

Souhrn

Úvod

Vzhledem ke své endokrinní aktivitě, zasahující do regulace intermediárního metabolismu, imunitních funkcí či aterogeneze, hraje tuková tkáň důležitou roli v rozvoji inzulínové rezistence (IR). Blokáda angiotensin II typ 1 receptoru (ARB) potencionálně zvyšuje inzulínovou senzitivitu, patofyziologické mechanismy těchto metabolických účinků, jako např. vliv na endokrinní aktivitu tukové tkáně, nejsou in vivo spolehlivě objasněny.

Cíle

Cílem práce bylo přispět k poznání mechanismů, kterými se tuková tkáň uplatňuje při rozvoji IR.

Studie I – Zhodnotit vliv akutně navozené hyperinzulinémie s a bez akutní ARB na plazmatické koncentrace vybraných adipokinů a jejich expresi v subkutánní tukové tkáni (SAT) u pacientů s diabetem 2. typu a zdravých kontrolních osob

Studie II - Zhodnotit vliv 3-týdenní léčby telmisartanem na inzulínovou rezistenci a plazmatické hladiny vybraných adipokinů a jejich exprese v SAT u osob s metabolickým syndromem a zvýšenou glykemií nalačno

Studie III - Zhodnotit vliv prolongované hypertriglyceridémie na plazmatické koncentrace a SAT exprese vybraných adipokinů u pacientů s diabetem 2. typu a zdravých kontrolních osob

Studie IV - Stanovit plazmatické hladiny vybraných cytokinů a adipokinů a jejich exprese v SAT u jedinců s různými kategoriemi intolerance glukózy.

Metodika

K navození specifických metabolických podmínek in vivo byly použity metody hyperinzulinového-euglykemického clampu, infuze intralipidu a kontrolní infuze fyziologického roztoku. Krevní odběry a jehlová biopsie podkožního tuku na břiše byly provedeny k získání vzorků pro charakterizaci endokrinní aktivity tukové tkáně. Do prezentovaných klinických studií byly zahrnuty čtyři skupiny osob: 8 zdravých mladých mužů (H), 11 pacientů s diabetem 2. typu s nadváhou/obezitou (D), 12 věkově odpovídajících zdravých kontrol (C) a 12 pacientů se zvýšenou glykemií nalačno a nadváhou/obezitou (IFG).

Výsledky

Studie I – U diabetiků v porovnání s kontrolami byly zjištěny odlišné plazmatické hladiny vybraných adipokinů a/nebo jejich exprese v SAT. Inzulín odlišně ovlivňuje hladiny resistinu a leptinu u diabetiků a zdravých osob, zatímco plazmatický adiponectin a TNF α nepodléhají akutní regulaci inzulínem. Stimulační vliv inzulínu na exprese v SAT byl zachycen pouze pro TNF α a adiponectin. Po akutním podání losartanu bylo prokázáno snížení plazmatického resistinu a leptinu, zatímco exprese adipokinů nebyla ovlivněna. Losartan dále navodil vzestup celkového a HMW adiponectinu i jeho exprese, což naznačuje jeden z možných mechanismů metabolických účinků losartanu. Uvedené změny cirkulujících adipokinů nemohou být vysvětleny změnami v jejich expresi v SAT. Plazmatický A-FABP i jeho exprese v SAT jsou asociovány s obezitou, IR a hyperglykemií. Hyperinzulinémie snižuje A-FABP plazmě, ale nemění jeho expresi. Akutní ARB stimuluje bazální hladiny A-FABP bez vlivu na jeho expresi.

Studie II – U pacientů se zvýšenou glykemií nalačno zvyšuje krátkodobá léčba telmisartanem plazmatické koncentrace adiponectinu, leptinu a resistinu a snižuje TNF α v plazmě. Tyto účinky jsou více vyjádřeny během hyperinzulinémie. Uvedené změny cirkulujících adipokinů nejsou podloženy změnami v jejich expresi v SAT.

Studie III – Prolongovaná hyperlipidémie stimuluje vzestup sekrece TNF α a resistinu, zatímco leptin a A-FABP v plazmě klesají. Exprese adipokinů v SAT není účinkem hyperlipidémie ovlivněna.

Studie IV – Vybrané adipokiny včetně A-FABP vykazují rozdílné regulace na systémové úrovni a úrovni exprese v SAT během progresu glukózy intolerance. Rozdíly mezi skupinami v plazmatických koncentracích nejsou podloženy změnami v expresi v SAT.

Závěry

Prostřednictvím komplexního zhodnocení endokrinní aktivity tukové tkáně in vivo za různých experimentálních podmínek rozšiřují prezentované studie současné poznatky o roli tukové tkáně v rozvoji inzulínové rezistence u člověka. Skupiny diabetiků 2. typu, zdravých osoby a také IFG pacientů se liší co do bazálních koncentrací a SAT expresí vybraných adipokinů a cytokinů. Prokázali jsme také odlišné, pro jednotlivé skupiny specifické regulace plazmatických hladin i expresí adipokinů v reakci na hyperinzulinémií a hypertriglyceridemií, jakož i na podání losartanu nebo telmisartanu. Prezentované výsledky podporují hypotézu o roli adipokinů v patogenezi IR.