

Inzulinová rezistence (IR) hraje zásadní roli v progresi aterosklerózy a je spojena s vyšší kardiovaskulární mortalitou a morbiditou. IR v metabolismu glukózy je běžným nálezem u diabetiků 2. typu a obézních jedinců. Řadou autorů je IR stále považována za základní z řady klinických, biochemických a humorálních odchylek, které souhrnně označujeme jako metabolický syndrom a do kterého dále zahrnujeme esenciální hypertenzi, dyslipoproteinemii, viscerální obezitu, endotelovou dysfunkci a další abnormality. Porucha účinku inzulinu a IR je přítomna i u diabetiků 1. typu a její význam není dostatečně zhodnocen. Disertační práce je zaměřena na problematiku IR u nemocných s diabetem mellitem 1. typu a dále problematiku blokády renin angiotenzinového systému (RAS) v kontextu IR u nemocných s metabolickým syndromem a poruchou glukózové homeostázy. K hodnocení IR je použita metodika hyperinzulinového-euglykemického clampu a nepřímé kalorimetrie, které umožňují testování *in vivo* u člověka. V našem projektu jsme se zaměřili na 1) posouzení významu metabolické inflexibility u diabetiků 1. typu, 2) hodnocení metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu u nemocných s diabetes mellitus 1. typu a přítomnou IR, 3) testování vlivu inhibice RAS při použití blokátoru angiotenzin II typ 1 receptoru (ARB) telmisartanu u nemocných s porušenou glukózovou homeostázou při metabolickém syndromu. Výsledky disertační práce (studie č.1) přispěly k průkazu poruchy substrátové utilizace u diabetiků 1. typu – metabolické inflexibility. Význam tohoto fenoménu nebyl a není dosud zhodnocen, není zatím provedena žádná jiná studie, která by testovala i možné terapeutické ovlivnění. Tento jev u uvedené skupiny doložila naše studie jako první. Dalším výsledkem (studie č.2) naší práce je zpřesnění metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu v kombinaci s měřením substrátové utilizace nepřímou kalorimetrií u diabetiků 1. typu spolu s hodnocením vylučování urey močí. Při hodnocení substrátové utilizace pomocí nepřímé kalorimetrie prováděné při euglykemickém hyperinzulinovém clampu nelze nahradit sběr moči během clampu sběrem během předchozích 24 hodin ani sběrem bazálním (6:00-9:00). Ke správnému hodnocení vylučování urey je nutné provádět sběry moče ve všech periodách clampu i přes technickou náročnost a možnou chybu sběru. Cirkadiální rytmus vylučování urey nebyl u našeho souboru diabetiků zjištěn. Prokázali jsme, že nemocní s diabetem 1. typu mají poruchu proteolýzy při normální oxidaci proteinů, což by mohlo poukazovat na přítomnost inzulinové rezistence v metabolismu proteinů. Poslední část disertační práce (studie č.3) byla věnována problematice „metabolické léčby“ inhibicí RAS, kdy jsme prokázali pozitivní vliv telmisartanu na vybrané adipokiny u nemocných s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií, a tím podpořili teorii o možném metabolickém účinku telmisartanu v léčbě metabolického syndromu. Podávání telmisartanu v dávce 160 mg/den po dobu tří týdnů sice neovlivnilo signifikantně míru inzulinové rezistence, ale vedlo k významnému poklesu glykémie a změnám ve vybraných adipokinech. Vzestup bazální (lačné) koncentrace leptinu spolu s inzulin-stimulovaným vzestupem adiponektinu, leptinu a rezistinu při současném poklesu TNF α při hyperinzulinemii při clampu podporuje možnou metabolickou aktivitu telmisartanu u nemocných s metabolickým syndromem a poruchou glukózové homeostázy.