

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



**Použití magnetické rezonance spektroskopie při studiu
glukózového metabolismu**

MUDr. Simona Kratochvílová

2017

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Školitel: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Dizertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

Abstrakt	5
Abstract	6
1. Úvod	7
1.1. Inzulinová rezistence v kosterním svalu	7
1.2. Inzulinová rezistence v CNS	8
1.3. Magnetická rezonance spektroskopie při výzkumu inzulinové rezistence	8
1.3.1. Vodíková spektroskopie kosterního svalu	9
1.3.2. Fosforová spektroskopie kosterního svalu	9
1.3.3. Vodíková spektroskopie mozkové tkáně	10
2. Hypotézy a cíle práce	13
3. Metodika	14
4. Uspořádání studií a výsledky	16
4.1 Studie 1: Metabolické charakteristiky m. soleus ve vztahu k inzulinové senzitivě u potomků hypertoniků	16
4.2 Studie 2: Vliv telmisartanu na obsah intramyocelulárních lipidů u osob s poruchou lačné glykémie	17
4.3 Studie 3: Vliv akutní hyperinzulinémie na mozkový metabolismus	18
5. Diskuse	21
6. Závěry	25
7. Seznam použitých zkratk	26
8. Použitá literatura	27
9. Přehled vlastních publikací	33

Abstrakt

Magnetická rezonance spektroskopie (MRS) představuje neinvazivní metodu, která umožňuje *in vivo* sledovat metabolické pochody ve vybraných tkáních. Její aplikace v diabetologii představuje možnost mapovat metabolismus v cílových orgánech působení inzulínu a přispět tak k objasnění patofyziologie vzniku inzulínové rezistence.

Dizertační práce je zaměřena na praktickou aplikaci fosforové (^{31}P) a vodíkové (^1H) spektroskopie při vyšetření metabolismu kosterního svalu u osob s inzulínorezistencí nebo poruchou lačné glykémie a dále na vyšetření mozkové tkáně s pomocí ^1H MRS u diabetiků 1. typu po navození hyperinzulinémie. Vyšetření byla provedena přístrojem Siemens Vision 1,5T; k hodnocení glukózového metabolismu a inzulínové senzitivity byla provedena vyšetření orálním glukózovým tolerančním testem a hyperinzulinovým euglykemickým clampem.

Studie 1 byla zaměřena na hodnocení energetického metabolismu kosterního svalu (m. soleus) u potomků hypertoniků, u kterých byl v porovnání se zdravými kontrolami prokázán určitý stupeň inzulínové rezistence. Fosforová spektroskopie zde umožnila hodnotit koncentrace vybraných makroergních fosfátů (fosfokreatin, anorganický fosfát, adenosintrifosfát, fosfomonoestery a fosfodiestery). Koncentrace těchto látek v kosterním svalu byly u potomků hypertoniků srovnatelné se zdravými kontrolami, ale hraničně vyšší poměr anorganický fosfát/ATP v této skupině ukázal na alteraci energetického metabolismu s konzumpcí ATP. Korelace mezi koncentracemi svalových makroergních fosfátů s ukazateli inzulínové rezistence a výší krevního tlaku tuto alteraci u potomků hypertoniků potvrdila.

Studie 2 zkoumala charakteristiku kompartmentu intramyocelulárních lipidů (IMCL) v m. tibialis anterior u osob s poruchou lačné glykémie se sedavým způsobem života a jeho následné ovlivnění léčbou telmisartanem v dávce 160mg/den po dobu tří týdnů. S pomocí vodíkové spektroskopie byl hodnocen obsah IMCL ve formě $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_3$ skupin. Prokázali jsme negativní korelaci mezi obsahem IMCL a sérovým cholesterolem, inzulínovou senzitivitou a plazmatickým adiponektinem. Podávání telmisartanu nevedlo ke zlepšení inzulínové senzitivity, ale snížilo lačnou glykémii. Telmisartan neovlivnil obsah IMCL v kosterním svalu. Po léčbě telmisartanem ale vymizela původní vazba IMCL na některé parametry inzulínové senzitivity a podávání telmisartanu zřejmě ovlivnilo metabolické charakteristiky tohoto kompartmentu.

Studie 3 byla zaměřena na hodnocení vlivu akutně navozené suprafyziologické hyperinzulinémie na mozkový metabolismus u pacientů s diabetem 1. typu a zdravých kontrol. Při provedení vodíkové spektroskopie oblasti parietální bílé hmoty jsme potvrdili rozdíl v bazálních koncentracích vybraných metabolitů (N-acetylaspartát, cholin, inositol a kreatin) mezi diabetiky 1. typu a kontrolami, což potvrzuje negativní ovlivnění mozkového metabolismu přítomností diabetu. Po navození hyperinzulinémie jsme zjistili změnu mozkové koncentrace glukózy a neurotransmiteru glutaminu. Suprafyziologická hyperinzulinémie pravděpodobně ovlivňuje mozkový metabolismus.

Dizertační práce přispěla k objasnění vybraných mechanismů inzulínové rezistence v kosterním svalu a mozku a ukázala možnosti využití MRS v této problematice

Abstract

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a noninvasive technique that enables to follow metabolic processes in selected tissues in vivo. Recently the attention has been focused on metabolic mapping in target organs of insulin action to describe the pathophysiology of insulin resistance.

The aim of our study was to present the practical application of ^{31}P (phosphorus) MRS and ^1H (proton) MRS in metabolic studies of skeletal muscle in insulin resistant subjects and in subjects with impaired fasting glucose. The third study was aimed to evaluate the brain metabolism with ^1H MRS in subjects with type 1 diabetes during hyperinsulinemia. ^1H and ^{31}P MRS were performed using a MR Scanner Siemens Vision operating at 1,5 Tesla. To assess the parameters of glucose metabolism and insulin action oral glucose tolerance test and hyperinsulinemic euglycemic clamp were performed.

The study 1 was aimed to evaluate the skeletal muscle (m. soleus) energetic metabolism in the offspring of hypertensive parents (OH) with a higher level of insulin resistance. The concentrations of selected high energy phosphates (phosphocreatine, inorganic phosphate, adenosinotriphosphate, phosphomonoesters, phosphodiester) were evaluated with ^{31}P MRS. Their amount in OH was comparable to healthy controls. However we found marginally higher ratio of inorganic phosphate/ATP in OH and several correlations among phosphate metabolites and parameters of insulin resistance or blood pressure, which points at the higher activation of the energy metabolism in OH.

The second study examined the metabolic characteristics of intramyocellular lipids (IMCL) in m. tibialis anterior in subjects with impaired fasting glucose with sedentary lifestyle. We used ^1H MRS to evaluate the signal intensities of $-\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_3$ groups of IMCL. We demonstrated the negative correlation between the IMCL content and serum cholesterol, insulin sensitivity and plasmatic adiponectine level. The second goal of the study was to assess the effect of the telmisartan treatment (160mg/day, 3 weeks) on the IMCL content. The telmisartan administration did not improve insulin sensitivity but resulted in the lower fasting glucose. Telmisartan did not affect the IMCL content in skeletal muscle. However the IMCL compartment lost its association with insulin sensitivity parameters after the treatment and telmisartan probably influenced its metabolic behaviour.

The final study was designed to evaluate the effect of hyperinsulinemia on brain metabolism in subjects with type 1 diabetes (T1DM) and healthy controls. We performed the ^1H MRS of the parietal white matter and found significant differences in basal concentrations of selected metabolites (N-acetylaspartate, cholin, inositol and creatine) between T1DM and healthy controls, which supports the presumption of negative impact of T1DM on brain metabolism. After the induction of supraphysiological hyperinsulinemia we registered the alteration in glucose concentration and the increase in glutamine concentration in the whole group. Brain metabolism is presumably influenced by supraphysiological hyperinsulinemia.

The dissertation helped to clarify the mechanisms of insulin resistance in skeletal muscle and brain and demonstrated the possibilities of using MRS in this issue.

1. ÚVOD

Inzulinová rezistence (IR) je klíčovou abnormalitou, která je zodpovědná za rozvoj diabetu 2. typu (T2DM) a je provázená dalšími abnormalitami v rámci metabolického syndromu (Reaven G.M., 1997). Ve výzkumu IR se uplatňují hlavně biochemické a molekulárně genetické metody. Velkou perspektivu přinášejí ale i novější zobrazovací techniky, jako je funkční magnetická rezonance (fMRI), magnetická rezonance spektroskopie (MRS) nebo pozitronová emisní tomografie (PET), které umožňují „metabolické mapování“, tj. neinvazivní a opakované posouzení metabolismu a složení zkoumaných tkání.

Cílem dizertační práce bylo přispět k objasnění patofyziologie IR za pomoci MRS. Výzkum byl zaměřen na kosterní sval, což je orgán tradičně spojovaný s IR, ve kterém jsme zkoumali energetický a lipidový metabolismus ve vazbě na inzulinovou senzitivitu. Poslední studie je zaměřena na zkoumání vlivu suprafyziologické hyperinzulinémie na mozkovou tkáň. Mozkový metabolismus byl dlouho považován za zcela necitlivý k účinku inzulinu, ale výzkumy z poslední doby ukazují, že i zde se můžeme setkat s projevy IR.

1.1 INZULINOVÁ REZISTENCE V KOSTERNÍM SVALU

Inzulinová rezistence v kosterním svalu se projevuje sníženým postprandiálním inzulindependentním odsunem glukózy. Klíčovým faktorem, který je spojený s rozvojem IR, je elevace plazmatických koncentrací volných mastných kyselin (FFA). K vychytávání nadbytečných FFA z cirkulace slouží v organismu primárně tuková tkáň. Překročení skladovací kapacity tukové tkáně nebo její dysfunkce vede k ukládání nadbytečných lipidů v ektopických lokalizacích, což vede k funkčnímu a morfologickému poškození daných tkání (lipotoxicita) (Brons C. a Grunnet L.G., 2017). Ektopické lipidy se typicky ukládají v buňkách kosterního svalu, v kardiomyocytech, hepatocytech a v buňkách Langerhansových ostrůvků. Kumulace intramyocelulárních lipidů (IMCL) v buňkách kosterního svalu hraje zásadní roli v rozvoji svalové inzulinové rezistence.

Na zvýšené množství IMCL a negativní korelaci s inzulinovou senzitivitou u diabetiků 2. typu upozornily nejprve bioptické studie (Falholt K. et al., 1988; Pan D.A. et al., 1997). Později byla vazba potvrzena již za použití MRS i u prvostupňových příbuzných diabetiků (Jacob S. et al., 1999; Perseghin G. et al., 1999) a zdravých osob (Krssak M. et al., 1999; Virkamaki A. et al., 2001). Vysoký obsah IMCL byl ovšem oproti všem očekáváním popsán i u trénovaných atletů s vysokou úrovní inzulinové senzitivity (Goodpaster B.H. et al., 2001) a fenomén byl nazván „paradox atletů“. V této skupině osob dokonce vyšší obsah IMCL koreluje pozitivně s inzulinovou senzitivitou (Thamer C. et al., 2003). Klíčovou roli zde patrně bude hrát metabolizovatelnost IMCL.

Zvýšená nabídka mastných kyselin interferuje s inzulinovou signální kaskádou a může navodit IR řadou mechanismů. Dlouho známá je kompetice energetických substrátů (Randlův cyklus) (Randle P.J., 1998). Poměr mezi oxidací a ukládáním lipidů je ovlivňován aktivitou AMP-aktivované protein kinázy (AMPK) a její dysregulace může stát v pozadí ektopického hromadění tuků (Ruderman N.B. et al., 2013). Mitochondriální dysfunkce, která se projeví sníženou kapacitou oxidace mastných kyselin, představuje další možnou příčinu svalové IR (Kelley D.E. et al., 2002; Schrauwen P. et al., 2010). Dalším mechanismem, který se podle experimentálních studií výraznou měrou podílí na vzniku IR, je toxický efekt nahromaděných lipidových metabolitů (diacylglyceroly, ceramidy) v cytosolu, což vede k inhibici inzulinové signální kaskády. Indukce oxidačního stresu patří mezi další mechanismy toxického působení mastných kyselin (Schrauwen P. et al., 2010).

1.2 INZULINOVÁ REZISTENCE V CNS

Dlouho se předpokládalo, že inzulin nemá žádný vliv na mozkový metabolismus. V posledních letech se ale ukazuje, že funguje jako neuropeptid s neurotrofním a neuromodulačním působením (Stockhorst U. et al., 2004). Mozek hraje klíčovou roli v udržování metabolické homeostázy a inzulin je jedna z mnoha signalizačních molekul, které mozek informují o energetickém stavu organismu. Inzulin se v mozku přímo účastní kontroly energetické bilance, příjmu potravy, tvorby tělesných tukových zásob, metabolismu glukózy v játrech, systémové odpovědi na hypoglykémii, termoregulace a reprodukce (Gerozissis K., 2008; Banks W.A. et al., 2012). Mezi další funkce inzulinu v mozkové tkáni patří ovlivňování emocí a vyšších kognitivních funkcí jako je učení a paměť.

Inzulinové receptory jsou rozmístěny po celém mozku a mozková tkáň exprimuje inzulinovou signalizační kaskádu (Havrankova J. et al., 1978). Nejvyšší výskyt inzulinových receptorů je popisován v čichovém laloku, hypothalamu, hippocampu, mozečku, amygdale a v mozkové kůře. Zkoumání inzulinové rezistence v mozkovém metabolismu se v posledních letech týkalo hlavně demence Alzheimerovského typu (AD), ale IR se může týkat i řady metabolických procesů a dokonce i přestupu glukózy přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Ve většině studií nebyl zjištěn vyšší přestup glukózy přes HEB při fyziologické nebo lehce suprafyziologické inzulinémii (Eastman R.C. et al., 1990; Cranston I. et al., 1998; Hasselbalch S.G. et al., 1999; Seaquist E.R. et al., 2001) a transport glukózy přes HEB je hodnocen jako inzulin independentní. Vyšší akumulace glukózy v mozku po podání inzulinu byla ale již také popsána (Hertz M.M. et al., 1981; Bingham E.M. et al., 2002; Anthony K. et al., 2006; Tuulari J.J. et al., 2013).

Velmi zajímavou otázkou je, zda by i v transferu glukózy přes HEB mohl existovat nějaký stupeň inzulinové rezistence. Týkal by se zřejmě jen menší části transferu, který je zprostředkován inzulinsenzitivními GLUT 4 transportéry, které jsou v malé míře v mozku také přítomny (McEwen B.S. a Reagan L.P., 2004). Skupina autorů (Anthony K. et al., 2006) popisuje snížený cerebrální metabolismus glukózy u rezistentních osob při hyperinzulinémii. Inzulin může přímo ovlivňovat přestup glukózy přes HEB nebo modulovat neuronální metabolismus s následným vlivem na vychytávání glukózy. Dalším potvrzením mozkové IR je spektroskopická studie autorů (Karczewska-Kupczewska M. et al., 2013), kteří zkoumali vliv hyperinzulinémie na koncentrace vybraných metabolitů hodnotitelných pomocí MRS a uvádějí, že k určitým změnám při inzulinové infúzi došlo pouze v inzulinsenzitivní skupině.

1.3 MAGNETICKÁ REZONANCE SPEKTROSKOPIE PŘI VÝZKUMU INZULINOVÉ REZISTENCE

Princip nukleární magnetické rezonance byl popsán v roce 1946 fyziky Edwardem Purchellem a Felixem Blochem. Běžně jsou používány dvě základní techniky - zobrazování – Magnetic resonance imaging (MRI), při kterém získáváme anatomické obrazy orgánů, a spektroskopie – Magnetic resonance Spectroscopy (MRS), kdy dostáváme informaci o zastoupení vybraných metabolitů ve zkoumané tkáni. Vyšetření je snadno opakovatelné a tak umožňuje i provádění dynamických a intervenčních studií in vivo.

Množství detekovatelných metabolitů je dáno obsahem vybraných izotopů (^1H , ^{31}P , ^{13}C), které jsou zobrazitelné pomocí MRS. Výstupem vyšetření je křivka - spektrum, kde jsou na ose X vyneseny rezonanční frekvence zkoumaných izotopů, a na ose Y odpovídající intenzity signálů. Rezonanční frekvence, pod kterými se dané metabolity ve spektru zobrazují, jsou pro ně specifické a jsou určeny chemickými vlastnostmi těchto látek. Intenzita signálu je přímo úměrná koncentraci látky ve zkoumaném objemu tkáně. Je možné stanovit pouze několik desítek metabolitů s koncentrací vyšší než 1mmol/l V biomedicínské praxi se nejvíce používá

vodíková spektroskopie (^1H MRS), při které zachycujeme rezonanční frekvenci funkčních skupin obsahujících protonové jádro (^1H). Užívá se hlavně k neinvazivnímu hodnocení metabolismu mozkové tkáně a ke kvantifikaci obsahu lipidů v kosterním svalu nebo v jaterní tkáni. Další velmi často používanou modalitou je fosforová spektroskopie (^{31}P MRS), při které získáváme informace především o obsahu makroergních fosfátů s možností hodnocení energetického metabolismu vybraných tkání.

1.3.1 VODÍKOVÁ SPEKTROSKOPIE KOSTERNÍHO SVALU

^1H MRS kosterního svalu se zaměřuje hlavně na oblast vodíkových signálů patřících methylovým ($-\text{CH}_3$) a methylenovým ($-\text{CH}_2-$) skupinám mastných kyselin. Mimo oblast mastných kyselin je ve vodíkovém spektru viditelný i signál kreatinu, jehož koncentrace bývá konstantní a považuje se za interní standard. Intenzita vodíkových signálů patřících mastným kyselinám bývá proto běžně vyjadřována jako poměr k intenzitě signálu kreatinu. Typické ^1H spektrum kosterního svalu je na Obr. 1.

V kosterním svalu je možné rozlišit dva kompartmenty lipidů – intramyocelulární lipidy (IMCL), které představují tukové kapénky v cytoplazmě svalových buněk a dále extramyocelulární lipidy (EMCL), které jsou tvořeny tukovými buňkami v septech nebo fasciích podél svalových buněk. Oba kompartmenty mají jiné prostorové geometrické uspořádání a jejich signály se zobrazí v jiné části spektra (Schick F. et al., 1993). MRS proto představuje oproti svalové biopsii elegantní neinvazivní metodu umožňující diferenciaci obou kompartmentů. ^1H MRS rozliší díky odlišnému frekvenčnímu posunu i vodíkové molekuly patřící skupinám $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_3$. Výsledné spektrum tedy umožňuje podle velikosti peaku kvantifikovat množství $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_3$ skupin v extramyocelulárním i intramyocelulárním kompartmentu. Vysoká korelace mezi biopsickými vyšetřeními a ^1H MRS byla opakovaně ověřena (Howald H. et al., 2002; Szczepaniak L.S. et al., 1999). Řada spektroskopických studií také potvrdila negativní korelaci mezi inzulinovou senzitivitou a obsahem IMCL u osob se sedavým způsobem života (Jacob S. et al., 1999; Perseghin G. et al., 1999; Krssak M. et al., 1999; Virkamaki A. et al., 2001).

1.3.2 FOSFOROVÁ SPEKTROSKOPIE KOSTERNÍHO SVALU

Fosfor je v kosterním svalu přítomen zejména v makroergních fosfátech. Ve spektru (Obr. 2) se zobrazuje signál odpovídající fosfomonoesterům (PME), fosfodiesterům (PDE), fosfokreatinu (PCr), anorganickému fosfátu (Pi) a adenosintrifosfátu (ATP). Signál PME odpovídá lipidovým prekurzorům jako je fosfoetanolamin a fosfocholin, které slouží k tvorbě buněčných membrán. Signál PDE představuje sloučeniny typu glycerol-3-fosfocholin a glycerol-3-fosfoetanolamin, které jsou považovány za degradační produkty buněčných membrán. Fosfokreatin (PCr) představuje nejvyšší peak ve fosfátovém spektru a slouží se svou vysokoenergetickou fosfátovou vazbou jako zásobárna energie pro regeneraci ATP. Anorganický fosfát (Pi) vzniká štěpením ATP. Signál ATP je tvořen 3 peaky, které odpovídají jednotlivým atomům fosforu v molekule ATP (α , β , γ ATP). Peak β ATP bývá minimálně kontaminován sousedními signály a nejlépe odráží celkový obsah molekul ATP v tkáni. Mezi dopočítatelné parametry patří koncentrace intracelulárního magnesia (Mg^{2+}) a intracelulární pH.

Ze statických fosforových spekter je možné určit poměry mezi určitými signály, zejména se hodnotí poměr PCr/ β ATP a Pi/ β ATP. Již bazálně jsou u diabetiků popisovány nižší koncentrace PCr, Pi a β ATP v porovnání se zdravými kontrolami (Wu F.Y. et al., 2012).

Ze zátěžových spekter při fyzické aktivitě je možné odečítat změny v koncentraci PCr a Pi během pohybu. Z rychlosti resyntézy PCr (PCR recovery rate constant), která probíhá čistě oxidativně, je možné nepřímě hodnotit funkční kapacitu svalových mitochondrií. Nižší mitochondriální oxidativní kapacita je na základě vyšetření ^{31}P MRS popisována u diabetiků

2. typu (Szendroedi J. et al., 2007; Schrauwen-Hinderling V.B. et al., 2007; Wu F.Y. et al., 2012) i jejich inzulinorezistentních potomků (Petersen K.F. et al., 2004; Petersen K.F. et al., 2005).

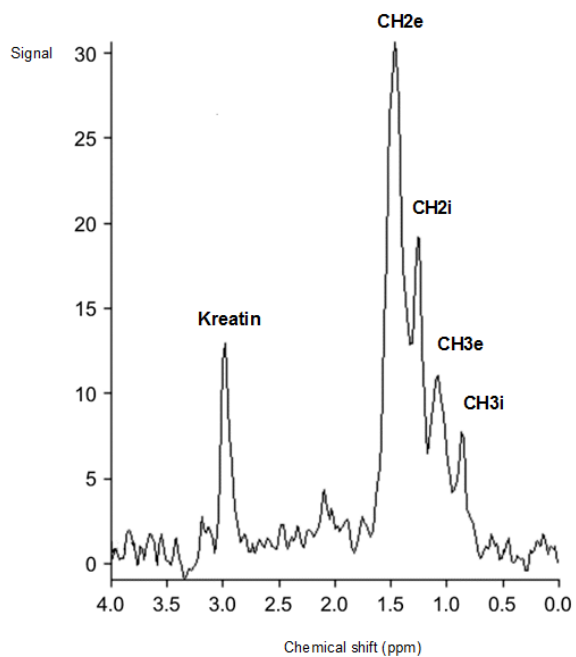
1.3.3 VODÍKOVÁ SPEKTROSKOPIE MOZKOVÉ TKÁNĚ

¹H MRS umožňuje detekovat subklinické metabolické abnormality mozkové tkáně provázející diabetes 1. i 2. typu. Při použití magnetického pole o intenzitě 1,5T je možné dobře zobrazit signály myoinositolu, cholinu, kreatinu, kyseliny gama-aminomáselné (GABA), N-acetylaspartátu (NAA), a s určitými omezeními, vzhledem k nízké koncentraci, i signál glukózy. Signály glutamátu a glutaminu bývají při použití 1,5T od sebe obtížně odlišitelné a prezentují se často jako sumární signál (Glx). Typické vodíkové spektrum je na Obrázku 3.

Myoinositol (převažující stereoizomer inositolu) je považován za marker gliálních buněk (Govindaraju V. et al., 2000). Vzniká přímo z glukózy polyolovou cestou a při hyperglykémii dochází k jeho nadměrné kumulaci. Elevace myoinositolu u diabetiků 1. i 2. typu byla popsána v několika studiích (Kreis R. a Ross B.D., 1992; Makimattila S. et al., 2004; Heikkila O. et al., 2009; Northam E.A. et al., 2009; Sahin I. et al., 2008). N-acetylaspartát (NAA) je volná aminokyselina, která se v mozkové tkáni vyskytuje ve vysoké koncentraci a považuje se za marker denzity, viability a funkcionality neuronů. Dlouhodobá hyperglykémie může vést k poškození neuronů s poklesem v hodnotě NAA (Govindaraju V. et al., 2000). Většina publikovaných prací popisuje snížení signálu NAA u diabetiků obou typů (Kreis R. a Ross B.D., 1992; Heikkila O. et al., 2009; Northam E.A. et al., 2009; Sahin I. et al., 2008). Cholin je nutný k syntéze neurotransmiteru acetylcholinu zapojeného v kognitivních procesech a dále k syntéze fosfocholinu, který je hlavní součástí buněčných membrán (Govindaraju V. et al., 2000). Předpokládá se, že vyšší koncentrace cholinu může být markerem zvýšeného obratu nebo poškození buněčných membrán. Většina prací popisuje u diabetiků zvýšenou koncentraci v bílé i šedé hmotě (Kreis R. a Ross B.D., 1992; Geissler A. et al., 2003; Makimattila S. et al., 2004; Northam E.A. et al., 2009), některé studie ale popisují hodnoty nižší (Sarac K. et al., 2005; Sahin I. et al., 2008). Celkový kreatin je v ¹H MR spektru sumou kreatinu a fosfokreatinu. Obě molekuly jsou zapojené do energetického metabolismu buněk. Zvýšený kreatin je popisován v souvislosti se zvýšeným oxidativním metabolismem a snížené hodnoty jsou pozorovány ve stavech hypometabolismu, u tumorů a mozkových příhod (Govindaraju V. et al., 2000). Glutamát je nejvíce zastoupenou aminokyselinou v lidském mozku a funguje zde jako excitační neurotransmitter (Govindaraju V. et al., 2000). Glutamin je prekurzorem glutamátu. Vyšší hladina glutamátu byla zjištěna u osob s metabolickým syndromem (Haley A.P. et al., 2010). U diabetiků 1. typu byla zjištěna vyšší hodnota Glx v prefrontální kůře (Lyo I.K. et al., 2009). Naproti tomu u pacientů s diabetem a depresí byly popsány nižší koncentrace Glx (Ajilore O. et al., 2007)

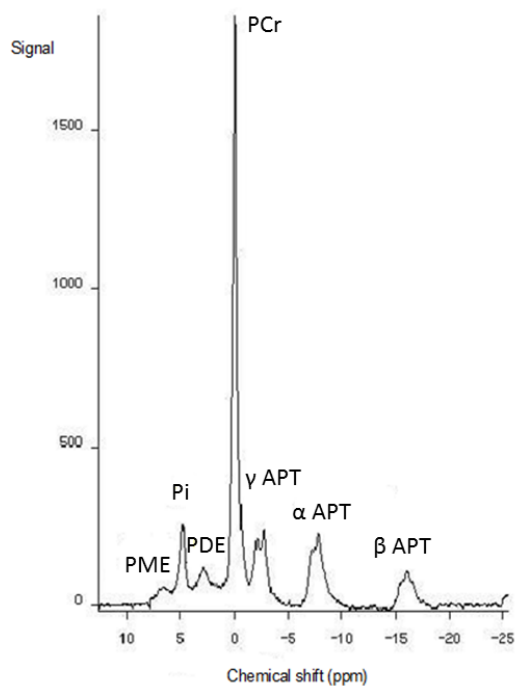
Detekce signálu glukózy je vzhledem k její nízké koncentraci v mozkové tkáni (1mmol/l) při nižších intenzitách magnetického pole obtížnější, ale několik studií již popsalo její vyšší koncentraci v mozkové tkáni u diabetiků (Kreis R. a Ross B.D., 1992; Makimattila S. et al., 2004; Heikkila O. et al., 2009). Tento nálezn je logický, protože hlavní množství glukózy se dostává do mozku přes HEB difuzí podle koncentračního gradientu proporcionálně ke své periferní koncentraci. Autoři (Sequist E.R. et al., 2001) zjistili lineární vztah mezi plazmatickou a cerebrální hladinou glukózy pro rozmezí plazmatické glykémie 5-24mmol/l.

Obrázek 1: Typické ^1H spektrum kosterního svalu (m. tibialis anterior)



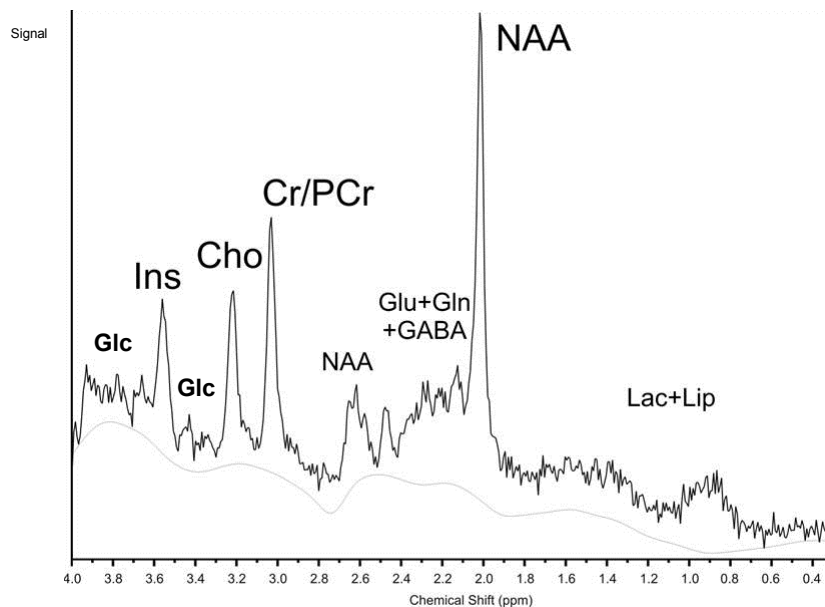
Vysvětlivky: CH_{2e}, signál odpovídající extracelulárním CH₂ skupinám; CH_{2i}, signál odpovídající intracelulárním CH₂ skupinám; CH_{3e}, signál odpovídající extracelulárním CH₃ skupinám; CH_{3i}, signál odpovídající intracelulárním CH₃ skupinám; signál kreatinu je používán jako referenční

Obrázek 2: Typické ^{31}P spektrum kosterního svalu (m. soleus)



Vysvětlivky: PME, signál odpovídající fosfomonoesterům; Pi, anorganický fosfát; PDE, fosfodiester; PCr, fosfokreatin; α , β a γ APT, signály odpovídající jednotlivým fosfátům v molekule ATP

Obrázek 3: Typické ¹H spektrum mozkové tkáně (parietální bílá hmota)



Vysvětlivky: Glc, glukóza; Ins, inositol; Cho, cholin; Cr/PCr, kreatin + fosfokreatin; NAA, N-acetylaspartát + N-acetylaspartátglutamát; Glu + Gln + GABA, signály glutamátu, glutaminu a GABA; Lac, laktát; Lip, signály lipidů a makromolekul, šedá linie odpovídá sumaci signálů makromolekul

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Cílem práce je přispět k objasnění iniciálních patofyziologických pochodů zodpovědných za vznik inzulinové rezistence.

Hypotéza: Inzulinová rezistence je spojená s metabolickými abnormalitami buněk kosterního svalu a mozkové tkáně již v preklinických fázích onemocnění.

Dílčí cíle:

1. Zhodnotit energetický metabolismus kosterního svalu (m. soleus) s pomocí ^{31}P MRS u potomků hypertoniků a zdravých kontrol a testovat vztahy k míře inzulinové rezistence (studie 1)

Hypotéza: Potomci hypertoniků vykazují vyšší míru inzulinové rezistence. Energetický status m. soleus ve skupině potomků hypertoniků je odlišný od kontrolní skupiny. Existuje vazba mezi alterovaným svalovým metabolismem, stupněm inzulinové rezistence a hypertenzí

2. Zhodnotit obsah intramyocelulárních lipidů s pomocí ^1H MRS v kosterním svalu (m. tibialis anterior) u subjektů s poruchou lačné glykémie a testovat vliv podávání telmisartanu (160mg/den, 3 týdny) formou randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studie, na změnu parametrů inzulinové senzitivity a na obsah intramyocelulárních lipidů (studie 2)

Hypotéza: U osob s poruchou lačné glykémie existuje korelace mezi obsahem intramocelulárních lipidů a inzulinovou senzitivitou. Podávání telmisartanu vede ve srovnání s placebem ke zvýšení inzulinové senzitivity a k poklesu obsahu intramyocelulárních lipidů v m. tibialis anterior.

3. Hodnocení bazálních koncentrací vybraných metabolitů v mozkové tkáni s pomocí ^1H MRS u subjektů s diabetem 1. typu a zdravých kontrol. Testování vlivu akutní suprafyziologické hyperinzulinémie (2mU/kg/min) na mozkový metabolismus (studie 3)

Hypotéza: U pacientů s diabetem 1. typu existují změny v koncentracích vybraných metabolitů v mozkové kůře. Akutní hyperinzulinémie vede k vzestupu koncentrace glukózy v mozkové tkáni. Inzulinem indukovaný vzestup koncentrace glukózy v CNS je rozdílný mezi diabetiky a kontrolami a je závislý na stupni inzulinové senzitivity.

3. METODIKA

Orální glukózový toleranční test: V testu po podání 75g glukózy byly stanoveny hodnoty glukózy, imunoreaktivního inzulínu (IRI) a C peptidu v časech 0, 30, 60 a 120 minut. Suma jednotlivých hodnot glukózy, IRI a C peptidu ($\sum\text{Gly}$, $\sum\text{IRI}$ a $\sum\text{Cpep}$) byla použita jako jedno z kritérií hodnocení glukózového metabolismu ve studii 1.

Hyperinzulinový euglykemický clamp: Vyšetření hyperinzulinovým euglykemickým clampem bylo provedeno s cílem kvantifikovat inzulínovou senzitivitu a ve studii 3 i s cílem navodit hyperinzulinémii a zkoumat její vliv na metabolismus mozkové tkáně. Pacienti byli vyšetřováni ambulantně po celonočním lačnění známou metodikou (DeFronzo R.A. et al., 1979). Rychlost kontinuální inzulínové infúze (Actrapid HM 100 U/ml, Novo Nordisk, Kodaň, Dánsko) byla ve studiích 1 a 2 udržována na 1mU/kg/min (dosažena konstantní hyperinzulinémie přibližně 75 $\mu\text{U/ml}$) a ve studii 3 na 2mU/kg/min (dosažena konstantní hyperinzulinémie přibližně 140 $\mu\text{U/ml}$). Rychlost infúze s 15% glukózou byla upravována s cílem udržet glykémii 5mmol/l. Délka clampového vyšetření ve studii 1 byla deset hodin, ve studii 2 dvě hodiny a ve studii 3 tři hodiny. Vyšetření ve studii 3 bylo provedeno přímo v prostorech magnetické rezonance.

Citlivost na inzulín byla hodnocena následujícími parametry: spotřeba glukózy (M), metabolická clearance glukózy (MCR) a index inzulínové senzitivity (M/I). Hodnota M byla získána vydělením střední rychlosti glukózové infúze během určené periody clampu tělesnou hmotností (mg/kg/min). MCR byla zjištěna vydělením hodnoty M průměrnou glykemií během dané clampové periody (ml/kg/min). Index M/I byl vypočten vydělením hodnoty M průměrnou inzulínemií během sledovaného clampového úseku (mg/kg/min/mIU/l). Ve studii 1 byla v rámci hodnocení vazby inzulínové senzitivity a spektroskopických parametrů používána i suma hodnot M, MCR a M/I z jednotlivých clampových period.

Spektroskopie magnetickou rezonancí: Vyšetření MRS byla prováděna po celonočním lačnění přístrojem Siemens Vision (Erlangen, Německo) se silou magnetické indukce 1,5T. Pacienti byli vyšetřováni v poloze vleže na zádech.

Fosforové spektrum kosterního svalu ve studii 1 bylo získáno za pomoci duální povrchové cívkou $^1\text{H}/^{31}\text{P}$. Spektrum bylo získáno z celého objemu m. soleus za pomoci FID sekvence (TR 5s, 16 akvizic, 512 bodů, šíře spektra 4000Hz). Spektra byla vyhodnocena za pomoci standardního softwaru Siemens Numaris. Ke statistickému hodnocení byly použity poměry intenzit signálů jednotlivých makroergních fosfátů. Hodnota intracelulárního pH a koncentrace intracelulárního Mg^{2+} (Mgi) byla dopočítána podle publikovaných vzorců (Gupta R.K. et al., 1978; Thompson C.H. et al., 1995). Typické fosforové spektrum je na Obr. 2.

Vodíkové spektrum kosterního svalu (studie 2) bylo měřeno v jednonábové cirkulárně polarizované hlavové cívce. Měření probíhalo v m. tibialis anterior, pro lokalizaci byly použity T1 vážené obrazy ve třech kolmých rovinách. Objem voxelu byl přibližně 4,2ml. Pozice voxelu byla upravena tak, aby obsahovala co nejméně viditelné intersticiální tkáň nebo tuku. Bylo použito měřicí sekvence single voxel PRESS s parametry TR/TE 2000ms/270ms, počet akvizic byl 256 anebo 512 podle velikosti voxelu. Spektra byla analyzována za pomoci LCModelu (LCModel web page), signál kreatinu byl použit jako interní standard a ke statistickému hodnocení byly použity poměry signálů methylových a methylenových skupin ke kreatinu. Typické vodíkové spektrum kosterního svalu je na Obr. 1.

Vodíková spektra mozkové tkáně (studie 3) byla měřena v cirkulárně polarizované hlavové cívce. Bylo použito měřicí sekvence single voxel s lokalizací pomocí stimulovaného echa (STEAM) s parametry TR/TE/TM = 5000/10/15 ms. Měření probíhala z oblasti parieto-okcipitální bílé hmoty s objemem voxelu přibližně 10ml. Počet akvizic byl 220, celková doba měření jednoho spektra byla 18,5minuty. Pro lokalizaci měřené oblasti byly použity

standardní T2 vážené obrazy ve třech kolmých rovinách. Absolutní kvantifikace spekter byla provedena metodikou LCModel (LCModel web page). Koncentrace metabolitů byly uváděny jako molární koncentrace. Typické vodíkové spektrum mozkové tkáně je na Obr. 3.

Nepřímá kalorimetrie: Utilizace substrátů a energetický výdej byl hodnocený nepřímou kalorimetrií (Ferrannini E., 1988). Spotřeba O₂ a výdej CO₂ byl měřen během 45 minutového intervalu před zahájením clampových vyšetření (metabolický monitor VMAX, Sensor Medics, Anaheim, CA, USA). Odpady dusíku do moči byly stanoveny z bazálního vzorku moči. Neoxidativní spotřeba glukózy (NEOX) byla spočítána po odečtení rychlosti glukózové oxidace od M.

Laboratorní stanovení: Plazmatická glykémie během clampu byla měřena s použitím glukózo-oxidázové metody (Beckman Glucose Analyzer; Beckman Instruments, Fullerton, California, USA). Plazmatická hodnota imunoreaktivního inzulínu byla stanovena metodou RIA – radioimunoassay (Insulin IRMA Kit, Immunotech, Praha, Česká republika). C peptid byl hodnocen stejnou metodou (C peptid IRMA Kit, Immunotech, Praha, Česká republika). Celkový cholesterol, frakce HDL cholesterolu a sérové triglyceridy byly měřeny enzymatickou metodou s použitím CHOD-PAP testu (Hoffmann-LaRoche, Basel, Švýcarsko). Hodnota frakce LDL cholesterolu byla dopočítána s použitím modifikované verze Friedwaldovy rovnice.

Hodnota volných mastných kyselin byla stanovena half-micro testem (Roche Diagnostics GmbH; Penzberg; Německo). Plazmatická koncentrace TNF α byla měřena imunoesejí (Human TNF α UltraSensitive RIA kit; BioSource International, Camarillo, CA, USA). Plazmatická koncentrace rezistinu byla měřena Human Resistin Elisa kitem (BioVendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Česká republika). Plazmatická koncentrace leptinu byla měřena Human Leptin ELISA kitem (BioVendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Česká republika). Plazmatická koncentrace adiponektinu byla měřena Human Adiponectin ELISA kitem (BioVendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Česká republika). Hodnota glykovaného hemoglobinu ve studii 1 (DCCT) byla stanovena metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s použitím Bio-Rad Hemoglobin A1c Column Testu (Bio-Rad Laboratories GmbH; Munich, Germany). Hodnota glykovaného hemoglobinu ve studii 3 byla stanovena stejnou metodou, ale výsledky byly standardizovány na jednotky IFCC (Goodall I., 2005). Hodnota glykovaného hemoglobinu ve studii 2 byla stanovena HPLC metodou (Tosoh HLC-723 G7; Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) a metoda byla kalibrována na jednotky IFCC. Koncentrace sérového magnesia byla stanovena fotometricky s použitím xylidinové modři.

Statistická analýza: Hodnoty jsou uváděny jako průměr \pm SD. Ke zhodnocení vazeb mezi antropometrickými, metabolickými a spektroskopickými parametry v jednotlivých studiích byl použit Pearsonův nebo Spearmanův korelační koeficient, ve studii 1 byla použita i vícenásobná lineární regresní analýza. Ve studii 1 při parametrické distribuci zkoumané veličiny byl použit k porovnání dvou skupin párový T test. Ve studii 2 byl při porovnávání dvou měření u téhož pacienta vzhledem k neparametrické distribuci zkoumané veličiny použit Wilcoxonův párový test. Vliv inzulinémie na vybrané parametry byl ve studii 1 a 3 hodnocen analýzou rozptylu (ANOVA – analysis of variance with repeated measures). Hodnota $P \leq 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní. Ke statistické analýze byl použit software Statgraphics Plus 5.1 a GraphPad Prism 5.

4. USPOŘÁDÁNÍ STUDIÍ A VÝSLEDKY, DISKUSE

4.1 STUDIE 1

Metabolické charakteristiky m. soleus ve vztahu k inzulinové senzitivitě u potomků hypertoniků

Hypertenze patří spolu s inzulinovou rezistencí, dyslipidémií a glukózovou intolerancí mezi základní komponenty metabolického syndromu. Několik studií již prokázalo sníženou inzulinovou senzitivitu u doposud normotenzních potomků hypertoniků (Beatty O.L. et al., 1993; Facchini F. et al., 1992; Ferrari P. et al., 1991; Endre T. et al., 1994; Vlasakova Z. et al., 2004). V patogenezi hypertenze pravděpodobně hrají roli i abnormality v koncentracích některých iontů jako je natrium, kalium, kalcium nebo magnesium. Někteří autoři předpokládají také vazbu mezi deficitem intracelulárního magnesia a rozvojem diabetu (Paolisso G. a Barbagallo M., 1997; Barbagallo M. et al., 2003).

Kosterní sval je jedním z cílových orgánů inzulinového působení a myocyty mají podobnou bioenergetiku jako buňky hladkého svalu ve stěnách cév, které se regulace krevního tlaku přímo účastní. Každý biochemický proces, který se odehrává v myocytech, ovlivňuje energetický status buňky. Rozdíl v působení inzulinu v kosterním svalu u inzulinsenzitivních a rezistentních osob tak přímo ovlivňuje energetiku buňky. Výsledné koncentrace makroergních fosfátů jsou závislé také na funkci mitochondrií a řada prací popisuje výskyt mitochondriální dysfunkce ve spojitosti s inzulinovou rezistencí (Kelley D.E. et al., 2002; Schrauwen P. et al., 2010). U pacientů s primární juvenilní hypertenzí již byly za pomoci ^{31}P MRS detekovány rozdíly v energetickém statusu kosterního svalu (Hajek M. et al., 2002). Cílem naší studie bylo porovnat za pomoci ^{31}P MRS metabolické charakteristiky m. soleus u potomků hypertoniků (OH) a zdravých kontrol (C) a zjistit, zda existuje vazba mezi stupněm citlivosti na inzulin a metabolismem makroergních fosfátů ve svalu.

Charakteristika subjektů a schéma studie: Skupina OH byla tvořena 10 mladými zdravými dobrovolníky, kteří měli minimálně jednoho z rodičů s diagnostikovanou hypertenzí. Kontrolní skupinu tvořilo 13 osob bez rodinné anamnézy hypertenze, diabetu, obezity nebo ICHS. Všechny osoby zařazené do studie měly normální výsledky v oGTT podle kritérií The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Genuth S. et al., 2003). Hodnoty krevního tlaku byly u všech v pásmu normy podle kritérií The European Society for Hypertension (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C., 2003). Ke zhodnocení inzulinové senzitivity byly použity sumární hodnoty M, MCR a M/I z jednotlivých period 10-ti hodinového hyperinzulinemického euglykemického clampu. K posouzení glukózového metabolismu byly použity i sumární hodnoty glykémie, C peptidu a IRI z oGTT. Energetický metabolismus m. soleus a hodnota intracelulárního magnesia (Mgi) byly hodnoceny za pomoci ^{31}P MRS.

Výsledky: Klinické a biochemické charakteristiky obou skupin se nelišily, pouze hodnota systolického ($129,7 \pm 6,0$ vs $115,6 \pm 4,0$ mmHg) a diastolického ($78,8 \pm 4,7$ vs $67,8 \pm 5,1$ mmHg) krevního tlaku byla signifikantně vyšší ve skupině OH ($p < 0,001$). Při hodnocení oGTT i clampu byl zaznamenán trend k nižší inzulinové senzitivitě u OH ($\sum\text{C pep: } 9,78 \pm 0,7$ vs. $7,24 \pm 0,7$ pmol/ml, $p < 0,05$; $\sum\text{M/I: } 0,74 \pm 0,47$ vs. $1,42 \pm 0,65$ mg/kg/min/mIU/l, $p < 0,05$). Mezi skupinami nebyly pozorovány rozdíly v koncentraci metabolitů zjištěných ^{31}P MRS. Hraniční rozdíl byl zjištěn pouze v poměru Pi/ βATP s vyšší hodnotou ve skupině OH $1,00 \pm 0,21$ vs $0,86 \pm 0,15$; $p = 0,08$). Poměr Pi/ βATP koreloval s $\sum\text{C pep}$ ($r = 0,54$; $p < 0,01$),

s \sum IRI ($r = 0,6$; $p < 0,01$), TKs ($r = 0,48$; $p < 0,05$) s Tkd ($r = 0,42$; $p < 0,05$) a obvodem pasu ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Poměr PCr/ β atp koreloval s hodnotou \sum Cpep ($r = 0,51$; $p < 0,05$), s \sum IRI ($r = 0,53$; $p < 0,01$), s hodnotou BMI ($r = 0,45$; $p < 0,05$) a s hmotností ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Poměr PDE/PME koreloval s hmotností ($r = 0,45$; $p < 0,05$), hodnotou C peptidu 0 ($r = 0,45$; $p < 0,05$) a TAG ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Hodnota Mgi negativně korelovala s WHR ($r = -0,44$; $p < 0,05$), obvodem pasu ($r = -0,43$; $p < 0,05$) a celkovým cholesterolem ($r = -0,43$; $p < 0,05$). Silná pozitivní korelace byla dále zjištěna mezi hodnotou sérového magnesia a inzulinovou senzitivitou vyjádřenou jako \sum M ($r = 0,63$; $p = 0,001$), \sum MCR ($r = 0,59$; $p < 0,01$) i \sum M/I ($r = 0,51$; $p < 0,01$). Hodnota diastolického krevního tlaku korelovala negativně s \sum M ($r = -0,42$; $p < 0,05$) a s \sum M/I ($r = -0,54$; $p < 0,01$).

4.2 STUDIE 2

Vliv telmisartanu na obsah intramyocelulárních lipidů u osob s poruchou lačné glykémie

Rozvoj inzulinové rezistence je spojen s ektopickou akumulací tuků. Kosterní sval je jedním z orgánů, kde se inzulinová rezistence typicky projevuje a je zde provázána kumulací intramyocelulárních lipidů (IMCL). Mechanismus, který je za ektopickou akumulaci lipidů zodpovědný pravděpodobně souvisí s narušenou funkcí podkožní tukové tkáně. Dysfunkční tuková tkáň není schopna pojmout a zpracovat zvýšenou nabídku triglyceridů. Cirkulující triglyceridy vstupují i do myocytů, a pokud je zde překročena mitochondriální oxidativní kapacita, dochází ke kumulaci lipidových kapének v cytoplazmě.

Telmisartan je blokátor receptoru pro angiotensin II. V literatuře je popisován pozitivní vliv blokády systému renin-angiotensin-aldosteron (RAS) na inzulinovou senzitivitu (Scheen A.J., 2004; McGuire D.K. et al., 2008). V tukové tkáni jsou exprimovány všechny komponenty systému RAS a po jeho blokádě dochází ke stimulaci adipogeneze (Sharma A.M., 2006). Plně funkční adipocyty jsou poté schopny kumulovat nadbytečné množství lipidů a brání tak jejich ektopickému ukládání. Telmisartan funguje také jako parciální modulátor receptoru PPAR γ , který reguluje expresi řady genů zapojených do intermediárního metabolismu glukózy a lipidů a pozitivně tak ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. PPAR γ je exprimován hlavně v tukové tkáni a po jeho stimulaci také dochází k diferenciaci adipocytů. Důsledkem je opět zvýšená kapacita tukové tkáně, která brání ektopické akumulaci lipidů (Monsalve F.A. et al., 2013).

Naše skupina již u osob s poruchou lačné glykémie prokázala pozitivní vliv terapie telmisartanem na snížení lačné glykémie (Wohl P. et al., 2010). Cílem této studie je vyhodnotit vliv telmisartanu na ektopickou akumulaci lipidů v kosterním svalu (m. tibialis anterior) ve stejné skupině osob. Předpokládali jsme, že prokážeme korelaci mezi stupněm inzulinové senzitivity a kumulací IMCL. Dále jsme očekávali, že pozitivní vliv telmisartanu na diferenciaci podkožní tukové tkáně zprostředkovaný buďto inhibicí RAS nebo aktivací PPAR γ povede k redukci obsahu IMCL v kosterním svalu.

Charakteristika subjektů a schéma studie: Do studie bylo zařazeno 10 osob s metabolickým syndromem a poruchou lačné glykémie definovanými podle kritérií NCEP-ATPIII (Grundy S.M. et al., 2005). Studie byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, cross-over se dvěma terapeutickými periodami. Po 4-týdenním vstupním období byli účastníci randomizováni k 3-týdennímu užívání 160mg telmisartanu (Micardis 80mg; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany) nebo placebo. Po 2-týdenním vymývacím období byla léčba na další 3 týdny vyměněna. Na konci každého testovacího období byla provedena 1 H MRS m. tibialis anterior a 2-hodinový hyperinzulinový euglykemický clamp spolu s nepřímou kalorimetrií. Při vyšetření MRS byl hodnocen obsah

IMCL (skupiny CH_{2i} a CH_{3i}) a obsah EMCL (skupiny CH_{2e} a CH_{3e}) a jejich vzájemné poměry.

Výsledky: Podávání telmisartanu neovlivnilo tělesnou hmotnost ($89,9 \pm 19,6$ vs $89,8 \pm 20,1$ kg; NS) ani systolický krevní tlak ($127,2 \pm 11,5$ vs $134,4 \pm 13,3$ mmHg; NS), ale vedlo ke snížení diastolického krevního tlaku ($81,7 \pm 7,5$ vs $90,0 \pm 10,9$ mmHg; $p = 0,03$) a lačné glykémie ($5,20 \pm 0,59$ vs $5,58 \pm 0,45$ mmol/l; $p = 0,04$). Výsledky clampového vyšetření byly srovnatelné včetně inzulinové senzitivity: MCR ($4,28 \pm 1,8$ vs $4,46 \pm 1,5$ ml/kg/min; NS) a M ($4,28 \pm 1,6$ vs $3,92 \pm 1,0$ mg/kg/min; NS). Kalorimetrické parametry jako je energetický výdej, respirační kvocient, utilizace substrátů a NEOX se také nelišily. Nebyly zaznamenány ani rozdíly v bazálních koncentracích plazmatických adipokinů. Podávání telmisartanu neovlivnilo obsah IMCL: CH_{2i} ($3,47 \pm 2,15$ vs $2,82 \pm 1,23$; NS) a CH_{3i} ($0,67 \pm 0,42$ vs $0,52 \pm 0,25$; NS) ani EMCL: CH_{2e} ($9,97 \pm 4,78$ vs $9,61 \pm 7,38$; NS) a CH_{3e} ($1,6 \pm 0,98$ vs $1,6 \pm 1,29$; NS). Poměr EMCL/IMCL se mezi skupinami nelišil. Poměr CH₂/CH₃ byl vyšší v extracelulárním kompartmentu po telmisartanu (CH_{2e}/CH_{3e} vs CH_{2i}/CH_{3i}: $6,66 \pm 1,4$ vs $5,45 \pm 1,21$; $p = 0,02$) i po placebu (CH_{2e}/CH_{3e} vs CH_{2i}/CH_{3i}: $6,42 \pm 1,53$ vs $5,53 \pm 0,82$; $p = 0,04$). Po podávání placeba koreloval obsah CH_{2i} negativně s hodnotou cholesterolu ($r = -0,98$; $p < 0,001$), MCR ($r = -0,7$; $p < 0,05$) a adiponektinu ($r = -0,77$; $p < 0,05$) a pozitivně s lačnou glykemií ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Obsah CH_{3i} koreloval negativně s cholesterolem ($r = -0,86$; $p < 0,01$) a hodnotou adiponektinu ($r = -0,70$; $p < 0,05$). Po podávání telmisartanu koreloval obsah CH_{2i} pozitivně s TNF α ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

4.3 STUDIE 3

Vliv akutní hyperinzulinémie na mozkový metabolismus

Inzulin hraje významnou roli i v metabolismu CNS. Mimo neurotropního a neuromodulačního působení je stěžejní úlohou mozkového inzulinu kontrola energetické bilance a příjmu potravy, kdy svým působením v hypotalamu moduluje periferní metabolické procesy a působí jako anorexigenní signál. Řada studií již prokázala určitý stupeň inzulinové rezistence v centrálním metabolickém působení.

Definitivně zatím není zodpovězena otázka, zda inzulin nějakým způsobem ovlivňuje transfer glukózy přes HEB a zda i zde hraje nějakou roli IR. Hladina glukózy v mozku je určována dodávkou krevním řečištěm, transportem přes HEB a dále metabolickým obratem v mozkové tkáni. Glukóza vstupuje do mozku přes HEB procesem facilitované difúze podle koncentračního gradientu. V mozku jsou ale přítomné i transportéry GLUT 4, které jsou citlivé na inzulin a jsou lokalizované zejména v některých buňkách mozečku, hippocampu a hypotalamu (Banks W.A. et al., 2012). Ve většině studií nebyl zjištěn vyšší přestup glukózy přes HEB při fyziologické nebo lehce suprafyziologické inzulinémii (Eastman R.C. et al., 1990; Cranston I. et al., 1998; Hasselbalch S.G. et al., 1999; Seaquist E.R. et al., 2001) a transport glukózy přes HEB je hodnocen jako inzulin independentní. Vyšší akumulace glukózy v mozku po podání inzulinu byla ale již také popsána (Hertz M.M. et al., 1981; Bingham E.M. et al., 2002; Anthony K. et al., 2006; Tuulari J.J. et al., 2013).

Mnohaletá přítomnost diabetu vede k alteraci mozkového metabolismu a diabetická encefalopatie bývá v posledních letech řazena mezi pozdní komplikace diabetu. Jedná se o heterogenní jednotku, která je charakterizována humorálními, elektrofyziologickými a strukturálními změnami ve spojení s kognitivní dysfunkcí, depresivními a úzkostnými poruchami. Postižení CNS zůstává u mnoha pacientů na subklinické úrovni. Experimentální studie se snaží odhalit funkční nebo metabolické postižení mozkové tkáně ještě před vznikem ireverzibilních strukturálních změn a ¹H MRS je jednou z metod, která umožňuje měřením

koncentrace mozkové glukózy a dalších metabolitů odhalit doposud subklinická postižení spojená s diabetem.

Cílem naší studie bylo zhodnotit vliv akutní hyperinzulinémie navozené in vivo clampem na mozkový metabolismus u osob s diabetem 1. typu, u kterých je také popisován určitý stupeň IR (Greenbaum C.J., 2002), a u zdravých kontrol. Vliv hyperinzulinémie na metabolismus CNS u zdravých osob v porovnání s diabetiky 1. typu doposud nebyl zkoumán. Předpokládali jsme, že hyperinzulinémie ovlivní transport glukózy přes HEB a vliv hyperinzulinémie bude odlišný mezi diabetiky a kontrolami. Očekávali jsme také, že hyperinzulinémie ovlivní i metabolismus dalších molekul zobrazitelných ^1H MRS. Předpokládali jsme rozdílné metabolické dopady podle úrovně inzulínové senzitivity.

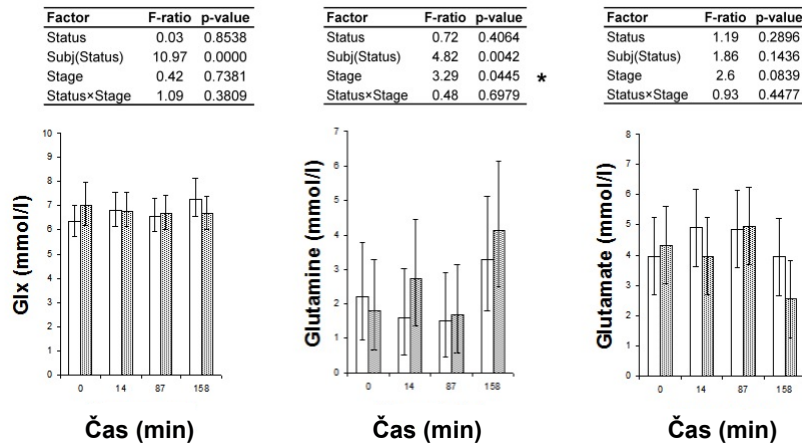
Charakteristika subjektů a schéma studie: Do studie byla zařazena skupina mladých štíhlých diabetiků 1. typu (D; n=4) léčených buďto intenzifikovaným inzulínovým režimem nebo inzulínovou pumpou s průměrnou délkou trvání diabetu $7,5 \pm 4,7$ roku a skupina zdravých kontrol (C; n=4) s negativním oGTT a s negativní rodinnou anamnézou diabetu. Před zahájením clampu proběhla vstupní ^1H MRS parietální bílé hmoty. Hyperinzulinémie byla navozena clampem (2mU/kg/min; 5mmol/l; 3 hodiny). Během clampu byla provedena ještě další 3 spektra v trvání 18,5 minuty v časech 14, 87 a 158 minut.

Výsledky: Bazální koncentrace několika metabolitů byla vyšší u C: N-acetylaspartát ($p = 0,02$), cholin ($p = 0,03$), kreatin ($p = 0,002$) a inositol ($p = 0,007$). Bazální koncentrace glukózy, GABA, glutaminu, glutamátu a laktátu byly srovnatelné. Po navození hyperinzulinémie zůstaly koncentrace cholinu, kreatinu, GABA, inositolu, laktátu a NAA stabilní po celou dobu clampu. Kompozitní signál glutamin/glutamát (Glx) zůstal také stabilní, ale dle analýzy dat v LCModelu došlo na konci clampu k vzestupu v koncentraci glutaminu ($p=0,04$) (Obr. 4) a byl zjištěn i trend k poklesu koncentrace glutamátu ($p=0,08$) (Obr. 4). Reakce na hyperinzulinémii byla uniformní v celém souboru ($n= 8$).

Koncentrace glukózy během clampu byla velmi nízká, takže detekce signálu byla komplikovaná. Po navození hyperinzulinémie došlo v celém souboru k alteraci koncentrace glukózy ($p = 0,003$). Iniciálně lehce zvýšená koncentrace glukózy v D během clampu klesla. Vstupně nižší koncentrace glukózy v C po navození hyperinzulinémie stoupla (Obr. 5). Vliv hyperinzulinémie se mezi skupinami lišil ($p = 0,015$). Úroveň inzulínové senzitivity byla mezi skupinami stejná a na koncentraci mozkových metabolitů neměla vliv.

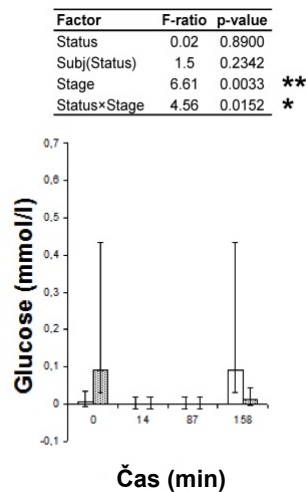
Obrázek 4: Koncentrace Glx (kompozitní signál glutaminu a glutamátu), glutaminu a glutamátu v mozkové tkáni během hyperinzulinového clampu (časy 0, 14, 87 a 158 minut) ve skupině C (bílý sloupec) a D (šedý sloupec). Bílé a šedé sloupce představují retransformované střední hodnoty s 95% konfidenčními intervaly. Hodnota F odpovídá výsledku Fisherova testu. Hodnota P vyjadřuje statistickou významnost mezi bazální a stimulovanou hodnotou.

* < 0.05



Obrázek 5: Koncentrace glukózy v mozkové tkáni během hyperinzulinového clampu (časy 0, 14, 87 a 158 minut) ve skupině C (bílý sloupec) a D (šedý sloupec). Bílé a šedé sloupce představují retransformované střední hodnoty s 95% konfidenčními intervaly. Hodnota F odpovídá výsledku Fisherova testu. Hodnota P vyjadřuje statistickou významnost mezi bazální a stimulovanou hodnotou a rozdílnou reakci na hyperinzulinémii mezi C a D.

* < 0.05; ** < 0.01



5. DISKUSE

Kosterní svaly hrají klíčovou roli v postprandiální inzulinem stimulované clearance glukózy. Typickým znakem rezistentních myocytů u osob se sedavým způsobem života je kumulace IMCL. Zvýšený obsah lipidů koreluje s IR již v preklinických fázích onemocnění, jak prokázaly studie u potomků osob s T2DM (Jacob S. et al., 1999; Perseghin G. et al., 1999). Není doposud jasné, zda kumulace IMCL představuje příčinu IR nebo zda se jedná jen o důsledek probíhající patologie. Jedním z faktorů ovlivňujícím kumulaci IMCL je snížená schopnost jejich metabolizace. Za odbourávání mastných kyselin procesem betaoxidace se souběžnou produkcí energie jsou zodpovědné mitochondrie. Mitochondriální dysfunkce v buňkách kosterního svalu provází IR i T2DM (Kelley D.E. et al., 2002; Schrauwen P. et al., 2010; Di Meo S. et al., 2017) a byla popsána i u inzulinrezistentních potomků diabetiků (Petersen K.F. et al., 2004; Petersen K.F. et al., 2005). Opět není jasné, zda se jedná o primární příčinu rozvoje diabetu a kumulace IMCL nebo zda se jedná o důsledek toxického působení lipidových meziproduktů a kyslíkových radikálů vznikajících právě při hromadění IMCL.

V naší první studii jsme hodnotili energetický metabolismus kosterního svalu (m. soleus) za pomoci ^{31}P MRS u mladých zdravých osob s rodinnou anamnézou arteriální hypertenze, která se typicky vyskytuje v clusteru s dalšími abnormalitami v rámci metabolického syndromu. V našem souboru jsme v porovnání se zdravými kontrolami prokázali vyšší stupeň inzulinové rezistence (nižší hodnota $\Sigma\text{M/I}$ během hyperinzulinového clampu; vyšší hodnota ΣC peptidu a trend k vyšší hodnotě ΣIRI během oGTT). Při hodnocení energetického metabolismu jsme nezjistili rozdíly v bazálních klidových koncentracích svalových makroergních fosfátů (i když poměr $\text{Pi}/\beta\text{ATP}$ byl ve skupině OH hraničně vyšší). Poměr $\text{Pi}/\beta\text{ATP}$ vykazoval i nejsilnější korelace s vybranými parametry inzulinové rezistence ($\Sigma\text{C}_{\text{pep}}$ z oGTT, ΣIRI z oGTT, obvod pasu) i hodnotou systolického a diastolického krevního tlaku. Signál βATP odráží nejpřesněji koncentraci svalového ATP, signál Pi odpovídá volným fosfátům uvolněným při rozkladu ATP. Vyšší poměr $\text{Pi}/\beta\text{ATP}$ tedy odráží vyšší konzumaci ATP se zvýšenou produkcí anorganického fosfátu. Svalová buňka rezistentních osob vykazuje patrně sníženou schopnost resyntetizovat potřebné množství ATP. Příčinou může být nižší přestup substrátů (glukózy) do rezistentního myocytu nebo určitá forma mitochondriální dysfunkce. Zátěžovou situaci se zvýšenými požadavky na myocytární energetiku může představovat právě rozvíjející se arteriální hypertenze. Současně zjištěná pozitivní korelace mezi poměrem $\text{PCr}/\beta\text{ATP}$ a parametry inzulinové senzitivity ($\Sigma\text{C}_{\text{pep}}$, ΣIRI , hmotnost a BMI) opět ukazuje na možnost nižší produkce ATP ve vazbě na IR, může zde ale ukazovat i na vyšší koncentraci zásobní energetické molekuly fosfokreatinu. Limitací při hodnocení klidových fosforových spekter je fakt, že máme k dispozici pouze intenzity signálů daných molekul, nikoliv jejich přímé koncentrace, a k hodnocení používáme vzájemné poměry daných intenzit signálů. Interpretace vztahů mezi těmito poměry a parametry IR není tedy vždy jednoznačná.

Naším primárním záměrem v této studii nebylo hodnotit vliv koncentrací iontů na arteriální hypertenzi a IR, ale z chemického posunu mezi signálem αATP a βATP je možné dopočítat i koncentraci intracelulárního magnesia (Gupta R.K. et al., 1978; Bock J.L. et al., 1985). Hypomagnesemie je popisována u osob s manifestním diabetem (Gommers L.M. et al., 2016). V našem souboru jsme rozdíl v koncentracích Mg_i ještě neprokázali, ale již zde jsme zachytili negativní korelaci mezi koncentrací Mg_i a obvodem pasu a Mg_i a celkovým cholesterolem. Koncentraci sérového ionizovaného magnesia k porovnání nemáme k dispozici. Hodnota celkového sérového magnesia se mezi skupinami nelišila a byla ve fyziologickém rozmezí, ale silná korelace mezi Mg_s a inzulinovou senzitivitou potvrdila roli magnesia v udržování glukózové homoestázy, kdy funguje jako kofaktor řady enzymatických reakcí (Gommers

L.M. et al., 2016). Otázka suplementace magnesia může být důležitá z terapeutického hlediska, protože podle výsledků recentních metaanalýz zlepšuje parametry glukózového metabolismu a inzulinovou senzitivitu (Simental-Mendia L.E. et al., 2016; Veronese N. et al., 2016; Morais J.B.S. et al., 2017). Suplementace magnesia má dle další nové metaanalýzy i malý pozitivní vliv na pokles krevního tlaku (Zhang X. et al., 2016).

Naše druhá studie byla zaměřena na hodnocení metabolismu IMCL za pomoci ¹H MRS. Záměrem bylo kvantifikovat obsah IMCL v m. tibialis anterior u osob metabolickým syndromem a poruchou lačné glykémie se sedavým způsobem života. Vazba mezi množstvím IMCL a parametry inzulinové senzitivity v této skupině osob ještě nebyla zkoumána. Potvrdili jsme, že i u osob s poruchou lačné glykémie (a tedy s předpokládanou převažující hepatální IR) vykazuje kompartment IMCL stejné charakteristiky jako u jiných skupin v preklinických fázích diabetu stran negativní korelace s inzulinovou senzitivitou (Jacob S. et al., 1999; Perseghin G. et al., 1999) i s adiponektinem (Perseghin G. et al., 2007). Popsali jsme i velmi silnou negativní korelaci mezi IMCL a celkovým cholesterolem, nebyla ale zjištěna žádná vazba mezi IMCL a hodnotou triglyceridů nebo volných mastných kyselin. Výsledek je překvapivý, protože mezi základní charakteristiky metabolického syndromu patří elevace triglyceridů a volných mastných kyselin a nejsou popisovány vazby k celkové cholesterolemii. Korelace mezi vyšší lačnou glykémií, která odráží spíše hepatální složku IR, a IMCL potvrdila komplexnost metabolických vztahů při poruše účinku inzulinu. Vazba mezi zvýšeným obsahem IMCL a sníženou citlivostí na inzulin u osob se sedavým způsobem života je již natolik přesvědčivá, že ¹H MRS kosterního svalu by mohla být používána jako screeningová metoda k identifikaci rizikových osob nebo k posuzování efektu režimových opatření u těchto subjektů.

Telmisartan blokuje systém RAS mimo jiné i v tukové tkáni, kde následně dochází ke stimulaci adipogeneze (Sharma A.M., 2006; Kalupahana N.S. a Moustaid-Moussa N., 2012; Slamkova M. et al., 2016) s tvorbou malých funkčních adipocytů, které jsou schopny vychytávat nadbytečné volné mastné kyseliny z cirkulace a bránit tak jejich ektopické kumulaci ve formě IMCL. Telmisartan působí i jako parciální modulátor receptoru PPAR γ , který také stimuluje adipogenezi, a zvýšená kapacita tukové tkáně by opět měla bránit ektopické akumulaci lipidů (Monsalve F.A. et al., 2013). Předpokládali jsme, že tento synergický duální efekt telmisartanu na diferenciaci podkožní tukové tkáně by měl omezit ektopickou kumulaci tuků a vést tak i ke snížení obsahu IMCL v buňkách kosterního svalu. Vliv telmisartanu na ektopickou kumulaci lipidů byl doposud zkoumán jen minimálně a to s negativním výsledkem u osob s abdominální obezitou (Chetty V.T. et al., 2014).

Po třítydenním podávání telmisartanu v dávce 160mg denně jsme nezjistili žádný vliv na obsah IMCL v m. tibialis anterior u osob s poruchou lačné glykémie. Naš výsledek potvrzuje závěry výše uvedené práce (Chetty V.T. et al., 2014). Klíčovou roli hrál patrně fakt, že během naší studie nedošlo k přímému ovlivnění inzulinové senzitivity hodnocené clampem, byť po intervenčním období došlo k poklesu lačné glykémie. Je také možné, že doba podávání telmisartanu byla příliš krátká a že k plnému rozvinutí jeho efektu by došlo až po delší době podávání. Po léčbě telmisartanem došlo ale pravděpodobně k alteraci metabolických charakteristik kompartmentu IMCL. Z původně popisovaných korelací jsme zjistili jen trend k negativní vazbě mezi IMCL a adiponektinem, korelace mezi IMCL a inzulinovou senzitivitou ani lačnou glykémií již nebyla signifikantní. Nově byla popsána korelace mezi IMCL a TNF α . Hodnota celkového cholesterolu po podávání telmisartanu nebyla bohužel zjišťována.

Zdá se tedy, že při vzniku svalové IR nehraje roli jen množství IMCL, ale i metabolické vlastnosti tohoto kompartmentu. Roli by mohlo hrát i složení mastných kyselin, které dle řady prací ovlivňuje stupeň IR (Borkman M. et al., 1993; Manco M. et al., 2000; Pelikanova T., 2014). Naše studie jako vedlejší nález prezentuje odlišné poměry CH₂/CH₃ v intracelulárním a extracelulárním kompartmentu svalových buněk, což je nepřímý ukazatel odlišného složení

masných kyselin v těchto kompartmentech. Poměr CH₂/CH₃ extracelulárně byl signifikantně vyšší po podávání telmisartanu i placebo a zdá se tedy, že jsou zde skladovány mastné kyseliny s delším nebo vícenasyceným řetězcem. Význam tohoto nálezu je zatím nejasný, k dalšímu zkoumání složení masných kyselin v IMCL by bylo vhodné vyšetřování ¹H MRS s vyšší rozlišovací schopností (tj. alespoň 3T) s možností rozlišení atomů vodíků navázaných kolem dvojných vazeb (-CH=) nebo využití uhlíkové spektroskopie. Pozitivní efekt telmisartanu na glukózový metabolismus (Scheen A.J., 2004; McGuire D.K. et al., 2008; Das U.N., 2016) je mediován jiným způsobem než redukcí ektopické akumulace tuků.

Obě naše studie potvrdily klíčovou roli, kterou hraje kosterní sval a jeho metabolismus v rozvoji IR a to již v preklinických stádiích onemocnění. Zjištěná alterace se týkala jak energetického metabolismu myocytů v případě potomků hypertoniků, tak zvýšené kumulace IMCL u osob s metabolickým syndromem a poruchou lačné glykémie. Energetický metabolismus myocytů s kumulací IMCL přímo souvisí a ideální vyšetřovací metodou by bylo souběžné provádění vodíkové a fosforové spektroskopie u jedné skupiny osob nejlépe v rámci dynamických studií hodnotících různé druhy intervencí. Tyto kombinované studie jsou technicky i časově náročnější, mají ovšem větší potenciál přispět k odpovědi na otázku, zda je za vznik IR v kosterním svalu primárně zodpovědná mitochondriální dysfunkce, kumulace IMCL nebo se jedná o důsledek jiných patofyziologických mechanismů.

V posledních letech je odhalována úloha mozkové tkáně v rozvoji IR. Mozková tkáň byla tradičně považována za orgán inzulín-insenzitivní, ale inzulínové receptory jsou v CNS přítomny difuzně s největší četností v hypotalamu a v čichovém laloku, kde ovlivňují energetickou bilanci a tělesnou váhu, a dále v hippocampu a temporálním laloku s vlivem na modulaci kognitivních funkcí (Banks W.A. et al., 2012; Kleinridders A. et al., 2014). V posledních letech bylo publikováno několik prací, které prokazují rozdílné (a většinou snížené) působení inzulínu v některé z výše uvedených oblastí u osob s obezitou, IR nebo diabetem (Tschritter O. et al., 2006; Hallschmid M. et al., 2008; Tschritter O. et al., 2009; Guthoff M. et al., 2011; Hirvonen J. et al., 2011; Heni M. et al., 2014, Karczewska-Kupczewska M. et al., 2013; Emmanuel Y. et al., 2013).

V naší třetí studii jsme se zaměřili na zkoumání vlivu suprafyziologické hyperinzulinémie na parietální bílou hmotu u osob s diabetem 1. typu v porovnání se zdravými kontrolami. Náš projekt byl zamýšlen jako pilotní a vzhledem k technické náročnosti vyšetření prováděného přímo v prostorách magnetické rezonance a k vysokému stupni nepohodlí pro zkoumané subjekty jsme jako cílovou skupinu vybírali mladé dobrovolníky a věkově odpovídající pacienty s diabetem 1. typu. U pacientů s diabetem 1. typu je také popisován určitý stupeň inzulínové rezistence (Greenbaum C.J., 2002) a očekávali jsme tedy, že u této skupiny pacientů bychom po navození suprafyziologické hyperinzulinémie mohli v porovnání se zdravými kontrolami zaznamenat rozdíly v přestupu glukózy přes HEB nebo v jejím dalším metabolismu v CNS. Ve skupině diabetiků jsme v mozkové tkáni opravdu zjistili bazálně lehce vyšší koncentraci glukózy, což odpovídá jejímu vyššímu přestupu přes HEB podle koncentračního spádu při současně zjištěné lehce vyšší periferní glykémii. Nález odpovídá i literárním údajům (Kreis R. a Ross B.D., 1992; Seaquist E.R. et al., 2001; Makimattila S. et al., 2004; Heikkila O. et al., 2009).

Navozená hyperinzulinémie měla u diabetiků a kontrol rozdílný vliv na koncentraci mozkové glukózy. V průběhu clampu koncentrace mozkové glukózy ve skupině diabetiků klesla, naopak ve skupině kontrol byla bazálně koncentrace mozkové glukózy velmi nízká a stoupla až během clampu. Výsledná mozková koncentrace glukózy nezávisela na úrovni inzulínové senzitivity, pouze na diabetickém statusu. Úroveň inzulínové senzitivity hodnocená clampem byla ale v celém souboru srovnatelná a u žádné vyšetřované osoby nebyla v pásmu IR. Koncentrace mozkové glukózy bohužel zůstala na hranici rozlišení po celou dobu clampu a bude třeba doplnit další studie k ověření našich výsledků.

V několika publikovaných pracích se setkáváme s popisem vyššího přestupu glukózy přes HEB po podání inzulínu (Hertz M.M. et al., 1981; Bingham E.M. et al., 2002; Tuulari J.J. et al., 2013; Anthony K. et al., 2006) a poslední zmíněná studie dokonce uvažuje o určitém stupni IR v přestupu glukózy přes HEB. Stejně tak ale existují práce, které přímý vliv inzulínu na přestup glukózy přes HEB popírají (Cranston I. et al., 1998; Seaquist E.R. et al., 2001). Další dvě studie provedené s pomocí PET také popírají vliv inzulínu na přestup glukózy do CNS, ale popisují při hyperinzulinémii zvýšenou rychlost defosforylace glukózy (Eastman R.C. et al., 1990; Hasselbalch S.G. et al., 1999), takže hyperinzulinémie patrně nějakým způsobem mozkový metabolismus opravdu ovlivňuje. Přímé porovnání pacientů s T1DM a zdravých dobrovolníků dle našich poznatků doposud nebylo provedeno.

Bazálně jsme dále zjistili nižší koncentraci NAA, inositolu, cholinu a kreatinu ve skupině D, což potvrzuje negativní ovlivnění mozkového metabolismu přítomností diabetu. Řada již dříve publikovaných studií upozorňuje na rozdíly v bazální koncentraci vybraných metabolitů v mozkové tkáni mezi pacienty s diabetem a kontrolami, ale naše výsledky odpovídají publikovaným pracím jen částečně. V naší studii byly k prezentaci výsledků používány absolutní koncentrace daných metabolitů v mmol/l získané pomocí LCMModelu (LCMModel web page). Většina provedených prací považuje signál kreatinu v mozkové tkáni za konstantní a k prezentaci hodnot používá poměry ke kreatinu. Koncentrace kreatinu se ale může za patologických okolností měnit (Govindaraju V. et al., 2000), což může výsledky uváděné formou poměrů zkreslovat. I v naší studii jsme zjistili nižší koncentraci kreatinu ve skupině D, což potvrzuje náš předpoklad.

Reakce na hyperinzulinémii byla u ostatních molekul v celém našem souboru uniformní a mezi kontrolami a pacienty s T1DM jsme nezaznamenali rozdíl. Koncentrace cholinu, kreatinu, inositolu a N-acetylaspartátu zůstala stejná, intenzita kompozitního signálu Glx (glutamát + glutamin) byla také srovnatelná, ale při analýze dat v LCMModelu (LCMModel web page) u signálu glutaminu došlo k vzestupu a u signálu glutamátu byl v průběhu clampu zjištěn trend k poklesu koncentrace (s limitací obtížnějšího rozlišení těchto metabolitů při vyšetření 1,5T) v obou skupinách. Neurotransmitery glutamát i glutamin jsou tvořeny z glukózy, což potvrzují i spektroskopické studie sledující osud značené glukózy ¹³C (Kanamatsu T. a Tsukada Y., 1994; Tyson R.L. a Sutherland G.R., 1998; Qu H. et al., 2000). Fakt, že navození hyperinzulinémie indukovalo změnu v koncentraci glutamátu a glutaminu, by mohl odrážet vliv hyperinzulinémie na přestup glukózy přes HEB, ale také ovlivnění neuronální nebo gliální aktivity vedoucí k rozdílu v koncentraci těchto látek.

Efekt inzulínu v CNS se tedy pravděpodobně netýká jen určitých specifických oblastí zapojených do kontroly energetické bilance a kognitivních funkcí, ale je zřejmě globální. V budoucnu bude potřeba doplnit další studie na větším souboru pacientů a na přístrojích s vyšší rozlišovací schopností k ověření tohoto předpokladu a k přesné specifikaci účinku inzulínu v CNS ve skupinách osob s různou úrovní inzulínové senzitivity.

6. ZÁVĚRY

- U osob s predispozicí k rozvoji hypertenze a metabolického syndromu jsme při hodnocení oGTT a hyperinzulinového clampu prokázali v porovnání se zdravými kontrolami určitý stupeň inzulínové rezistence. Hodnota sérového magnesia korelovala v této skupině přímo s vyšší inzulínové senzitivitou. Hodnota intracelulárního magnesia v myocytech korelovala negativně s vybranými ukazateli metabolického syndromu, nikoliv přímo s inzulínovou senzitivitou. Koncentrace makroergních fosfátů v kosterním svalu jsou u potomků hypertoniků srovnatelné se zdravými kontrolami, hraničně vyšší poměr Pi/ β ATP v této skupině ukazuje na vyšší aktivaci energetického metabolismu v kosterním svalu s konzumpcí ATP nebo na určitou formu mitochondriální dysfunkce. Korelace mezi koncentracemi některých svalových makroergních fosfátů, ukazateli inzulínové rezistence a vyšší krevního tlaku alteraci energetického metabolismu v kosterním svalu u potomků hypertoniků potvrzují.
- U osob s poruchou lačné glykémie se sedavým způsobem života jsme prokázali negativní vazbu mezi obsahem IMCL na jedné straně a inzulínovou senzitivitou, plazmatickým adiponektinem a celkovým cholesterolem na straně druhé. Hodnota lačné glykémie pozitivně korelovala s obsahem IMCL. Krátkodobé podávání telmisartanu nemělo žádný vliv na obsah IMCL ani na inzulínovou senzitivitu, přestože pozitivně ovlivnilo lačnou glykémii. Po léčbě telmisartanem ztratil IMCL kompartment svoji původní vazbu na některé parametry inzulínové senzitivity. Podávání telmisartanu zřejmě vedlo ke změně typických metabolických charakteristik tohoto kompartmentu.
- Zjistili jsme rozdíl v bazálních koncentracích vybraných metabolitů (NAA, cholin, inositol, kreatin) v mozkové tkáni mezi diabetiky 1. typu a kontrolami, což potvrzuje negativní ovlivnění mozkového metabolismu přítomností diabetu. V celém souboru jsme prokázali vliv akutně navozené suprafyziologické hyperinzulinémie na změnu mozkové koncentrace glukózy a neurotransmiterů glutaminu a glutamátu (trend). Je pravděpodobné, že transfer nebo metabolismus glukózy v mozku je nějakým způsobem ovlivňován hyperinzulinémií. Inzulin může přímo zvyšovat přestup glukózy přes HEB nebo může ovlivňovat neuronální aktivitu

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AD – demence Alzheimerovského typu
ATP – adenosintrifosfát
 β ATP – jeden ze signálů adenosin trifosfátů ve fosforovém spektru
BMI – body mass index
C – kontrolní skupina
CNS – centrální nervová soustava
D – skupina diabetiků ve studii 3
DAG - diacylglyceroly
DCCT – kalibrace glykovaného hemoglobinu podle Diabetes Control and Complications Trial
EMCL – extramyocelulární lipidy
FFA – volné mastné kyseliny
fMRI – funkční magnetická rezonance
GABA – kyselina γ -aminomáselná
Glx - kompozitní signál glutaminu a glutamátu
GLUT – glukózové transportéry
HDL – frakce cholesterolu high-density lipoproteins
HEB – hematoencefalická bariéra
HbA1c – glykovaný hemoglobin
Chol – cholesterol
ICHS – ischemická chodoba srdeční
IFCC – kalibrace glykovaného hemoglobinu podle The International Federation of Clinical Chemistry
IHCL – intrahepatocelulární lipidy
IMCL – intramyocelulární lipidy
IR – inzulinová rezistence
IRI – hladina imunoreaktivního inzulinu
LDL – frakce cholesterolu low-density lipoproteins
M – spotřeba glukózy v clampu
MCR – metabolická clearance glukózy v clampu
Mgi – intracelulární magnesium
MgS – sérové magnesium
M/I – index inzulinové senzitivity
MRI – magnetická rezonance zobrazování
MRS – magnetická rezonance spektroskopie
NAA – N-acetylaspartát
NEOX – neoxidativní spotřeba glukózy
NS – nesignifikantní
OH – skupiny potomků hypertoniků ve studii 1
Patp – celkový signál adenosintrifosfátu ve fosforovém spektru
PCr - fosfokreatin
PDE – fosfodiesterly
PET – pozitronová emisní tomografie
Pi – anorganický fosfát
PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza
PME - fosfomonoestery
PPAR γ – receptor peroxisome proliferator-activated gamma
RAS – systém renin angiotensis aldosteron
SD – směrodatná odchylka
TAG - triacylglyceroly
TKs – systolický krevní tlak
TKd – diastolický krevní tlak
TNF α – tumor necrosis factor α
T1DM – diabetes mellitus 1. typu
T2DM – diabetes mellitus 2. typu
VO_{2max} – maximální aerobní kapacita
WHR – poměr pas - boky
¹H MRS – vodíková magnetická rezonance spektroskopie
¹³C MRS – uhlíková magnetická rezonance spektroskopie
³¹P MRS – fosforová magnetická rezonance spektroskopie

8. POUŽITÁ LITERATURA

- Ajllore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, Miller J, Thomas MA, Kumar A. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(6):1224-31.
- Anthony K, Reed LJ, Dunn JT, Bingham E, Hopkins D, Marsden PK, Amiel SA. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* 2006; 55(11):2986-92.
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* 2012; 136(1):82-93.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24(1-3):39-52.
- Beatty OL, Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ* 1993; 307(6896):92-6.
- Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, Marsden PK, Amiel SA. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002; 51(12):3384-90.
- Bock JL, Wenz B, Gupta RK. Changes in intracellular Mg adenosine triphosphate and ionized Mg²⁺ during blood storage: detection by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Blood* 1985; 65(6):1526-30.
- Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328(4):238-44.
- Brons C, Grunnet LG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol* 2017; 176(2):R67-R78.
- Cranston I, Marsden P, Matyka K, Evans M, Lomas J, Sonksen P, Maisey M, Amiel SA. Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18(2):130-40.
- Das UN. Renin-angiotensin-aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Transl Int Med* 2016; 4(2):66-72.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3):E214-23.
- Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J Endocrinol* 2017; 233(1):R15-R42.
- Eastman RC, Carson RE, Gordon MR, Berg GW, Lillioja S, Larson SM, Roth J. Brain glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: a study in Pima Indians using positron emission tomography during hyperinsulinemia with euglycemic glucose clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(6):1602-10.
- Emmanuel Y, Cochlin LE, Tyler DJ, de Jager CA, Smith AD, Clarke K. Human hippocampal energy metabolism is impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. *Brain Behav* 2013; 3(2):134-44.
- Endre T, Mattiasson I, Hulthen UL, Lindgarde F, Berglund G. Insulin resistance is coupled to low physical fitness in normotensive men with a family history of hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(1):81-8.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011-53.

Facchini F, Chen YD, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5(10):694-9.

Falholt K, Jensen I, Lindkaer Jensen S, Mortensen H, Volund A, Heding LG, Noerskov Petersen P, Falholt W. Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1988; 5(1):27-31.

Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988; 37(3):287-301.

Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91(6):589-96.

Geissler A, Frund R, Scholmerich J, Feuerbach S, Zietz B. Alterations of cerebral metabolism in patients with diabetes mellitus studied by proton magnetic resonance spectroscopy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(7):421-7.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P, Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3160-7.

Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur J Pharmacol* 2008; 585(1):38-49.

Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes* 2016; 65(1):3-13.

Goodall I. HbA1c standardisation destination--global IFCC Standardisation. How, why, where and when--a tortuous pathway from kit manufacturers, via inter-laboratory lyophilized and whole blood comparisons to designated national comparison schemes. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(1):5-19.

Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5755-61.

Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 2000; 13(3):129-53.

Greenbaum CJ. Insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(3):192-200.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F, American Heart A, National Heart L, Blood I. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-52.

Gupta RK, Benovic JL, Rose ZB. The determination of the free magnesium level in the human red blood cell by ³¹P NMR. *J Biol Chem* 1978; 253(17):6172-6.

Guthoff M, Stingl KT, Tschritter O, Rogic M, Heni M, Stingl K, Hallschmid M, Haring HU, Fritsche A, Preissl H, Hennige AM. The insulin-mediated modulation of visually evoked magnetic fields is reduced in obese subjects. *PLoS One* 2011; 6(5):e19482.

Hajek M, Palyzova D, Korinek M, Kurkova D. Concentrations of free mg²⁺, pH and ³¹P MR metabolite ratios in calf muscles of healthy controls and patients with primary juvenile hypertension. *Physiol Res* 2002; 51(2):159-67.

Haley AP, Gonzales MM, Tarumi T, Miles SC, Goudarzi K, Tanaka H. Elevated cerebral glutamate and myo-inositol levels in cognitively normal middle-aged adults with metabolic syndrome. *Metab Brain Dis* 2010; 25(4):397-405.

Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2):275-82.

Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbaek C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, Paulson OB. No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes* 1999; 48(10):1915-21.

Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature* 1978; 272(5656):827-9.

Heikkila O, Lundbom N, Timonen M, Groop PH, Heikkinen S, Makimattila S. Hyperglycaemia is associated with changes in the regional concentrations of glucose and myo-inositol within the brain. *Diabetologia* 2009; 52(3):534-40.

Heni M, Wagner R, Kullmann S, Veit R, Mat Husin H, Linder K, Benkendorff C, Peter A, Stefan N, Haring HU, Preissl H, Fritsche A. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* 2014; 63(12):4083-8.

Hertz MM, Paulson OB, Barry DI, Christiansen JS, Svendsen PA. Insulin increases glucose transfer across the blood-brain barrier in man. *J Clin Invest* 1981; 67(3):597-604.

Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L, Hannukainen JC, Honka MJ, Bucci M, Nesterov SV, Parkkola R, Rinne J, Iozzo P, Nuutila P. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2011; 60(2):443-7.

Howald H, Boesch C, Kreis R, Matter S, Billeter R, Essen-Gustavsson B, Hoppeler H. Content of intramyocellular lipids derived by electron microscopy, biochemical assays, and (1)H-MR spectroscopy. *J Appl Physiol (1985)* 2002; 92(6):2264-72.

Chetty VT, Damjanovic S, Gerstein H, Singh N, Yusuf S, Anand SS, Sharma AM. Metabolic effects of telmisartan in subjects with abdominal obesity: a prospective randomized controlled trial. *Blood Press* 2014; 23(1):54-60.

Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48(5):1113-9.

Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2012; 47(4):379-90.

Kanamatsu T, Tsukada Y. Measurement of amino acid metabolism derived from [1-13C]glucose in the rat brain using 13C magnetic resonance spectroscopy. *Neurochem Res* 1994; 19(5):603-12.

Karczewska-Kupczewska M, Tarasow E, Nikolajuk A, Stefanowicz M, Matulewicz N, Otziomek E, Gorska M, Straczkowski M, Kowalska I. The effect of insulin infusion on the metabolites in cerebral tissues assessed with proton magnetic resonance spectroscopy in young healthy subjects with high and low insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2013; 36(9):2787-93.

Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(10):2944-50.

Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63(7):2232-43.

Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 184(1):123-30.

Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42(1):113-6.

Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, Simonson DC, Weinger K, Bolo N, Ryan CM, Kim JE, Renshaw PF, Jacobson AM. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(8):878-87.

Makimattila S, Malmberg-Ceder K, Hakkinen AM, Vuori K, Salonen O, Summanen P, Yki-Jarvinen H, Kaste M, Heikkinen S, Lundbom N, Roine RO. Brain metabolic alterations in patients with type 1 diabetes-hyperglycemia-induced injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(12):1393-9.

Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, Gasbarrini G. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism* 2000; 49(2):220-4.

McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3):13-24.

McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(1):59-66.

Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:549627.

Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Marreiro DDN, Freitas B, de Carvalho CMR, Martins M, Frota KMG. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutrition* 2017; 38:54-60.

Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, Werther GA, Cameron FJ. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009; 32(3):445-50.

Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; 46(6):983-8.

Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10(3):346-55.

Pelikanova T. [Insulin resistance - its causes and therapy possibilities]. *Vnitr Lek* 2014; 60(9):746-55.

Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999; 48(8):1600-6.

Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Canu T, Ragogna F, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L. Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4883-8.

Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(7):664-71.

Petersen KF, Dufour S, Shulman GI. Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *PLoS Med* 2005; 2(9):e233.

Qu H, Haberg A, Haraldseth O, Unsgard G, Sonnewald U. (¹³C) MR spectroscopy study of lactate as substrate for rat brain. *Dev Neurosci* 2000; 22(5-6):429-36.

Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14(4):263-83.

Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997; 13(1):65; discussion 64, 66.

- Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2013; 123(7):2764-72.
- Sahin I, Alkan A, Keskin L, Cikim A, Karakas HM, Firat AK, Sigirci A. Evaluation of in vivo cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22(4):254-60.
- Sarac K, Akinci A, Alkan A, Aslan M, Baysal T, Ozcan C. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Neuroradiology* 2005; 47(7):562-5.
- Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2001; 50(10):2203-9.
- Sharma AM. The obese patient with diabetes mellitus: from research targets to treatment options. *Am J Med* 2006; 119(5 Suppl 1):S17-23.
- Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64(22):2537-65.
- Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. *Magn Reson Med* 1993; 29(2):158-67.
- Schrauwen-Hinderling VB, Roden M, Kooi ME, Hesselink MK, Schrauwen P. Muscular mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(6):698-703.
- Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling V, Hoeks J, Hesselink MK. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(3):266-71.
- Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res* 2016; 111:272-82.
- Slamkova M, Zorad S, Krskova K. Alternative renin-angiotensin system pathways in adipose tissue and their role in the pathogenesis of obesity. *Endocr Regul* 2016; 50(4):229-240.
- Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav* 2004; 83(1):47-54.
- Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 1):E977-89.
- Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M, Toth C, Brehm A, Krssak M, Nowotny P, Wolzt M, Waldhausl W, Roden M. Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *PLoS Med* 2007; 4(5):e154.
- Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, Tschritter O, Niess A, Brechtel K, Fritsche A, Claussen C, Jacob S, Schick F, Haring HU, Stumvoll M. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1785-91.
- Thompson CH, Kemp GJ, Sanderson AL, Radda GK. Skeletal muscle mitochondrial function studied by kinetic analysis of postexercise phosphocreatine resynthesis. *J Appl Physiol* (1985) 1995; 78(6):2131-9.
- Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, Stumvoll M, Porubská K, Frost R, Marx H, Klosel B, Lutzenberger W, Birbaumer N, Haring HU, Fritsche A. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(32):12103-8.

Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, Sartorius T, Grichisch Y, Stefan N, Guthoff M, Dusing S, Machann J, Schleicher E, Cegan A, Birbaumer N, Fritsche A, Haring HU. The insulin effect on cerebrocortical theta activity is associated with serum concentrations of saturated nonesterified Fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4600-7.

Tuulari JJ, Karlsson HK, Hirvonen J, Hannukainen JC, Bucci M, Helmio M, Ovaska J, Soinio M, Salminen P, Savisto N, Nummenmaa L, Nuutila P. Weight loss after bariatric surgery reverses insulin-induced increases in brain glucose metabolism of the morbidly obese. *Diabetes* 2013; 62(8):2747-51.

Tyson RL, Sutherland GR. Labeling of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate in rat neocortex, hippocampus and cerebellum from [1-13C]glucose. *Neurosci Lett* 1998; 251(3):181-4.

Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, Solmi M, Sartore G, Sergi G, Manzato E, Barbagallo M, Maggi S, Stubbs B. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(12):1354-1359.

Virkamaki A, Korshennikova E, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Goto T, Halavaara J, Hakkinen AM, Yki-Jarvinen H. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes* 2001; 50(10):2337-43.

Vlasakova Z, Pelikanova T, Karasova L, Skibova J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. *Metabolism* 2004; 53(4):469-75.

Wohl P, Krusinova E, Hill M, Kratochvilova S, Zidkova K, Kopecky J, Neskudla T, Pravenec M, Klementova M, Vrbikova J, Wohl P, Mlejnek P, Pelikanova T. Effect of telmisartan on selected adipokines, insulin sensitivity, and substrate utilization during insulin-stimulated conditions in patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4):573-83.

Wu FY, Tu HJ, Qin B, Chen T, Xu HF, Qi J, Wang DH. Value of dynamic (3)(1)P magnetic resonance spectroscopy technique in in vivo assessment of the skeletal muscle mitochondrial function in type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(2):281-6.

Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension* 2016; 68(2):324-33.

Elektronický informační zdroj:

LCModel web page: <http://s-provencher.com/lcmodel.shtml> [online]

9. PŘEHLED VLASTNÍCH PUBLIKACÍ

Články publikované v zahraničních časopisech související s tématem dizertace

Kratochvílová S, Vyhnánovská P, Vlasáková Z, Hájek M, Skibová J, Pelikánová T. Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in the offspring of hypertensive parents. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006, 55(10), 1388-1396. **IF 2,497**.

Kratochvílová S, Škoch A, Dezortová M, Švehlíková E, Hill M, Brunová J, Hájek M, Pelikánová T. Effect of acute hyperinsulinemia on brain metabolism evaluated by 1H MR spectroscopy - a Pilot study. *Physiological research*. 2014, 63(4), 513-519. **IF 1,293**.

Kratochvílová S, Škoch A, Wohl P, Švehlíková E, Dezortová M, Hill M, Hájek M, Pelikánová T. Intramyocellular lipid content in subjects with impaired fasting glucose after telmisartan treatment, a randomised cross-over trial. *Magnetic resonance imaging*. 2016, 34(3), 353-358. **IF 2,225**.

Wohl P, Krušinová E, Hill M, **Kratochvílová S**, Zídková K, Kopecký J, Neškudla T, Pravenec M, Klementová M, Vrbíková J, Wohl P, Mlejnek P, Pelikánová T. Effect of telmisartan on selected adipokines, insulin sensitivity, and substrate utilization during insulin-stimulated conditions in patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *European journal of endocrinology*. 2010, 163(4), 573-583. **IF 3,482**.

Články publikované v zahraničních časopisech (spoluautor)

Jindřichová E, Kratochvílová S, Kovář J. Glucose administration downregulates lipoprotein lipase activity in vivo: a study using repeated intravenous fat tolerance test. *Physiological research*. 2007, 56(2), 175-181. **IF 1,505**.

Škoch A, Jírů F, Dezortová M, Krušinová E, Kratochvílová S, Pelikánová T, Grodd W, Hájek M. Intramyocellular lipid quantification from 1H long echo time spectra at 1.5 and 3T by means of the LCModel technique. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2006, 23(5), 728-735. **IF 2,637**.

Wohl P, Krušinová E, Klementová M, Wohl P, Kratochvílová S, Pelikánová T. Urinary urea nitrogen excretion during the hyperinsulinemic euglycemic clamp in Type 1 diabetes patients and healthy subjects. *Physiological research*. 2008, 57(2), 247-252. **IF 1,653**.

Články publikované v tuzemských časopisech (hlavní autor)

Kratochvílová S. Akarbóza v prevenci diabetu 2. typu: studie STOP - NIDDM. *Kazuistiky v diabetologii*. 2005, 3 (supl. 1), 22-26.

Kratochvílová S. Komentář k článku: "Excitabilita korových motoneuronů není u pacientů s diabetem 1. typu ovlivněna krátkodobou hyperglykemií" ze s. 199-203. *Journal of diabetes and its complications (CZ)*. 2006, 4 (4), 203-204.

Kratochvílová S. 42. diabetologické dny. Luhačovice 2006. *Journal of Diabetes and its Complications (CZ)*. 2006, 4 (2), 121-122.

Kratochvílová S. Zpráva z kongresu IDF (International Diabetes Federation), Kapské Město 3.-7.12. 2006. *Journal of Diabetes and its Complications (CZ)*. 2007, 5 (1), 61.

Články publikované v tuzemských časopisech (spoluautor)

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Wohl P, Pelikánová T. Inzulínová rezistence u diabetiků - metabolická inflexibilita. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*. 2005, 8(4), 174-179.

Brunová J, Kratochvílová S, Štěpánková J. Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci. *Osteologický bulletin*. 2016, 4, 111-118.

Postery s publikovaným abstraktem v zahraničních časopisech (hlavní autor)

Kratochvílová S, Vlasáková Z, Vyhnanovská P, Hájek M, Pelikánová T. Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in insulin-resistant and insulin-sensitive subjects. 18th International Diabetes Federation Congress. Paris, FR, 24.08.2003 - 29.08.2003. *Zorg. International Diabetes Federation. Diabetes and metabolism*. 2003, 29(spec.2), 4S113, č.abstr.1733.

Kratochvílová S, Vlasáková Z, Vyhnanovská P, Hájek M, Pelikánová T. Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in offspring of hypertensive parents. 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Sao Paulo, BR, 15.02.2004 - 19.02.2004. *Zorg. International Society of Hypertension. Journal of hypertension (suppl.)*. 2004, 22(suppl.1), S 50, č.abstr. P 169.

Kratochvílová S, Škoch A, Dezortová M, Krušinová E, Hájek M, Pelikánová T. Effect of acute hyperinsulinemia on brain metabolism evaluated by MR spectroscopy. Poster. 19th World Diabetes Congress. Cape Town, ZA, 03.12.2006 - 07.12.2006. *Zorg. International Diabetes Federation. Diabetic medicine*. 2006, 23(Suppl.4), 270, č. abstr. P727.

Kratochvílová S, Škoch A, Wohl P, Krušinová E, Dezortová M, Hájek M, Pelikánová T. Intramyocellular lipid content in subjects with impaired glucose tolerance after telmisartan treatment. 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Barcelona, ES, 25.04.2007 - 28.04.2007. *Zorg. International Society of Diabetes and Vascular Disease. Diabetes and vascular disease research*. 2007, 4(Suppl. 1), S153-S154.

Postery s publikovaným abstraktem v zahraničních časopisech (spoluautor)

Pelikánová T, Wohl P, Kratochvílová S, Kazdová L. Circadian variation in urinary excretion of sodium and its relation to nitric oxide metabolite and cGMP excretions in type 1 diabetes mellitus. 18th International Diabetes Federation Congress. Abstracts. Paris, 24.08.2003 - 29.08.2003. *Zorg. International Diabetes Federation. Diabetologia (suppl.)*. 2003, 46(suppl.2), A 411, č.abstr.1201.

Pelikánová T, Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L. Effect of telmisartan on insulin sensitivity, substrate utilization and plasma adipocytokine levels in patients with impaired regulation of glucose metabolism. Poster. 19th World Diabetes Congress. Cape Town, ZA, 03.12.2006 - 07.12.2006. *Zorg. International Diabetes Federation. Diabetic medicine*. 2006, 23(suppl.4), 537, č. abstr. P1512.

Švehlíková E, Klementová M, Kratochvílová S, Kopecký J, Wohl P, Kazdová L, Mlejnek P, Pravenec M, Hill M, Pelikánová, T. Adipocyte fatty acid binding protein in diabetes mellitus - effects of hyperinsulinaemia an acute angiotensin II type 1 receptor blockade. 46th EASD. Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Stockholm, SE, 20.09.2010 - 24.09.2010. *Zorg. European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia*. 2010, 53(Suppl. 1), S254-S255, č. abstr. 634.

Vyhnanovská P, Škoch A, Fendrych P, Kratochvílová S, Pelikánová T, Hájek M. 1H and 31P MR spectroscopy of human muscles in healthy volunteers with positive and negative family history of hypertension. 20th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology. Rotterdam, NL, 18.09.2003 - 21.09.2003. *Zorg. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology. Magnetic resonance materials in physics, biology and medicine (suppl.)*. 2003, 16(suppl. 1), S275, č.abstr. 525.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Pelikánová T. Effect of telmisartan on insulin sensitivity and substrate utilization in patients with metabolic syndrome. Poster. American Diabetes Association. 66th Scientific Sessions. Washington, US, 09.06.2006 - 13.06.2006. *Zorg. American Diabetes Association. Diabetes*. 2006, 55(suppl. 1), A568, č. abstr. 2453-PO.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kopecký J, Komers R, Pelikánová T. The effect of telmisartan on selected plasma adipocytokines and their expressions in subcutaneous adipose tissue in patients with high risk of diabetes. 67th Scientific Sessions. Chicago, US, 22.06.2007 - 26.06.2007. Zorg. American Diabetes Association. Diabetes. 2007, 56(Suppl. 1), A580, č.abstr. 2284-PO.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L, Hill M, Mlejnek P, Pravenec M, Pelikánová T. The effect of telmisartan on selected insulin-stimulated plasma and subcutaneous adipocytokines in patients with metabolic syndrome. 29th ESPEN Congress. Prague, CZ, 08.09.2007 - 11.09.2007. Zorg. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism. Clinical Nutrition Supplements. 2007, 2(2), 12.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L, Hill M, Mlejnek P, Pravenec M, Pelikánová T. The effect of telmisartan on selected insulin-stimulated plasma and subcutaneous adipocytokines in patients with metabolic syndrome. 43rd EASD Annual Meeting. Amsterdam, NL, 18.09.2007 - 21.09.2007. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2007, 50(suppl. 1), S259-S260, č. abstr. 0629.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Komers R, Wohl P, Pelikánová T. Effect of telmisartan on insulin sensitivity, substrate utilization, plasma free fatty acids and plasma adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. Poster. 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Barcelona, ES, 25.04.2007 - 28.04.2007. Zorg. International Society on Diabetes and Vascular Disease. Diabetes and vascular disease research. 2007, 4(Suppl. 1), S165.

Wohl P, Švehlíková E, Kratochvílová S, Klementová M, Kopecký J, Pelikánová T. Effect of hyperinsulinemia on selected plasma and subcutaneous adipokines during angiotensin II type 1 receptor inhibition in patients with impaired fasting glucose. 32nd ESPEN Congress. Nice, FR, 05.09.2010 - 08.09.2010. Zorg. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Clinical Nutrition Supplements. 2010, 5(Suppl. 2), 12.

Wohl P, Švehlíková E, Kratochvílová S, Klementová M, Kopecký J, Pelikánová T. Effect of hyperinsulinaemia on selected plasma and subcutaneous adipokines during angiotensin II type receptor inhibition in patients with impaired fasting glucose. 46th EASD. Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Stockholm, SE, 20.09.2010 - 24.09.2010. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2010, 53(Suppl. 1), S321, č. abstr. 809.

Přednášky a postery s publikovaným abstraktem v tuzemských časopisech (hlavní autor)

Kratochvílová S, Šimková R, Tesař V, Jirsa M, Pelikánová T. Ovlivnění hladiny vybraných plazmatických a močových antagonistů cytokinů u diabetes mellitus 1. typu akutní hyperglykemií a podáním furosemidu. 39.diabetologické dny. Luhačovice, 24.04.2003 - 26.04.2003. Zorg. Diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2003, 6(suppl.1), 36-37, č.abstr.40.

Kratochvílová S, Vlasáková Z, Vyhnanovská P, Hájek M, Pelikánová T. Metabolické charakteristiky musculus soleus ve vztahu k inzulinové rezistenci. 40.diabetologické dny. Luhačovice, 22.04.2004 - 24.04.2004. Zorg. Diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2004, 7(suppl. 1), 29-30, č.abstr. 27.

Kratochvílová S, Škoch A, Dezortová M, Krušinová E, Hájek M, Pelikánová T. Vliv akutní hyperinzulinemie na metabolismus CNS hodnocený 1h MR spektroskopii. Poster. 42. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 20.04.2006 - 22.04.2006. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2006, 9(suppl. 2), 32, č. abstr. 40.

Kratochvílová S, Škoch A, Dezortová M, Krušinová E, Hájek M, Pelikánová T. Vliv akutní hyperinzulinemie na metabolismus CNS hodnocený 1H MR spektroskopii. 45. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2009, 12(suppl. 1), 29-30, č. abstr. 27.

Kratochvílová S, Wohl P, Brunová J. Kazuistika: T3 toxikóza způsobená folikulárním karcinomem. XXXIV. endokrinologické dny. Brno, CZ, 20.10.2011 - 22.10.2011. Zorg. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2011, 14(suppl. 2), 50.

Kratochvílová S, Havrdová T, Saudek F, Brunová J. Retrospektivní analýza poruch kostního metabolismu u pacientů zařazovaných do čekací listiny ke kombinované transplantaci ledviny a slinivky. Poster. 48. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 19.04.2012 - 21.04.2012. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2012, 15(suppl. 1), 50, č. abstr. P30.

Kratochvílová S, Škoch A, Wohl P, Švehlíková E, Dezortová M, Hájek M, Hill M, Pelikánová T. Vliv telmisartanu na intramyocelulární obsah lipidů u osob s porušenou glukózovou tolerancí. Poster. 49. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 18.04.2013 - 20.04.2013. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2013, 16(suppl. 1), 57, č. abstr. P42.

Kratochvílová S, Wohl P, Hošková L, Kettner J, Vrbská J, Kudla M, Brunová J. Komplikované vyšetřování incidentalomu u pacienta v kritickém stavu. Poster. XXXVI. endokrinologické dny. Plzeň, CZ, 10.10.2013 - 12.10.2013. Zorg. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2013, 16(příl.1), 27.

Kratochvílová S, Malíková P, Neškudla T, Pelikánová T. Jak vyléčit glykovaný hemoglobin? Kazuistika. Poster. 51. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 16.04.2015 - 18.04.2015. Zorg. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2015, 18(suppl. 1), 70-71, č. abstr. P53.

Kratochvílová S, Zahradnická M, Brunová J. Retrospektivní analýza kostního metabolismu u pacientů zařazených v letech 2011 - 2014 do čekací listiny ke kombinované transplantaci ledviny a slinivky. 52. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 14.04.2016 - 16.04.2016. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie - Metabolismus - Endokrinologie - Výživa. 2016, 19(suppl. 1), 26.

Kratochvílová S, Brunová J. Vývoj kostní hustoty u pacientů zařazených na čekací listinu ke kombinované transplantaci ledviny a slinivky (retrospektivní analýza). 53. diabetologické dny. Luhačovice, 05.04.2017-08.04.2017. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie – Metabolismus – Endokrinologie – Výživa. 2017, 20(suppl 1), 45

Přednášky a postery s publikovaným abstraktem v tuzemských časopisech (spoluautor)

Bém R, Jirkovská A, Brunová J, Dubský M, Schubertová M, Wosková V, Fejfarová V, Kratochvílová S, Klečáková M. Význam kvantitativní ultrasonometrie patní kosti u pacientů s diabetem. 49. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 18.04.2013 - 20.04.2013. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2013, 16(suppl. 1), 30, č. abstr. 29.

Brunová J, Kratochvílová S. Osteoporóza a osteopatie u transplantovaných pacientů. XXXIV. endokrinologické dny. Brno, CZ, 20.10.2011 - 22.10.2011. Zorg. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2011, 14(suppl. 2), 41.

Brunová J, Kratochvílová S. Selektivní rezistence k substituční léčbě thyroxinem a její příčiny. XXXVI. endokrinologické dny. Plzeň, CZ, 10.10.2013 - 12.10.2013. Zorg. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2013, 16(příl.1), 14-15.

Brunová J, Kratochvílová S. Osteoporóza a osteopenie u diabetických pacientů po transplantaci ledviny a pankreatu. 18. kongres českých a slovenských osteologů. Brno, CZ, 10.09.2015 - 12.09.2015. Zorg. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu. Osteologický bulletin. 2015, 20(2), 70.

Klementová M, Wohl P, Švehlíková E, Kratochvílová S, Kopecký J, Halbhuber Z, Blatný R, Pelikánová T. Vliv telmisartanu a hyperinzulinémie na expresi genů u pacientů s poruchou glukózové tolerance. Poster. 49. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 18.04.2013 - 20.04.2013. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2013, 16(suppl. 1), 40, č. abstr. P5.

Kovář J, Jindřichová E, Kratochvílová S. Vliv hyperinzulinémie po podání glukózy na aktivitu lipoproteinové lipázy u zdravých dobrovolníků. 9.kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 01.12.2005 - 03.12.2005. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2005, 8(suppl. 3), 26.

Krušinová E., Wohl P, Kratochvílová, S, Kopecký J Jr., Mlejnek P, Pravenec M, Kazdová L, Pelikánová T. Adipocytární fatty acid binding protein (A-FABP) během hyperinzulinemie s a bez akutní blokády AT-1 receptoru u nemocných s diabetem 2. typu. 45. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2009, 12(suppl. 1), 27, č. abstr. 21.

Krušinová E, Wohl P, Kratochvílová S, Kopecký J Jr., Mlejnek P, Pravenec M, Kazdová L, Pelikánová T. Akutní blokáda AT-1 receptoru indukuje zvýšení adiponektinu u zdravých osob. Poster. 45. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2009, 12(suppl. 1), 56-57, č. abstr. P42.

Maštaliřová O, Chmelová M, Kratochvílová S. Setkáváte se i vy s inzulinomem?. 42. diabetologické dny. Pracovní den Sekce sester ČDS. Luhačovice, 21.04.2006 - 21.04.2006. Zorg. Česká diabetologická společnost. Sestra v diabetologii. 2006, 2(supl. 1), 8.

Švehlíková E, Kratochvílová S, Wohl P, Zídková K, Kazdová L, Mlejnek P, Pravenec M, Pelikánová T. Endokrinní aktivita tukové tkáně u osob s různými kategoriemi glukózové intolerance. 47. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 14.04.2011 - 16.04.2011. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2011, 14(suppl. 1), 23- 24, č. abstr. 19.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Pelikánová T. Efekt telmisartanu na inzulinovou senzitivitu a substrátovou utilizaci u nemocných s metabolickým syndromem (cross-over randomizovaná studie). 42. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 20.04.2006 - 22.04.2006. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2006, 9(suppl. 2), 51, č. abstr. 78.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Wohl P, Komers R, Pelikánová T. Hodnocení vlivu telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci, plazmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. 10. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 07.12.2006 - 09.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. Vnitřní lékařství. 2006, 52(12), 1235.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Mlejnek P, Pravenec M, Hill M, Pelikánová T. Vliv telmisartanu na vybrané hladiny plazmatických adipocytokinů a jejich exprese v podkožní tukové tkáni u nemocných s metabolickým syndromem. XI. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 06.12.2007 - 08.12.2007. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu ve spolupráci s IAS. Vnitřní lékařství. 2007, 53(12), 1358.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Mlejnek P, Pravenec M, Komers R, Pelikánová T. Hodnocení vlivu telmisartanu na vybrané hladiny plazmatických adipocytokinů a jejich exprese v podkožní tukové tkáni u nemocných s porušenou regulací glukózy. XLIII. Diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 19.04.2007 - 21.04.2007. Zorg. ČLS JEP, Česká a Slovenská diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2007, 10(suppl. 1), 20, č.abstr. 12.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L, Pelikánová T. Plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s diabetem mellitem, porušenou glukózovou homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. 44. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2008, 11(suppl. 1), 22-23, č. abstr. 15.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L, Pelikánová T. Plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s diabetem mellitem, porušenou glukózovou homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. Poster. XII. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 11.12.2008 - 13.12.2008. Zorg. ČLS JEP, Česká a Slovenská diabetologická společnost. Vnitřní lékařství. 2008, 54(12), 1237.

Wohl P, Kratochvílová S, Zídková K, Pelikánová T. Kazuistika hypertyreózy imitující rejekci transplantované slinivky břišní. Poster. 46. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 22.04.2010 - 24.04.2010. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2010, 13(suppl. 1), 57, č. abstr. P38.

Wohl P, Švehlíková E, Kratochvílová S, Klementová M, Kopecký J, Pelikánová T. Vliv hyperinzulinemie v průběhu blokády angiotensinu typu II receptoru 1 na vybrané plazmatické a podkožní adipocytokiny u nemocných s metabolickým syndromem a porušenou glykemií na lačno. XIV. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 09.12.2010 - 11.12.2010. Cor et Vasa (Kardio). 2011, 53(3), 208.

Wohl P, Kopecký J, Klementová M, Kratochvílová S, Baštová H, Brunová J, Pelikánová T. Problematická léčba hypotyreózy u pacientky se syndromem ultrakrátkého střeva - kazuistika. Poster. 51. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 16.04.2015 - 18.04.2015. Zorg. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2015, 18(suppl. 1), 71, č. abstr. P54.

Wohl P, Kopecký J, Kratochvílová S, Klementová M, Velebová K, Baštová H, Brunová J, Pelikánová T. Atypická manifestace Cushingova syndromu u pacientky se syndromem krátkého střeva na domácí parenterální výživě. Poster. 52. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 14.04.2016 - 16.04.2016. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie - Metabolismus - Endokrinologie - Výživa. 2016, 19(suppl. 1), 60, č. abstr. P36.

Zídková K, Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Kazdová L, Klementová M, Pelikánová T. Vliv telmisartanu na plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s metabolickým syndromem. 45. diabetologické dny. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa. 2009, 12(suppl. 1), 31, č. abstr. 30.

Abstrakt publikovaný v zahraničních monografických sbornících (hlavní autor)

Kratochvílová S, Wohl P, Hošková L, Kettner J, Vrbská J, Kudla M, Brunová J. Complicated investigation of adrenal incidentaloma in a critically ill patient – a case study. 17th European Congress of Endocrinology, Dublin, IE. 16.05.2015-20.05.2015. Zorg. The European Society of Endocrinology. In: Endocrine Abstracts May 2015, Volume 37, s. 499.

Kratochvílová S, Zahradnická M, Brunová J. Retrospective analysis of bone metabolism in patients waiting for simultaneous pancreas kidney transplantation. 18th European Congress of Endocrinology, Munich, GE. 28.05.2016-31.05.2016. Zorg. The European Society of Endocrinology. In: Endocrine Abstracts May 2016, Volume 41, s. 78.

Abstrakt publikovaný v zahraničních monografických sbornících (spoluautor)

Bém R, Jirkovská A, Brunová J, Dubský M, Fejfarová V, Schubertová M, Wosková V, Kratochvílová S. Are diabetic patients with chronic kidney disease at higher risk for Charcot foot assessed by calcaneal ultrasonometry than patients with neuropathy?. 11th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group. Barcelona, ES. 20.09.2013 - 22.09.2013. Zorg. Diabetic Foot Study Group. In: DFSG Abstract Book. B.m.n., 2013, s. 21.

Bém R, Jirkovská A, Brunová J, Dubský M, Fejfarová V, Schubertová M, Wosková V, Kratochvílová S. Role of calcaneal ultrasonometry for assessment of risk of Charcot foot in high risk population. World Diabetes Congress. Melbourne, AU. 02.12.2013 - 06.12.2013. In: IDF Abstract Book. B.m.n., 2013, s. nestr., no. abstr. PD-0665.

Brunová J, Kratochvílová S. Denosumab therapy of osteoporosis in patients after solid organ transplantation and impaired renal function. European Calcified Tissue Society Congress 2014, Prague, CZ. 17.05.2014-20.05.2014. Zorg. The European Calcified Tissue Society. In: Bone Abstracts May 2014, Vol 3, s. 140.

Brunová J, Kratochvílová S, Bruna J. Osteoporosis therapy with denosumab in patients after solid organ transplantation. 18th European Congress of Endocrinology, Munich, GE. 28.05.2016-31.05.2016. Zorg. The European Society of Endocrinology. In: Endocrine Abstracts May 2016, Volume 41, s. 176.

Brunová J, Kratochvílová S, Bruna J. Osteoporosis and osteopenie in patients after kidney and pancreas transplantation. 17th European Congress of Endocrinology, Dublin, IE. 16.05.2015-20.05.2015. Zorg. The European Society of Endocrinology. In: Endocrine Abstracts May 2015, Volume 37, s. 95.

Škoch A, Kratochvílová S, Wohl P, Krušinová E, Dezortová M, Lánská V, Pelikánová T, Hájek M. IMCL quantification by 1H MR spectroscopy in subjects with impaired glucose tolerance after telmisartan treatment. 23rd Annual Scientific Meeting of ESMRMB. Warsaw, PL. 21.03.2006 - 23.09.2006. Zorg. European Society for

Magnetic Resonance in Medicine and Biology. In: ESMRMB 2006. 23rd Annual Scientific Meeting [CD ROM]. B.m.: 2006, s. 216.

Krušinová E, Wohl P, Kratochvílová S, Kopecký J, Kahleová H, Mlejnek P, Pravenec M, Kazdová L, Pelikánová T. Acute angiotensin II type 1 receptor blockade induces an increase in adiponectin in healthy subjects. 20th World Diabetes Congress. Montreal, CA. 18.10.2009 - 22.10.2009. In: 20th World Diabetes Congress. Abstract Book. B.m.: International Diabetes Federation, 2009, s. 317.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Hill M, Mlejnek P, Pravenec M, Pelikánová T. The effect of telmisartan on insulin-stimulated selected plasma adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome.. 20th World Diabetes Congress - IDF. Montreal, CA. 18.10.2009 - 22.10.2009. Zorg. International Diabetes Federation. In: 20th World Diabetes Congress - IDF. Abstract Book. B.m.n., 2009, s. 316-317.

Abstrakt publikovaný v domácích monografických sbornících (hlavní autor)

Kratochvílová S, Škoch A, Wohl P, Krušinová E, Dezortová M, Hájek M, Lánská V, Pelikánová T. Vliv telmisartanu na intramyocelulární obsah lipidů u osob s porušenou glukózovou tolerancí. XVI. Diabetologické dny s mezinárodní účastí. Bratislava, SK. 01.06.2006 - 03.06.2006. Zorg. Slovenská diabetologická spoločnosť SLS. In: XVI. Diabetologické dny s mezinárodní účastí. Program a abstrakta, 2006, s. 54.

Kratochvílová S, Wohl P, Krušinová E, Zídková K, Klementová M, Kazdová L, Hill M, Mlejnek P, Pravenec M, Pelikánová T. Vliv podávání telmisartanu na plazmatické koncentrace a tkáňové exprese vybraných adipokinů u osob s metabolickým syndromem. XXXII. endokrinologické dny. Český Krumlov, CZ. 24.09.2009 - 26.09.2009. Zorg. Česká a Slovenská endokrinologická spol.. In: XXXII. endokrinologické dny (s mezinárodní účastí). Sborník abstrakt. Praha: Galén, 2009, s. 108-109.

Abstrakt publikovaný v domácích monografických sbornících (spoluautor)

Šišáková D, Lapešová D, Kovář J, Kratochvílová S. Intravenózní tukový toleranční test. 39. diabetologické dny. 9. pracovní den sekce sester při České diabetologické společnosti. Luhačovice. 25.04.2003 - 25.04.2003. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: 39. diabetologické dny. 9. pracovní den sekce sester při České diabetologické společnosti. Abstrakta. Praha: Čes. lék. spol. J.E.Purkyně, 2003, s. 8.

Škoch A, Kratochvílová S, Wohl P, Krušinová E, Dezortová M, Lánská V, Pelikánová T, Hájek M. Měření hladiny intramyocelulárních lipidů metodou 1H MR spektroskopie u subjektů s poruchou glukózové tolerance léčených telmisartanem. 11. Vědecké zasedání MR sekce ČRS. Harrachov, CZ. 19.03.2007 - 21.03.2007. Zorg. Radiologická klinika FN Brno-Bohunice. In: 11. vědecké zasedání MR sekce ČRS. Brno: Avtokrat, 2007, s. 20.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Wohl P, Pelikánová T. Vliv insulinu na odpady urey v moči a oxidaci proteinů u diabetiků 1. typu. Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii. Hradec Králové, CZ. 02.03.2006 - 04.03.2006. Zorg. Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP. In: Sborník str. 128.

Wohl P, Kratochvílová S, Wohl R, Wohl P, Pelikánov, T. Inzulínová rezistence a blokátory angiotensin II typ 1 receptoru (potenciální metabolické účinky). 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: R. ZAZULA ed. Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 118-124.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Wohl P, Komers R, Pelikánová, T. Efekt telmisartanu na insulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci a plasmatické hladiny adipocytokinů u osob s metabolickým syndromem. XVI. Diabetologické dny s mezinárodní účastí. Bratislava, SK. 01.06.2006 - 03.06.2006. Zorg. Slovenská diabetologická spoločnosť SLS. In: XVI. Diabetologické dny s mezinárodní účastí. Program a abstrakta 2006, s. 93.

Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S, Klementová M, Wohl P, Komers R, Pelikánová T. Efekt telmisartanu na insulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci, plasmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. Obezitologie 2006. Celostátní konference se zahraniční účastí. Brno,

CZ. 09.11.2006 - 11.11.2006. Zorg. Česká obezitologická společnost. In: Obezitologie 2006. Program a sborník abstrakt 2006, s. 26.

Wohl P, Kratochvílová S, Pelikánová T. Kazuistika hyperthyreózy imitující rejekci transplantované slinivky břišní. XXXII. endokrinologické dny. Český Krumlov, CZ. 24.09.2009 - 26.09.2009. Zorg. Česká a Slovenská endokrinologická spol.. In: XXXII. endokrinologické dny. Sborník abstrakt. Praha: b.n., 2009, s. 136.

Wohl P, Kratochvílová S, Kopecký J, Baštová H. Prevence osteopenie u pacientů na DPV. XXIX Mezinárodní kongres SKVIMP. Hradec Králové, CZ. 7.3.2013-9.3.2013. Zorg. Společnost pro klinickou výživu a intenzivní metabolickou péči ČLS JEP. In: Sborník prezentací XXIX. Mezinárodní kongres SKVIMP, s. 61

Přednáška bez abstraktu

Kratochvílová S. Současné trendy v inzulinoterapii. Kurz moderní diabetologie pro zdravotní sestry. Praha, CZ. 19.01.2006 - 19.01.2006. Zorg. Edukační centrum pro diabetiky.

Kratochvílová S, Wohl P, Brunová J. Maskovaný hypopituitarismus u pacientky po transplantaci ledviny. V. hradecký postgraduální kurz v endokrinologii. Hradec Králové, CZ. 17.05.2012 - 19.05.2012. Zorg. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP.