



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Ústav tělovýchovného lékařství

Iva Šigutová

**Inzulínová rezistence jako prediktor
úbytku váhy při redukčních režimech**

**Insulin resistance as a predictor of weight loss
during weight reduction regimes**

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Iva Šigutová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Vladimír Štich, Ph. D

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

Datum a rok obhajoby: 31. ledna 2007

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 25. ledna 2007

Iva Šigutová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Vladimíru Štichovi Ph. D za mnohé cenné připomínky při tvorbě této práce, a Mgr. Jiřímu Stockmannovi za technickou pomoc při zpracování tohoto díla.

Obsah

ÚVOD.....	7
1. OBEZITA.....	8
1.1 DEFINICE A KLASIFIKACE OBEZITY	8
1.2 VÝSKYT.....	10
1.3 ENERGETICKÉ BILANCE	13
1.3.1 Energetický příjem.....	13
1.3.2 Energetický výdej.....	14
1.4 REGULACE ENERGETICKÉ ROVNOVÁHY	15
1.4.1 Leptin – regulace a metabolické působení.....	15
1.4.2 Tuková tkáň jako endokrinní orgán	17
2. OBEZITA A TKÁŇOVÝ METABOLISMUS.....	19
2.1 ZMĚNY METABOLISMU V TUKOVÉ TKÁNI PŘI OBEZITĚ	19
2.2 KOSTERNÍ SVAL.....	20
2.3 SVAL, OBEZITA, INZULINOVÁ REZISTENCE.....	21
3. INZULINOVÁ REZISTENCE	23
3.1 ÚČINEK INZULINU.....	23
3.1.1 Inzulínový receptor	23
3.1.2 Přenos informace na výkonné systémy.....	25
3.1.3 Účinky inzulínu	27
3.2 INZULINOVÁ REZISTENCE	29
3.3 METODIKY HODNOCENÍ INZULINOVÉ REZISTENCE.....	32
3.3.1 Glykemický clamp.....	33
3.3.2 HOMA index (homeostasis model assessment).....	37
3.3.3 QUICKI index (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).....	37
4. METABOLICKÝ SYNDROM.....	38
4.1 DEFINICE	38
4.2 ETIOPATOGENEZE	39
4.3 KLINICKÉ PROJEVY	41
4.4 DIAGNOSTIKA	42
4.5 LÉČBA.....	44
5. SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ A INZULINOVÁ REZISTENCE	45
5.1 DEFINICE A VÝSKYT SYNDROMU POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ	45
5.2 ETIOPATOGENEZE	46
5.3 KLINICKÉ PROJEVY PCOS	47
5.4 POZDNÍ RIZIKA PCOS.....	47
5.5 MOŽNOSTI TERAPIE	48
6. INZULINOVÁ REZISTENCE A REDUKČNÍ REŽIMY.....	50
6.1. DIETA A OBEZITA.....	50
6.1.1. Vztah složení diety k inzulínové sensitivitě	51
6.2. FYZICKÁ AKTIVITA V PREVENCI A LÉČBĚ OBEZITY	51
6.2.1. Fyzická aktivita a energetický výdej	51
6.2.2. Fyzická aktivita, oxidace tuků a lipolýza	52
6.2.3. Fyzická aktivita a metabolické komplikace obezity	52
7. ANALÝZA ZÁVISLOSTI MEZI INZULÍNOVOU REZISTENCÍ A ZMĚNOU TĚLESNÉ VÁHY.....	53
7.1 KORELAČNÍ ANALÝZA	54

7.2 DISKUSE	58
ZÁVĚR.....	60
SOUHRN.....	62
SUMMARY.....	63

Úvod

Problematika inzulinové rezistence je v současnosti velmi diskutovaným tématem, zejména co se týká vztahu k obezitě. Jedná se o téma o velmi aktuální, neboť právě obezita se svými komplikacemi je jedním z typických důsledků změn současného životního stylu.

Všeobecně známou skutečností je zvyšování inzulinové rezistence v důsledku obezity. Naopak při snižování tělesné váhy dochází i ke snižování inzulinové rezistence. Na problematiku lze však pohlížet i z druhé strany: může být inzulinová rezistence prediktorem úbytku váhy při redukčních mechanismech? Zkoumání tohoto mechanismu je jedním z cílů této práce. Dalším cílem je zkoumání problematiky obezity, inzulinové rezistence obecně.

Jedním ze zastánců teorie o inzulinové rezistenci jako prediktoru je například E. Ravussin, jehož výsledky budou v této práci konfrontovány s výzkumem této problematiky v České republice.

1. Obezita

Nadváha a obezita jsou charakterizovány nadměrným ukládáním tuku v těle. U obézních mužů přesahuje tuk 25 %, u žen 30 % (u starších 35 %) tělesné váhy. Obezita vzniká jako následek energetické nerovnováhy, tedy nepoměru mezi příjmem a výdejem energie. Nadváha a obezita jsou významným celosvětovým zdravotním problémem, který dosahuje rozměrů epidemie. Dle údajů WHO (Světová zdravotnická organizace) je v současnosti na světě více jak 1 miliarda lidí s nadváhou a více než 300 miliónů je klinicky obézních.

1.1 Definice a klasifikace obezity

Obezita vzniká v důsledku pozitivní energetické bilance, když dojde k porušení energetické rovnováhy a energetický příjem převyší energetický výdej.

Pro určení stupně obezity se používají různá hlediska, využívající klinicky snadno dostupného vyšetření výšky a hmotnosti. Prakticky se opustilo stanovení tzv. **Brocova indexu**:

$$\text{hmotnost v kg} / (\text{výška v cm} - 100)$$

Tento index je nevhodný z mnoha důvodů, zejména však proto, že koreluje s výškou a nehodí se tedy univerzálně pro malé i velké jedince. Je logické, že když stoupá hodnota výšky, nemůže hmotnost stoupat jen lineárně, ale závislost musí být minimálně kvadratická (Svačina 2000).

Proto byl již více jak před sto lety zaveden tzv. Queteletův index, který je dnes celosvětově označován jako **body mass index** (BMI):

$$\text{hmotnost v kg} / (\text{výška v m})^2$$

Za normální hmotnost bývá udávána hodnota BMI 20 až 25 kg / m².
Někdy se uvádí jako dolní hranice normy i hodnota 18 či 18, 5.

Tělesnou hmotnost pak podle BMI klasifikuje takto

podvýživa	do 20
normální hmotnost	20 – 25
nadváha	25 – 30
obezita I. stupně (mírná)	30 – 35
obezita II. stupně (střední)	35 – 40
obezita III. stupně (morbidní)	nad 40

Pro posouzení zdravotních rizik vyplývajících z obezity je nutné též zohlednit rozložení tuku. Podle rozložení tuku rozeznáváme dva typy obezity – méně nebezpečný **gynoidní typ** (ženský typ obezity, nebo také obezita tvaru hrušky) s akumulací tuku v oblasti hýždí a stehen a **typ androidní** (mužský typ obezity, nebo také obezita tvaru jablka), kde je tuk nahromaděn zejména v oblasti břicha. Nadměrné hromadění tuku v břiše výrazně zvyšuje riziko vzniku komplikací vyplývajících z obezity.

Jednoduchým ukazatelem rozložení tuku v těle je obvod pasu. Pas měříme v polovině mezi spodním okrajem dolního žebra a horním okrajem pánevní kosti.

Riziko metabolických komplikací, tj. tendence k androidnímu typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné.

Metabolické riziko podle obvodu pasu:

	mírné	výrazné
ženy	nad 80 cm	nad 88 cm
muži	nad 94 cm	nad 102 cm

Klasifikace na androidní a gynoidní obezitu je nejdůležitějším kvalitativní klasifikací v obezitologii.

1.2 Výskyt

Prevalence obezity kolísá v celosvětovém měřítku. Ovlivňuje ji řada faktorů:

Demografické faktory

- pohlaví: ženy jsou ve všech populacích více obézní než muži
- věk populace: obézních přibývá a výskyt obezity kulminuje ve věku kolem 45 až 60 let. Obezita výrazně zkracuje život, a její výskyt u starších jedinců se proto zkracuje. Tento jev důsledně prokázala např. americká studie NHANES III.
- etnické vlivy: srovnávání je obtížné při porovnávání různých zemí s různým životním stylem. Etnické vlivy jsou nejnáze prokázatelné v USA: výskyt obezity je nejmenší v bělošské, vzrůstá v mexických a nejvyšší je v černošských populacích (Svačina 2000)

Biologické faktory

- genetika: výskyt obezity v rodinách ovlivňuje i řada rodinných zvyklostí. Hlavním modelem pro studium genetických vlivů jsou studie s dvojčaty žijícími odděleně.
- mateřství: předpokládá se, že s počtem těhotenství roste hmotnost. Udává se několik kilogramů na jednu graviditu a v řadě studií může jít i o nepřímý vliv věku (Svačina 2000)

Kulturní a sociální faktory

Vzdělání a vyšší příjem snižují výskyt obezity. Naopak nižší vzdělání a nižší příjmy jsou provázeny obezitou. Také vstup do manželství koreluje u mužů se vzestupem hmotnosti (Svačina 2000).

Behaviorální faktory

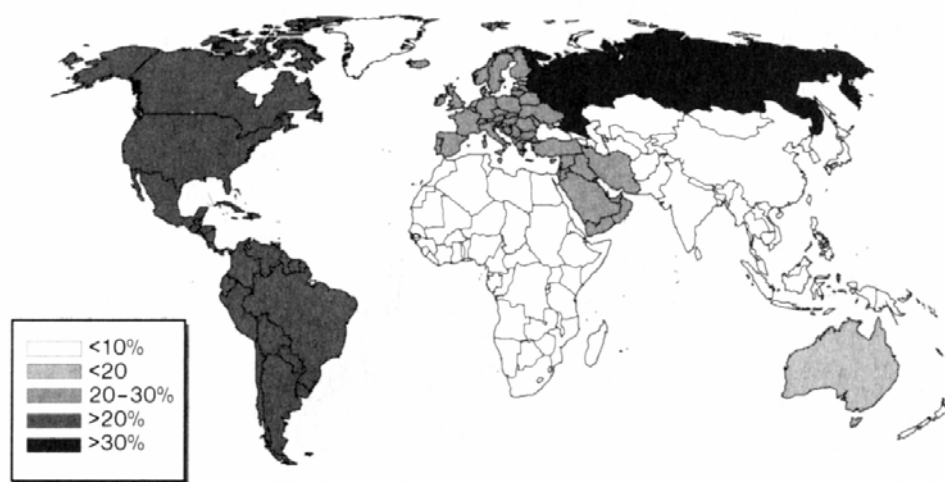
- dietní zvyklosti mají značný vliv, zejména pak příjem tuku
- fyzická aktivita: se snížením pohybové aktivity stoupá výskyt obezity

- alkohol: mírná konzumace vede k vzestupu hmotnosti hlavně populačně. Těžší alkoholici nebývají obézní a mívají obvykle nižší hmotnost.
- kouření zvyšuje energetický výdej a ovlivňuje tak výskyt obezity v populacích (Svačina 2000).

Uvedené faktory ovlivňují výskyt obezity. Jejich různě vyvážené vlivy vedou ke konkrétnímu výskytu obezity v různých populacích světa.

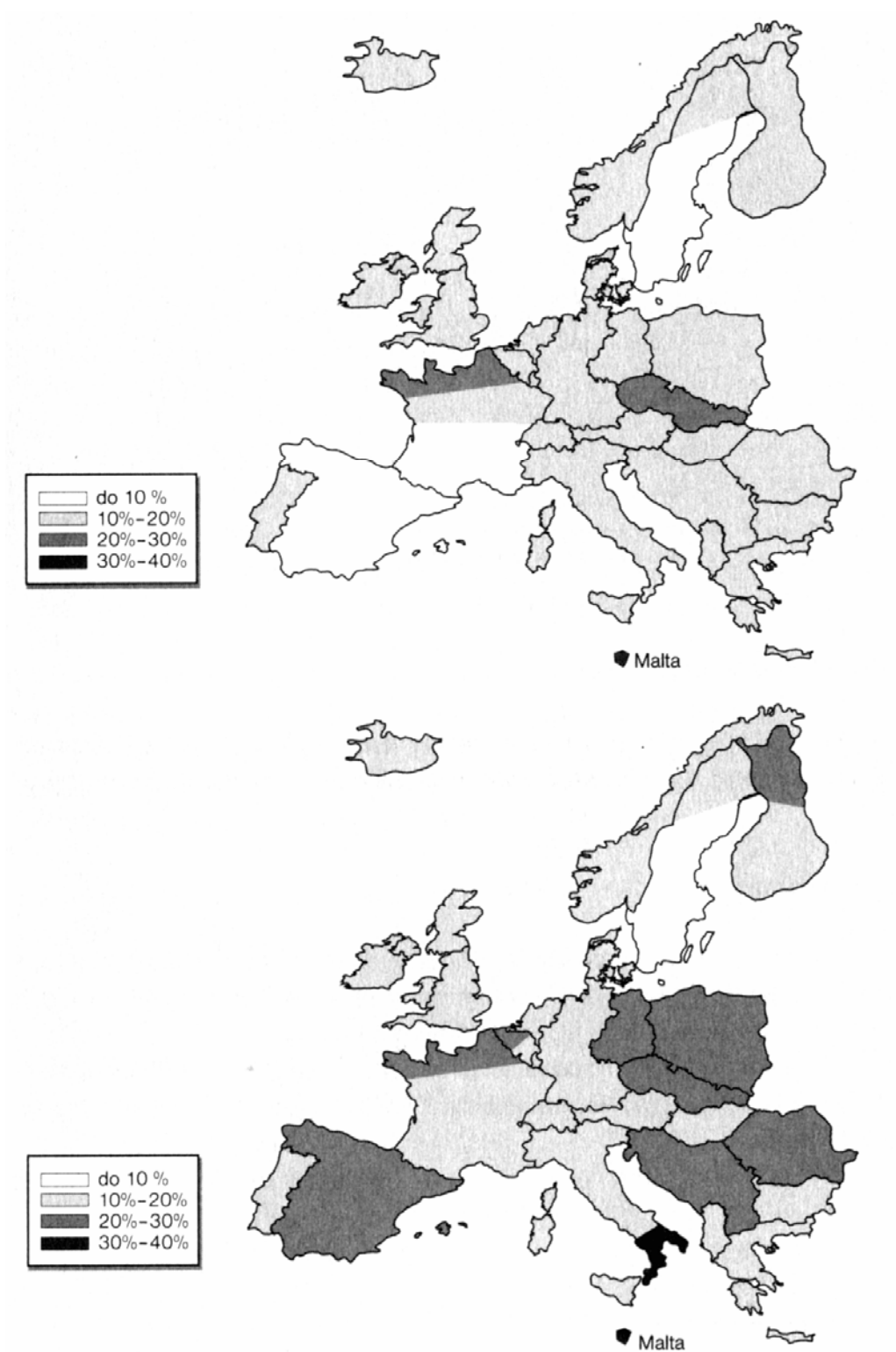
V Evropě přinesla nesystematičtější údaje o výskytu obezity a nadváhy studie WHO Monica (obr. 1 a 2).

Obr. 1: Výskyt obezity na světě dle WHO



Zdroj: Svačina 2000

Obr. 2: Výskyt obezity v Evropě dle studie Monika - nahoře muži, dole ženy



Zdroj: Svačina 2000

1.3 Energetické bilance

Energetická bilance charakterizuje rozdíl mezi přijatou a vydanou energií. Odpovídá změnám tělesné hmotnosti, která při kladné energetické bilanci stoupá. Je tedy porušena energetická rovnováha a energetický příjem převyšuje energetický výdej.

1.3.1 Energetický příjem

Energetický příjem ovlivňuje zastoupení jednotlivých živin.

Tuky

Především zvýšená konzumace tuků se podílí na zvýšeném energetickém příjmu. Na celkovém energetickém příjmu by se měly podílet 30 %, bohužel ve skutečnosti představují 36 – 38 % energetického příjmu. Tuky mají přes svou vysokou energetickou denzitu jen malou sytící schopnost, tzn. že nasycení si vyžádá větší konzumaci většího množství tuků než sacharidů a bílkovin.

Zvýšený podíl tuků ve stravě nevede k okamžitému vzestupu jeho oxidace, a tak je veškerý nadbytečný příjem energie ve formě tuků inkorporován do tukových zásob. Kapacita tvorby těchto zásob je prakticky neomezená. Inzulinorezistence spojená se zmnožením tukových zásob je považována za adaptační mechanismus, který zabraňuje dalšímu inzulinem zprostředkovanému hromadění triacylglycerolů v tukových buňkách (Hainer 2004).

Sacharidy

Oproti tukům nehrají sacharidy podstatnou roli při rozvoji obezity. Na rozdíl od tuků dochází při zvýšeném příjmu sacharidů k adaptačnímu zvýšení jejich spalování, to může stoupnout až na dvojnásobek. Až při jejich dlouhodobém nadměrném příjmu je začne organismus přeměňovat na zásobní tuk. Sacharidy se liší od tuků také tím, že mají nižší energetickou denzitu a dobrou sytící schopnost. Útlum energetického příjmu po konzumaci sladkého může tudíž odvrátit vznik pozitivní energetické bilance (Hainer 2004).

Náhrada tuků sacharidy v potravě vyvolá pokles hmotnosti, pozitivně ovlivní lipidové spektrum a zvýší citlivost k inzulinu.

Konzumace sacharidů také vede k aktivaci sympatického nervového systému a ke vzestupu energetického výdeje (Hainer 2004).

Bílkoviny

Bílkoviny v nadbytečném příjmu nesehrávají podstatnou úlohu při vzniku obezity v dospělosti. Mají nízkou energetickou denzitu a nejvyšší sytící schopnost ze všech základních živin.

Tlumivý vliv bílkovin na příjem potravy je dán za prvé stimulací sekrece cholecystokininu a glukagonu, za druhé přímým ovlivněním regulace příjmu potravy v hypotalamu některými aminokyselinami (Hainer 2004).

Vláknina

Tato látka snižuje energetickou denzitu potravy a navozuje pocit sytosti. Vláknina obsažená v zelenině a ovoci příznivě ovlivňuje jak lipidové spektrum, tak metabolismus sacharidů (Hainer 2004).

1.3.2 Energetický výdej

Klidový energetický výdej, postpradiální termogeneze a energetický výdej při pohybu tvoří celkový energetický výdej.

Klidový energetický výdej tvoří asi 55 – 70 % energetického výdeje a slouží k zajištění základních životních funkcí lidského organismu a k udržení tělesné teploty.

Postpradiální termogeneze (též označována jako dietou navozená termogeneze) se podílí 8 – 12 % na celkovém energetickém výdeji. Je spojena s trávením, vstřebáváním a metabolismem živin po požití, a dále pak s aktivací sympatického nervového systému po jídle.

Výše klidového energetického výdeje a postpradiální termogeneze jsou výrazně určované genetickými faktory.

Energetický výdej při pohybové aktivitě tvoří asi 20 – 40 % energetického výdeje a je významně ovlivněn sociokulturními vlivy. V souvislosti s poklesem této složky dochází k nárůstu prevalence obezity. Spontánní pohybová aktivita je významně geneticky determinována.

Na vzniku obezity se v poslední době pod vlivem socioekonomických faktorů stále více podílí snižující se fyzická aktivita. I přestože došlo v posledním desetiletí ke snížení spotřeby tuků a energetického příjmu, v řadě západoevropských zemí se prevalence obezity zvýšila. Je to jev, který je způsoben výrazným snížením pohybové aktivity. Ta poklesla jak v pracovním procesu v důsledku automatizace a používání počítačové techniky, tak při přepravě do zaměstnání, tak ve volném čase. Díky moderní technice se také významně snižuje pohybová aktivita v domácnostech (Hainer 2004).

1.4 Regulace energetické rovnováhy

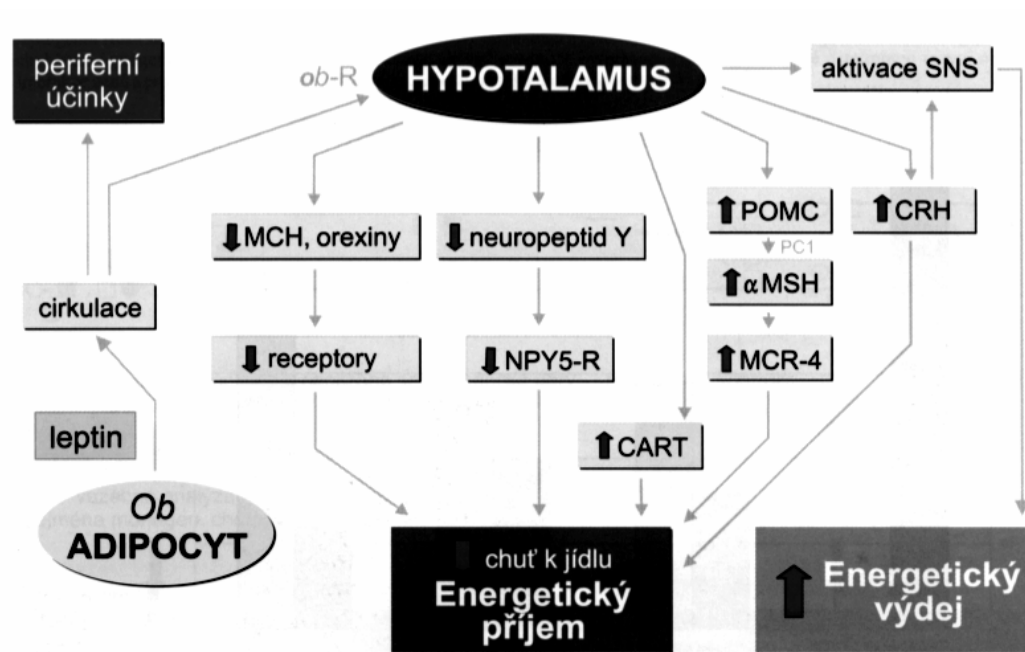
Regulace energetické rovnováhy je děj komplexní. Je ovlivňován řadou signálů. Mechanické signály ze zažívacího traktu, nutriční signály odrážející příjem základních živin, termogenní signály informující o vnitřní a zevní teplotě, a konečně neurohormonální signály, které integrují regulaci v hypotalamu. V současné době je zřejmé, že tuto integrující úlohu hypotalamu významně ovlivňuje i přímá signalizace o úrovni tukových buněk energetických zásob zprostředkovávaná leptinem. Centrum sytosti je uloženo ve ventromediální oblasti hypotalamu, laterální oblast hypotalamu je centrem hladu.

Leptin a inzulin v CNS stimulují katabolické procesy prostřednictvím neuropřenašečového systému POMC a CART a inhibicí neuronů zprostředkující anabolickou signalizaci (NPY, AgRP), ty začínají v nucleus arcuatus. V periferních tkáních je inzulin samozřejmě anabolicky působícím hormonem (mj. působí lipogeneticky).

1.4.1 Leptin – regulace a metabolické působení

Leptin je proteohormon o 167 aminokyselinách. Jeho tvorba je zakódována *ob* genem. Leptin se váže na receptor v hypotalamu, kde ovlivňuje energetickou rovnováhu, a to jednak zvýšením energetického výdeje aktivací sympatického nervového systému, jednak inhibičním vlivem na příjem potravy (obr. 3). Mimo to zvyšuje sekreci LHRH (Hainer 2004, Svačina 2000).

Obr. 3: Úloha leptinu v regulaci energetické rovnováhy



Zdroj: Hainer 2004

Leptin a energetická rovnováha

Leptin ovlivňuje energetickou rovnováhu dvěma mechanismy. Krátkodobé, akutní působení leptinu spočívá v modulaci sympatického přenosu v hypothalamických neuronech a je spojeno s uvolňováním neuropřenašečů a hormonů ovlivňujících jak příjem potravy, tak metabolismus (pokles glykémie a inzulinémie, vzestup energetického výdeje). Dlouhodobé, chronické působení je spojeno s regulací exprese genů, které ovlivňují energetickou rovnováhu. Jedná se o geny pro neuro-peptid Y (NPY), kortikoliberin (CRH), pro-opiomelanokortin POMC), orexiny, melanin koncentrující hormon (MCH) a melanokortiny. Leptin ovlivňuje expresi CRH tím, že zvyšuje expresi 2. typu receptoru pro CRH ve ventromediálním hypothalamu. Tento typ receptoru zprostředkuje jak tlumivý vliv CRH na příjem potravy, tak aktivaci sympatického nervového systému prostřednictvím CRH (Hainer 2004).

Melanokortinové receptory mohou být stimulovány také vlivem některých prozánětlivých cytokinů (např. interleukinem 6, TNF- α) a jejich vazbou se dá částečně vysvětlit anorexie, ztráta hmotnosti u zánětlivých a nádorových onemocnění.

Předpokládá se, že na rozvoji lidské obezity se může podílet leptinorezistence, jež může mít za následek jak menší pocit nasycení, tak sníženou termogenezi. U obézních lidí se prokazuje porucha transportu leptinu hematoencefalickou bariérou (Hainer 2004).

Leptin, steatóza a inzulinorezistence

Kromě zvýšení energetického výdeje působí leptin na zvýšení oxidace tuků, snižuje se syntéza mastných kyselin a klesá obsah triacylglycerolů ve tkáních. Leptin zabraňuje steatóze orgánů. U obézních jedinců dochází ke zvýšenému ukládání tuku do jater a svalů až tehdy, když se vyčerpá kapacita adipocytů k ukládání tuku. Akumulace tuku v játrech je spojena s větší produkcí glukózy játry.

Při tukové infiltraci svalu bylo prokázáno, že mastné kyseliny inhibují přenos inzulinového signálu vně svalové buňky. Následkem toho je blokováno vychytávání glukózy myocytem, nedochází k syntéze glykogenu a glukóza se hromadí v krvi.

Kromě leptinu zvyšuje citlivost tkání k inzulinu též hormon adiponektin.

Vlivem nadměrného příjmu potravy stoupá v tukové tkáni nejen produkce leptinu, ale i sekrece TNF- α a resistinu. Ty naopak snižují citlivost tkání k inzulinu (Hainer 2004).

1.4.2 Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Donedávna byla tuková tkáň považována především za energetickou zásobárnu organismus a také byla zdůrazňována její funkce z hlediska tepelné a mechanické izolace. V posledním desetiletí se však do popředí dostává úloha tukové tkáně jako významného zdroje řady hormonů a cytokinů. Hormony se podílejí na regulaci energetického metabolismu, ovlivňují glukózovou toleranci, odpověď na zánět a vznik řady onemocnění, která souvisejí s obezitou. Jejich přehled uvádí tabulka 1.

Tab. 1: Přehled nejdůležitějších proteinových hormonů produkovaných adipocyty a jejich vztah k inzulinové senzitivě

Název hormonu	Vliv na inzulinovou senzitivitu
Leptin	zvyšuje (u pacientů s deficitem leptinu)
Adiponectin	zvyšuje (v experimentu)
Resistin	snižuje (v experimentu)
ASP (acylation stimulating protein)	snižuje (v experimentu)
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor)	snižuje (v experimentu)
Agouti protein	přímý vztah není znám
Angiotensin	přímý vztah není znám
Bone morphometric protein	přímý vztah není znám
IGF-1 (insulin-like growth factor 1)	zvyšuje (u lidí i v experimentu)
IGFBPs (IGF-binding proteins)	přímý vztah není znám
TNF- α (tumor necrosis factor- α)	snižuje (v experimentu)
Interleukin 6	snižuje (v experimentu)
TGF- β (tumor growth factor- β)	přímý vztah není znám
FGF (fibroblast growth factor)	přímý vztah není znám
EGF (epidermal growth factor)	přímý vztah není znám

Zdroj: Haluzík 2004

2. Obezita a tkáňový metabolismus

Poměr energetické bilance, energetického příjmu a energetického výdeje určuje množství tuku v lidském organismu. Energetický výdej závisí nejen na svalové práci, ale na všech metabolických dějích, hlavně ve svalech, játrech, mozku a tukové tkáni, a také na účinnosti energetické přeměny v tkáních. Energetický výdej za klidových podmínek je označován jako klidový energetický obrat (RMR; Resting Metabolic Rate).

Metabolické reakce probíhající v kosterním svalu, játrech a mozku přispívají k RMR podstatně více než metabolismus tukové tkáně. Ukazuje se však, že i přes relativně nízký energetický výdej v tukové tkáni mohou metabolické děje v této tkáni ovlivňovat hromadění lipidů (a následně i množství adipocytů) a rozložení tuku v těle. Je pravděpodobné, že abnormální biochemické pochody v buňkách tukové tkáně se podílejí na vzniku obezity (nebo na druhé straně na lipodystrofii). Tuková tkáň jako sekreční orgán vyplavuje různé regulační peptidy, které ovlivňují metabolismus dalších tkání a mají důležitou roli při vzniku a rozvoji metabolického syndromu (Hainer 2004).

2.1 Změny metabolismu v tukové tkáni při obezitě

Obezita je provázena řadou změn v metabolismu tuků a sacharidů v tukové tkáni. Charakteristické jsou změny metabolismu glukózy, zejména projevy snížené citlivosti jejího metabolismu k inzulinu.

V tukové tkáni jsou utlumeny všechny vlivy inzulinu. Vázne oxidace glukózy, protože inzulin nedostatečně stimuluje glukoneogenezi. Následkem inzulinové rezistence je také snížení produkce glycerol 3-fosfátu během glykolýzy. Tím chybí mastným kyselinám partner pro jejich reesterifikaci do triacylglycerolů a mastné kyseliny jsou zvýšenou měrou vyplavovány z tukových buněk. Dochází též ke snížení vychytávání mastných kyselin z krve.

Také lipolýza je nedostatečně inhibována, a to především v abdominálním tuku.

Při obezitě se mění i odpověď tukové tkáně na katecholaminy. V podkoží klesá jejich efekt (převažuje vliv alfa dva adrenergických receptorů nad aktivitou beta adrenergických), zatím co v hypertrofované tukové tkáni v břišní dutině

lipolytický účinek katecholaminů vzrůstá. To má za důsledek masivní transport mastných kyselin a glycerolu portálním řečištěm do jater a vznik sekundárních změn. Konečným efektem výše uvedených změn je menší ochota adipocytů ukládat triacylglyceroly a dále narůstat. Rezistence adipocytů k inzulinu by proto mohla být adaptačním mechanismem, který zamezuje nadměrnému hromadění tuku v těle.

Rezistence tukové tkáně k inzulinu je jedním z hlavních faktorů vedoucích k systémové rezistenci k inzulinu a metabolickému syndromu. Avšak, množství glukózy extrahované do adipocytů z krve je ve srovnání se svalem malé. Což znamená, že systémová rezistence k inzulinu nepramení z nízké úrovně metabolismu glukózy v tukových buňkách, ale že rezistence i rozvoj metabolického syndromu závisejí na aktivním působení tukové tkáně na metabolické pochody jinde v těle vlivem působků vyplavovaných z tukové tkáně. Vznik inzulinové rezistence při obezitě je přičítán zejména vlivům leptinu, TNF α , volných mastných kyselin. Uvedené látky jsou z adipocytů vyplavovány zvýšenou měrou (Hainer 2004).

2.2 Kosterní sval

Kosterní sval se vysokou měrou podílí na celkové hmotnosti a na klidovém energetickém obratu (RMR). Až 50 % rozdílů v RMR mezi různými jedinci závisí na klidovém metabolismu svalů. Tyto rozdíly ovlivňují dispozice k vzniku obezity.

Během fyzické aktivity se metabolický obrat prudce zvyšuje, až na 95 % celkového energetického výdeje organismu. Hlavními energetickými zdroji pro sval jsou glukóza z krve nebo uvolňovaná z glykogenu, mastné kyseliny a ketolátky. Svaly se společně s játry podílejí na kontrole glykémie. Nejsou však glukoneogenním orgánem a chybí jim receptory pro glukagon (ten aktivuje vyplavování glukózy z jater).

Svalová tkáň obsahuje intramyocytární (lipidy v myocytech) a extramyocytární (lipidy lokalizované v adipocytech mezi svalovými vlákny) tuky, které můžeme detekovat pomocí ^1H magnetické rezonance (Hainer 2004).

2.3 Sval, obezita, inzulinová rezistence

Obezita vede k inzulinové rezistenci. Rozvoj systémové rezistence k inzulinu je výsledkem řady meziorgánových interakcí – hlavně mezi tukovou tkání a svaelem. Při vzniku inzulinorezistence se uplatňuje TNF α , který vzniká přímo ve svalu, a látky vyplavované z tukové tkáně, především volné mastné kyseliny.

Na základě substrátové kompetice mastné kyseliny inhibují vstup pyruvátu do Krebsova cyklu, a tím i spotřebu glukózy v myocytech, zatímco játra stimulují mastné kyseliny ke glukoneogenezi. Tento komplexní efekt mastných kyselin, jehož výsledkem je vzestup glukózy v krvi, bývá označován jako Randleův cyklus. Dle posledních nálezů mastné kyseliny inhibují vstup glukózy do svalových buněk i přímým působením na transportér glukózy (GLUT 4) přes buněčnou membránu.

Obezitu provází také snížený transport mastných kyselin do svalu a jejich nižší oxidaci ve myocyty. Možná příčina tohoto jevu by mohla být ve zvýšené aktivitě LPL, která je za normální situace inhibována inzulinem.

Nízké spalování lipidů ve svalu by mohlo být jedním z faktorů vyvolávajících obezitu, protože nízká oxidace mastných kyselin ve svalu přetrvává i po redukci nadváhy, a protože oxidační aktivita svalu podmiňuje z velké části rozdíl RMR mezi různými jedinci. Jedním z faktorů ovlivňujících oxidaci mastných kyselin v myocytech je UCP3 a podobné bílkoviny. UCP3 stimuluje jak AMPK tak glycidový metabolismus svalových buněk. Zvýšená nabídka a nižší oxidace mastných kyselin vedou následně k vyššímu ukládání triacylglycerolů a diacylglycerolů, což dále zhoršuje metabolismus myocytů a zvyšuje inzulinou rezistenci. Při obezitě stoupá obsah intramyocelulárních a extracelulárních triacylglycerolů. Inzulinová rezistence koreluje pouze s obsahem prvního typu triacylglycerolů ve svaech.

Dle dalších poznatků se při rozvoji inzulinové rezistence uplatňuje i samotná glukóza, která se při obezitě (a zejména diabetu) zvýšenou měrou tvoří v játrech. Ve svalu brzdí spalování mastných kyselin, protože stimuluje tvorbu malonyl – CoA, ten inhibuje transport mastných kyselin do místa jejich oxidace –

mitochondrií. Myocyt následně upřednostňuje spalování glukózy a mastné kyseliny ukládá v podobě triacylglycerolů (Hainer 2004).

AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMPK)

AMPK je hlavní složkou kinázové kaskády tzv. metabolického sensoru buňky. Její aktivita je závislá na poměru ATP / AMP v cytoplazmě. Dojde-li k poklesu hladiny ATP, aktivuje se kináza a ta následně „přepíná“ buněčný mechanismus z anabolického na katabolický režim. U savců je AMPK zapojena do regulačních pochodů řídících transport glukózy, glukoneogenezi, lipogenezi, oxidaci mastných kyselin a lipolýzu.

Aktivovaná AMPK fosforuluje acetyl – CoA – karboxylázu (ACC) a inhibuje tak jeho aktivitu. Pokles aktivity ACC má za následek snížení hladiny meziprojektu biosyntézy – malonyl – CoA, jenž blokuje transport mastných kyselin do mitochondrií. To vede k jejich oxidaci a k produkci ATP. AMPK inhibuje lipogenezi i nepřímo potlačením exprese transkripčního faktoru SREBP1 („Sterol Response Element-Binding Protein 1“), který reguluje syntézu lipogenních enzymů. Prostřednictvím specifické fosforylace enzymu hormon senzitivní lipázy inhibuje katecholaminy stimulovalou lipolýzu.

In vitro AMPK snižuje inzulinem stimulovaný příjem glukózy od adipocytů, pravděpodobně inhibicí translokace GLUT 4. Opačný efekt na příjem glukózy má aktivace AMPK v myocytech a kardiomyocytech, kde zvyšuje efekt inzulinu zvýšením translokace i exprese GLUT 4. Kromě zvýšeného příjmu glukózy AMPK indukuje v myocytech oxidaci mastných kyselin (přes fosforylaci ACC a snížení koncentrace malonyl – CoA). V kosterním svalu je AMPK aktivována svalovou kontrakcí a koreluje s intenzitou svalové práce.

3. Inzulinová rezistence

Inzulinovou rezistencí rozumíme poruchu účinku inzulinu v cílové tkáni. Definujeme ji jako stav, při kterém normální koncentrace volného plasmatického inzulinu vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu. Porucha vedoucí k inzulinové rezistenci může být lokalizována kdekoli v kaskádě dějů, které zajišťují normální účinek inzulinu. Morfologickým podkladem je buď změna struktury a funkce inzulinového receptoru nebo defekt postreceptorových pochodů. Určitý stupeň inzulinové rezistence se objevuje i fyziologicky, např. v souvislosti se stárnutím, s pubertou, graviditou, psychickým stresem nebo hladověním. Projevuje se poruchou regulace jaterní produkce glukózy a poruchou inzulin-dependentního odsunu glukózy do tkání (Pelikánová 2003, Bartoš, Pelikánová et al. 2003).

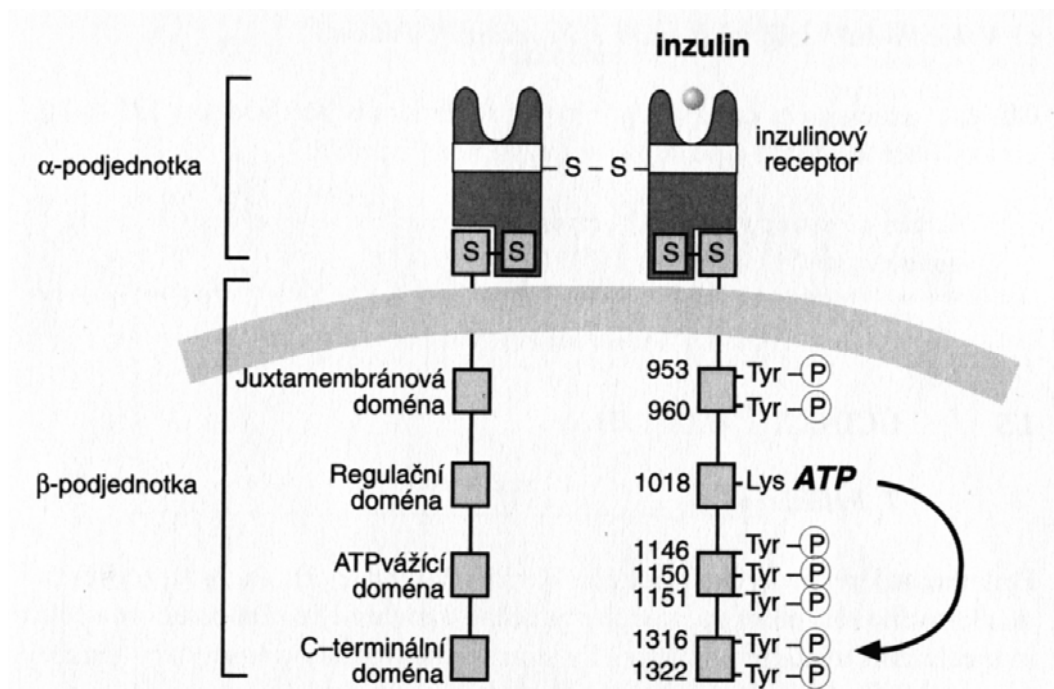
3.1 Účinek inzulinu

Podmínkou k realizaci biologického účinku inzulinu je přítomnost specifického inzulinového receptoru na povrchu buněčné membrány a přenos informace na intracelulární výkonné systémy. Ty jsou představovány transportéry glukózy a enzymy jednotlivých metabolických drah.

3.1.1 Inzulinový receptor

Inzulinový receptor je tetramerní glykoprotein (460 kDa), který je tvořen dvěma podjednotkami alfa a dvěma podjednotkami beta (obr. 3). Vazbu inzulinu zprostředkuje podjednotka alfa umístěná převážně extracelulárně, kdežto beta podjednotka, nesoucí tyrozinkinázovou aktivitu, je lokalizovaná hlavně uvnitř buňky a spouští kaskádu reakcí.

Obr. 3: Schéma inzulinového receptoru



Zdroj: Bartoš, Pelikánová 2003

Počet receptorů na povrchu buňky se liší v jednotlivých tkáních a není konstantní, závisí na syntéze, degradaci, internalizaci a recyklaci receptorů. Syntéza je kódována geneticky (gen je lokalizován na krátkém raménku 19. chromozomu).

Podobně jako jiné proteiny buněčných membrán jsou receptory pro internalizaci do membrány po čase degradovány a nahrazeny jinými receptory. Některé z nich mohou být recyklovány, to znamená být přesunuty z povrchu buněk do nitra a opačně.

- Snížení počtu receptorů na povrchu buněk vlivem hyperinzulinismu se označuje jako down regulace. Jedná se o přirozenou ochranu organismu před rozvojem hypoglykémie, kterou by jinak vysoká koncentrace inzulínu v plasmě vyvolala.
- Spare receptory jsou tzv. rezervní receptory. Tvorba receptorů je nadměrná a k dosažení maximálního účinku jich stačí asi tak jedna desetina (Bartoš, Pelikánová 2003).

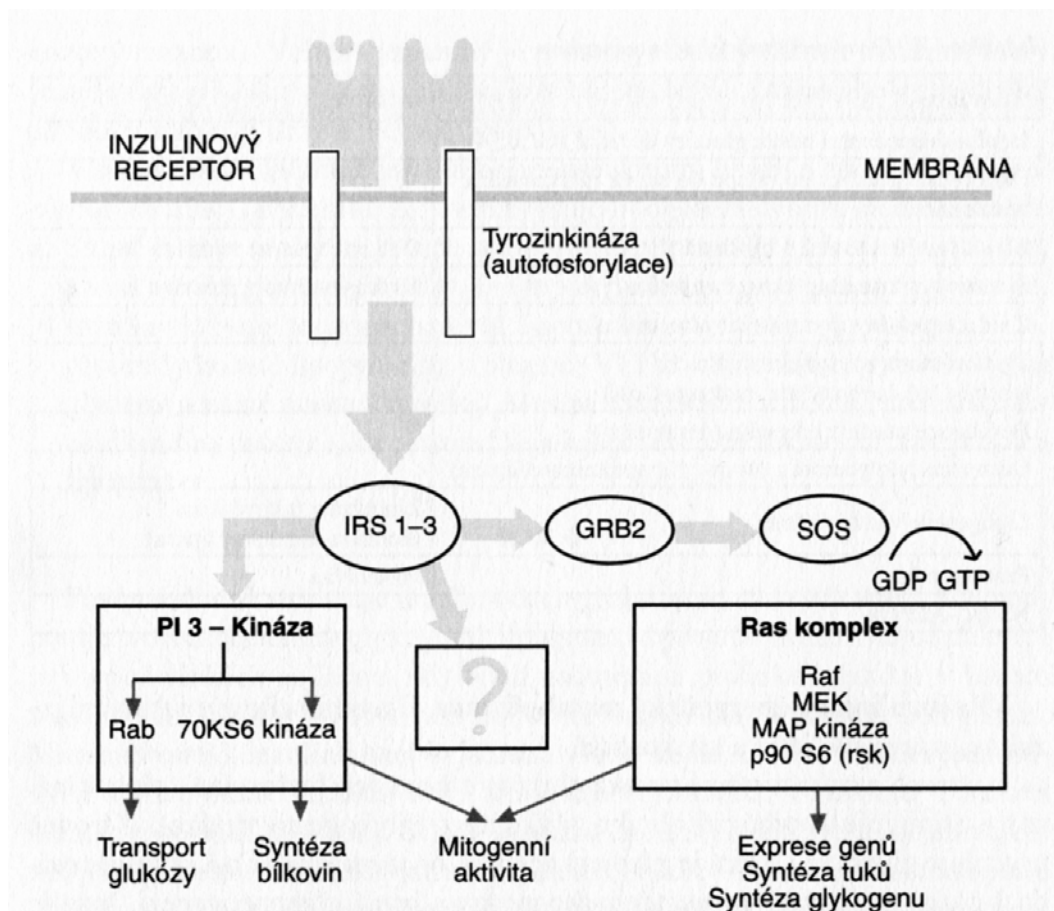
3.1.2 Přenos informace na výkonné systémy

Po vazbě inzulínu na receptor dochází k aktivaci tyrozinkinázy. Ta následně zahajuje sérii fosforylačně-defosforylačních reakcí vedoucích k tvorbě signálu, který aktivuje transportér glukózy a intracelulární enzymy.

Pochod vedoucí k tvorbě signálu předpokládá autofosforylaci tyrozinu na beta podjednotce a fosforylaci specifických intracelulárních signálních proteinů 1-3 (IRS; insulin receptor substance). Poté následuje kaskáda fosforylačně-defosforylačních pochodů celé řady intracelulárních proteinů (je jich známo přes 150). Signální mechanismus není zcela objasněn. Roli v něm hrají cAMP, G proteiny, fosfatidylinositol a proteinkináza C a fosfolipáza C.

Na obrázku 4 jsou znázorněny dvě základní signální cesty přes Ras a fosfatidylinositol 3-kinázu, které vedou ke stimulaci glukózových transportérů 4 (GLUT 4), aktivaci enzymů metabolických drah a mitogenním aktivitám (Bartoš, Pelikánová 2003).

Obr. 4: Přenos signálu a indukce účinku inzulinu



Zdroj: Bartoš, Pelikánová 2003

3.1.3 Účinky inzulínu

Inzulín stimuluje proteosyntézu, lipogenezu a syntézu glykogenu (tab. 2).

Tab. 2: Hlavní metabolické účinky inzulínu

Stimulace	Inhibice
Inzulín-dependentní odsun glukózy do tkání	
Fosforylace glukózy po vstupu do buněk	
Glykolýza	Glukoneogeneze v játrech
Syntéza glykogenu	Glykogenolýza v játrech a svalech
Oxidace glukózy	
Syntéza mastných kyselin v játrech	
Desaturace mastných kyselin	
Odsun triacylglycerolů z plasmy	
Lipogeneze v tukové tkáni	
Proteosyntéza	

Zdroj: Bartoš, Pelikánová 2003

Vliv inzulínu na energetický metabolismus

Nejdůležitějšími cílovými tkáněmi inzulínu jsou svaly, tuková tkáň a játra.

Ve svalech inzulín aktivuje GLUT 4 a zvyšuje tak tím vychytávání glukózy. Stimuluje hexokinázu a tak fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát. Zvyšuje syntézu glykogenu, akcentuje glykolýzu a oxidaci glukózy a blokuje odbourávání glykogenu. Jelikož ve svalech neprobíhá lipogeneze, jsou tříuhlíkaté produkty glykogenolýzy transportovány do jater, kde jsou nabídnuty k syntéze mastných kyselin a glukózy pro syntézu glykogenu.

Velmi významný je proteosyntetický účinek inzulínu, jenž se uplatňuje při růstu a udržování svalové hmoty. Inzulín dále stimuluje vychytávání aminokyselin z plasmy a blokuje proteolýzu.

V játrech inzulín zvyšuje uptake glukózy z krve, její fosforylaci a stimuluje tvorbu zásobního glykogenu. Zároveň urychluje glykolýzu, která je zdrojem acetyl-CoA a malonyl-CoA, zvyšuje oxidaci glukózy aktivací pyruvátdehydrogenázy a brzdí glukoneogenezi. Dále v játrech stimuluje syntézu mastných kyselin přímou aktivací acetyl-CoA kokarboxylázy (rate limiting enzym

syntézy mastných kyselin) a výše uvedeným zvýšením koncentrace malonyl-CoA. Malonyl-CoA potlačuje aktivitu karnitin-palmitoyl-acyl-transferázy. Jedná se o enzym, který přenáší mastné kyseliny do mitochondrií. Mastné kyseliny jsou pak k dispozici pro syntézu triacylglycerolů a lipogenezi. Potlačení oxidace mastných kyselin snižuje inzulín ketogenezi. K dalším účinkům inzulínu v játrech patří stimulace syntézy bílkovin a brždění proteolýzy.

V tukové tkáni inzulín inhibuje hormonsenzitivní lipázu a brání tak lipolýze zásobních triacylglycerolů.

Současně zvyšuje lipogenezi, a to dvojnásobem:

- a) Tak jako ve svalech a játrech stimuluje uptake glukózy a glykolýzu, při níž vzniká glycerol-3 fosfát.
- b) Inzulín aktivuje heparinsenzitivní lipoproteinovou lipázu, která štěpí v plasmě cirkulující VLDL a chylomikrony na glycerol a volné mastné kyseliny. Ty se následně váží na protein (fatty acid binding protein), který usnadňuje jejich vstup do adipocytů, kde probíhá lipogeneze (Bartoš, Pelikánová 2003).

3.2 Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je v posledních letech nejsledovanějším fenomén u obezity, metabolického syndromu a diabetu mellitu 2. typu.

Inzulinová rezistence se může projevit, dojde-li k poruše na kterékoliv úrovni inzulinové signální kaskády od změny struktury a funkce inzulinového receptoru až po defekt postreceptorových dějů.

Inzulinová rezistence může být projevem genetické dispozice (primární IR), anebo je důsledkem jakékoli metabolické či hormonální změny (sekundární IR).

Metabolické důsledky inzulinové rezistence se projevují zejména v tukové, kosterní a jaterní tkáni. V tukové tkáni nedochází v důsledku inzulinové rezistence k dostatečné inhibici hormon-senzitivní lipázy, což vede ke zvýšené lipolýze a zvýšené sérové koncentraci volných mastných kyselin. Obezita, především s převahou akumulace tuku v oblasti břicha, je považována za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku inzulinové rezistence. Tzn. ektopické ukládání tuku, především ve svalové a jaterní tkáni, je jedním z dnes všeobecně akceptovatelných mechanismů, kterým obezita vyvolává inzulinovou rezistenci.

Dlouhodobé přetěžování adipocytů při převaze energetického příjmu nad energetickým výdejem vede ke vzniku tzv. hypertrofických adipocytů s velkým množstvím uložených lipidů. Důsledkem je snížená diferenciatní schopnost těchto buněk a dochází u nich i ke změnám produkce adipocytárních působků ve smyslu převahy faktorů vyvolávajících inzulinovou rezistenci (zvýšená produkce resistinu, TNF- α , snížená produkce adiponektinu). Tento fakt vede spolu s chronicky zvýšenou lipolýzou k vzestupu hladin volných mastných kyselin. Ty jsou následně ve formě triacylglycerolů nebo jiných lipidových metabolitů ukládány do periferních tkání a orgánů. Zvýšená nitrobuněčná koncentrace těchto látek interferuje s působením inzulinu na úrovni postreceptorové inzulinové signální kaskády a vede ke snížené inzulinové senzitivitě daných tkání (Hainer 2004).

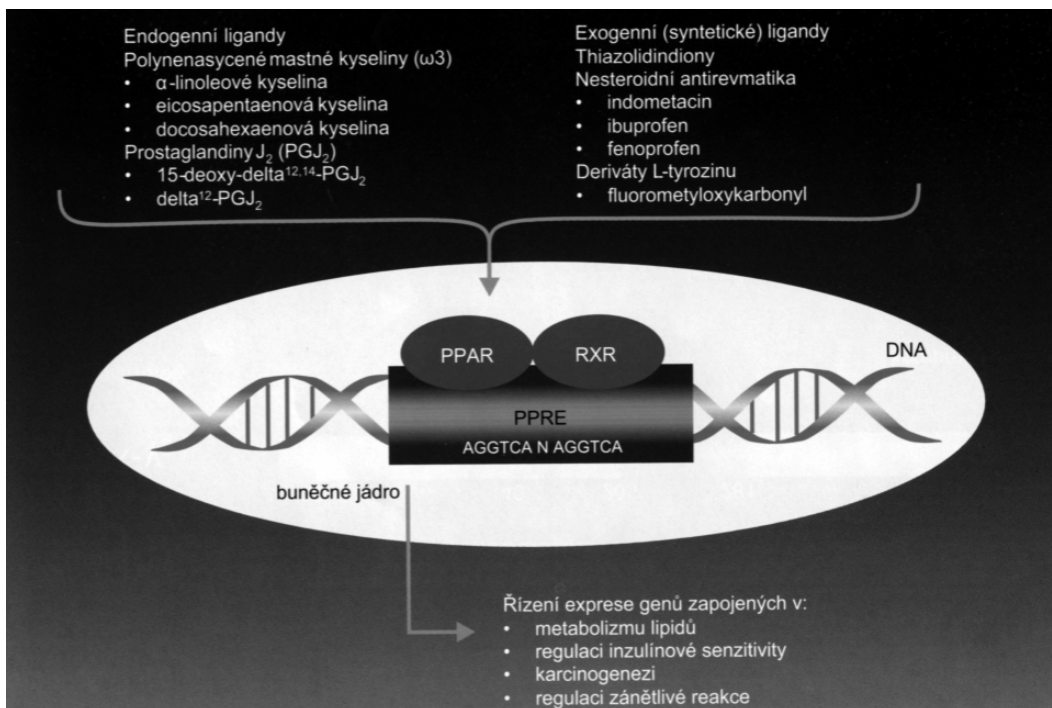
Jak již bylo dříve zmíněno, tuková tkáň produkuje řadu hormonů a cytokinů, přičemž některé z nich mohou posléze indukovat inzulinovou rezistenci.

Spojujícím článkem, který by mohl vysvětlit interakce mezi tkáněmi a vznik inzulinové rezistence, by mohly být intranukleární receptory (PPAR). Jedná se o nukleární receptory, které po navázání lipofilních ligandů přímo ovlivňují transkripční pochody v buněčném jádru a indukují expresi genů. Např. aktivace izoformy PPAR γ vede v tukové tkáni k remodelaci a diferenciaci nových adipocytů, k ovlivnění sekrece adipocytárních hormonů, k snížení cirkulujících mastných kyselin, což v konečném důsledku zvyšuje inzulinovou senzitivitu nejen v tukové tkáni, ale i celého organismu (obr. 5, 6) (Haluzík, Svačina 2005).

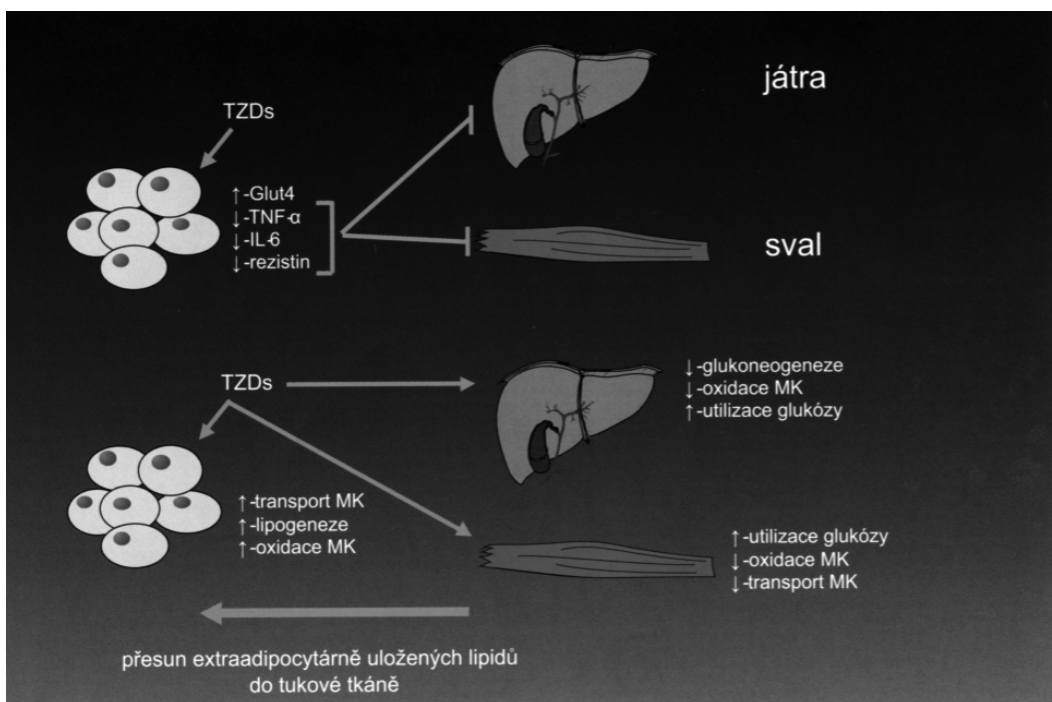
V současné době je předmětem výzkumu i mechanismus, jenž by vysvětlil, proč právě nahromadění viscerálního tuku vede i inzulinové rezistenci. Je známo, že takto uložený tuk je více metabolicky aktivní než tuk uložený periferně. Má hustší kapilární zásobení, bohatší sympatickou inervaci a více B_3 -adrenergní receptorů, které zprostředkují lipolýzu cestou hormon-senzitivní lipázy. To má za následek vyšší obrát triacylglycerolů ve viscerálním tuku. Dalším důsledkem je trvalé zvýšení hladiny neesterifikovaných mastných kyselin v portální krvi. Tato skutečnost je pravděpodobně podkladem tzv. Randleova fenoménu (obr. 7), při kterém dochází ve svalů ke snížení utilizace glukózy při zvýšené nabídce neesterifikovaných mastných kyselin za vzniku inzulinové rezistence.

Výzkumy v posledních letech upravily Randleovu hypotézu v tom smyslu, že primární porucha může být již na úrovni transportu glukózy do buněk, tedy nikoli její oxidace (Svačina 2005).

Obr. 5: Komplex PPAR

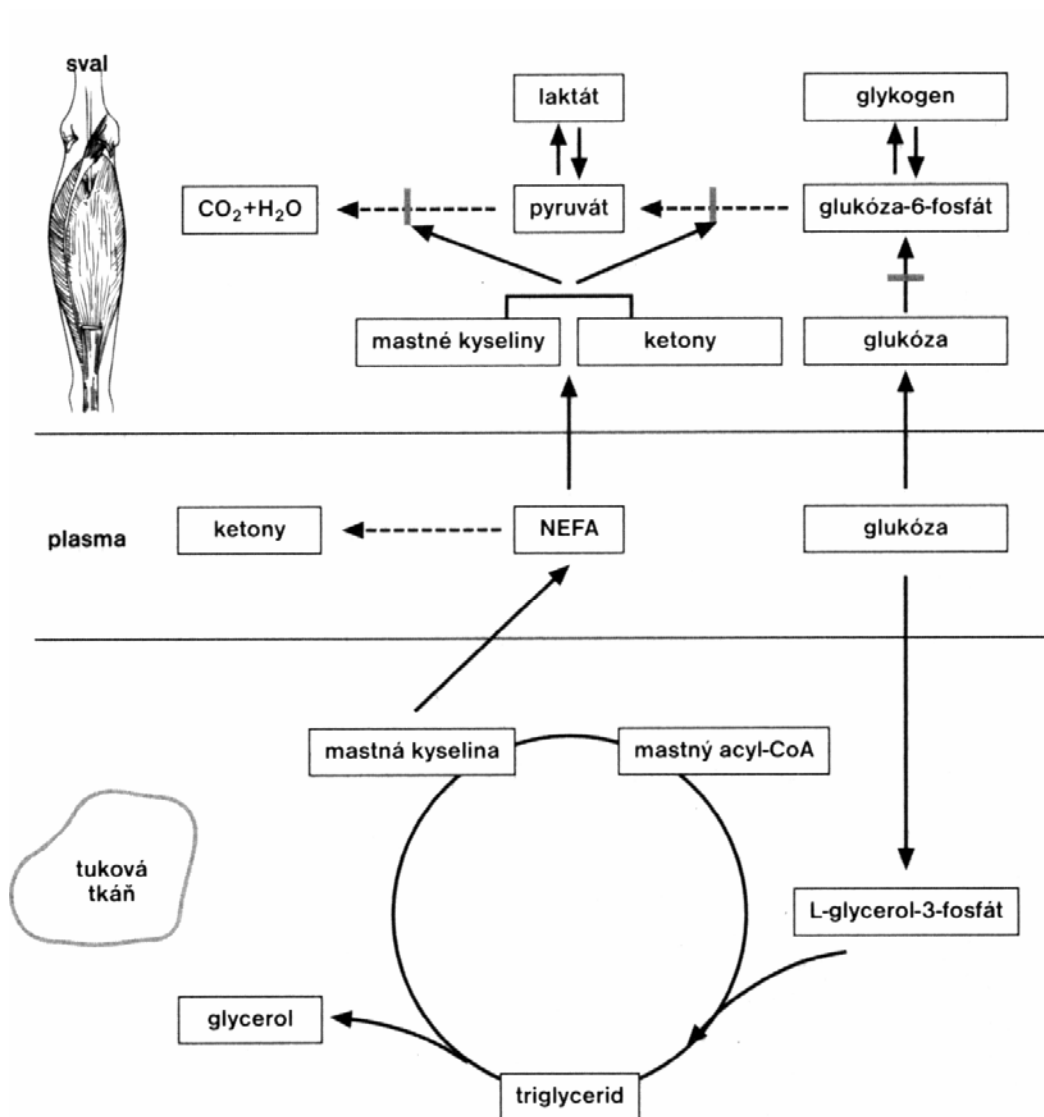


Obr. 6: Účinky PPAR γ na inzulínovou senzitivitu v játrech, svalové a tukové tkáni



Zdroj: Haluzík, Svačina 2005

Obr. 7: Randlův cyklus



Zdroj: Svačina 2000

3.3 Metodiky hodnocení inzulínové rezistence

Vyšetřování inzulínové rezistence je klíčovým postupem v obezitologickém a diabetickém výzkumu.

V běžné praxi stačí k posouzení inzulínové rezistence hodnota bazální lačné glykémie. Pro vědecké účely se ke stanovení inzulínorezistence využívají různé specializované metody.

Mezi ty nejpřesnější a nejpoužívanější techniky patří glykemický clamp, při kterém je vyšetřovanému podávána kontinuální infúze inzulínu a současně infúze glukózy, jejíž rychlost se mění ve snaze o udržení konstantní glykémie. Inzulínovou rezistenci lze měřit i provedením intravenózního glukózového testu (ivGTT) s následnou analýzou s použitím matematického tzv. Bergmanova minimálního modelu.

Ke zjednodušenému výpočtu inzulínové rezistence se navíc používá řady indexů založených vesměs na různých matematických kombinacích lačné hladiny glykémie a inzulínu, např. HOMA index, QUICKI index (Pelikánová 2001, Hainer 2004).

3.3.1 Glykemický clamp

Metoda glykemického clampu je technikou, která umožňuje navodit a po libovolně dlouhou dobu udržovat požadovanou hladinu glykémie případně inzulínemie in vivo pomocí infuzí glukózy a inzulínu, podávaných samostatně či v kombinaci. Dle hladiny cílové glykémie rozlišujeme testy hypoglykemické, izoglykemické, normoglykemické a hyperglykemické. Clampové techniky jsou považovány v dnešní době za zlatý standart v testování sekrece inzulínu, inzulínové rezistence a sekrece kontraregulačních hormonů. Zároveň je lze kombinovat s řadou dalších technik, jakou jsou např. metody izotopové a katetrizační, nepřímá kalorimetrie, mikrodialýza nebo magnetická rezonance, a umožňují tak detailní pohled na jednotlivé úrovně glukoregulace a intermediální metabolismus.

Technika glykemického clampu byla poprvé navržena a použita v experimentu v 60. letech (Andres et al. 1966). Standardní metodou se však stala až poté, co byla rozpracována De Fronzem a spol. (De Fronzo et al. 1979). V naší republice byly clampové techniky zavedeny počátkem 80. let postupně na dětské klinice FN v Motole (Vavřinec et al. 1987) a na III. interní klinice FN (Svačina a Páv 1984).

Definice

Glykemický clamp (zámek, svorky) je technikou, která umožňuje navodit a libovolně dlouhou dobu udržovat požadovanou hladinu glykémie event. inzulinemie in vivo pomocí infuzí inzulínu a glukózy, které jsou podávány buď samostatně nebo v kombinaci.

Hladina glykémie, sekrece a účinky inzulínu jsou veličiny vzájemně se ovlivňující v čase. A proto je nutné k přesnému in vivo měření takovýchto veličin využít přístupy, při kterých se stabilizují na srovnatelných hodnotách faktory, které by mohly sledovanou veličinu ovlivnit. A právě clampové metody jsou těmi technikami, které umožňují srovnatelné podmínky in vivo zajistit. V případě glykemického clampu je na požadované úrovni udržována infuzemi glukózy a inzulínu hladina glykémie.

Typy clampových studií

Dle cílové hladiny glykémie rozlišujeme testy hypoglykemické, izoglykemické, euglykemické a hyperglykemické. Euglykemickým clampem označujeme test, při kterém je hladina glykémie udržována na hodnotě odpovídající glukózy v krvi na lačno u zdravého jedince. Ta se pohybuje v rozmezí 4,5 – 5,0 mmol/l. Izoglykemickým clampem rozumíme test, u kterého je opět cílovou hodnotou lačná glykémie, která však, pokud vyšetřujeme nemocného s diabetem, může nabývat různých hodnot (např. 10 mmol/l).

Hyperinzulinový euglykemický clamp (HEC) a hyperinzulinový clamp (HIC) umožňují kvantifikaci utilizace glukózy. Jedná se o metody používané in vivo k měření stupně inzulínové senzitivity či inzulínové rezistance.

Prakticky jde o udržování předem zvolené hyperinzulinémie a euglykémie i.v. infuzemi v libovolně dlouhém trvání. Konstantní infuzí inzulínu navodíme hyperinzulinémii a paralelní infuzí glukózy bráníme poklesu glykémie, jejíž rychlost upravujeme na základě glykémie měřené v 5 – 15 minutových intervalech tak, abychom udrželi hladiny glykémie na úrovni hodnoty na lačno (tj. 4,5 – 5 mmol/l). Je-li lačná glykémie normální, označujeme clamp jako euglykemický (HEC), je-li zvýšená, označujeme jej jako izoglykemický (HIC).

Hodnocení

Pro hodnocení účinku inzulínu (inzulinová senzitivita, inzulínová rezistence) se užívá řady ukazatelů, jejichž základem je vždy spotřeba glukózy (M), které mohou být přepočítány na kg hmotnosti, kg hmotnosti bez tuku nebo na klidový energetický výdej.

Spotřeba glukózy (M) – je měřítkem účinku inzulínu. Hodnotíme ji z relativně stabilní periody, nejčastěji v posledních 30 – 40 minutách clampu, a vyjadřujeme ji v $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Výpočet provádíme dle vztahu:

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

kde $v_{\text{glu}} \text{ prům}$ je průměrná rychlost infuze glukózy v dané periodě v ml/hod a K_{glu} je konstanta pro roztok glukózy.

Hodnotu M je třeba korigovat (M_{korig}) ztrátami glukózy močí (v případě euglykemického clampu není úprava nutná). Pokud se liší hladina glykémie na začátku a na konci hodnoceného intervalu, provádíme korekci na změny obsahu glukózy v distribučním prostoru (SC; space correction) během sledované periody.

Metabolická clearance glukózy (MCR_{glu}) je dalším měřítkem účinku inzulínu. Vypočítáme ji jako podíl spotřeby glukózy (M_{korig}) a průměrné glykémie ($G_{\text{prům}}$ v mmol/l) v hodnocené periodě glykemického clampu. MCR_{glu} vyjadřujeme v $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$:

$$MCR_{\text{glu}} = M_{\text{korig}} / G_{\text{prům}} \times 100 / 18$$

M / I nebo MCR_{glu} / I jsou indexy často používané k vyjadřování účinku inzulínu. Vypočítají se jako podíl M nebo MCR_{glu} a průměrné hladiny imunoreaktivního inzulínu v plasmě navozené během sledované periody clampu ($IRI_{\text{prům}}$ v mU / ml):

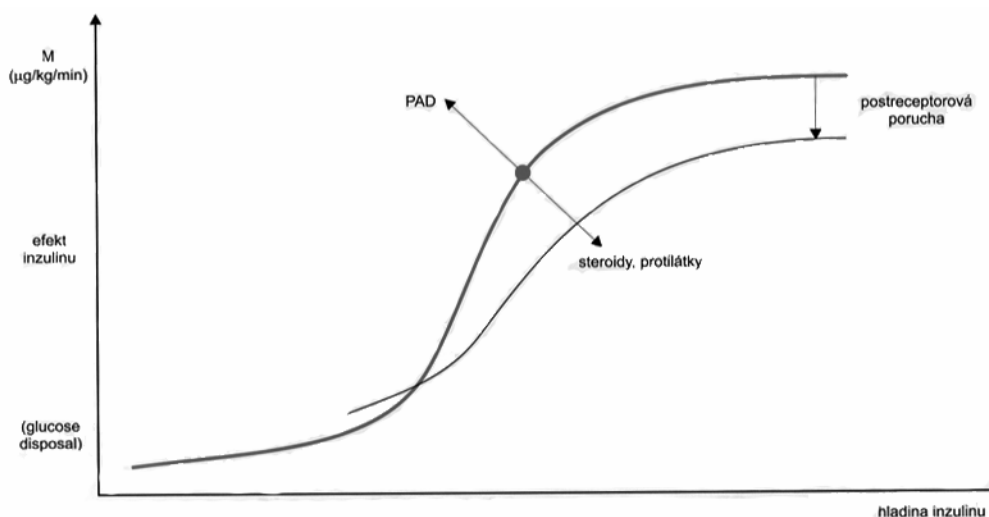
$$M / I = M_{\text{korig}} / IRI_{\text{prům}}$$

$$MCR_{\text{glu}} / I = MCR_{\text{glu}} / IRI_{\text{prům}}$$

Spotřeba glukózy odpovídá účinku inzulínu za předpokladu, že je během clampu zablokována produkce glukózy v játrech a ledvinách (Pelikánová 2001).

Provedeme-li sérii clampových vyšetření s použitím různých rychlostí podávání inzulínu, můžeme sestavit křivky dávkové závislosti účinku inzulínu na jeho koncentraci v plazmě (obr. 8). Má obvykle tvar S. Každý bod křivky představuje jedno dvouhodinové vyšetření. Posun křivky doprava vyjadřuje, že je třeba použít vyšší dávky. Defekt označujeme jako poruchu senzitivity. Pokud nedosáhneme maximálního účinku ani při extrémně vysokých dávkách inzulínu, jde o poruchu rezpozivity, která obvykle souvisí s postreceptorovým defektem (Pelikánová 2001, Hainer 2004).

Obr. 8: Vyšetřování citlivosti na inzulín tzv. dose response křivkou



Zdroj: Hainer 2004

Nevýhody a rizika clampových technik

Jedná se o časově náročné metody, jejichž správné provedení je podmíněno zkušeností personálu a vybavením.

Na druhé straně jde o metody poskytující zatím nejpřesnější informaci o glukoregulačních poruchách a jsou spojeny s minimálním rizikem pro vyšetřovaného. Jedním z možných rizik je zánět žil, do kterých byla aplikována glukóza, druhým možným rizikem je hypoglykemie po skončení testu.

3.3.2 HOMA index (homoestasis model assessment)

K určité orientaci při posuzování inzulínové rezistence může posloužit tzv. HOMA index, který lze vyjádřit jednoduchým vyšetřením glykémie a současné glykémie na lačno. Součin obou analytů dělený 22,5 udává hodnotu tohoto indexu:

$$\text{HOMA} = \frac{(\text{fP} - \text{inzulin } (\mu\text{IU/ml}) * \text{fP} - \text{glukóza (mmol/l)})}{22,5}$$

Jeho výsledky dobře korelují s HEC.

V klinické praxi může být využitelný zejména při hodnocení efektu opatření, která mají vést ke snížení inzulínové rezistence.

3.3.3 QUICKI index (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

Dalším z testů, sloužícím ke zjištění inzulínové citlivosti, je tzv. QUICKI index. Někdy bývá považován za vhodnější než HOMA index pro zjištění inzulínové citlivosti, ačkoliv obě hodnoty spolu korelují.

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{(\log (\text{fp}) - \text{inzulin } (\mu\text{IU/ml}) * \text{fP} - \text{glukóza (mg/100 ml)})}$$

4. Metabolický syndrom

Kvalitativně nejvýznamější část osob s IR tvoří lidé s metabolickým syndromem (MS). Tento syndrom nacházíme asi u 25-30 % nediabetické populace a představuje soubor klinických, humorálních a biochemických odchylek, vznikajících v souvislosti s poruchou účinku inzulinu v metabolismu glukózy. Rozmanitost projevů MS je dána tím, že se IR nemusí stejnoměrně týkat ostatních účinků inzulinu, např. efektu proliferačního a mitogenního, ovlivnění metabolismu tuků a bílkovin či vlivu na sekreci vazokonstrikčních a trofických působků. K typickým součástem syndromu patří kromě IR také hyperinzulinémie, porucha glukózové homeostázy, centrální obezita, diabetes mellitus, esenciální hypertenze, některé typy dyslipoproteinémií, poruchy koagulace, hyperurikémie a zvýšení některých zánětlivých markerů (prozánětlivé cytokiny, CRP, selektiny). Syndrom se postupně rozrůstá o další biochemické a klinické projevy, jako např. nealkoholická steatohepatitida, ovariální hyperandrogenismus a hirsutismus, změny složení mastných kyselin v sérových a tkáňových lipidech a další. Tyto klinické příznaky se téměř pravidelně sdružují, avšak pro stanovení diagnózy není nutné, aby se všechny uvedené projevy vyskytovaly současně.

Manifestace jednotlivých symptomů MS je pravděpodobně výrazem dysregulace účinku inzulinu a genetické determinace (Pelikánová 2003, Svačina 2005).

4.1 Definice

MS představuje soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, jež vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulinu v metabolismu glukózy.

Historicky nejstarším pojmem vztahujícím se k dnešnímu MS je hyperplastický syndrom. Tohoto pojmu bylo používáno v 60-70 letech, dnes bychom použili spíše pojmu androidní obezita.

V 80. letech hovořil Kaplan o tzv. deadly quarter – hypertenze, diabetu mellitu 2. typu, obezitě, hyperlipoproteinemii.

V roce 1988 Reaven shrnul pod nový pojem metabolický syndrom:

- inzulinorezistenci (rezistence v inzulinem stimulované utilizaci glukózy ve svalu)
- poruchu glukózové tolerance resp. diabetes
- hyperinzulinismus
- zvýšené lipoproteiny VLDL
- snížený HDL cholesterol
- esenciální hypertenzi

V roce 1993 revidoval Reaven v souvislosti s tzv. kardiologickým syndromem X definici metabolického syndromu takto:

- primárním nálezem je inzulinorezistence
- poměrně pevně sdruženými nálezy jsou hypertenze, hypertriglyceridemie a diabetes
- v ještě volnější asociaci jsou mikrovaskulární angina, hyperurikemie, poruchy koagulace a fibrinolýzy
- ve značně volnější vazbě je androidní obezita a ICHS (Svačina 2000)

4.2 Etiopatogeneze

Tak jako většina jiných syndromů i etiologie metabolického syndromu představuje korelát exogenních a endogenních ovlivnitelných a neovlivnitelných faktorů.

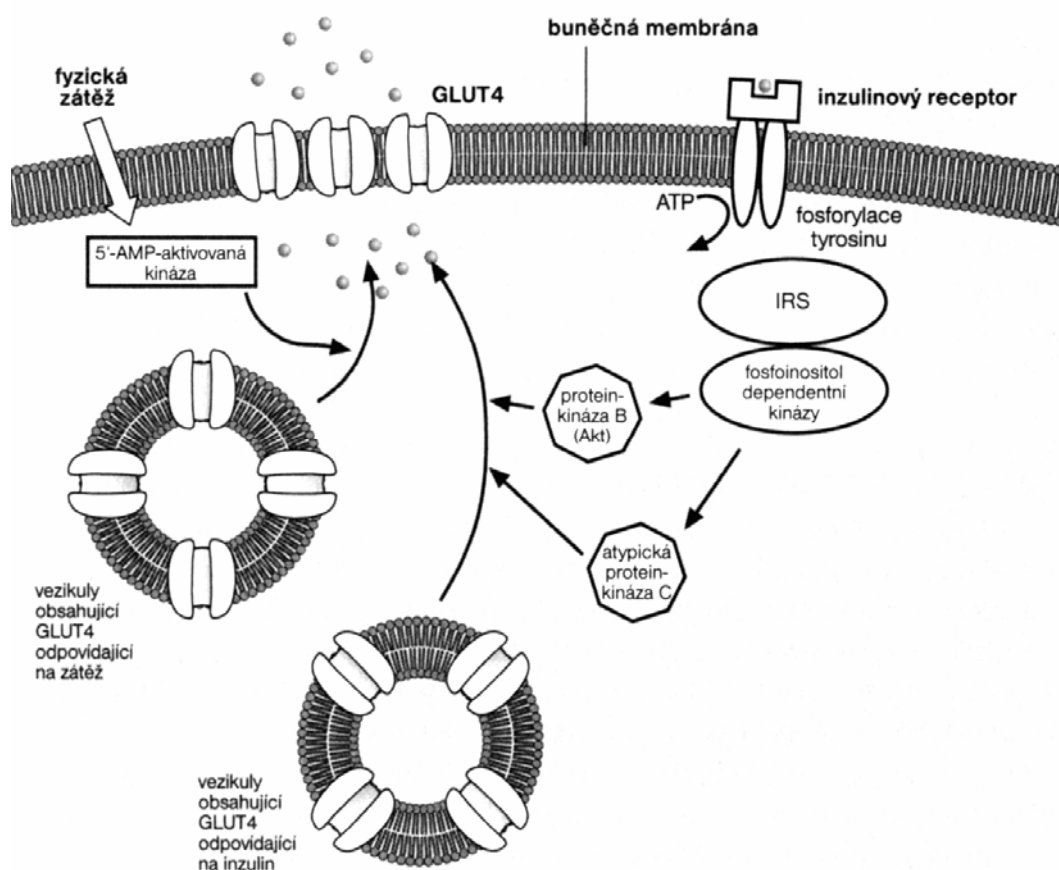
Z endogenních neovlivnitelných bývají zmiňovány intrauterinní retardace a genetická náchylnost některých jedinců.

Z exogenních ovlivnitelných má asi největší význam obezita, složená stravy, kouření, fyzická inaktivita a psychosociální podmínky a stres.

Nejvýznamnějším činitelem stojícím v samém středu metabolického syndromu je IR. Ta je tzv. postreceptorového typu a je tedy vyjádřena za inzulinovým receptorem. Při stimulaci inzulinového receptoru se signál přenáší fosforylacemi. Receptory pro růstové faktory mohou selektivně vázat autofosforylační místa s proteiny, které mají tzv. komplementární Src homologii, tj. tzv. SH2 proteiny.

Inzulínový receptor je této vazby schopen omezeně pomocí tzv. Shc substrátu, hlavní reakce je však umožněna IRS proteiny, které ukotvují řadu enzymů umožňující převod signálu. Tyto proteiny využívají i receptor pro IL 4 a interferon. V dnešní době je známa nejen funkce IRS proteinů, ale i jejich struktura. Interakcí s IRS substráty je vysvětlitelný např. i diskutovaný vztah TNF- α k inzulínové rezistenci. Porucha může být i v tvorbě membránových přenašečů glukózy a jejich regulaci (obr. 9) (Hainer 2004).

Obr. 9: Inzulínový receptor, přenašeč GLUT 4



Zdroj: Hainer 2004

4.3 Klinické projevy

Projevy MS jsou velmi pestré a podmíněné širokou škálou účinku inzulínu. IR nemusí být vyjádřena ve všech metabolických cestách, které inzulín ovlivňuje, stejnou měrou. IR v metabolismu glukózy vede ke kompenzatorní hyperinzulinémii, následkem čehož mohou být některé účinky inzulínu dokonce více vyjádřeny.

Mezi typické součásti MS patří kromě IR a hyperinzulinémie, různý stupeň poruchy glukozové tolerance, typická dislipoproteinémie (tab. 3), hypertenze, obezita centrálního typu. Další často asociované faktory lze rozdělit do několika skupin. Velmi častým nálezem je porucha homeostazy ve smyslu snížené fibrinolýzy a naopak facilitované fibrinogeneze. Dále se uvádí vztah MS s endoteliální dysfunkcí a chronickým subklinickým zánětem (zvýšené hodnoty CRP, selektinů, adhezivních molekul, prozánětlivých cytokinů), prokázána byla rovněž asociace se zvýšenou sympatickou aktivitou. Mimo kardiovaskulární systém je prokázán vztah mezi MS a syndromem polycystických ovarií u žen, a dále s tzv. nealkoholickou jaterní steatózou.

Tab. 3: Dyslipoproteinémie při metabolickém syndromu

kvantitativní odchylky	kvalitativní změny
<ul style="list-style-type: none">• zvýšení triacylglycerolů (celkové, VLDL)• snížení HDL-cholesterolu• zvýšení volných mastných kyselin• zvýšení postprandiální lipémie• zvýšení apo CIII• zvýšení apo B100• snížení apo A• snížení aktivity LPL• zvýšení aktivit HL a CETP	<ul style="list-style-type: none">• zmnožení velkých VLDL 1• zvýšení malých denzních LDL• zvýšení malých denních HDL• snížení poměru HDL2/HDL3• zvýšení oxidovaných LDL• (zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu není typické pro SIR)

Zdroj: Mayer 2004

4.4 Diagnostika

Nejpřesnější diagnostickou metodou je kvantifikace inzulinorezistence, což umožňují techniky jako hyperinzulární euglykemický clamp, inzulin-supresní test se somatostatinem či výpočet pomocí Bergmanova minimálního modelu.

Méně přesné techniky umožňují pouze odhadovat pravděpodobnost výskytu MS zejména na lačných či pozátěžových hladin inzulínu nebo např. pomocí tzv. HOMA indexu.

Pro potřeby klinické praxe se v současné době využívá doporučení Světové zdravotnické organizace z roku 1999, definice European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) rovněž z roku 1999 a nebo doporučení Národního vzdělávacího cholesterolového programu (NCEP III) z roku 2001 (tab. 4).

Klinickou výhodou doporučení NCEP III je, že pracuje jen se snadno měřitelnými klinickými a laboratorními kritérii. K vyslovení diagnózy stačí přítomnost tří různých rizikových faktorů. Za možný nedostatek je možné považovat skutečnost, že za rizikový faktor je brána pouze glykémie na lačno, přičemž je známo, že řada pacientů s poruchou glukózové tolerance i nemocných s diabetem může mít hodnoty lačné glykémie normální (Mayer 2004).

Tab. 4: Diagnostická kritéria metabolického syndromu

kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) 1999
diabetes či porušená glukózová tolerance nebo prokázaná inzulinorezistence 2 z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none">• body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$ a/nebo poměr pas/boky $>0,9$ u mužů či $>0,85$ u žen• triglyceridy $>1,7 \text{ mmol/l}$ a/nebo HDL $<0,9 \text{ mmol/l}$ u mužů či $<1,0 \text{ mmol/l}$ u žen• krevní tlak $>140/90$ a/nebo antihypertenzní medikace• mikroalbuminurie $> 20 \text{ } \mu\text{g/min}$

kritéria European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999
prokázaná inzulinorezistence nebo hyperinzulinemie (pouze u nediabetiků) + 2 z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none">• triglyceridy $>2,0 \text{ mmol/l}$ a/nebo HDL $< 1,0 \text{ mmol/l}$; nebo hypolipidemická léčba• krevní tlak $>140/90$ a/nebo antihypertenzní medikace• plazmatická glukóza nalačno $> 6,1 \text{ mmol/l}$• obvod kolem boků $>94 \text{ cm}$ u mužů či $>80 \text{ cm}$ u žen

kritéria National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001
alespoň 3 z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none">• triglyceridy $>1,7 \text{ mmol/l}$• HDL $< 1,0 \text{ mmol/l}$ u mužů či $<1,3$ u žen• krevní tlak $>130/85$ a/nebo antihypertenzní medikace• plazmatická glukóza nalačno $> 6,1 \text{ mmol/l}$• obvod kolem boků $>102 \text{ cm}$ u mužů či $>88 \text{ cm}$ u žen

Zdroj: Mayer 2004

4.5 Léčba

Léčba nemocných s metabolickým syndromem v sobě zahrnuje:

- a) přímé snížení IR
- b) ovlivnění projevů IR s konečným cílem snížit kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, snížit riziko vzniku diabetu a jeho mikrovaskulárních komplikací.

Zcela nezbytnou součástí léčby je edukace pacientů a jejich aktivní zapojení do léčebného procesu.

Přímé ovlivnění IR

Prvním krokem v léčbě je pokus o ovlivnění IR a jejich projevů změnou životního stylu, která zahrnuje zanechání kouření, zvýšení fyzické aktivity alespoň na 30min denně a dietní opatření. U nemocných s nadváhou a obezitou je základním léčebným prostředkem omezení energetického příjmu. Energetický příjem by měl odpovídat konstituci (tj. být v rovnováze při body mass indexu ≤ 25 či nižší než výdej při BMI > 25).

Redukční dieta musí být bezpodmínečně spojena s behaviorální terapií, která navozuje trvalou změnu stravovacích návyků, výběru potravin a zvýšení fyzické aktivity.

Nelze-li docílit redukce váhy komplexní léčbou, přistupujeme k farmakoterapii (orlistat, sibutramin). IR také klesá v souvislosti se zlepšením kompenzace diabetu. V posledních letech se objevila farmaka z řady thiazolidindionů (glitazony), která aktivují jaderné receptory PPAR gama a přímo tak snižují IR (Pelikánová 2003, Mayer 2004).

Ovlivnění projevů IR

Komplexní léčba by měla vést ke snížení hodnot krevního tlaku, krevních lipidů, glykémie a hmotnosti. Zároveň nemocným s MS podáváme antiagregancia a ACE inhibitory.

5. Syndrom polycystických ovaríí a inzulinová rezistence

Kromě metabolického syndromu, v jehož patogenezi je vazba inzulinová rezistence, obezity, hyperlipidemií a diabetu nejvíce vyjádřena, existuje i další onemocnění s velmi podobnými rysy. Tím je tzv. syndrom polycystických ovaríí. První zmínky o tomto syndromu uvádí již roku 1721 Malpighiho žák Antonio Vaisneri. Dále onemocnění popsali v roce 1935 Stein a Leventhal, po kterých nese v části literatury označení jako Steinův-Leventhalův syndrom. V padesátých letech minulého století bylo poprvé zaznamenáno zvýšení LH a v roce 1976 popsal Kahn inzulinovou rezistenci u tohoto onemocnění (Vrbíková 2003, Svačina 2000).

5.1 Definice a výskyt syndromu polycystických ovaríí

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je jednou z nejčastějších endokrinopatií žen v reprodukčním období. Postihuje přibližně 5-10% žen této věkové skupiny. Přičemž frekvence v hispánských a černošských populacích je vyšší, v bělošské populaci nižší. Asi 35-45 % žen s tímto syndromem je obézních.

Nejde o jednu přesně vymezenou chorobu, ale o syndrom se širokým spektrem fenotypických manifestací. Není to tedy onemocnění jen gynekologické, jak by se na první pohled mohlo zdát, nýbrž onemocnění i s řadou metabolických a endokrinních nálezů.

V současné době je nejvíce vžitá definice PCOS stanovená v roce 1990 konsenzem panelu expertů National Institute of Health (NIH) v Bethesdě v USA jako stavu charakterizovaného chronickou anovulací a hyperandrogenií, samozřejmě po vyloučení jiných specifických příčin nadbytku androgenů (tumorů s nadprodukcí androgenů, hyperprolaktémie, kongenitální hyperplazie, Cushingova syndromu apod.), které by mohly způsobovat stejné nebo velmi podobné klinické projevy.

Sonografický průkaz polycystických ovaríí dle klasických Adamsových kritérií, tedy 8 a více subkapsulárně uložených folikulárních cyst o průměru do 10 mm a zvýšení ovariálního stromatu nad 25 % objemu ovaria, který byl pro diagnostiku PCOS dříve nezbytný, je dle této definice pouze podpůrným kritériem.

Také dříve klasické endokrinní kritérium zvýšení poměru LH/FSH (obvykle nad 2,0), se dnes považuje jen za doplňkové.

V roce 1995 byl navržen na základě zpracování nálezů u skupiny více než 1700 žen s PCOS koncept spektra fenotypických manifestací PCOS. Na jednom konci pomyslné škály stojí ženy s oligoamenoreou, hyperandrogenémií, hirsutismem, akné, androgenní alopecií, obezitou a inzulinovou rezistencí, a na druhé straně pak ženy s PCO bez dalších klinických manifestací tohoto syndromu. Dle této koncepce je spouštěcím faktorem, ovlivňujícím změny v klinickém obraze PCOS, nárůst tělesné hmotnosti.

5.2 Etiopatogeneze

PCOS je heterogenní onemocnění, v jehož etiopatogenezi se mohou rozličnou měrou uplatňovat následující poruchy:

- tonická hypersekrece LH v adenohipofýze
- ovariální nadprodukce androgenů
- inzulinová rezistence
- hypersekrece inzulinu
- snížená sekrece růstového hormonu

Koncem 20. století byl zaznamenán rodinný výskyt PCOS, včetně postižení i mužských příbuzných, ale genetický podklad onemocnění není doposud přesně znám. Vztah genotyp-fenotyp je dnes předmětem intenzivního genetického výzkumu, přičemž do úvahy připadají geny-kandidáti jak pro syntézu steroidních hormonů (CYP11a pro enzym odštěpující postranní řetězec cholesterolu – SCC), tak pro syntézu inzulinu (VNTR inzulinového genu), stejně jako geny pro neurotransmitery a jejich receptory, pro androgenní receptor anebo celá řada genů-kandidátů pro DM 2.

Přitažlivá, avšak do této doby neověřená hypotéza je o serinové kináze, která by byla společná pro děje po aktivaci inzulinového receptoru (zabránění přenosu signálu po vazbě inzulinu serinovou fosforylací intracelulární oblasti β podjednotky receptoru) a pro syntézu steroidních hormonů (v tomto případě

naopak nadměrná aktivace $C_{17,20}$ lyázy, enzymu kvalitativně regulujícího steroidogenezi) (Vrbíková 2003).

5.3 Klinické projevy PCOS

Velké procento žen s PCOS má nepravidelný menstruační cyklus, setkáváme se u nich obvykle s oligomenoreou, anebo sekundární amenoreou. PCOS však může být i příčinou primární amenorey. PCOS je dále nejčastější příčinou anovulační sterility. Dále je u takto nemocných žen vyšší riziko patologického průběhu gravidity (preeklampsie, eklampsie, gestační diabetes mellitus) a porodnických komplikací, což ale může souviset i s často přítomnou obezitou, která se v některých pracích ukazuje jako silnější rizikových faktor pro výše zmíněné komplikace.

V 20-80 % případů doprovází PCOS obezita a výrazně modifikuje klinický obraz onemocnění. Obezita je sama o sobě provázená vyšším výskytem gynekologických poruch (poruchy menstruačního cyklu, sterilita, vyšší riziko porodnických komplikací, eklampsie a gestačního diabetu).

Z kožních projevů zvýšené hladiny androgenů je častým jevem akné, které nemizí po skončení puberty okolo 20. roku života, ale setkáváme s ním i ve 3. a 4. dekádě, hirsutismus (nadměrné ochlupení terminálního typu v oblastech, kde je jeho výskyt primárně maskuliní) a alopecie androgenního typu (frontoparietální výpad vlasů). K dalšímu kožnímu projevu spojeného se současně přidruženou inzulínovou rezistencí je acanthosis nigricans (Vrbíková 2003).

5.4 Pozdní rizika PCOS

Jak již bylo na začátku této kapitoly řečeno, PCOS není pouze gynekologickým onemocněním. Ve 20. letech 20. století byl popsán současný výskyt diabetu a hirsutizmu, a od 90. let téhož století byla věnována systematická pozornost inzulínové rezistenci.

Bylo popsáno spojení PCOS a hyperinzulinémie, která je u těchto žen důsledkem kombinace inzulínové rezistence, kompenzatorní vyšší sekrece inzulínu a jeho defektní clearance v játrech. O něco později pak byl popsán vyšší výskyt porušené

glukózové tolerance (PGT) a diabetu mellitu 2. typu u nejbližších příbuzných pacientek s PCOS.

Přesná prevalence inzulinové rezistence (IR) ale není u PCOS známá. Studie pocházející z USA obvykle popisují IR nezávisle na body mass indexu (BMI) a inzulinovou senzitivitu nižší přibližně o 35-40% nežli u zdravých žen, zatímco v pracích evropských autorů se setkáváme s názorem, že IR není faktorem s PCOS nezbytně spjatým, a že je spíše důsledkem obezity, zejména pak její abdominální formy.

Mechanismus vzniku IR u PCOS není doposud plně objasněný, předpokládá se porucha v postreceptorových mechanismech aktivovaných vazbou inzulinu na jeho receptor.

Včasné vytipování žen s PCOS, které jsou IR ohroženy, by mohlo vést k preventivním opatřením a cílenější péči u této rizikové skupiny.

V současné době však není k dispozici žádné jednoduché screeningové vyšetření IR. Inzulinémie nalačno není dostatečně vypovídající, protože inzulin je uvolňovaný pulzně a stanovené hodnoty nejsou srovnatelné mezi jednotlivými metodikami. Korelace bazální inzulinémie a inzulinové senzitivity měřené referenční metodou (euglykemický hyperinzulinový clamp) je obvykle udávána pouze okolo 0,6. Zjednodušeně lze tedy předpokládat, že každá žena s obezitou (tj. BMI nad 30 kg/m^2) bude i inzulinrezistentní; podezření na IR dále vzbuzuje přítomnost dalších projevů metabolického syndromu X a také snížení sexuální hormonu vázajícího globulinu (SHBG).

U žen s PCOS byla také opakovaně popsána dyslipidémie, abdominální akumulace tuku, arteriální hypertenze a hyperkoagulační stav (Vrbíková 2003).

5.5 Možnosti terapie

Ani v dnešní době nemáme k dispozici kauzální léčbu. Dokážeme pouze ovlivnit jednotlivé symptomy PCOS, a to většinou jen na omezenou dobu. Ideální léčba by tedy měla příznivě ovlivnit PCOS v celé jeho komplexnosti.

Velmi důležitým krokem v léčbě jsou režimová opatření – obezita je významným faktorem, který moduluje klinický obraz PCOS. Opakovaně bylo v

krátkodobých intervalech (4-12 týdnů) klinických studií u obézních žen s PCOS prokázáno, že snížení hmotnosti vede k obnově ovulačních cyklů, poklesu hladin androgenů, zlepšení lipidového profilu a inzulinové senzitivity, a to již při poklesu výchozí hmotnosti o 5-10% (tedy zdaleka ne při dosažení ideální tělesné hmotnosti). Dietní poradenství musí být doprovázeno i důrazem na přiměřeně zvýšenou pohybovou aktivitu. Bylo dokázáno, že fyzická aktivita má významný přímý pozitivní účinek na zlepšení inzulinové senzitivity, který je nezávislý na současné redukci hmotnosti (Vrbíková 2003).

Lékem první volby v případě poruch menstruačního cyklu provázených i kožními projevy hyperandrogenémie stále zůstává hormonální antikoncepce, a to i přes své případné nežádoucí vedlejší metabolické účinky.

V posledních letech se velmi diskutuje užití inzulinových senzitivátorů. Opakovaně totiž bylo prokázáno, že při použití metforminu nebo thiazolidinů se upraví jak reprodukční a gynekologické abnormality (úprava anovulace, menstruačního cyklu, hladiny androgenů), tak i metabolická stránka syndromu. Bohužel tato terapie nefungovala u všech pacientek, a proto nelze inzulinové senzitivátory doporučit k rutinnímu užití u těchto žen (Vrbíková 2003).

6. Inzulínová rezistencia a redukční režimy

Léčba obezity musí být přizpůsobena věku obézního jedince, stupni nadváhy a přítomnosti komplikací. Cílem není dosažení ideální hmotnosti, protože tento cíl je u většiny obézních nereálný, nýbrž výraznější pokles hmotnosti a s tím spojené snížení zdravotních rizik. O úspěšnosti redukčního režimu pak rozhoduje především schopnost dlouhodobě udržet docílený hmotnostní pokles. Je nutné zdůraznit, že se nejedná o krátkodobou dietu, ale o celoživotní změnu životního stylu. Léčba obezity musí být vždy komplexní, dlouhodobá a individuální.

Zahrnuje: nízkenergetickou dietu s omezením tuku, pohybovou aktivitu, úpravu jídelních a pohybových návyků.

6.1 Dieta a obezita

Při léčbě obezity dietou je nutné uvažovat v jejím širším významu.

Dieta v řečtině znamená způsob života. V tomto slova smyslu by měla být také dieta v prevenci onemocnění a v léčbě civilizačních chorob používána.

Správná dieta je taková, která je přiměřená energetickému výdeji, a je vyvážená. Její složení je ovlivněno věkem, pohlavím, stadiem vývoje, chuťovou preferencí, jídelními zvyklostmi.

Optimální dieta by měla splňovat následující kritéria:

- snížené množství nasycených tuků
- vyšší obsah mononenasycených a polynasycených tuků, přitom poměr $n-6/n-3$ by měl být 4 – 5 : 1
- zvýšení množství zeleniny, luštěnin, ovoce a potravin obsahujících škrob s nízkým glykemickým indexem
- snížený obsah soli
- omezený příjem alkoholu

6.1.1 Vztah složení diety k inzulinové senzitivě

Důležitou roli kromě energetického obsahu diety hraje i složení jednotlivých živin v jídelníčku. Zejména významné je složení tuků v dietě. Studie Whitehall II prokázala, že vyšší příjem polynenasycených mastných kyselin (PUFA) je u mužů spojena s nižším poměrem pas / boky a s poklesem hladiny triacylglycerolů a LDL – cholesterolu. Naopak u žen byla prokázána pozitivní asociace konzumace PUFA s BMI a poměrem pas / boky.

Mezi efekty polynenasycených mastných kyselin patří inhibice syntézy mastných kyselin, a to prostřednictvím transkripčního faktoru SREBP1 (jedná se o induktor lipogenních genů), stimuluje oxidaci lipidů ve svalech, játrech, tukové tkáni, a to vše prostřednictvím PPAR γ . Metabolické efekty jsou výraznější u n-3 polynenasycených mastných kyselin, které jsou obsaženy především v rybách a mořských plodech, než u n-6 polynenasycených mastných kyselin, vyskytujících se v běžně používaných rostlinných olejích (Hainer 2003).

6.2 Fyzická aktivita v prevenci a léčbě obezity

Fyzická aktivita je jedním ze základních způsobů léčby obézních pacientů. Při pravidelné tělesné aktivitě dochází k redukci tukové tkáně a k omezování vytváření nové tukové tkáně. Kladný vliv má i na metabolické komplikace spojené s obezitou.

Pohybová aktivita má, oproti dietnímu režimu, odlišný účinek na svalovou a tukovou tkáň. Zatímco nízkenergetické dietní režimy vedou k částečnému úbytku svalové hmoty, při tréninkových programech dochází současně s redukcí tukové hmoty k nárůstu hmoty svalové (Hainer 2003)

6.2.1 Fyzická aktivita a energetický výdej

Celkový energetický výdej při redukční léčbě obezity je zvyšován větší fyzickou aktivitou. Klíčovým prvkem je druh a objem pohybové aktivity (tzn. doba jejího trvání a intenzita).

Např. fyzická aktivita 45 minut 3 – 4 krát týdně na úrovni 50 – 70 % maximální aerobní zátěže způsobuje energetický výdej přibližně 1500 – 1800 kcal za týden.

6.2.2 Fyzická aktivita, oxidace tuků, lipolýza

Zvýšená oxidace tuků bývá zjištěna u vytrvalostně trénovaných osob. Hlavními mechanismy, které mají vliv na tento účinek pohybové aktivity, jsou zvýšení koncentrace mitochondrií a oxidativních enzymů v kosterním svalu, zvýšení svalové hmoty a zvýšená nabídka volných mastných kyselin svalu.

Není jednoznačně prokázán vliv pravidelné tělesné aktivity na lipolýzu v tukové tkáni. Zdá se, že případné zvýšení lipolýzy u fyzicky aktivních osob je zapříčiněno zvýšenou citlivostí tukové buňky na lipolytické působení katecholaminů. Osoby s abdominální obezitou mají citlivost tukové tkáně k lipolytickým podnětům sniženu. To může být jednou z příčin nadměrného množství tukové tkáně. Z toho je patrné, že lipolýzu povzbuzující vliv tělesné aktivity může kladně přispívat k redukci tukové tkáně (Hainer 2003, Svačina 2005).

6.2.3 Fyzická aktivita a metabolické komplikace obezity

Jak již bylo výše zmíněno, obezita je poruchou, u níž bývají inzulinová rezistence a průvodní hyperinzulinemie, tedy společné jmenovatele metabolického syndromu, pozorovány nejčastěji.

V řadě sledování, prováděných u obézních osob, snižuje jak jednorázová pohybová aktivita tak i pravidelná tělesná zátěž inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii.

Ke snížení inzulinové rezistenci přispívají jak účinky redukce tukové tkáně (především v abdominální lokalizaci), tak pohybové aktivity na úrovni kosterního svalu (Hainer 2003).

7. Analýza závislosti mezi inzulínovou rezistencí a změnou tělesné váhy

Následující část práce se bude zabývat zkoumáním vztahu inzulínové rezistence a obezity v praxi. Na základě vzorku populace bude hodnocena závislost mezi inzulínovou rezistencí a úbytkem váhy. Můžeme tedy stanovit základní stavební hypotézu, která zní: počáteční inzulínová rezistence ovlivňuje změnu váhy při redukčním režimu

Zkoumaný vzorek představovalo 25 žen, přičemž jednou z podmínek pro účast na měření byl BMI > 30 (z původního třicetičlenného vzorku bylo vyřazeno pět žen z důvodu nedodržení podmínek stanovených danou studií). Studie trvala šest měsíců, přičemž dané hodnoty byly měřeny jednak na jejím začátku, jednak po následujících intervalech: první měsíc byla ordinována velmi přísná nízkokalorická dieta (VLCD; Very Low Calorie Diets – interval 1), další dva měsíce pak nízkokalorická dieta (LCD; Low Calorie Diets – interval 2), a následující tři měsíce byla hmotnost už jen udržována.

Dále uvedené analýzy byly zhotoveny na základě těchto měření (viz tab. 5):

- váha – váha byla měřena ve výše uvedených intervalech; pro samotné výpočty v této práci byl počítán jednak relativní rozdíl vah po prvním měsíci, jednak relativní rozdíl vah po skončení studie
- HOMA – blíže o metodě viz kapitola 3.3.2
- clampové testy – hyperglykemický euglykemický test – M_{kg} , M_{ffm} - blíže o metodě viz kapitola 3.3.1

7.1 Korelační analýza

Pro hodnocení vztahu mezi metodami hodnocení inzulinové rezistence a úbytkem tělesné váhy byla použita statistická analýza, konkrétně Spearmanův korelační koeficient (viz tab. 6).

Tab. 5: Průměrné hodnoty jednotlivých ukazatelů

	počátek	po VLCD	na konci programu
Váha (kg)	96,8	89,6	86,7
HOMA	3,25	1,60	1,59
M_{kg} [$mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$]	3,16	3,65	4,24
M_{ffm}	5,13	5,78	6,56

Zdroj: data MUDr. V. Šticha

Tab. 6: Spearmanův korelační koeficient mezi hodnotami testujícími inzulinovou resistenci a úbytky váhy

	$r_{\Delta w1}$	$r_{\Delta w2}$
M_{kg}	0,19	0,19
M_{ffm}	0,24	0,18
HOMA	-0,28	-0,09

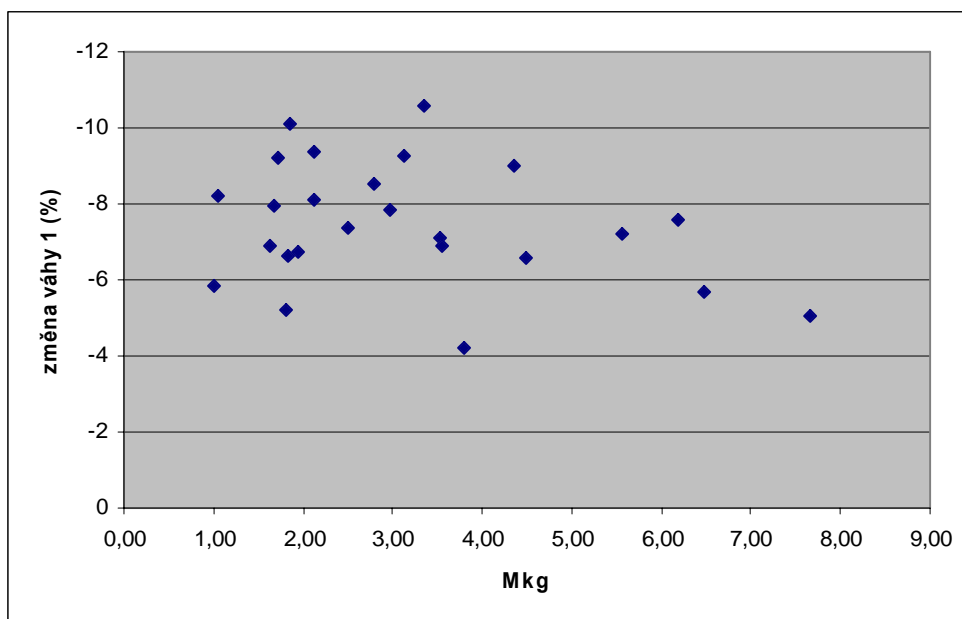
Zdroj: vlastní výpočet za použití softwaru SPSS

pozn. 1. $r_{\Delta w1}$ - korelační koeficient při sledování rozdílu vah po 1. měsíci (po VLCD)

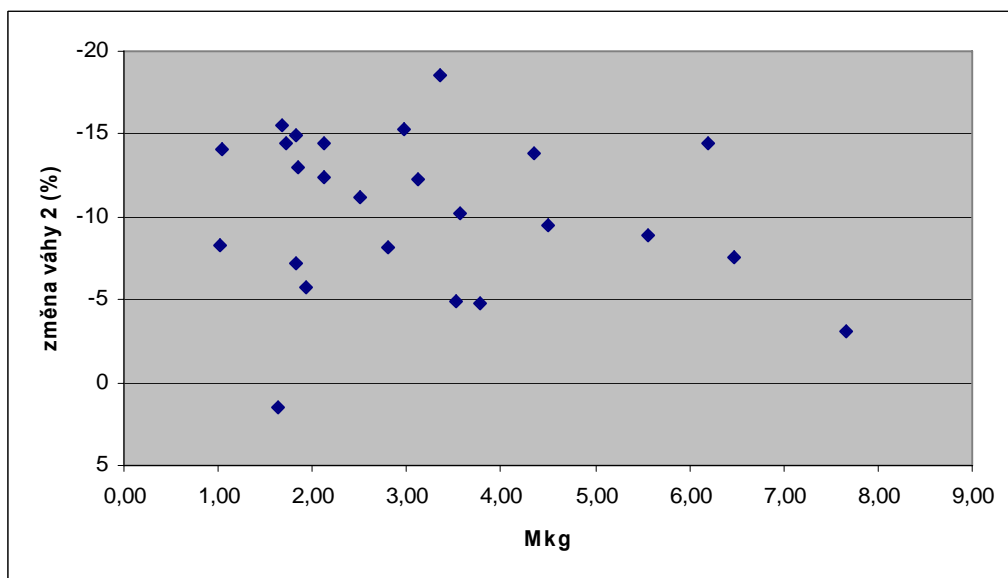
pozn 2. $r_{\Delta w2}$ - korelační koeficient při sledování rozdílu vah na konci programu

Nízké míry závislosti, tedy nízké hodnoty korelačních koeficientů jsou dobře patrné i z jednotlivých grafů:

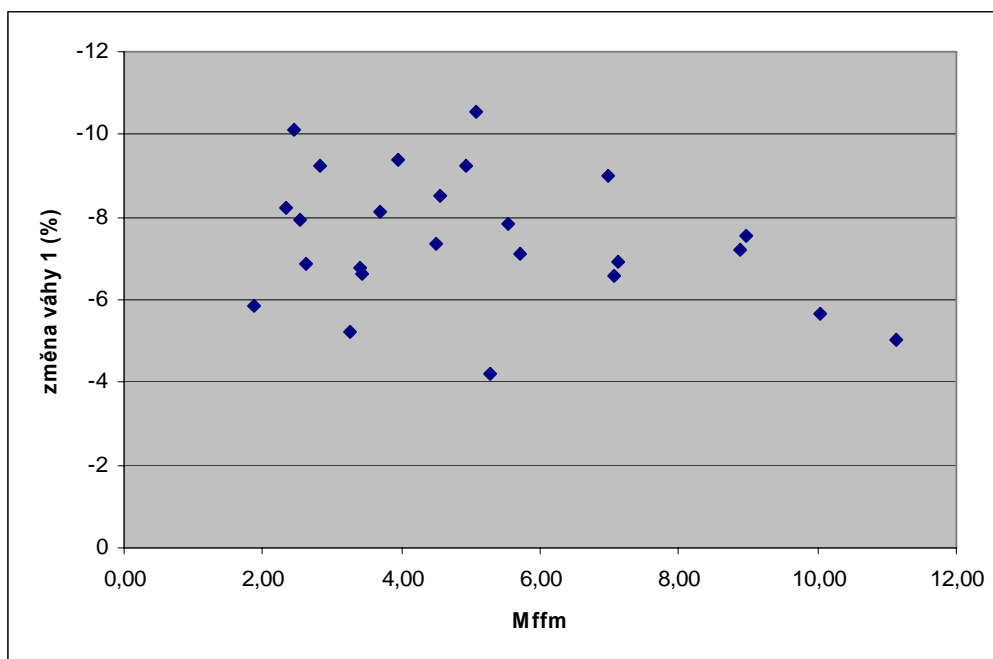
Graf č. 1: Korelace mezi M_{kg} a Δw_1 ($r = 0,19$)



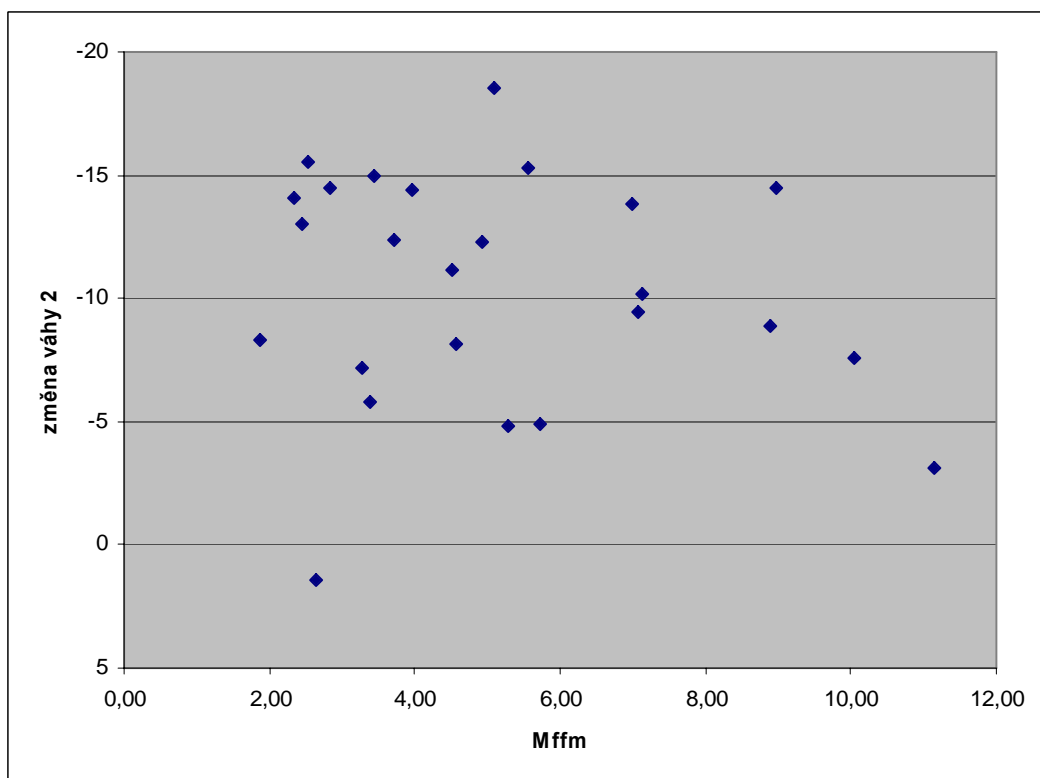
Graf č. 2: Korelace mezi M_{kg} a Δw_2 ($r = 0,19$)



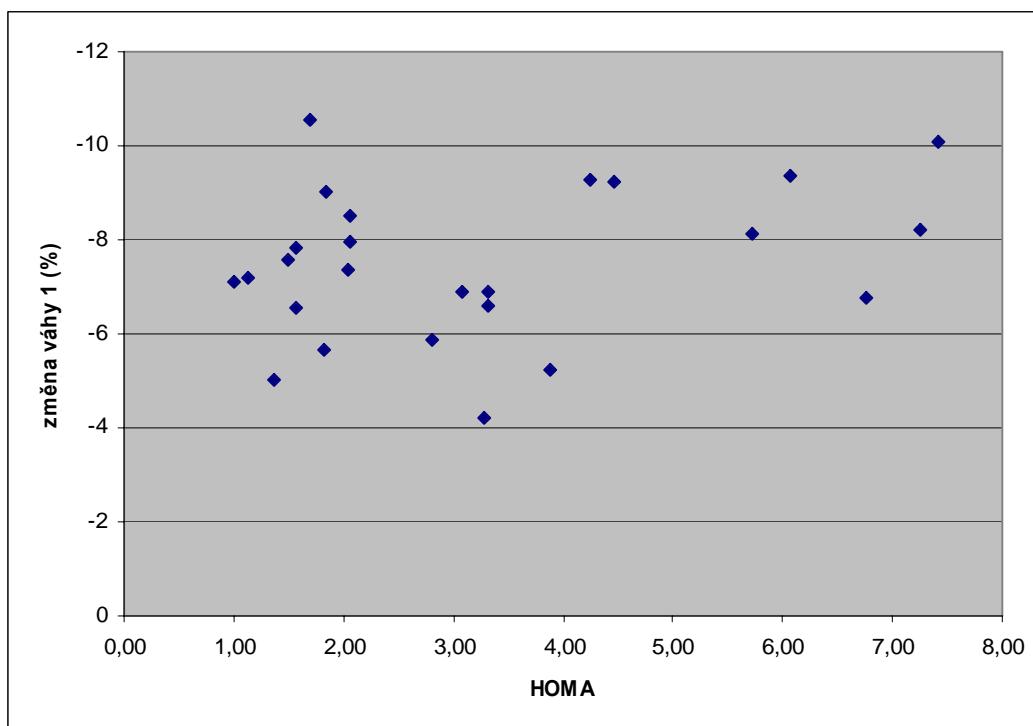
Graf č. 3: Korelace mezi M_{ffm} a $\Delta w1$ ($r = 0,24$)



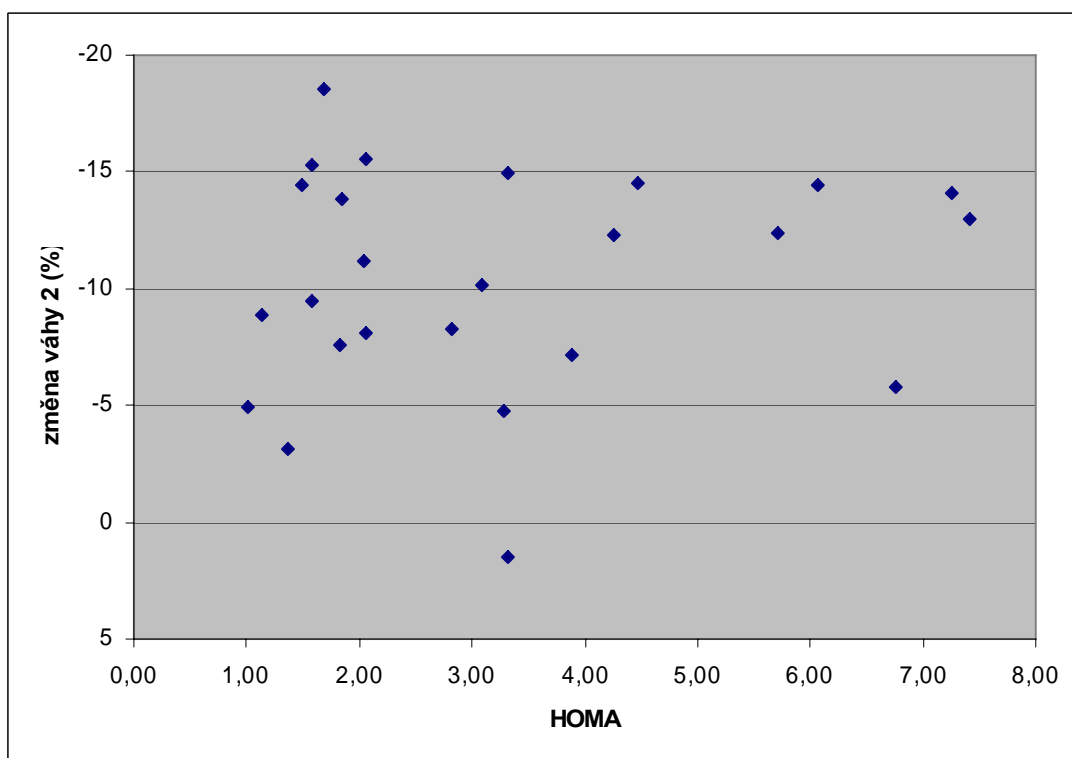
Graf č. 4: Korelace mezi M_{ffm} a $\Delta w2$ ($r = 0,18$)



Graf č. 5: Korelace mezi HOMA a $\Delta w1$ ($r = -0,28$)



Graf č. 6: Korelace mezi HOMA a $\Delta w2$ ($r = -0,09$)



7.2 Diskuse

Inzulinová resistance bývá obecně spojována s obezitou a diabetem 2. typu. A zatímco tato resistance predikuje rozvoj diabetu, její vliv na změny tělesné váhy není příliš znám (Ravussin 1991).

Právě Ravussin (Ravussin, E. et al. *Insulin Resistance Associated with Lower Rates of Weight Gains in Pima Indians*, 1991) zkoumal tuto závislost na vzorku indiánů kmene Pima a došel k závěru, že tato závislost existuje, inzulinová resistance je spojena se snížením rizika přírůstku váhy. Jinými slovy, inzulinově resistantní lidé vykázali menší nárůst váhy než inzulinově sensitivní.

V našem zkoumaném vzorku jsme chtěli ověřit, zda-li se tato skutečnost potvrdí. A jak je již z výše uvedených korelací zřejmé, tuto závislost se nepodařilo prokázat, resp. korelační koeficienty dosahovaly velmi nízkých hodnot. Kde tedy můžeme spatřit příčiny v rozdílných výsledcích v naší práci a v práci E. Ravussina?

V první řadě je třeba předeslat, že oba zkoumané vzorky se značně lišily velikostí (zatímco v této práci jsme použili vzorek o velikosti 25, Ravussin zkoumal celkem 192 indiánů). Otázkou zůstává, zda-li bychom se přiblížili k Ravussinovým závěrům, pokud by náš zkoumaný vzorek byl širší. Rozdíl mezi vzorky byl i v zastoupení jednotlivých pohlaví. Zatímco náš pracovní vzorek byl tvořen pouze ženami, v Ravussinově vzorku byly zastoupeny ženy i muži. I to mohlo ovlivnit jednotlivé výsledky.

Druhým podstatným rozdílem byl rozdíl v délce výzkumu (naše studie - 6 měsíců, Ravussinova studie – v průměru 3,5 roku). I z tohoto hlediska by bylo zajímavé sledovat, do jaké míry by se naše výsledky lišily při dlouhodobém pozorování.

V neposlední řadě byl rozdíl i v dietních režimech u obou vzorků. Jak již byl v této práci výše uvedeno, dietní režim u našeho vzorku měl tři odlišné fáze (od nejpřísnější diety - VLCD až po udržovací režim). Dietní režim v Ravussinově vzorku se skládal pouze z udržovacího režimu.

Naopak některé výchozí podmínky byly podobné – v našem vzorku byly zkoumány pouze ženy s BMI > 30, průměrné BMI u Ravussinova vzorku bylo 34

celkově (u žen 36). Podobně průměrná váha u obou vzorků byla velmi podobná – 96,8 kg, resp. 94,6 kg v Ravussinově vzorku (jedná se o celkový údaj, průměrná váha pouze u žen byla 91,2 kg).

Vzhledem ke značné geografické vzdálenosti mezi oběma porovnávanými vzorky (Česko vs. USA – stát Arizona) je taktéž otázkou, do jaké míry může být inzulinová resistence ovlivněna predispozičně, do jaké míry (a jestli vůbec) se může lišit mezi oběma vzorky na základě vrozených predispozic.

Závěrem tedy můžeme konstatovat, že u našeho zkoumaného vzorku se Ravussinova hypotéza nepotvrdila, inzulinová resistence není předjímatelem snížení váhy při redukčních režimech.

Závěr

Obezita je v současnosti jedním z typických projevů moderní doby. Změna životního stylu v dnešní době přináší však bohužel nejen obezitu, ale i množství komplikací s ní spojených. Obezita se pojí se zvýšenou celkovou úmrtností a nemocností, se sníženým pocitem tělesné a duševní pohody a se sociální izolací. Je spojována s vysokým rizikem závažných chronických onemocnění, což jednak souvisí se stupněm obezity, jednak s rozložením tuku v těle. Tzv. abdominální obezita je významným rizikovým faktorem inzulinové rezistence, metabolického syndromu s následným rozvojem diabetu mellitus 2. typu.

Výskyt obezity a tělesné nadváhy se rychle zvyšuje ve vyspělých zemích. Jednoznačné rizikové faktory pro vznik obezity jsou: vysoký energeticky bohatý příjem stravy s vysokým obsahem tuku a soli, sedavý způsob života. Naproti tomu k protektivním faktorům řadíme vyšší příjem vlákniny, vody v přírodním stavu a fyzickou aktivitu.

S množstvím tuku v lidském organismu nejvíce koreluje výskyt diabetu, protože interleukiny a mastné kyseliny vyplavované z tukové tkáně ovlivňují citlivost k inzulinu ve svalích, játrech a dalších orgánech. Adipokiny rezistin a leptin navozují rezistenci k inzulinu, zatímco adipokiny leptin a adiponektin zvyšují citlivost k tomuto hormonu. Bezprostřední příčinou rezistence k inzulinu při obezitě je hromadění mastných kyselin a lipidů v buňkách

Z tohoto důvodu fyzická aktivita, negativní energetická bilance, leptin a adiponektin, které indukují spalování mastných kyselin ve svalu, zvyšují citlivost k inzulinu. Při všech zmíněných situacích je stimulovaná AMP-aktivovaná proteinová kináza, která zrychluje metabolické pochody spojené s tvorbou ATP (oxidace mastných kyselin a vstup glukózy do buněk) a tlumí energeticky náročné pochody (např. lipogeneze). Aktivita AMP je stimulována antidiabetiky (metforminem, thiazolidinediony) a i n-3 polynenasycenými mastnými kyselinami z mořských ryb. Ty působí na buňku prostřednictvím PPAR (PPAR γ přímo stimuluje expresi genu pro adiponektin). Celý tento mechanismus vede k zabránění vzniku obezity a inzulinové rezistence.

Redukce hmotnosti při redukčním režimu je ovlivněna kromě nutriční a pohybové složky také BMI, věkem, pohlavím, genetickými, metabolickými, hormonálními a psychobehaviorálními faktory. Příjem a výdej energie, tedy výsledná energetická bilance, tak jako i skladba jednotlivých základních živin, jsou významnými faktory ovlivňujícími hmotnostní úbytek.

Obezita je nejčastější onemocnění, u kterého je pozorována inzulinová rezistence a hyperinzulinemie. V řadě sledování se došlo k závěru, že změna životního stylu, zvýšení pohybové aktivity či dietní opatření vedou u obézních pacientů ke snížení inzulinové rezistence. Objevily se však i práce, které na tuto problematiku nahlíží z druhé strany: může být inzulinová rezistence prediktorem úbytku váhy? Část této práce se snaží odpovědět právě na tuto otázku, a sice statistickou analýzou vzorku 25 žen, u kterých byly po určené období a za určitých podmínek měřeny hodnoty inzulinové rezistence. Inspirací pro tento výzkum byla práce E. Ravussina, která právě tvrdila, že inzulinová rezistence může být prediktorem úbytku váhy. V našem výzkumu se však tato hypotéza nepotvrdila, nepodařilo se prokázat, že by existovala statisticky signifikantní korelace mezi inzulinovou rezistencí a úbytkem váhy. Je ovšem nutno podotknout, že oba srovnávané pokusy se do jisté míry lišily (počet vzorků, délka pokusu aj.), a zůstává spekulativní otázkou, zda-li při zcela srovnatelných vstupních podmínkách bychom došli k podobným závěrům jako E. Ravussin. Závěrem tedy můžeme konstatovat, že inzulinová rezistence dle našeho zkoumání není prediktorem úbytku váhy.

Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá obezitou, inzulinovou resistencí a vztahem mezi inzulinovou resistencí a úbytkem váhy. V první části práce je nastíněna problematika obezity obecně, v dalších částech práce pojednává o dalších metabolických a endokrinních komplikacích, které mají souvislost s obezitou. V druhé části práce je diskutována problematika závislosti inzulinové rezistence a úbytku váhy. Tato část se opírá o klinickou studii, kde na určitém vzorku populace byly sledovány hodnoty naměřené pomocí metod hodnotících inzulinovou rezistenci a byla sledována souvislost mezi těmito hodnotami a úbytkem váhy. Hypotéza o tomto případném vztahu je založena na výzkumech E. Ravussina, který se touto problematikou zabýval, v naší klinické studii se ovšem tato skutečnost neprokázala. Lze tedy říci, že dle našeho výzkumu inzulinová rezistence není prediktorem úbytku váhy.

Summary

This thesis covers topics about obesity, insulin resistance and a relation between insulin resistance and weight loss. The first part deals with obesity in general, in the following sections we discuss about other metabolic and endocrine complications in relations with obesity. The second part of my thesis relates to a problem of insulin resistance and weight loss. Facts in this part are based on clinical study, where on determined population sample we tracked the connection between these values and weightless. Hypothesis about this possible interrelation is grounded on the Mr. E. Ravussin's piece of knowledge about this relation; however, in our clinical research we could not prove this assertion. Therefore, we could assume, based on our research, that the insulin resistance does not cause weight loss.

Seznam použité literatury

- BARTOŠ, V., PELIKÁNOVÁ, T. et al. *Praktická diabetologie*. Praha, Maxdorf, 2003.
- BRUNANI, A., CAUMO, A., GRACI, S., MARGARINI, C., VIBERTI, G.C., LIUZZI A. Revised vs. Original QUICKI index during diet + rosiglitazone treatment in obese subjects. *Diabetes Metab* 2004, 30, pp. 409-10.
- HAINER, V. et al. *Základy klinické obezitologie*. Praha, Grada Publishing 2004
- HALUZÍK, M., *Význam tukové tkáně a jejích endokrinních produktů při rozvoji metabolických změn u malnutrice, obezity a inzulinové rezistence*. In: Habilitační a inaugurační přednášky na 1. lékařské fakultě UK v Praze. Praha, Galén, 2004, s. 54-65.
- HALUZÍK, M., SVAČINA, Š. *Metabolický syndrom a nukleární receptory – ppar*. Praha, Grada Publishing, 2005.
- HŘEBÍČEK, J., JANOUT, V., MALINČÍKOVÁ, J., HORÁKOVÁ, D., ČÍŽEK, L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, vol. 87 (1), pp. 144-147.
- MAYER, O. Kardiovaskulární riziko metabolického syndromu a možnosti jeho léčebného ovlivnění. *Interní medicína pro praxi*, 2, 2004, s. 64-67.
- PELIKÁNOVÁ, T. Glykemický clamp – praktické provedení a využití. *DMEV*, 2001, 3, s. 172-182.
- PELIKÁNOVÁ, T. Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. *Interní medicína pro praxi*, 2003, 10, s. 491-495.
- RAVUSSIN, E. et al. Insulin Resistance Associated with Lower Rates of Weight Gains in Pima Indians. *The Journal of Clinical Investigation, Inc.*, 1991, vol. 88, pp. 168-173.
- Resource Centers for Minority Aging Research. *RCMAR Measurement Tools – Assessing Insulin Sensitivity*. [cit. 6.10.2006]. Dostupnost z www.musc.edu/dfm/rcmar/insulinsens.html

SILFEN, M.E., MANIBO, A.M., McMAHON, D.J., LEVINE, L.S., MURPHY, A.R., OBERFIELD, S.E. Comparison of Simple Measures of Insulin Sensitivity in Young Girls with Premature Adrenarche: The Fasting Glucose to Insulin Ratio May Be a Simple and Useful Measure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, Vol. 86, 6, pp. 2863-2868.

SVAČINA, Š. *Obezita a diabetes*. Praha, Maxdorf, 2000.

SVAČINA, Š. (ed.) *Trendy soudobé diabetologie: svazek 10*. Praha, Galén, 2005.

VRBÍKOVÁ, J. Syndrom polycystických ovarii. *Interní medicína pro praxi*, 2003, č. 11, s. 554-557.