

ZÁNĚT JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR ROZVOJE INZULÍNOVÉ REZISTENCE

INFLAMMATION AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE

DAGMAR HORÁKOVÁ, HELENA KOLLÁROVÁ, KATEŘINA AZEEM, VLADIMÍR JANOUT

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Ústav preventivního lékařství, Olomouc

SOUHRN

C-reaktivní protein (CRP) je citlivý marker zánětu, jehož hladiny se zvyšují u jedinců s diabetem a metabolickým syndromem v souvislosti s rozvojem subklinického zánětu. Ukazují se možnosti využití stanovení hladin CRP jako indikátoru potenciálního rizika onemocnění metabolickým syndromem nebo aterosklerózou na podkladě rozvoje inzulínové rezistence. Práce ověřuje koncentrace C-reaktivního proteinu u vybraných skupin jedinců a jejich korelace s parametry typickými pro inzulínovou rezistenci. Byly studovány skupiny zdravých jedinců (A, n=126), jedinců s obezitou (B, n=213) a jedinců s diagnózou metabolického syndromu (C, n=79). Jedinci s obezitou ve skupině B mají parametry svědčící pro počínající inzulínovou rezistenci: hypertenzi, hyperglykemii, QUICKI (0,305), nižší adiponektinemii a vyšší aFABP ve srovnání se skupinou zdravých. Jedinci ve skupině C mají diagnózu metabolického syndromu, čemuž odpovídají markery inzulínové rezistence QUICKI (0,293), více se snižující adiponektinemie (7,3 mg/l) a vysoké aFABP (35,3 mg/l). Koncentrace CRP je ve skupině zdravých A nejnižší (0,75 mg/l), ve skupině obézních B se zvyšuje (2,65 mg/l) a ve skupině C s metabolickým syndromem je nejvyšší (3,62 mg/l). Největší korelace je mezi CRP a aFABP (0,46) a dále pak mezi aFABP a Body Mass Index (BMI) (0,57). Na patofyziologii rozvoje inzulínové rezistence se podílí subklinická zánětlivá reakce, vyjádřená hlavně ve viscerální tukové tkáni. U obézních jedinců byly stanoveny koncentrace CRP odlišné od zdravých jedinců, které se přibližují k hladině 3 mg/l označované za rizikovou. Jedinci s metabolickým syndromem vykazovali hodnoty CRP rizikové. Přítomnost obezity v asociaci se zvýšením hladiny CRP je považována za významný rizikový faktor postupného rozvoje metabolického syndromu.

Klíčová slova: diabetes mellitus – prevence, metabolický syndrom – prevence, obezita, prevence nemocí

SUMMARY

C-reactive protein (CRP) is a sensitive marker of inflammation. It has been shown to be potentially useful as an indicator for predicting the risk of metabolic syndrome, based on the development of insulin resistance. The study verified CRP levels in selected groups of individuals and their correlations with parameters typical for insulin resistance. The following groups were studied: healthy individuals (A, n=126), obese individuals (B, n=213) and patients diagnosed with metabolic syndrome (C, n=79). Obese persons in Group B had parameters suggestive of early insulin resistance: hypertension, hyperglycaemia, QUICKI (0.305), lower adiponectin and higher aFABP levels as compared with the healthy subjects. Group C individuals were diagnosed with metabolic syndrome, as evidenced by the QUICKI markers for insulin resistance (0.293), much lower adiponectin (7.3 mg/L) and high aFABP levels (35.3 mg/L). CRP concentrations were lowest in Group A healthy individuals (0.75 mg/L), higher in Group B obese subjects (2.65 mg/L) and highest in Group C patients with metabolic syndrome (3.62 mg/L). The highest correlations were between CRP and aFABP (0.46) and between aFABP and Body Mass Index (0.57). The pathophysiology of insulin resistance is contributed to by subclinical inflammatory reaction, mainly expressed in visceral adipose tissue. Obese individuals were found to have CRP concentrations different from those in healthy individuals, approaching the level of 3 mg/L, known as the risk level. Individuals with metabolic syndrome had risk CRP levels. The presence of obesity in association with increased CRP levels is considered a significant predictor of the gradual development of metabolic syndrome.

Key words: diabetes mellitus prevention, metabolic syndrome prevention, obesity, disease prevention

Úvod

C-reaktivní protein je citlivý marker zánětu. Je běžně používán k rozlišení bakteriální a virové infekce, zhodnocení těžkého poškození tkání a monitorování antibiotické léčby. Jeho diagnostický potenciál je velký. Ukazují se možnosti jeho využití i jako prediktivního ukazatele rizika rozvoje kardiovaskulárních chorob, diabetu a metabolického syndromu v souvislosti s inzulínovou rezistencí. Na rozvoji těchto onemocnění se podílí zvýšený oxidační stres vyvolaný různými metabo-

lickými faktory současně s komplexní zánětlivou reakcí, která nemá klinické projevy. Objasňování úlohy faktorů zánětu a průkaz zánětlivých změn u obézních osob a u diabetiků ukazují na nové možnosti nejen v terapii, ale především v prevenci (1). C-reaktivní protein ve srovnání s jinými proteiny akutní fáze má velkou výhodu v tom, že patologické hodnoty jsou snadno detekovatelné. Jeho množství v krevním řečišti odpovídá hladinám cirkulujících zánětlivých lyfokinů. Koncentrace CRP okolo 3–4 mg/l jsou považovány za rizikové a u geneticky predisponovaných jedinců s typickými faktory moderního

života jako jsou nadbytečný příjem energie a nedostatek pohybu mohou predikovat rozvoj inzulinové rezistence a později obezity, diabetu a metabolického syndromu (1, 2). Nová generace metody analýzy CRP umožňuje stanovení vysoce selektivního CRP, které dosahuje lepší reprodukovatelnosti výsledků při velmi nízkých koncentracích.

Metodika

Soubor tvoří tři skupiny jedinců, označených A, B, C. Skupinu A tvoří 126 zdravých jedinců (60 mužů a 66 žen) bez projevu inzulinové rezistence. Skupinu B tvoří 213 jedinců s obezitou, jejichž BMI je ≥ 30 (103 mužů a 110 žen). Jedinci skupiny B nejsou léčeni pro metabolické poruchy. Ve skupině C je 79 jedinců (40 mužů a 39 žen) s diagnózou metabolického syndromu podle definice metabolického syndromu NCEP ATP III (3), kteří jsou léčeni. Jedinci byli zařazeni do studie na Klinice tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace FN Olomouc a na Interní klinice FN Ostrava. U všech byl změřen krevní tlak, výška a hmotnost a venepunkcí odebrána krev v ranních hodinách po 12 hodinovém lačnění. Základní charakteristiky jedinců všech skupin a výsledky jejich vyšetření ukazuje tabulka 1. Z hodnot výšky a hmotnosti byl vypočítán Body Mass Index (BMI). Ze vzorků krve byly stanoveny koncentrace glukózy, inzulinu, celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, C-reaktivního proteinu, adiponektinu a aFABP. Sérová koncentrace glukózy, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, triglyceridů a CRP byly stanoveny na biochemickém analyzátoru Advia 1650 (Biovendor). Sérový inzulin byl měřen na imunochemickém analyzátoru Immulite 2000. Koncentrace adiponektinu a aFABP byly stanoveny ze vzorků zmraženého séra

pomocí Elisa sandwich (Biovendor). Byly dodržovány principy správné laboratorní praxe. Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého.

Homeostatický index inzulinové rezistence QUICKI byl vypočítán podle homeostatického modelu (4):

$QUICKI = 1 / \log \text{inzulín nalačno (}\mu\text{IU/ml)} + \log \text{glykémie nalačno (mg/100 ml)}$

Statistická analýza byla provedena pomocí programu Statistica verze 6. K testování distribuce byl použit Kolmogorův-Smirnovův test. Statistická významnost rozdílů mezi hodnotami kontrolní skupiny a pokusných skupin byla hodnocena pomocí Mann-Whitney U testu. Pro vyjádření vztahu dvou veličin byl použit Spearmanův koeficient korelace.

Výsledky

Tabulka 1 ukazuje výsledky vyšetření všech skupin A, B, C. Proměnné v tabulce jsou prezentovány jako medián dle testování normality. Skupiny B a C se ve všech sledovaných parametrech odlišují od skupiny zdravých A. Uvedené hodnoty u skupiny A ukazují, že jedinci v této skupině mají fyziologická rozmezí všech sledovaných parametrů. Skupina A vykazuje vysoké hodnoty adiponektinu, nízké hodnoty aFABP, které jsou typické pro zdravé jedince, a velmi nízké hladiny CRP (0,75 mg/l). Skupina B, kde byli zařazeni jedinci s obezitou, ukazuje hodnoty měřených parametrů typické pro osoby s počínajícím rozvojem inzulinové rezistence, tj. hypertenze (140/85), hyperglykémie (7,0 mmol/l). Homeostatický index QUICKI, který koreluje s clampovými technikami detekce inzulinové rezistence, vykazuje hodnoty typické pro jedince s rozvojem inzulinové rezistence (0,305). Adiponektinémie, ve srovnání se skupinou zdravých A, je nižší (8,6 mg/l) a hladina aFABP naopak vyšší (29,2 mg/l). Hladina CRP (2,65 mg/l) je mírně zvýšená.

Tab. 1: Základní metabolické a klinické charakteristiky všech subjektů

	Skupina A (n=126) ♂ 60, ♀ 66	Skupina B (n=213) ♂ 103, ♀ 110	Skupina C (n=79) ♂ 40, ♀ 39
Věk, roky	58,5 (48,0–62,0)	62,0 (55,0–70,0) ***	61,0 (54,0–69,0) ***
Systolický tlak, mmHg	130 (120–140)	140 (130–150) ***	140 (130–150) ***
Diastolický tlak, mmHg	80 (70–85)	85 (80–90) ***	90 (80–90) ***
BMI, kg/m ²	24,7 (23,2–26,7)	31,1 (30,1–33,8) ***	32,8 (32,1–35,6) ***
Glukóza, mmol/l	5,2 (4,9–5,5)	7,0 (6,3–8,6) ***	8,1 (6,7–9,8) ***
Inzulín, mIU/l	7,7 (5,4–10,3)	14,1 (9,8–20,3) ***	16,0 (12,8–23,3) ***
Cholesterol, mmol/l	5,5 (4,9–5,8)	4,9 (4,3–5,5) ***	4,8 (4,1–5,5) ***
Triglyceridy, mmol/l	1,24 (0,9–1,53)	1,88 (1,39–2,63) ***	2,43 (1,79–3,22) ***
HDL, mmol/l	1,72 (1,51–1,98)	1,42 (1,24–1,63) ***	1,37 (1,12–1,52) ***
QUICKI	0,348 (0,334–0,376)	0,305 (0,290–0,324) ***	0,293 (0,277–0,307) ***
Adiponektin, mg/l	12,1 (8,9–18,6)	8,6 (6,1–11,0) ***	7,3 (5,6–10,3) ***
aFABP, mg/l	17,0 (14,1–22,3)	29,2 (20,5–40,0) ***	35,3 (24,9–51,2) ***
CRP	0,75 (0,29–1,40)	2,65 (1,32–4,63) ***	3,62 (1,75–5,61) ***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Proměnné jsou prezentovány jako medián, spodní a horní kvartil

$QUICKI = 1 / (\log \text{inzulín nalačno (}\mu\text{IU/ml)} + \log \text{glykémie nalačno (mg/100ml)})$

Tab. 2: Korelační koeficienty vybraných metabolických parametrů

	BMI	Glukóza	Inzulín	Triglyceridy	aFABP	QUICKI	HOMA
CRP	0,39***	0,24***	0,27***	0,23***	0,46***	-0,29***	0,29***
aFABP	0,57***	0,21**	0,33***	0,40***	1***	-0,31***	0,31***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Skupina C jedinců s metabolickým syndromem ukazuje hodnoty svědčící pro tuto diagnózu – obezita (BMI 32,8), hypertenze (140/90), hyperglykemie nebo diabetes 2. typu (8,1 mmol/l), hypertriglyceridemie (2,43 mmol/l). Homeostatický index QUICKI vykazuje hodnoty typické pro jedince s inzulínovou rezistencí (0,293). Adiponektinemie je ze všech tří skupin nejnižší (7,3 mg/l) a hladina aFABP nejvyšší (35,3 mg/l). Koncentrace CRP ukazuje rizikové hodnoty (3,62 mg/l). V tabulce 2 jsou statisticky významné korelační koeficienty mezi CRP a aFABP a parametry souvisejícími s inzulínovou rezistencí. Největší korelace je mezi CRP a aFABP (0,46) a dále pak mezi aFABP a BMI (0,57).

Diskuse

Zánět představuje potenciální patofyziologický mechanismus pro rozvoj složek metabolického syndromu, především je pojátkem mezi hypertenzí a aterosklerózou. Proto se objevují snahy o využití markerů zánětu pro odhad rizika onemocnění pro konkrétního pacienta (5). CRP je citlivý marker zánětu a nové metody analýzy selektivního CRP umožňují stanovení i jeho velmi nízkých koncentrací. Cesta od rozvoje inzulínové rezistence ke klinickému vyjádření složek metabolického syndromu je poměrně dlouhá, řádově roky, a u diabetu je navíc spojena i s poruchou sekrece inzulínu. Včasná detekce potenciálních nemocných a zahájení intervence mají velký význam pro zdraví celé populace (6). Metabolický syndrom je soubor rizikových symptomů, které výrazně zvyšují morbiditu v naší populaci. Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009 uvádí jako kritéria pro jeho diagnostiku – zvětšený obvod pasu (pro europoidní populaci $\geq 80/94$ cm), zvýšené triglyceridy, snížený HDL cholesterol, hypertenzi a hyperglykemií nebo medikamentózní léčbu diabetu. Pro stanovení metabolického syndromu je rozhodující přítomnost tří z těchto kritérií (7). Inzulínová rezistence je považována za kauzální příčinu rozvoje metabolického syndromu. V současné době řada poznatků na molekulární úrovni dokládá k jakým změnám při rozvoji inzulínové rezistence dochází. Velmi často na počátku těchto změn je energeticky bohatá strava a nedostatek pohybu, které vedou k narůstání hmotnosti a ukládání tuku. Tuk se hromadí ve viscerální oblasti a vede ke zvýšeným nárokům na sekreci inzulínu. Postupně narůstá inzulínová rezistence. Objemná tuková tkáň, která je současně významným zdrojem hormonálních aktivit a adipokinů, podléhá dysregulaci se zvýšeným výdejem volných mastných kyselin. Dochází k dalšímu ukládání tuku v játrech, pankreatu, svalch, ale i endotelu. S tím dále narůstá inzulínová rezistence a nároky na sekreci inzulínu se stupňují. Volné mastné kyseliny, jejichž koncentrace v plazmě je zvýšená, jsou příčinou lipotoxicity. Ta se projevuje na buněčné úrovni

v různých orgánech. V B-buňce pankreatu způsobuje selhání sekreční činnosti, což zatím nevede ke klinickým projevům. Na různých úrovních buněk a orgánů je možné již v této fázi pozorovat změny. Stupňování patofyziologických změn je vyvoláno komplexní zánětlivou reakcí, která nemá klinické projevy. Výsledný subklinický zánět je následkem selhání ochranných protizánětlivých reakcí (2). V objemné tukové tkáni dochází k rozvoji lokálního zánětu, hypertrofické adipocyty podmiňují aktivaci imunitních buněk, hlavně makrofágů a T-lymfocytů (8). Tyto změny jsou výraznější ve viscerálním než podkožním tuku (9). Postupně dochází k výraznějšímu uvolňování zánětlivých cytokinů, které přitahují další makrofágy, a tím dochází ke stupňování lokální zánětlivé reakce. Proto je v této fázi možné zachytit zvyšující se hodnoty CRP, což ukazuje skupina B. Přednostní ukládání tukové tkáně v oblasti trupu označované jako androidní obezita představuje výrazné metabolické riziko. Přítomnost obezity v asociaci se zvýšením hladiny CRP je považována za významný prediktor postupného rozvoje metabolického syndromu. Jsou testovány vhodné metody časně detekce inzulínové rezistence a identifikace rizikových jedinců. V posledních letech se pozornost soustředí na proteiny tukové tkáně ve vztahu k inzulínové rezistenci. Byla tak opakovaně prokázána účinnost adiponektinu jako markeru inzulínové rezistence, jehož snižující se koncentrace signalizují její rozvoj (10, 11). Klesající hladina adiponektinu, navíc provázená rostoucí koncentrací CRP, ukazuje na zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu u takto predisponovaných jedinců (12). Ve skupině B již je patrný pokles adiponektinemie provázený mírným zvýšením CRP ve srovnání se skupinou zdravých jedinců. Androidní obezita s kumulací viscerálního tuku je považována za hlavní rizikový faktor vedoucí ke zvýšení koncentrací CRP a následnému riziku rozvoje metabolického syndromu a diabetu 2. typu (13). U jedinců s plně rozvinutým metabolickým syndromem může koncentrace CRP dosahovat až 10 mg/l (12), což výsledek CRP ve skupině C nepotvrdil. Adipocytární FABP produkovaný tukovou tkání je považován rovněž za potenciální marker rozvoje metabolického syndromu (14), ale i diabetu 2. typu (15). Na vztahy mezi CRP a aFABP je rovněž poukazováno. V modelech logistické regrese byla posuzována možnost využití těchto markerů jako nástroje k odhadu pravděpodobnosti vzniku metabolického syndromu. Koncentrace aFABP je ekvivalentní k CRP a oba mají přijatelný diagnostický potenciál (16). Předkládaná analýza ukazuje nejvýznamnější korelace právě mezi CRP a aFABP. Výsledky ve skupině B ukazují na asociaci obezity spolu s poklesem koncentrace adiponektinu a zvýšením hladiny aFABP, produkovaných tukovou tkání, a zároveň mírné zvýšení CRP. Skupina B představuje z tohoto pohledu skupinu rizikových jedinců, u kterých lze očekávat postupný rozvoj metabolického syndromu.

V patofyziologii rozvoje diabetu a metabolického syndromu se uplatňuje komplexní zánětlivá reakce, doprovázená zvyšující se hladinou CRP. Androidní obezita s kumulací viscerálního tuku je považována za hlavní rizikový faktor vedoucí ke zvýšení koncentrací CRP s následným rizikem rozvoje metabolického syndromu a diabetu 2. typu. Preventivní opatření, jako včasná detekce potenciálních nemocných, a zahájení intervence mají velký význam pro zdraví celé populace.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11098-4.

LITERATURA

- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):10-20.
- Škrha J. Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět. *Čas Lék Čes*. 2010;149(6):277-81.
- National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). NIH publication No. 02-5215 [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2002 [cited 2011 Sep 27]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2402-10.
- Češka R. Zánět. In: Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén; 2010. p. 290.
- Svačina Š. Výskyt metabolického syndromu. In: Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén; 2010. p. 229.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: joint scientific statement. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640-5.
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, Forst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jul;28(7):1304-10.
- Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006 Nov;2(4):367-73.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004 Nov;68(11):975-81.
- Bronský J, Nevoral J, Průša R. Adiponektin – marker inzulinové senzitivity. *Česk Fyziol*. 2005;54(3):92-6.
- Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Jun;20(3):182-9.
- Kahn SE, Haffner SM, Viberti G, Herman WH, Lachin JM, Kravitz BG, et al; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone decreases C-reactive protein to a greater extent relative to glyburide and metformin over 4 years despite greater weight gain: observations from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):177-83.
- Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006 Mar;52(3):405-13.
- Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2667-72.
- Stefanska A, Sypniewska G, Blaszkiewicz B, Ponikowska I, Cwiklinska-Jurkowska M. Comparison between C-reactive protein and adipocyte fatty acid-binding protein as a component of metabolic syndrome in middle-aged women. *Clin Biochem*. 2011 Mar;44(4):304-6.

Došlo do redakce: 3. 10. 2011

Přijato k tisku: 20. 2. 2012

*MUDr. Dagmar Horáková, Ph.D.
Ústav preventivního lékařství
Lékařská fakulta UPOL
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
E-mail: dagmar.horakova@upol.cz*