných jedincov.

Oxidačný stres vzniká ak produkcia oxidantov presahuje antioxidantné obranné mechanizmy organizmu. Gény pre proteíny fázy 2 kódujú enzýmy antioxidantného obranného systému, patria tu antioxidanty a metabolické dráhy závislé na redukovanom glutathione (GSH), H- a L-ferritinové reťazce,

peroxiredoxín, tioredoxín-reduktázy, hemoxygenáza 1, metalotioneíny a iné. Ich koordinovaná zvýšená expresia znižuje oxidačný stres v tkanivách a pomáha predchádzať vývoju MS²⁹.

4 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

4.1 *Pacienti a metódy*

4.1.1 *Súbor pacientov*

Pre účely našej analýzy boli vybraní pacienti z ambulancie pre metabolické ochorenia a poruchy výživy so sídlom na Poliklinike II v Hradci Králové. Celkový počet pacientov je 273, z toho je 220 žien a 53 mužov. Z nameraných biochemických ukazovateľov sme urobili základnú charakteristiku vzorky.

4.1.2 *Rozdelenie súboru*

Základným kritériom na rozdelenie súboru pre účely štatistiky boli hodnoty inzulínémie v priebehu OGTT. V každom čase odberu vzoriek (0., 60. a 120. minúta) sme rozdelili pacientov na tri skupiny podľa hladiny inzulínu v krvi, v nich sme následne hľadali závislosti biochemických ukazovateľov a ich časový priebeh na inzulínemii.

Vzorku sme ďalej rozdelili na potenciálne skupiny inzulínovej typológie. Pre prehľadnosť sú rozdelenia podrobnejšie popísané pri grafických zobrazeniach vo výsledkovej časti.

4.1.3 *Laboratórne markery*

Ku každému pacientovi sme mali k dispozícii hodnoty BMI získané antropometrickým meraním a výsledky z vyšetrenia orálnym glukózotolerančným testom (OGTT). OGTT bol urobený štandardným spôsobom. Pacient sa dostaví nalačno, prvý odber je uskutočnený pred glukózovou záťažou (0. minúta). Po odbere pacient počas 10 minút vypije 75g glukózy rozpustenej v 300 ml vody. Počas testu boli v 60. a 120. minúte odobrané ďalšie vzorky krvi. V priebehu testu má pacient zakázané požívanie akejkoľvek stravy a tekutín, nesmie fajčiť a vykonávať čo i len nepatrnú fyzickú aktivitu. Vzorky boli odoslané na laboratórne testy na stanovenie hladiny inzulínu a c-peptidu. Stanovenie inzulínu a c-peptidu bolo robené v laboratóriu Oddelenia nukleárnej medicíny Fakultnej nemocnice v Hradci Králové, ktoré mi

prostredníctvom pani PharmDr. Malířovej poskytlo metodiky laboratórných postupov používaných pri ich laboratórnom stanovení.

Inzulín bol stanovený metódou imunorádiometrické kvantitatívne stanovenie inzulínu v ľudskom sére alebo plazme (iba pre diagnostiku in vitro).

Súprava: Insulin(e) IRMA, ref. IM3210, súprava pre 100 skúmaviek.

Výrobca: Immunotech /A Becton Coulter Company/ a.s., Radiová 1, 10227 Praha 10.

C-peptid bol stanovený metódou imunorádiometrické stanovenie c-peptidu v sére (plazme a moči).

Súprava: C-PEPTID IRMA, ref. IM3639, súprava 100 skúmaviek.

Výrobca: IMMUNOTECH, Radiová 1, 102 27 Praha 10.

Spaľovanie tukov bolo hodnotené prístrojom *Deltatrac*TM metódou nepriamej energometrie, ktorá sleduje produkty oxidačných procesov. Oxidácia jednotlivých živín je spojená s rozdielnymi hodnotami spotreby kyslíka a produkcie oxidu uhličitého za jednotku času. Z nameraných hodnôt vypočítava kľudový respiračný kvocient: $RQ = V(\text{CO}_2)/V(\text{O}_2)$. Z respiračného kvocientu vyjadruje konkrétny pomer utilizovaných substrátov.

4.1.4 Štatistické spracovanie

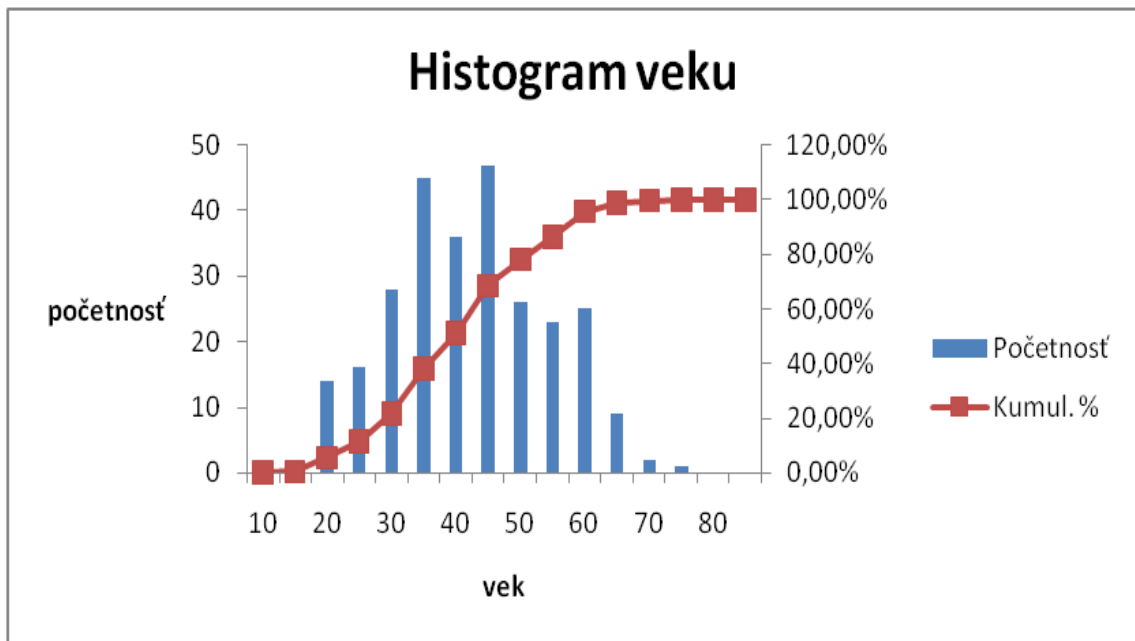
Štatistické spracovanie údajov sme urobili pomocou počítača a softvéru MS Excel 2007.

Na lineárne regresie sme použili program LinReg kompatibilný s režimom MS Excel. Program realizuje výpočet parametrov všeobecnej regresnej priamky alebo priamky bez absolútneho člena (priamky prechádzajúcej počiatkom súradníc). Automaticky prebieha kontrola odľahlých hodnôt Grubbsovým testom s ponukou ich vylúčenia z výpočtu. Ďalej prebieha kontrola prípadnej nelinearity skutočnej regresnej závislosti (test postupných diferencií), pre priamku prechádzajúcu počiatkom navyše tiež test korektnosti predpokladu, že absolútny člen je nulový. Výstupné údaje obsahujú hodnoty parametrov priamky a ich smerodajných odchýliek, korelačný koeficient, reziduálnu odchýlku a výsledok testu existencie závislosti medzi oboma veličinami - presnejšie nenulovosti skutočnej hodnoty parametru k .

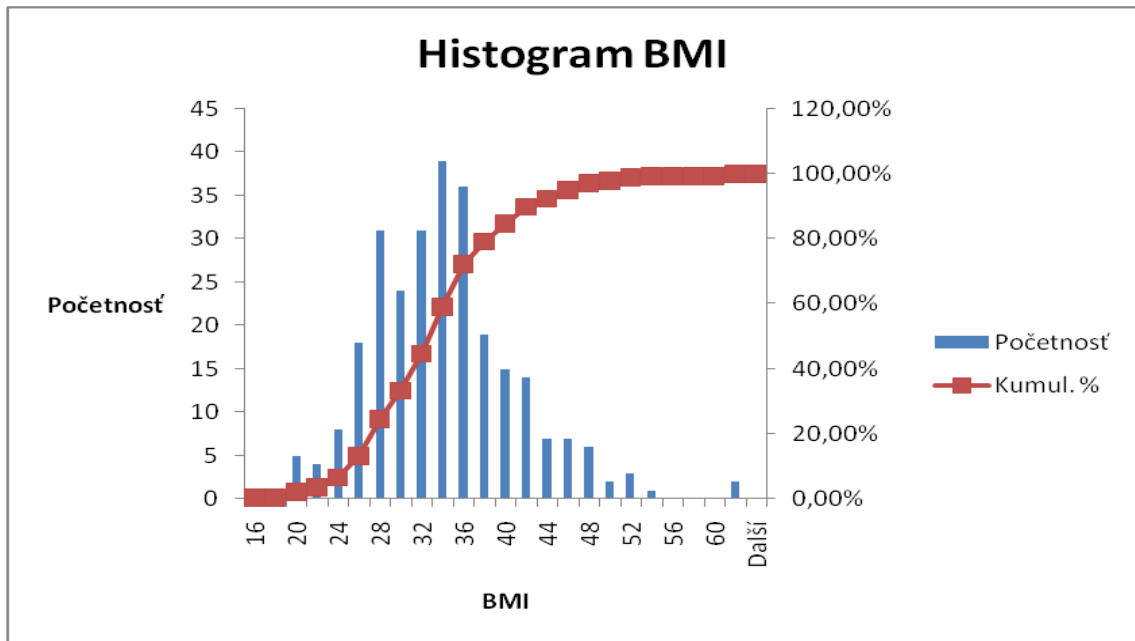
5 VÝSLEDKY

5.1 Výsledky zhodnotenia celého súboru pacientov

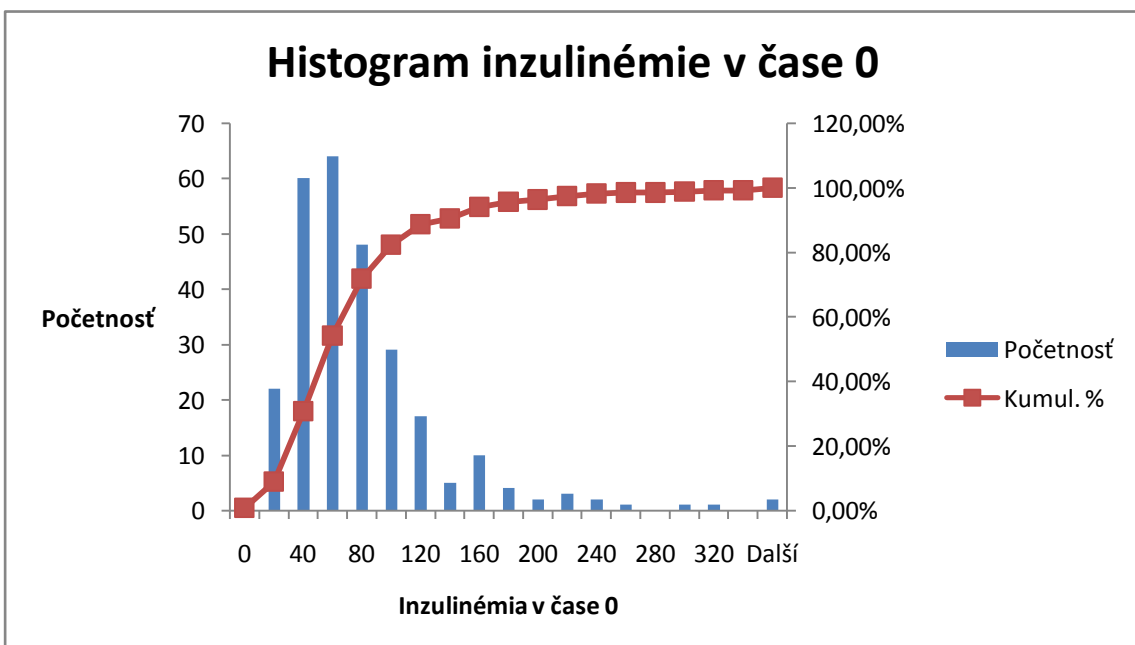
Súbor pacientov obsahoval 273 osôb, z toho 220 žien a 53 mužov. Priemerný vek všetkých jedincov je 40 rokov (SE = 0,73). Vekovú skladbu vzorky znázorňuje nasledujúci histogram.

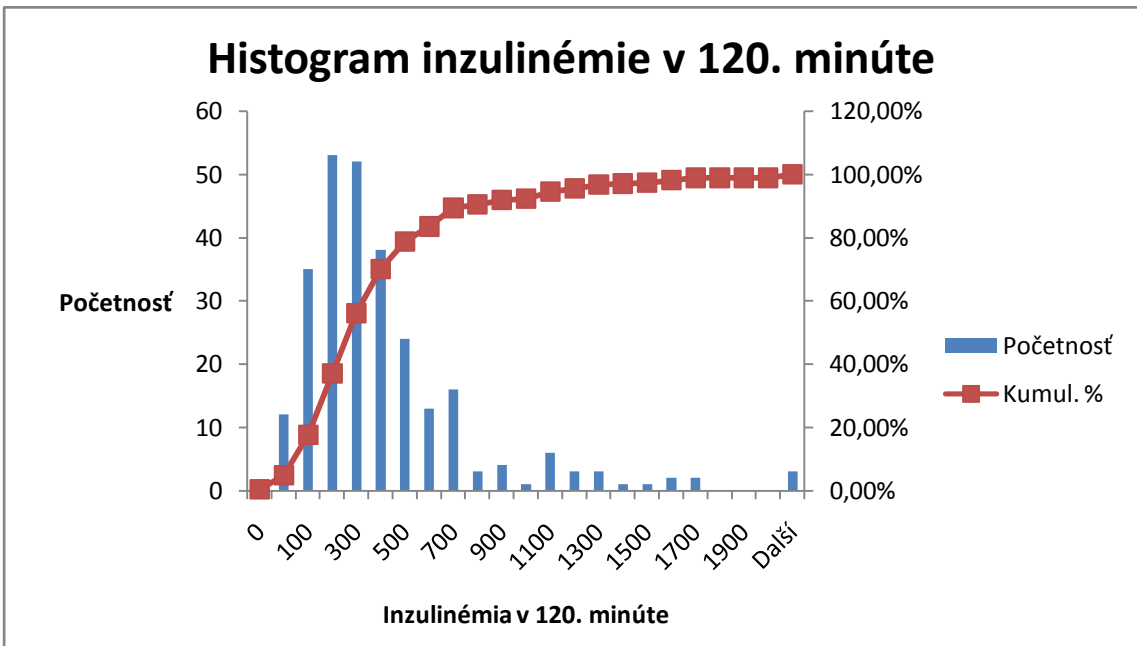
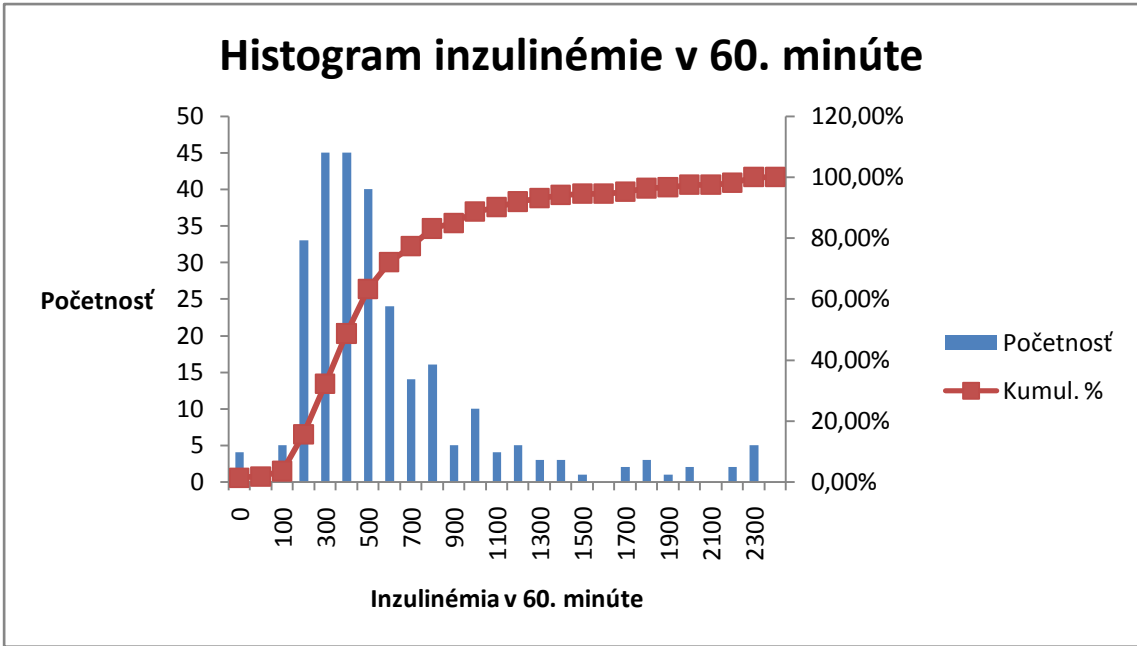


Antropometrickým meraním a výpočtom podľa vzorca [BMI = hmotnosť (kg)/výška (m)²] sme určili BMI jednotlivých jedincov, priemerná hodnota BMI vzorky je 33,11 kg/m² (SE = 0,4299). Rozloženie hodnôt BMI v rámci vzorky vyjadruje histogram.



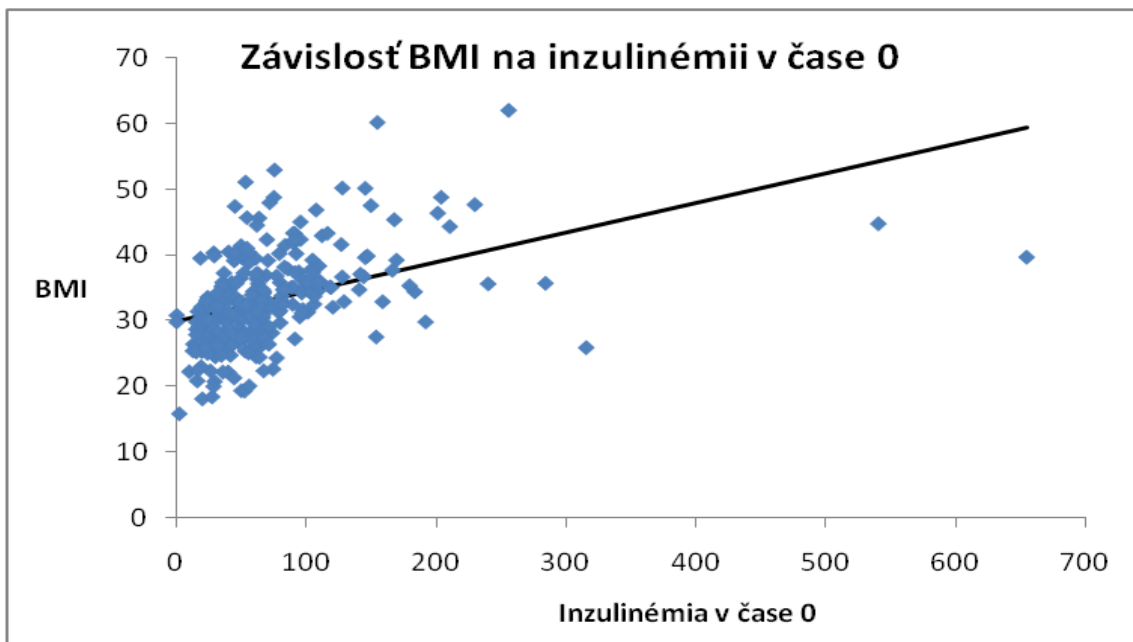
Ďalšími hodnotenými charakteristikami vzorky boli hodnoty inzulínémie v priebehu OGTT. Prehľad hladín inzulínu v krvi počas testu záťaže glukózou v 0., 60. a 120. minúte vyjadrujú nasledujúce histogramy.





5.2 Zhodnotenie vzorky pacientov podľa inzulinémie a BMI

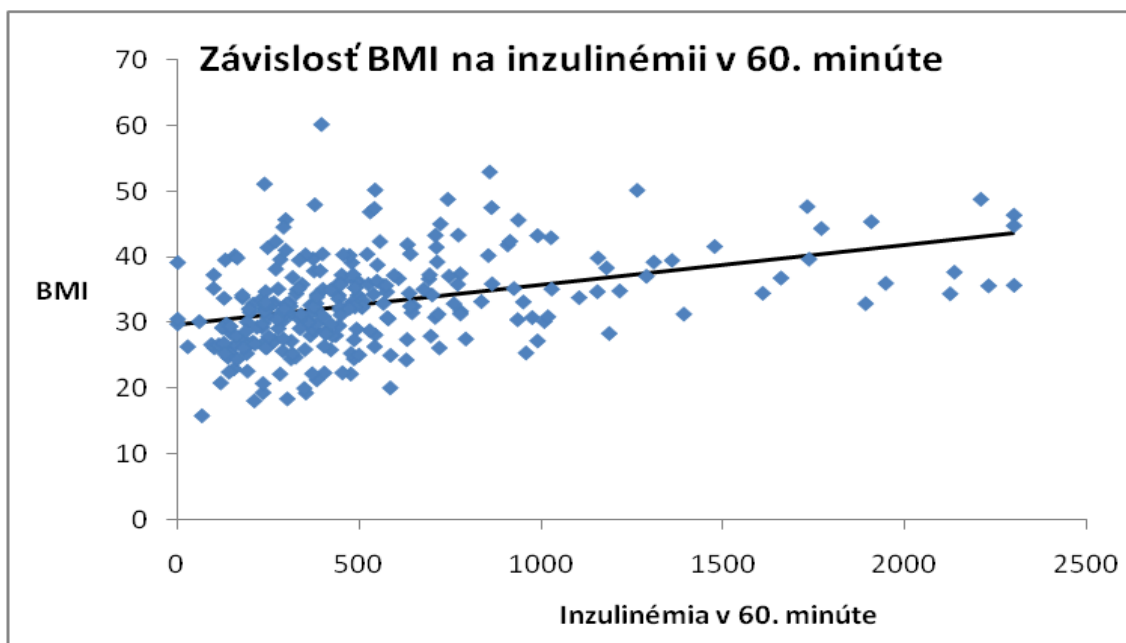
V testovanej vzorke sme hľadali závislosť BMI na krvnej hladine inzulínu počas priebehu OGTT – teda závislosť BMI na inzulinémii v 0., 60. a 120. minúte. Predpokladali sme, že u pacientov s vyššími hodnotami BMI sa budú vyskytovať vyššie hodnoty inzulinémie. Štatisticky významné závislosti sú uvedené v grafickom znázornení spolu s výsledkami lineárnych regresíí po prípadnom vylúčení odľahlých bodov.



Parametre regresnej priamky a odhady ich smerodajných odchýliek:

Regresná funkcia: $y = kx + q$ smernica $k = 0,0450 \pm 0,0059$
absolútny člen $q = 29,9 \pm 0,58$
koeficient korelácie $R = 0,419$
reziduálna odchýlka $s_{\text{rez}} = 6,46$

Závislosť BMI (x) na inzulinémii v čase 0 (y) bola dokázaná na hladine významnosti 0,001.



Parametre regresnej priamky a odhady ich smerodajných odchýliek:

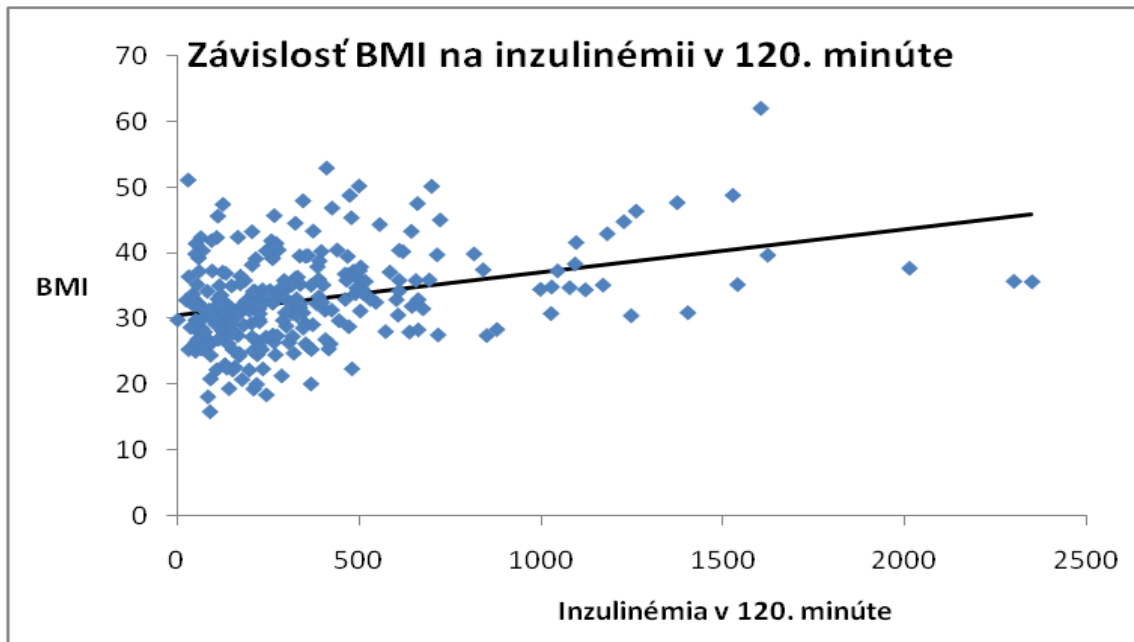
Regresná funkcia: $y = kx + q$ smernica $k = 0,00608 \pm 8,5 \cdot 10^{-4}$

absolútny člen $q = 29,7 \pm 0,60$

koeficient korelácie $R = 0,399$

reziduálna odchýlka $s_{rez} = 6,32$

Závislosť BMI (x) na inzulinémii v 60. minúte (y) bola dokázaná na hladine významnosti 0,001.



Parametre regresnej priamky a odhady ich smerodajných odchýliek:

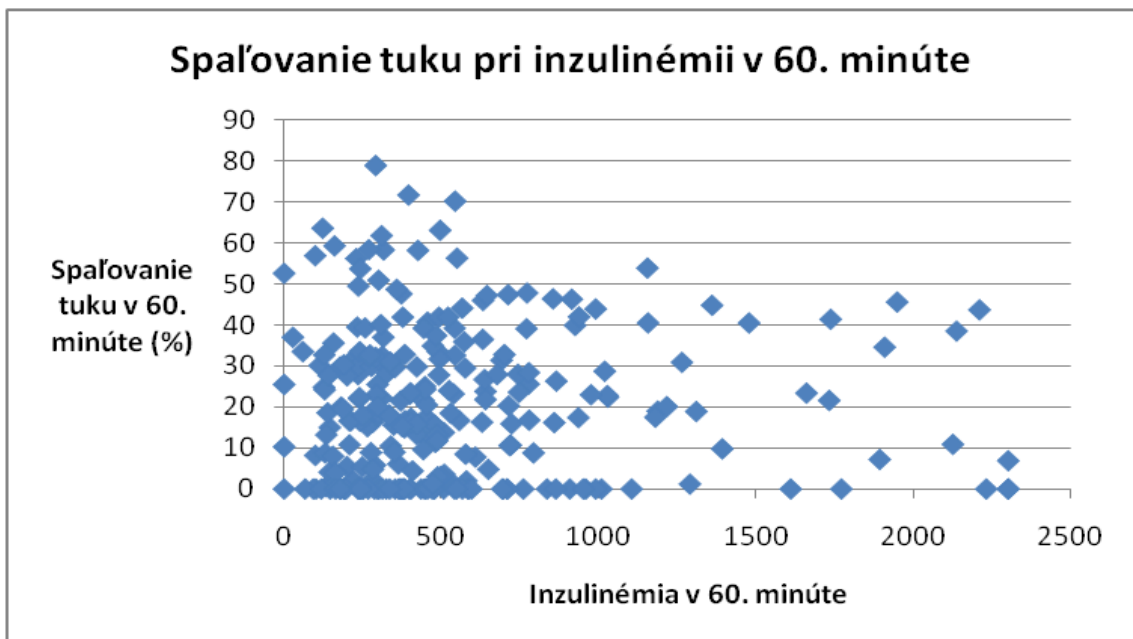
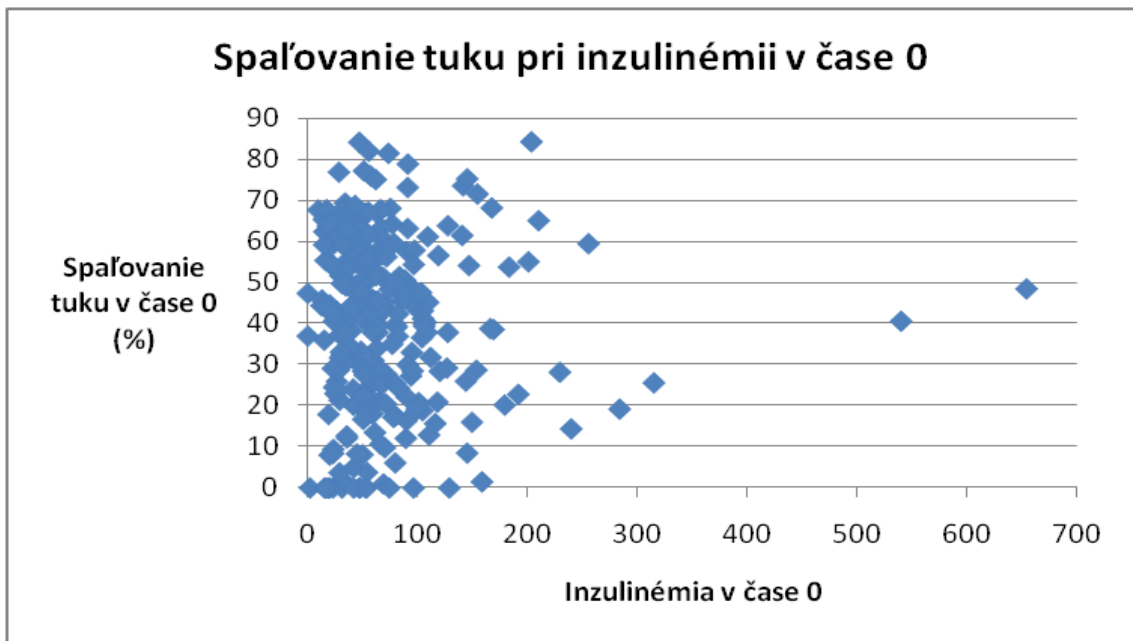
Regresná funkcia: $y = kx + q$ smernica $k = 0,0065 \pm 0,0011$
 absolútny člen $q = 30,6 \pm 0,56$
 koeficient korelácie $R = 0,345$
 reziduálna odchýlka $s_{\text{rez}} = 6,50$

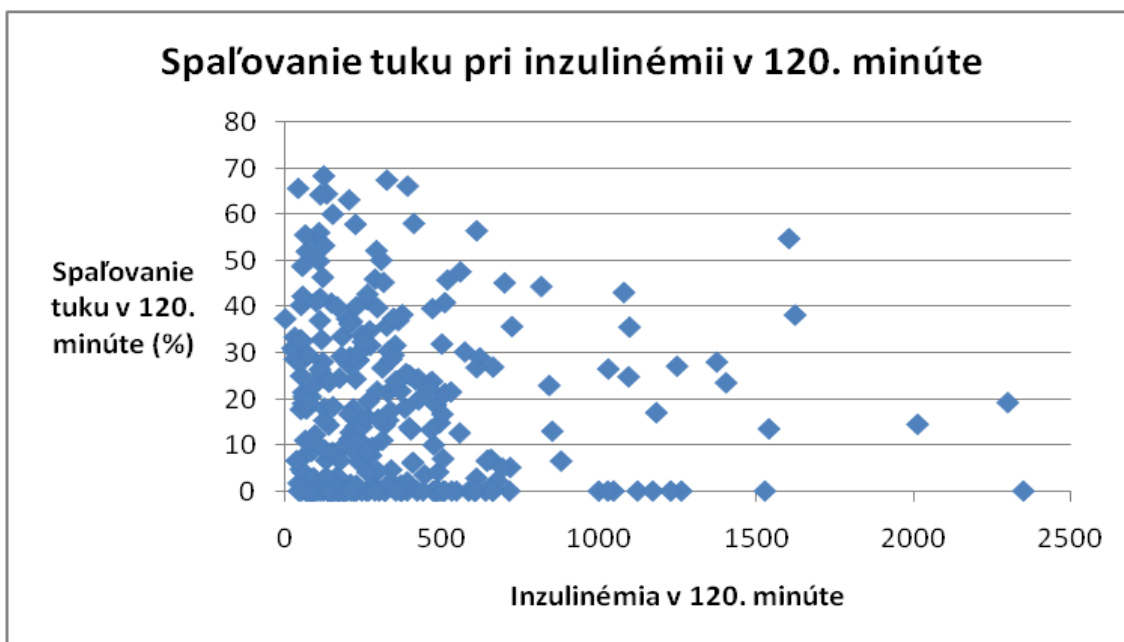
Závislosť BMI (x) na inzulinémii v 120. minúte (y) bola dokázaná na hladine významnosti 0,001.

Zhodnotením vzťahu BMI voči inzulinémii sme dokázali, že závislosť BMI na inzulinémii je štatisticky významná. U jedincov s vyššou hodnotou inzulínu sa vždy vyskytujú štatisticky vyššie hodnoty BMI.

5.3 Zhodnotenie vzorky pacientov podľa inzulinémie a spaľovania tukov

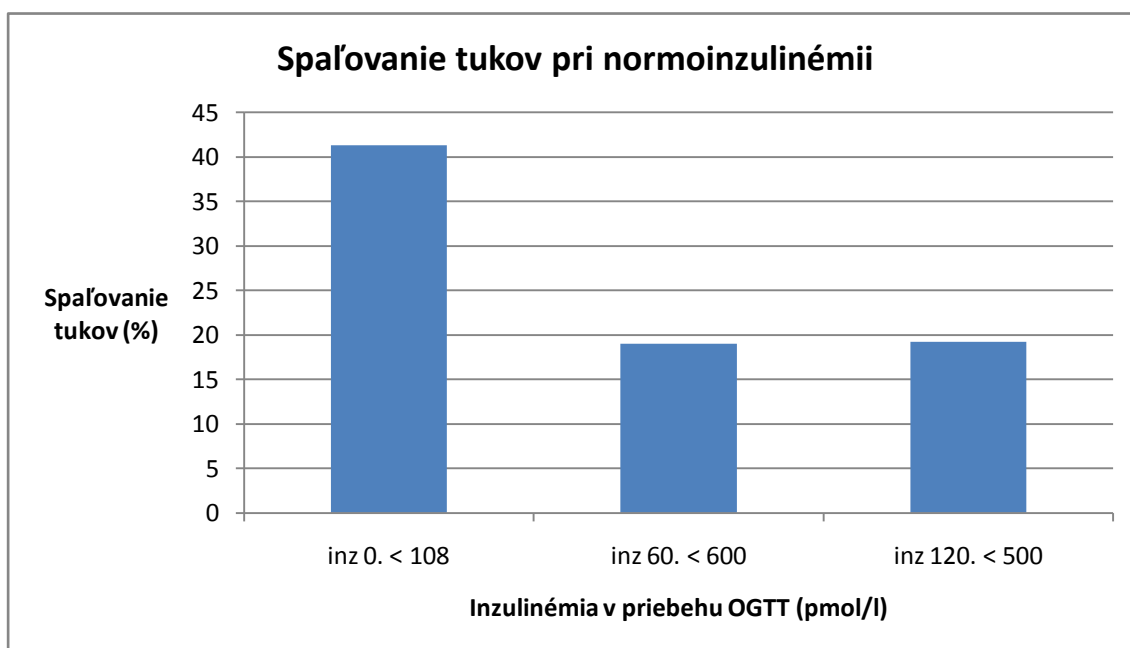
Ďalším testovaným javom bola závislosť spaľovania tukov na hladine inzulínu v priebehu OGTT. Predpokladali sme, že so zvyšujúcou sa inzulinémiou v určitom okamihu glukózovej záťaže budú rásť hodnoty spaľovania tukov. Základným poznatkom pri tom je, že inzulínovou rezistenciou vyvolaná hyperinzulinémia nemá dostatočné inhibičný vplyv na oxidáciu tukov. Pri lačnej inzulinémii sa predpokladal pokles spaľovania tukov s jej rastom.





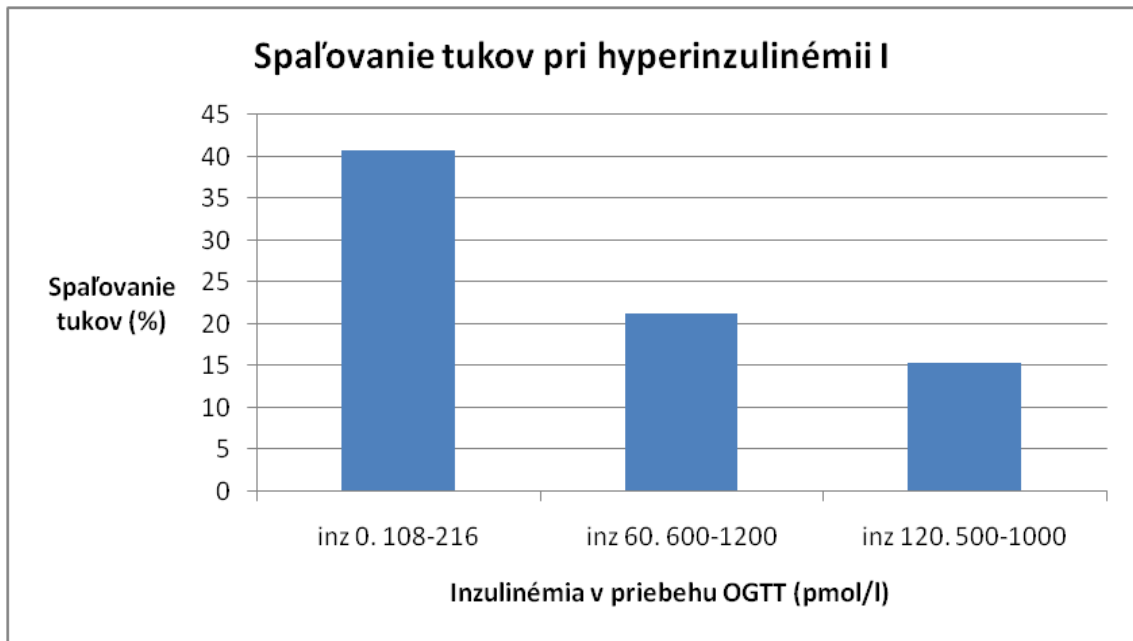
Nepodarilo sa dokázať lineárnu závislosť spaľovania tukov na hodnotách inzulinémie, závislosť nie je štatisticky významná. Ďalšie analýzy tejto závislosti preto možno chápať iba ako orientačné.

Pri ďalšom skúmaní tejto závislosti bola vzorka rozdelená na 3 skupiny podľa hodnôt inzulinémie v priebehu OGTT. Do každej skupiny boli vybrané 3 podskupiny. Pri prvej skupine bolo kritériom vybrať jedincov s fyziologickou odozvou hladiny inzulínu na glukózovú záťaž – podskupiny: 1. inzulinémie v čase 0 < 108 pmol/l, 2. inzulinémie v 60. minúte < 600 pmol/l, 3. inzulinémie v 120. minúte < 500 pmol/l.



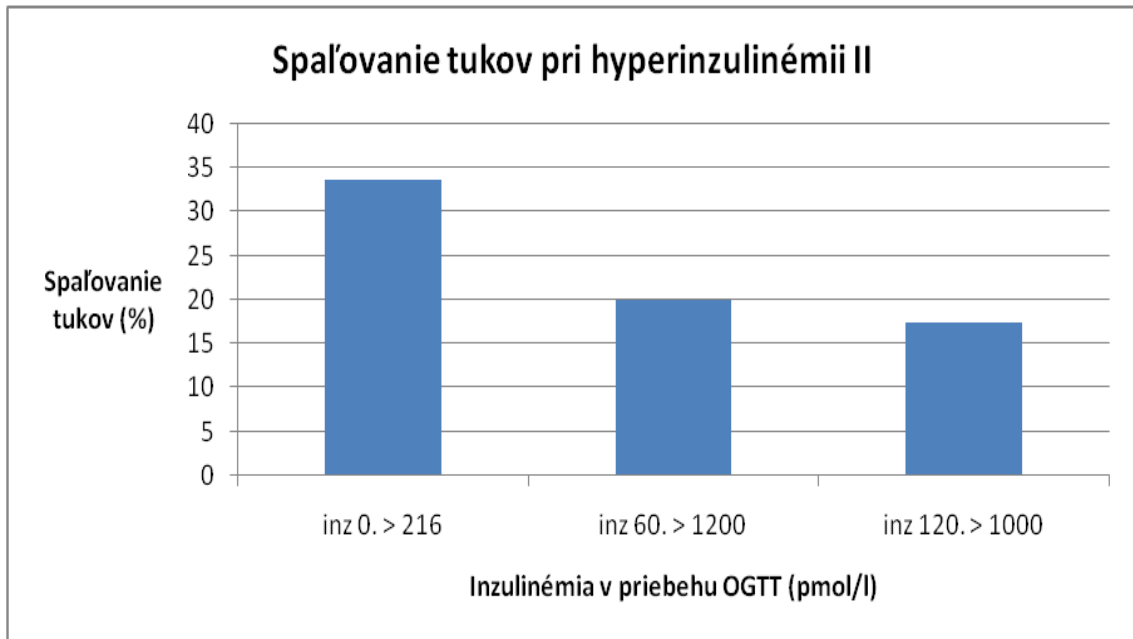
Priemerné spaľovanie tukov normoinzulinemikov pri lačnení presahuje 40%, po príjme glukózy pomerne rýchlo klesá pod hodnotu 20%, ktorú si udržuje počas celej doby trvania testu. Uplatnil sa teda inhibičný vplyv inzulínu na zisk energie oxidáciou tukov v prospech energetického využívania sacharidov.

Druhú skupinu tvorili podskupiny s dvojnásobnou hodnotou lačnej inzulinémie a s dvojnásobnou odozvou vzostupu hladiny inzulínu na záťaž glukózou oproti prvej skupine.



Skupina hyperinzulinemikov I si síce lačné spaľovanie udržuje na úrovni skupiny normoinzulinemikov, pri záťaži glukózou však nastáva badateľný rozdiel. Pokles v 60. minúte dosahuje priemernú úroveň približne 20%, má však ďalej klesajúci trend. Z uvedeného grafického znázornenia možno vysloviť výsledok pozorovania, že hyperinzulinémia vyvolaná neprimeranou glukózovou záťažou vedie ku zníženiu energetického využívania tukov a ku sklonu k hyperadipozite.

Tretia skupina sa vyznačuje viac ako dvojnásobne vyššími hodnotami lačnej i záťažovej inzulínémie oproti fyziologickým hladinám.



Pri skupine hyperinzulinemikov II sme zistili zníženú priemernú hladinu lačnej oxidácie tukov. Celkovo prevláda tvorba zásobnej formy tuku nad jeho energetickým využívaním.

Z výsledkov sa nám nepodarilo zistiť závislosť spaľovania tukov na inzulínemii, preto z pozorovania nemožno vyvodzovať závery. Možno však vysloviť podozrenie na poruchu metabolizmu tukov v kostrovom svalstve pri hyperinzulinémii a pri nadváhe a obezite, keďže vzťah medzi hladinami inzulínu a BMI sme dokázali.

5.4 Stanovenie jednotlivých skupín inzulínovej typológie

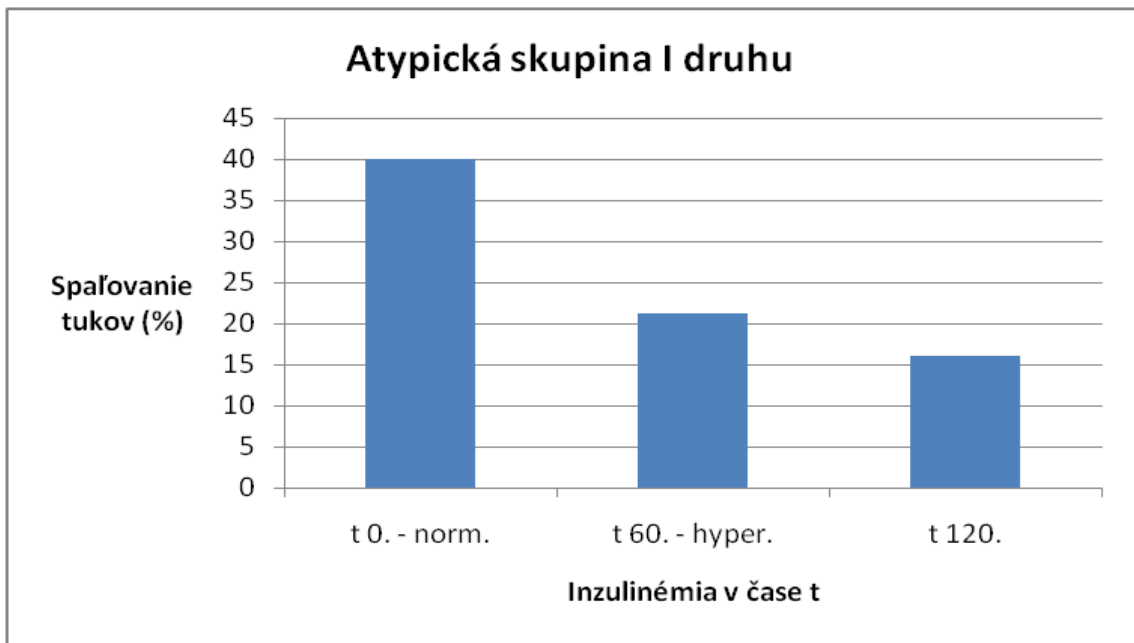
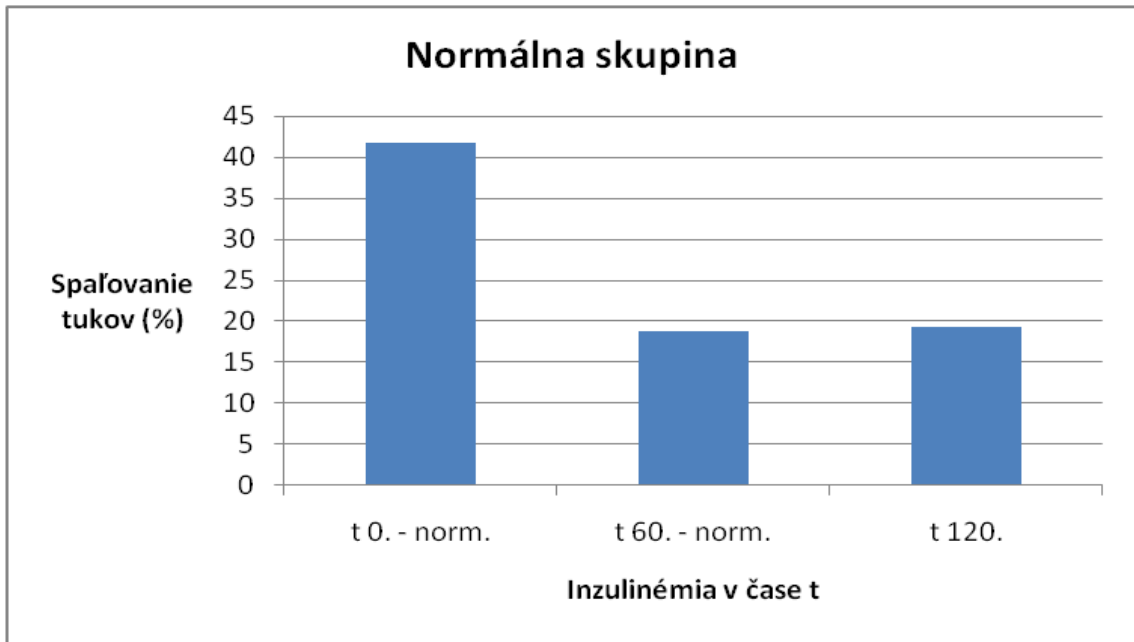
Dôležitým faktom pri OGTT je, že test je robený pomocou glukózy - čistého energetického substrátu. Z hľadiska príjmu živín teda predstavuje extrém, ktorému sa v realite približuje konzumácia stravy s vysokým GI.

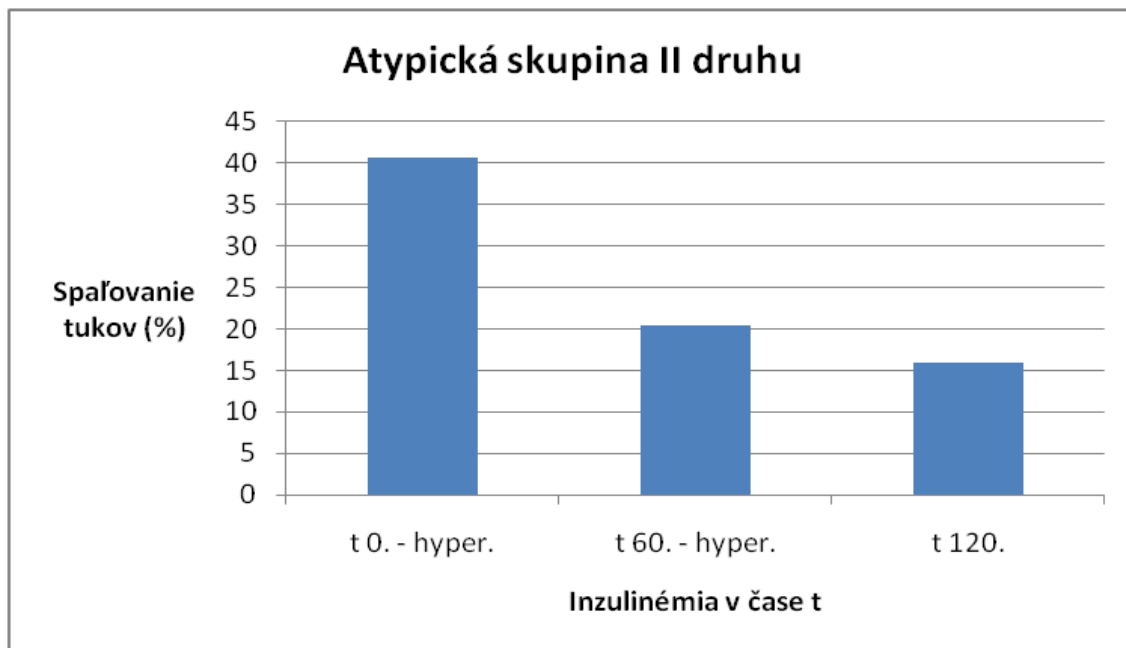
Základným predpokladom pre stanovenie skupín inzulínovej typológie je vznik a progresia IR a MS. Okrem iných ukazovateľov, môže byť vyjadrená sekréciou inzulínu v závislosti na podnet a jeho účinnosťou na cieľové tkanivá a reguláciou ich funkcie – v našom prípade je to svalové tkanivo a oxidácia tukov. Metabolický vzorec jedinca sa počas života mení, má schopnosť sa adaptovať na rôzne faktory. Adaptácia na dlhodobý zvýšený prísun potravy je však fyziologicky, s ohľadom na fylogénu človeka, značne novým a neprirodzeným mechanizmom. Považujeme ho za hlavný patofyziologický činiteľ vzniku a progresie IR a MS.

Nami navrhovaný model zahŕňa tri skupiny inzulínovej typológie, ktoré na seba v rámci progresie IR nadväzujú:

1. tzv. Normálna skupina – odozva inzulínémie na glukózovú záťaž je vo fyziologických medziach.
2. tzv. Atypická skupina I druhu – nález lačnej inzulínémie je v norme, pozáťažová (postprandiálna) inzulínémia je zvýšená.
3. tzv. Atypická skupina II druhu – permanentná hyperinzulinémia, inzulínorezistencia.

Ani analýza závislosti spaľovania tukov na inzulínemii u takto definovaných skupín nebola potvrdená, závislosť nie je lineárna. Grafické znázornenie priemeru oxidácie tukov v priebehu OGTT u jednotlivých skupín je iba demonštračné.





Z uvedeného náčrtu skupín inzulínovej typológie možno odhadovať, že lačná hyperinzulinémia nemá vplyv na oxidáciu tukov. Energetické využívanie tukov skôr ovplyvňuje postprandiálna hyperinzulinémia, ktorá ho výraznejšie znižuje oproti stavu pri normoinzulinémii.

6 DISKUSIA

Metabolický syndróm (MS) je zhluk symptómov vyjadrujúcich nerovnováhu metabolizmu základných živín a zvýšené kardiovaskulárne riziko. Jeho súčasná epidemiologická situácia i prognóza ďalšieho vývoja je z pohľadu zdravotného stavu populácie, teda z pohľadu verejného zdravia, pomerne značne alarmujúca^{5, 6, 7}. Veľmi markantne koreluje so zmenami životného štýlu, dôkazom čoho je aj rast prevalencie v hospodársky rastúcich rozvojových krajinách^{5, 37}. Zvyšujúca sa morbidita populácie spolu s jej rastúcim priemerným vekom je predpoveďou pre zvyšovanie nákladov na zdravotnú starostlivosť v ČR. Situácia ohľadom MS je značne závažná a vyhliadky do budúcnosti zatiaľ neprinášajú pozitívne očakávania.

Inzulínová rezistencia je považovaná za hlavný aspekt vzniku a rozvoja metabolického syndrómu. IR môže byť vrodenná alebo získaná, zdôvodňuje sa prereceptorovými, receptorovými a postreceptorovými príčinami. Býva spôsobená genetickou determináciou a k jej manifestácii dochádza pôsobením epigenetických faktorov na organizmus. Za najvýznamnejšie možno považovať fyzickú inaktivitu a neracionálne stravovanie¹⁹.

Podľa súčasných odporúčaní lekárskej obce sa farmakoterapeutický prístup k MS opiera o ovplyvnenie jeho jednotlivých symptómov. Dôležité sú však aj nefarmakologické opatrenia zamerané na reštrikciu fajčenia a príjmu soli v potrave, ale najmä na racionálnu výživu, redukciu hmotnosti a primeranú fyzickú aktivitu. Ich pomocou možno dosiahnuť prelomenie IR, optimalizáciu metabolizmu i jeho regulácie na všetkých úrovniach. Priaznivý vplyv týchto opatrení má vyššiu účinnosť v terapii než akákoľvek farmakoterapeutická intervencia, ich zavedením sa totiž odstraňuje pôsobenie dôležitých patofyziologických činiteľov²⁵.

Jednou z úloh tejto práce preto bolo navrhnúť model, ktorý by zastrelil poruchu metabolizmu prostredníctvom sledovania reakcie organizmu resp. sekrécie inzulínu (na záťaž glukózou) a jej vplyv na oxidáciu tukov v tkanivách - navrhnúť inzulínovú typológiu.

Priamu závislosť spaľovania tukov na inzulínemii sa nám však nepodarilo dokázať. Vzorka v ktorej sme hľadali závislosti bola piliš heterogénna, resp. neboli zohľadnené kľúčové kritéria, ktoré by jednotlivé

skupiny aspoň sčasti viac unifikovali. Nami vyhodnocované kritéria však možno brať ako základ podrobnejšieho rozpracovania inzulínovej typológie, v ktorom by boli zohľadnené viaceré antropometrické a biochemické ukazovatele pacientov, napríklad množstvo beztukového telesného tkaniva, fyzická zdatnosť a/alebo ukazovatele stavu výživy.

Od vypracovania teórie inzulínovej typológie si sľubujeme jednak príspevok ku všeobecným znalostiam o podiele epigenetických faktorov na vznik a vývoj MS, jednak praktický prínos k prevencii a terapii tohto novodobého a intenzívne skúmaného fenoménu.

7 ZÁVER

Na vzorke 273 pacientov z databázy ambulancie pre metabolické ochorenia a poruchy výživy, so sídlom na Poliklinike II v Hradci Králové, sme robili analýzu základných biochemických a antropometrických parametrov.

Testovaním údajov sme zistili a potvrdili závislosť inzulinémie nalačno i v priebehu OGTT na BMI.

Závislosť energetického využívania tukov na inzulinémii sa nám z vyhodnocovaných údajov nepodarilo dokázať, grafické výstupy hodnotenia tejto závislosti preto slúžia iba ako hypotetické a orientačné.

Urobili sme základný náčrt inzulinovej typológie, avšak ani v jej navrhnutých skupinách sme nedokázali závislosť oxidácie tukov na inzulinémii nalačno, ani v priebehu OGTT.

Na záver konštatujeme, že závislosť spaľovania tukov na inzulinémii je komplexnejší problém, z pohľadu hlbšej analýzy by zrejme bolo účelné zahrnúť ďalšie ukazovatele (biochemické i antropometrické), sledovať a vyhodnocovať prípadné závislosti.

8 ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

AK	aminokyselina
ATP	adenozíntrifosfát
DB	dusíková bilancia
DM 2	non-inzulín dependentný diabetes mellitus
EM	energetický metabolizmus
GI	glykemický index
HDL	lipoproteíny s vysokou hustotou
IDF	International diabetes federation
IM	intermediárny metabolizmus
IR	inzulínová rezistencia
KV	kardiovaskulárny
KVO	kardiovaskulárne ochorenie
LDL	lipoproteíny s nízkou hustotou
MK	mastné kyseliny
MS	metabolický syndróm
NASH	nealkoholická steatohepatitída
NCEP	National cholesterol education program
NMK	neesterifikované mastné kyseliny
OGTT	orálny glukózotolerančný test
REE	resting energy expenditure/kľudový energetický výdaj
RF	rizikový faktor
TAG	triacylglyceroly
TC	total cholesterol/celkový cholesterol
TK	tlak krvi
TNF- α	tumor nekrotizujúci faktor α
VLDL	lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou

9 POUŽITÁ LITERATÚRA

- ¹ REAVEN, GM.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12), s. 1595-1607. Abstrakt databázy PubMed, 25.4.2011.
- ² HUANG, P.: A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2009, 2(5-6), s. 231–237.
- ³ ZIMMET, P., MAGLIANO, D., MATSUZAWA, Y., ALBERTI, G., SHAW, J.: The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2005, 12(6), s. 295-300.
- ⁴ REAVEN, GM.: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(6), s. 1237-1247.
- ⁵ GRUNDY, SM.: Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4), s. 629-636.
- ⁶ BOŠANSKÁ, L.: Metabolický syndrom včera, dnes a zítra. *Postgraduální medicína*, 2010, 12(3), s. 17-23.
- CÍFKOVÁ, R., ŠKODOVÁ, Z., BRUTHANS, J., a kol.: Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2), s. 676-681.
- ⁷ MOKÁN, M., GALAJDA, P., PRÍDAVKOVÁ, D., TOMÁSKOVÁ, V., SUTARÍK, L., KRUCINSKÁ, L., BUKOVSKÁ, A., RUSNÁKOVÁ, G.: Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(2), s. 238-242. Abstrakt databázy PubMed, 25.4.2011.
- ⁸ VLČEK, J., FIALOVÁ, D. a kol.: *Klinická farmacie I.* 1. vydanie, Praha, Grada Publishing a.s., 2010, 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.
- ⁹ HORKÝ, K.: *Lékařské repetitorium.* 2. vydanie, Praha, Galén, 2005, s. 201-202. ISBN 80-7262-241-2.
- ¹⁰ WIDIMSKÝ, J., Jr., CÍFKOVÁ, R., ŠPINAR, J., a kol.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék*, 2008, 54(1), s. 101-118.

- ¹¹ MARTINÍK, K., JÍLEK, M., JÍLKOVÁ, R.: Repetitorium o obezitě. *Optimální působení tělesné zátěže a výživy*. Hradec Králové, Gaudeamus, 2007, 322 s. ISBN 978-80-7041-513-9.
- ¹² MASOPUST, J.: Metabolický syndrom 2. (aneb proč tloustneme). *Labor aktuell: časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice*, 2006, 1, s. 4-9.
- ¹³ MARTINÍK, K.: *Obezita, nadváha. Od teorie k praxi*. Hradec Králové, Garamon s.r.o., 2008, 151 s. ISBN 978-80-86472-37-9.
- ¹⁴ KASAI, T., MIYAUCHI, K., KAJIMOTO, K., KUBOTA, N., YANAGISAWA, N., AMANO, A., DAIDA, H.: Relationship between the metabolic syndrome and the incidence of stroke after complete coronary revascularization over a 10-year follow-up period. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1), s. 195-199. Abstrakt databázy PubMed, 25.4.2011.
- ¹⁵ LAKKA, HM., LAAKSONEN, DE., LAKKA, TA., NISKANEN, LK., KUMPUSALO, E., TUOMILEHTO, J., SALONEN, JT.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, 288(21), s. 2709-2716.
- ¹⁶ GAMI, AS., WITT, BJ., HOWARD, DE., ERWIN, PJ., GAMI, LA., SOMERS, VK., MONTORI, VM.: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(4), s. 403-414. Abstrakt databázy PubMed, 25.4.2011.
- ¹⁷ LEDVINA, M., STOKLASOVÁ, A., CERMAN, J.: *Biochemie pro studující medicíny II. díl*. Praha, Nakladatelství karolinum, 2006, 562 s. ISBN 80-246-0850-2.
- ¹⁸ TROJAN, S. a kol.: *Lékařská fyziologie*. 4. prepracované vydanie, Praha, Grada Publishing a.s., 2003, 771 s. ISBN 80-247-0512-5.
- ¹⁹ PELIKÁNOVÁ, T.: Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. *Interní medicína pro praxi*, 2003, 5(10), s. 491-495.
- ²⁰ MARTINÍK, K.: *Víte, co máte jíst?* Hradec Králové, Garamon, 2008, 49 s. ISBN 978-80-86472-35-5.
- ²¹ MANTZARIS, MD., TSIANOS, EV., GALARIS, D.: Interruption of triacylglycerol synthesis in the endoplasmic reticulum is the initiating event for

saturated fatty acid-induced lipotoxicity in liver cells. *FEBS J*, 2011, 278(3), s. 519-530.

²² BRODANOVÁ, M.: Nealkoholická steatohepatitida. *Interní medicína pro praxi*, 2003, 5(6), s. 277-283.

²³ PEDERSEN, BK.: Muscles and their myokines. *J Exp Biol*, 2011, 214(2), s. 337-346.

²⁴ BOUZAKRI, K., PLOMGAARD, P., BERNEY, T., DONATH, MY., PEDERSEN, BK., HALBAN, PA.: Bimodal Effect on Pancreatic {beta}-Cells of Secretory Products From Normal or Insulin Resistant Human Skeletal Muscle. *Diabetes*, 2011, 60(4), s. 1111-1121. Abstrakt databázy pubmed, 25.4.2011.

²⁵ SVAČINA, Š.: Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgány. *Vnitřní lékařství: časopis České internistické společnosti a Slovenskej internistickej spoločnosti*, 2005, 51(S1), s. S7-S11.

²⁶ KUNEŠOVÁ, M.: Odkaz ako publikácia, 2006, 25.4.2011.

http://www.stemmark.cz/download/press_release_obezita_Kunesova.pdf

²⁷ SVAČINOVÁ, H.: Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. *Vnitřní lékařství: časopis České internistické společnosti a Slovenskej internistickej spoločnosti*, 2005, 51(1), s. 87-92.

²⁸ SVAČINOVÁ, H.: Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. *Vnitřní lékařství: časopis České internistické společnosti a Slovenskej internistickej spoločnosti*, 2005, 51(1), s. 87-92. Prevezaté z Ivy, 1997.

IVY, JL.: Role of Exercise Training in the Prevention and Treatment of Insulin Resistance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Sports Med*, 1997, 24(5), s. 321-336.

²⁹ MASOPUST, J.: Metabolický syndrom 3. (aneb, Proč tloustneme). "Tloustnout znamená stárnout" (a ze života provázeného nemocemi odejít dříve). *Labor aktuell*, 2006, 2, s. 4-9. Prevezaté z Juurlink, 2003.

JUURLINK, BH.: Can dietary intake of phase 2 protein inducers affect the rising epidemic of diseases such as type 2 diabetes? *MedGenMed*, 2003, 5(4):25.

³⁰ EATON, SB., EATON, SB. 3RD.: Paleolithic vs. modern diets – selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr*, 2000, 39(2), s. 67-70.

- ³¹ CORDAIN, L., EATON, SB., MILLER, JB., MANN, N., HILL, K.: The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56(1), s. 42-52.
- ³² EATON, SB., KONNER, MJ., CORDAIN, L.: Diet-dependent acid load, Paleolithic [corrected] nutrition, and evolutionary health promotion. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(2), s. 295-297.
- ³³ HLÚBIK, P.: Obezita - nemoc, rizikový faktor. *Interní medicína pro praxi*, 2002, 4(8), s. 396-398.
- ³⁴ BRANDT, C., PEDERSEN, BK.: The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*, 2010(2010):520258.
- ³⁵ DUTHEIL, F., LESOURD, B., COURTEIX, D., CHAPIER, R., DORÉ, E., LAC, G.: Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids Health Dis*, 2010, 9:148.
- ³⁶ HALUZÍK, M.: Hormony tukové tkáně. *Postgraduální medicína*. 2008, 10(6), s. 625-630.
- ³⁷ BRUNO, G., LANDI, A.: Epidemiology and costs of diabetes. *Transplant Proc*, 2011, 43(1), s. 327-329.