

Inzulínová rezistence a srdce

Hana Rosolová

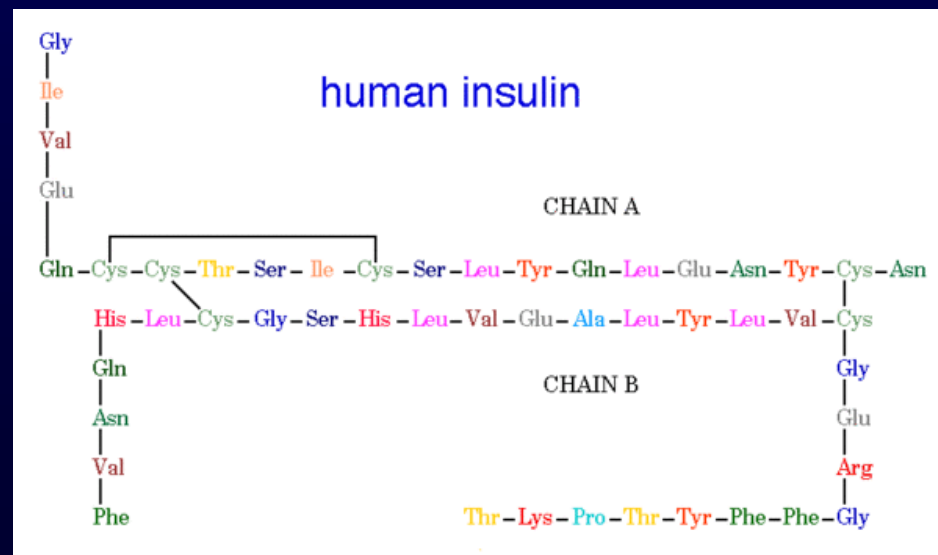
Centrum preventivní kardiologie LFUK v Plzni

2. Interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Inzulínová rezistence

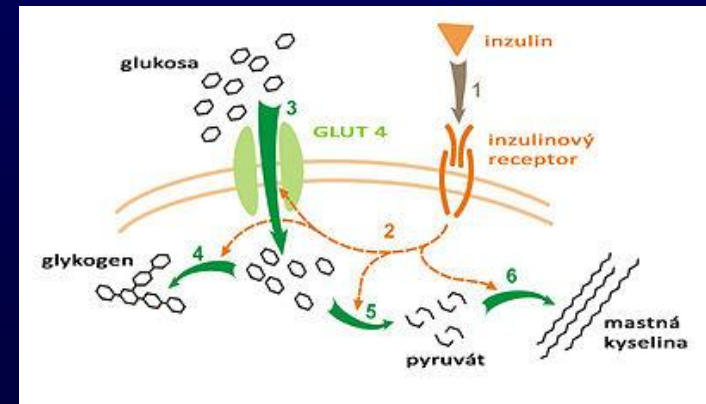
obecná definice

Subnormální biologická odpověď na běžnou koncentraci inzulínu v organismu



Definice inzulínové rezistence v užším slova smyslu

Podle Himsworthové z r. 1936: **snížená schopnost organismu zpracovat glukózu prostřednictvím inzulínu.**

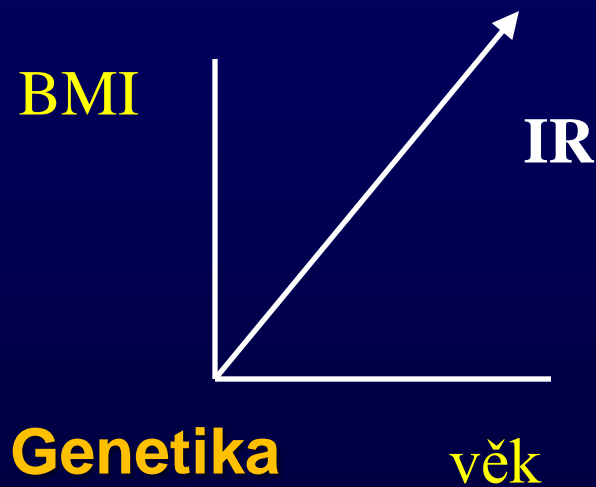


Příčiny: defektní molekula inzulínu
protilátky proti inzulínu nebo inzulínovým receptorům
receptorová porucha
postreceptorová porucha aj. svaly, játra, tuk

Klinické syndromy inzulínové rezistence

1. Genetické – mutace inzulín. receptorů
2. Získané
 - receptorová IR (protilátky)
 - puberta, gravidita, pokročilý věk
 - zevní vlivy- hladovění, sepse...
3. Smíšené
 - genetické pozadí + zevní vlivy, receptor a postreceptor. IR

Vývoj inzulinové rezistence v čase



**Smíšený sy IR
(MS)**



Glukózová
intolerance



Diabetes mellitus
II. typu

HOMA –IR index

homeostatický model inzulinové rezistence

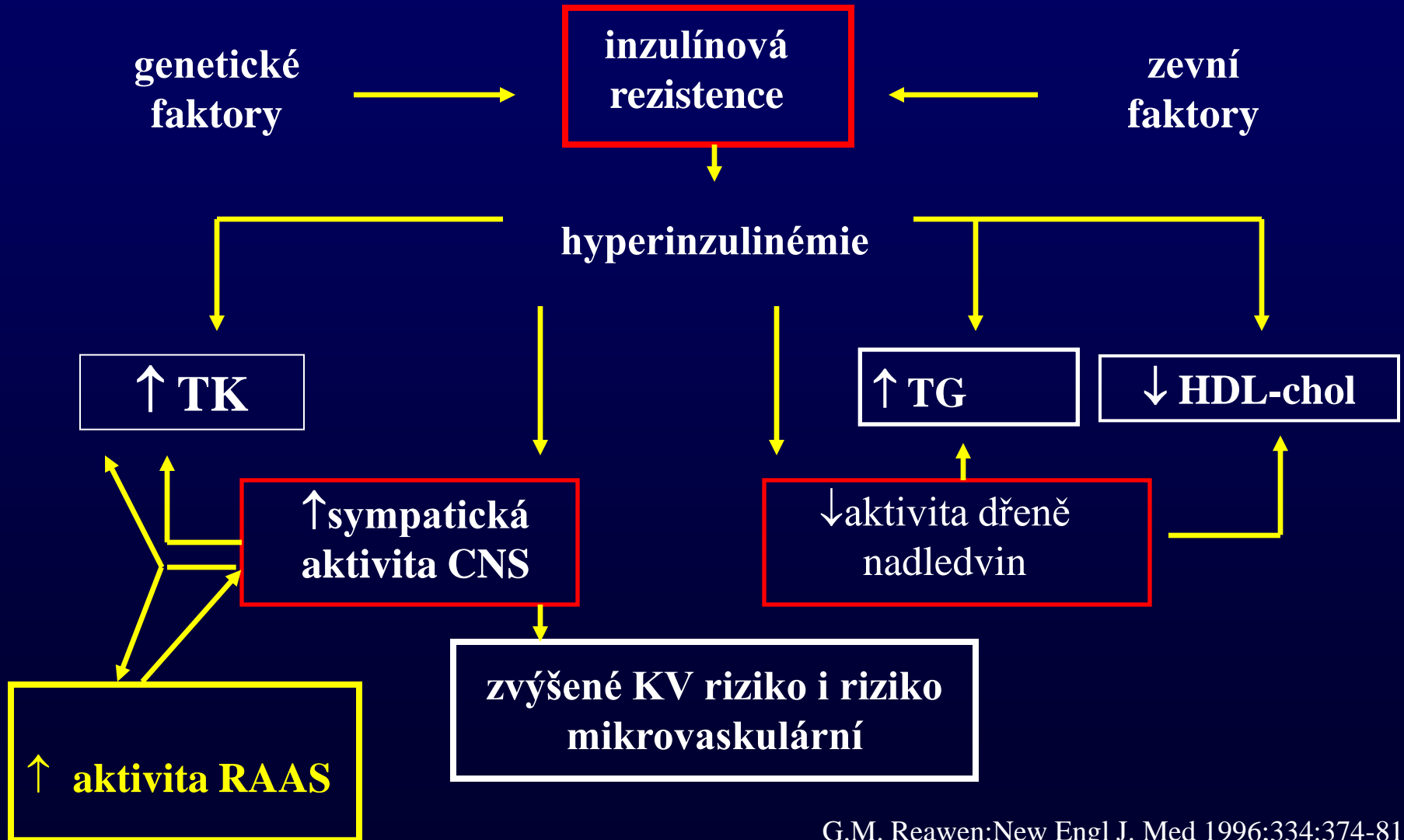
Lačná glykémie x lačná inzulinémie / 22,5

Inzulínová rezistence:

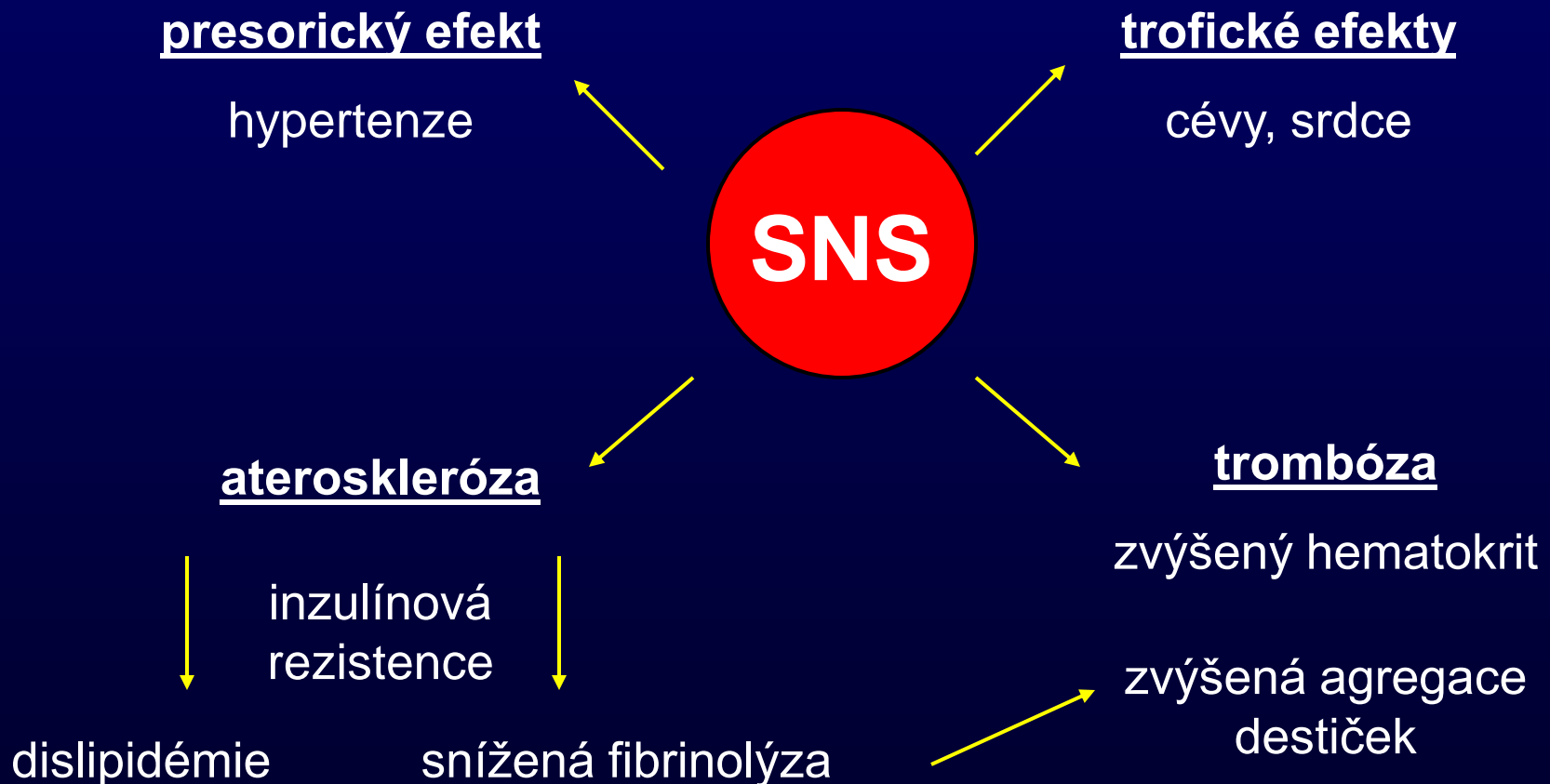
Normální	<2.0
Hraniční	2.0-2.2
Mírná	2.2-3.0
Těžká	>3.0

Mathews DR, Diabetologia 1985;28

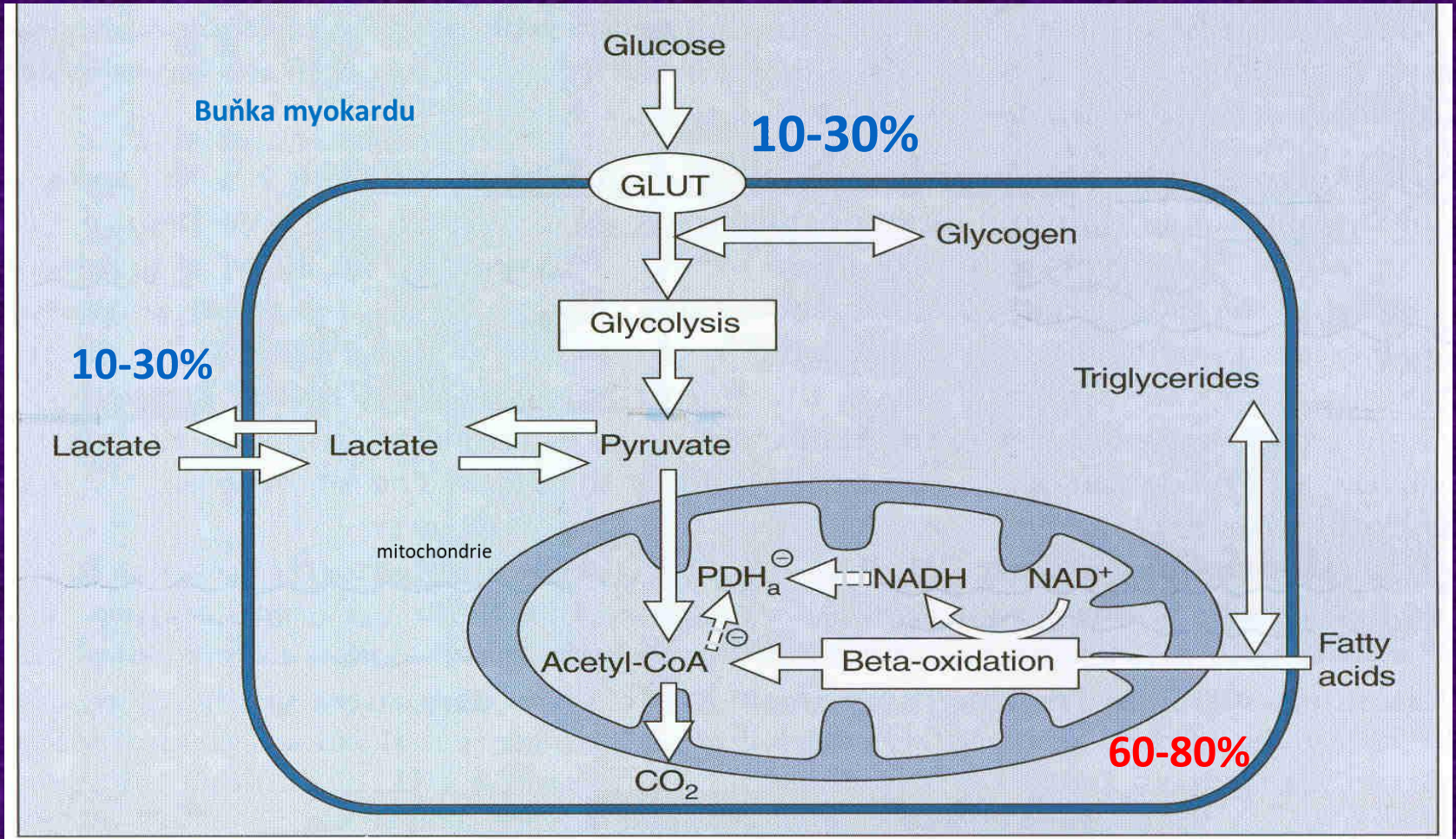
IR a kardiovaskulární riziko



SNS a kardiovaskulární riziko

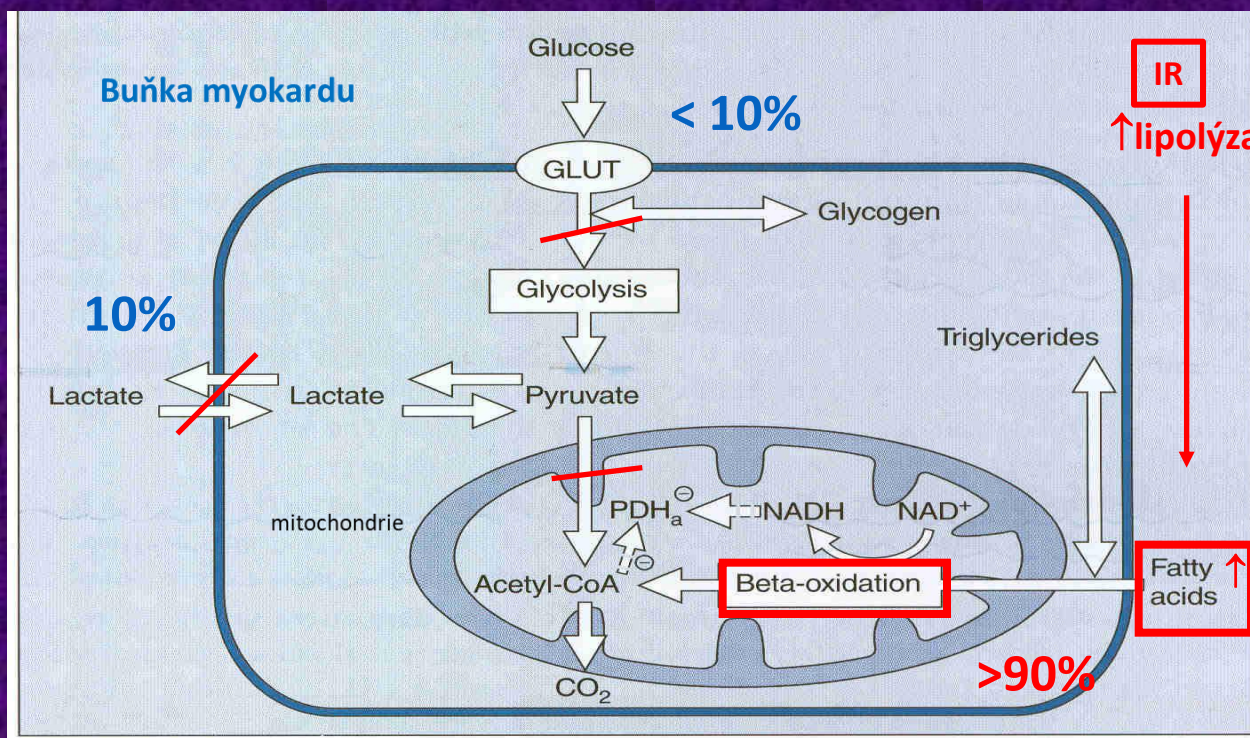


Metabolismus zdravého srdce



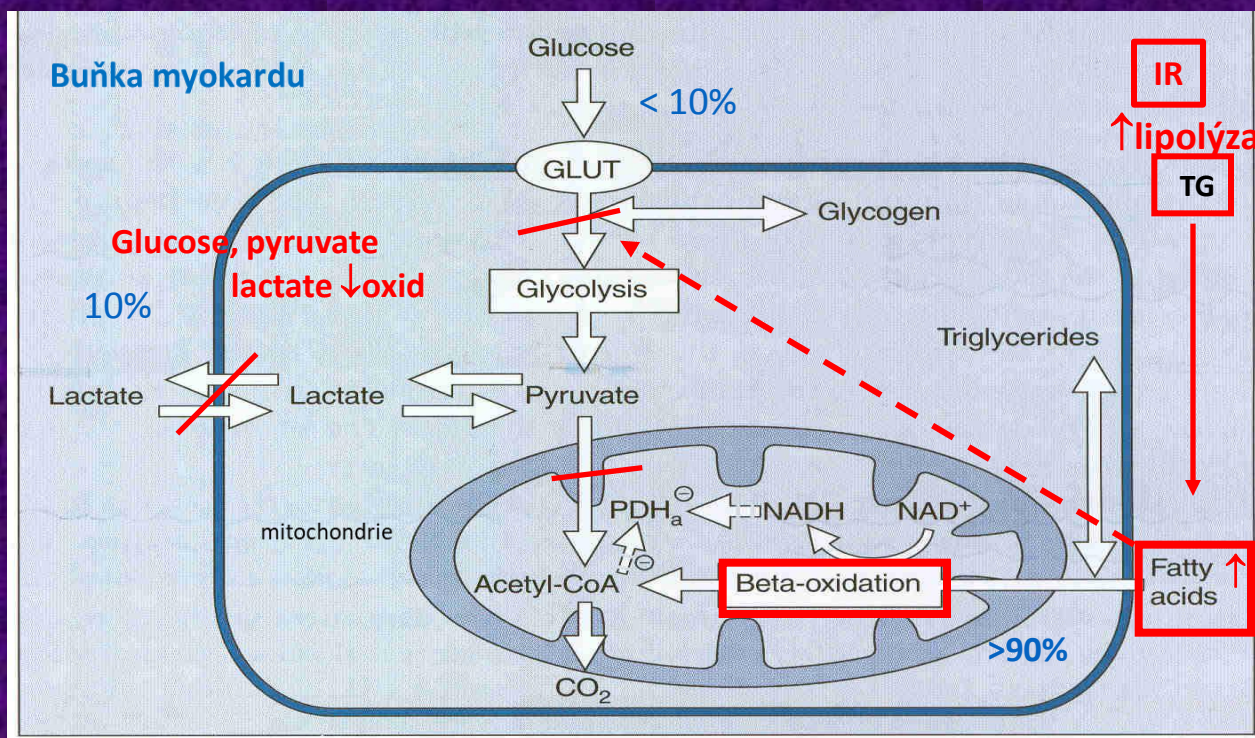
Metabolismus srdce u IR

Randle cycle (1960)
= glucose-fatty acid cycle
↑ FFA (plasma) ≠ ↓ glucose oxid.



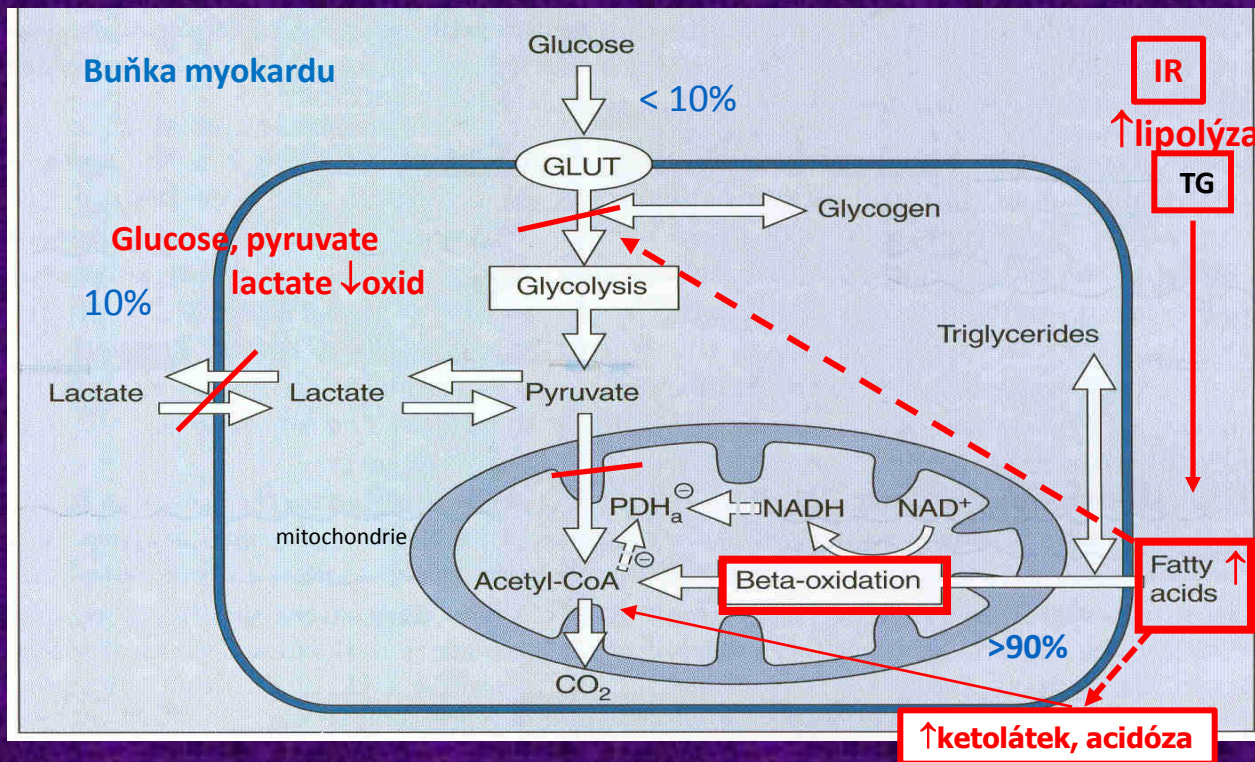
Metabolismus srdce u IR

Randle cycle (1960)
= glucose-fatty acid cycle
↑ FFA (plasma) ≠ ↓ glucose oxid.

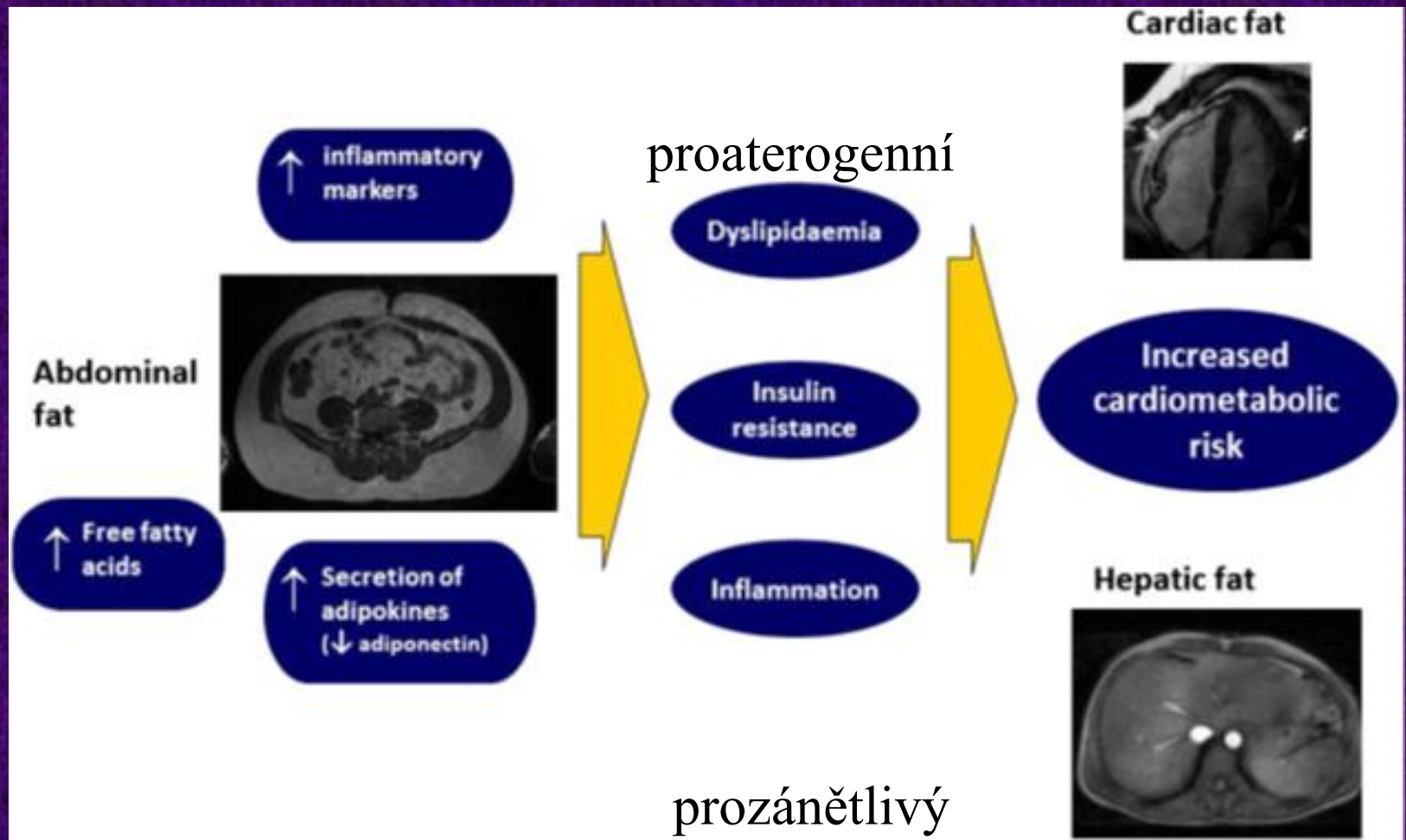


Metabolismus srdce u IR

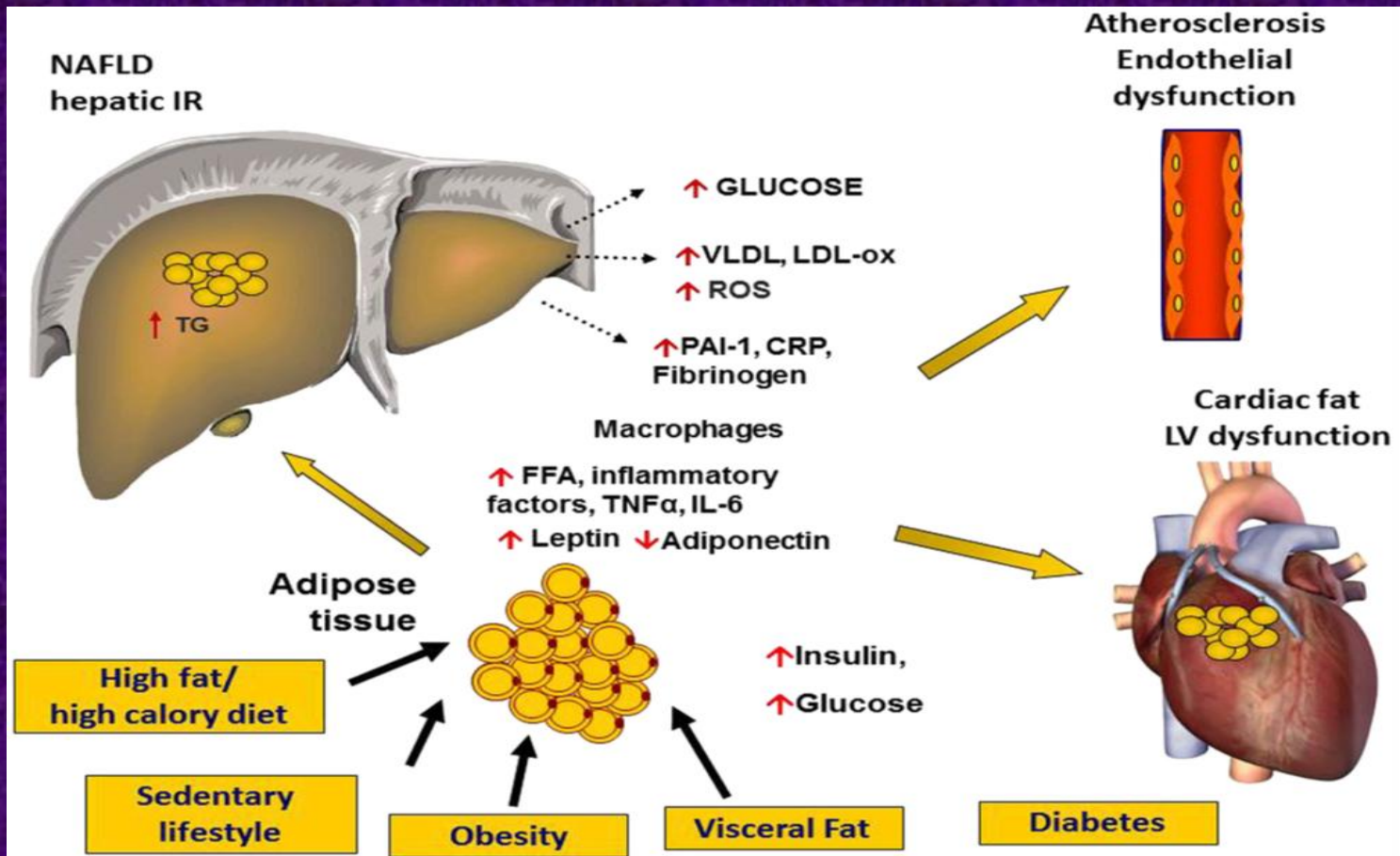
Randle cycle (1960)
= glucose-fatty acid cycle
↑ FFA (plasma) ≠ ↓ glucose oxi



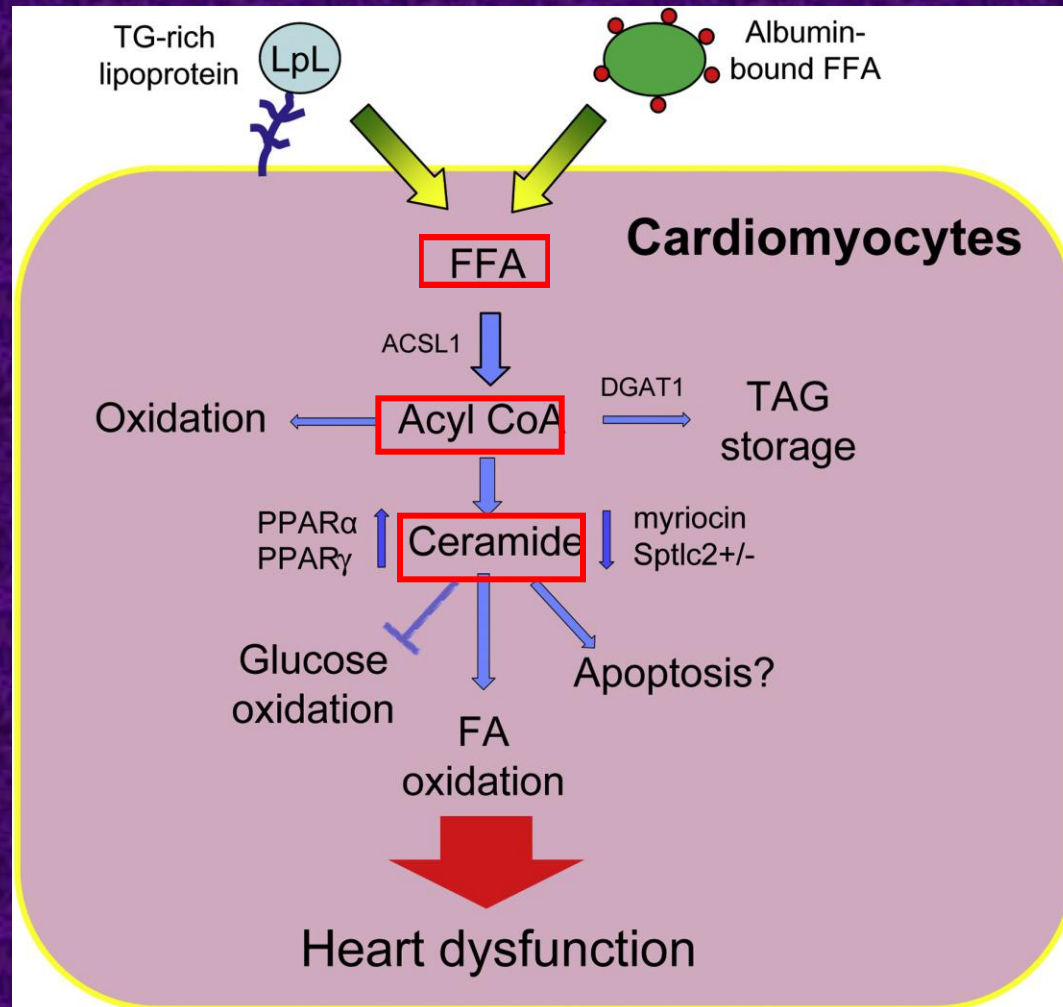
Viscerální obezita a IR



Akumulace tuku kolem srdce, do srdečních buněk a do jater



Lipotoxicita v buňce myokardu

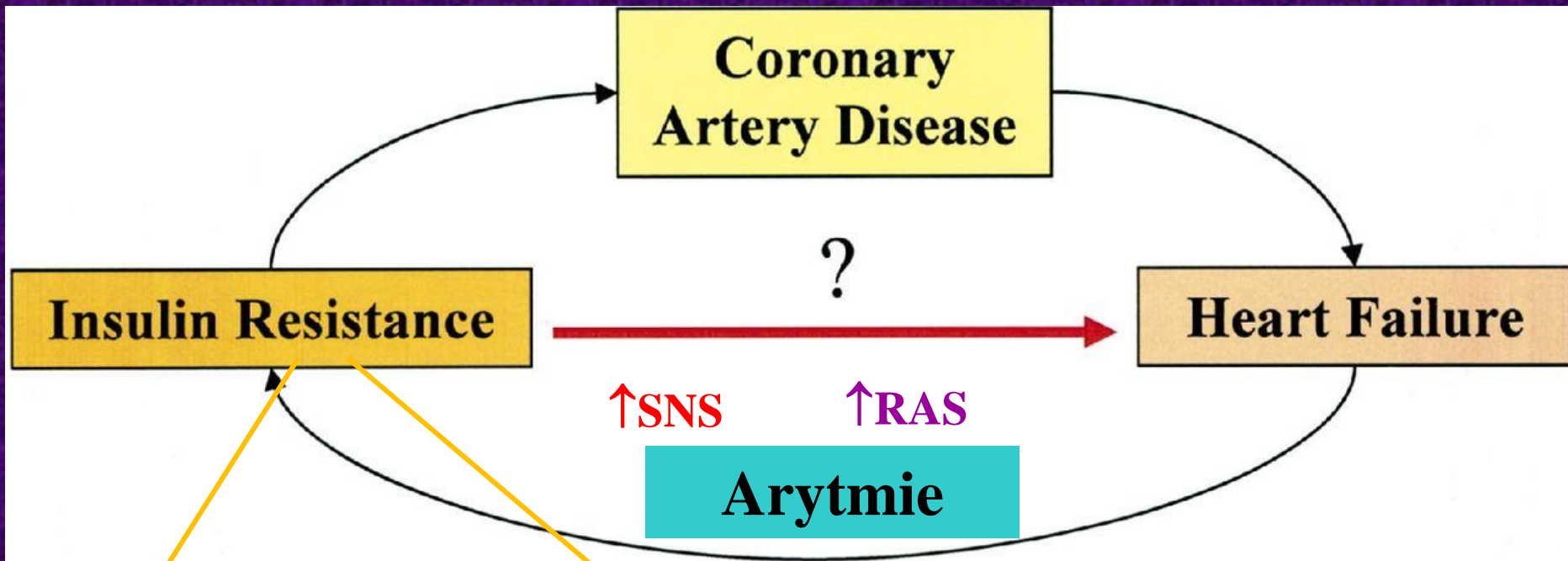


Chronické choroby na základě kardio- metabolických poruch (*Cardiometabolic-based chronic disease*)



- Adiposity (bílá tuková tkáň) - based chronic disease
- Dysglycemia (IR, porucha glykémie) - based chronic disease





1. **Nedostatek energie pro myokard**

diastolická dysfunkce (HFpEF) → systolická dysfunkce (HFrEF)

2. **Remodelace srdce** – hypertrofie, fibróza, apoptóza, ukládání kolagenu, TG a AGEp

Kardiomyopatie inzulinorezistentní → diabetická kardiomyopatie

Akumulace kolagenu v diabetickém srdci

hyperglykémie

- zvýšené **ukládání kolagenu extracelulárně**
- glykace kolagenu - snížené odbourávání
- fibrotizace myokardu



porušené diastolické plnění → HFpEF (EF \geq 50%)


snížená rychlost srdečního vedení
snížení fibrilačního prahu

RESEARCH LETTER

doi:10.1002/ejhf.2531

Online publish-ahead-of-print 16 May 2022

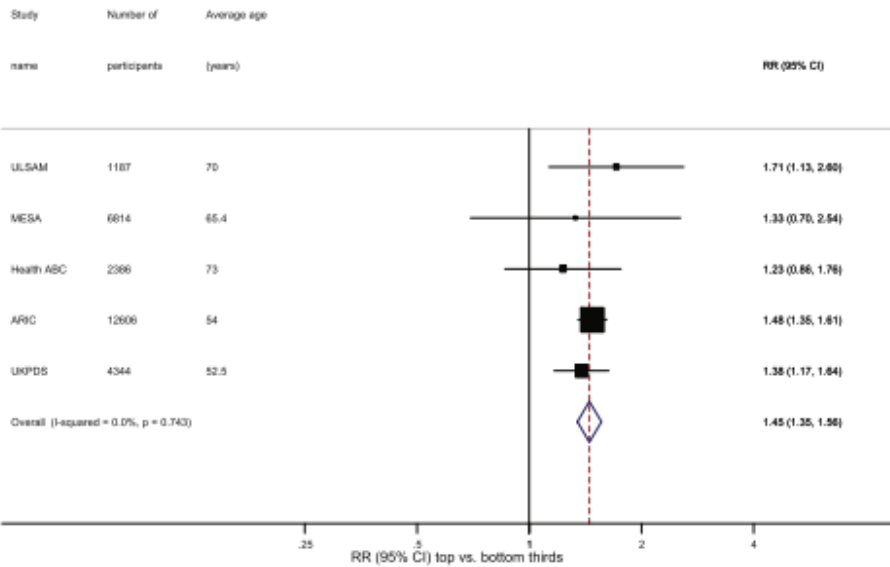
**Insulin resistance and
incident heart failure:
a meta-analysis**



A

Minimally adjusted Relative Risk (RR)

Relative risk of HF comparing top vs. bottom thirds HOMA-IR

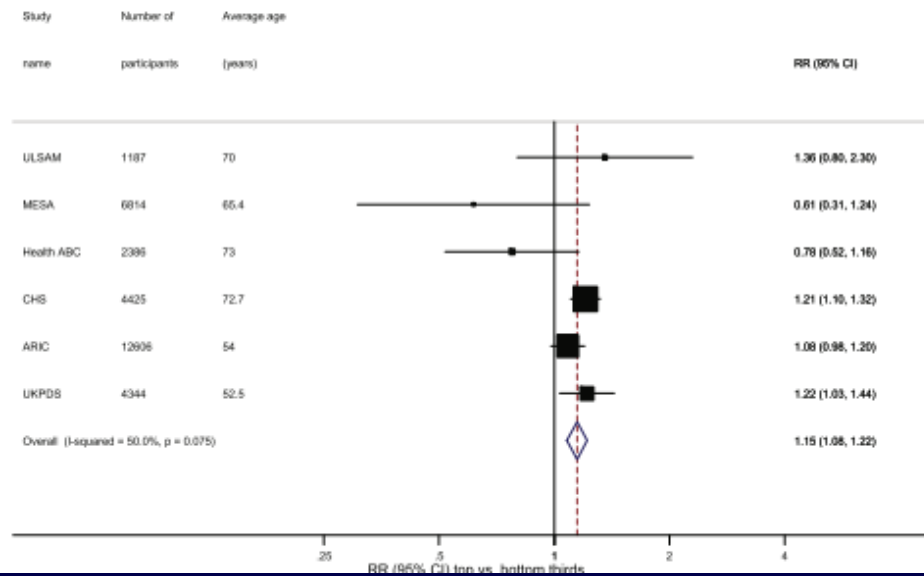


HOMA index a SS

B

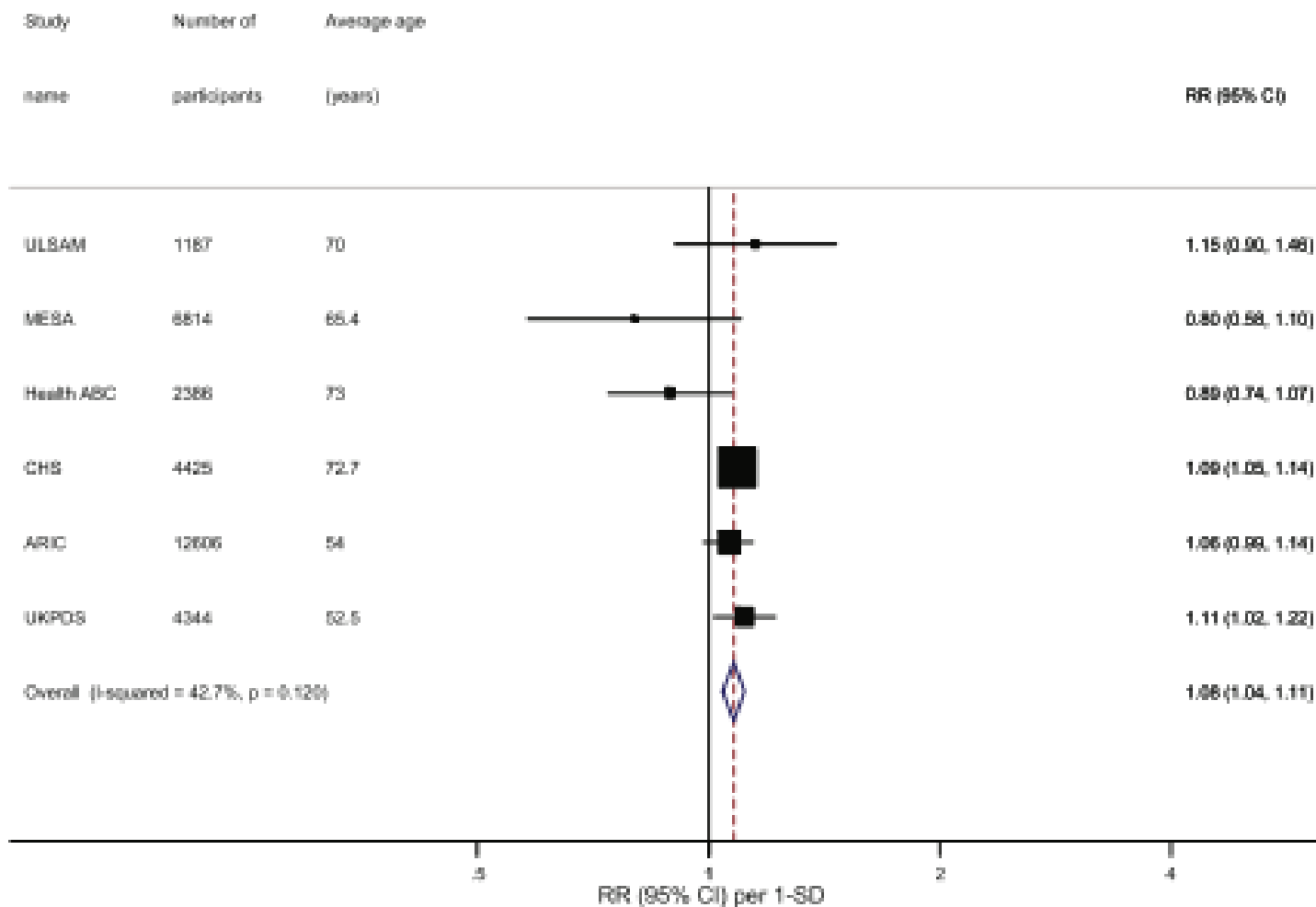
Maximally adjusted Relative Risk (RR)

Relative risk of HF comparing top vs. bottom thirds of HOMA-IR



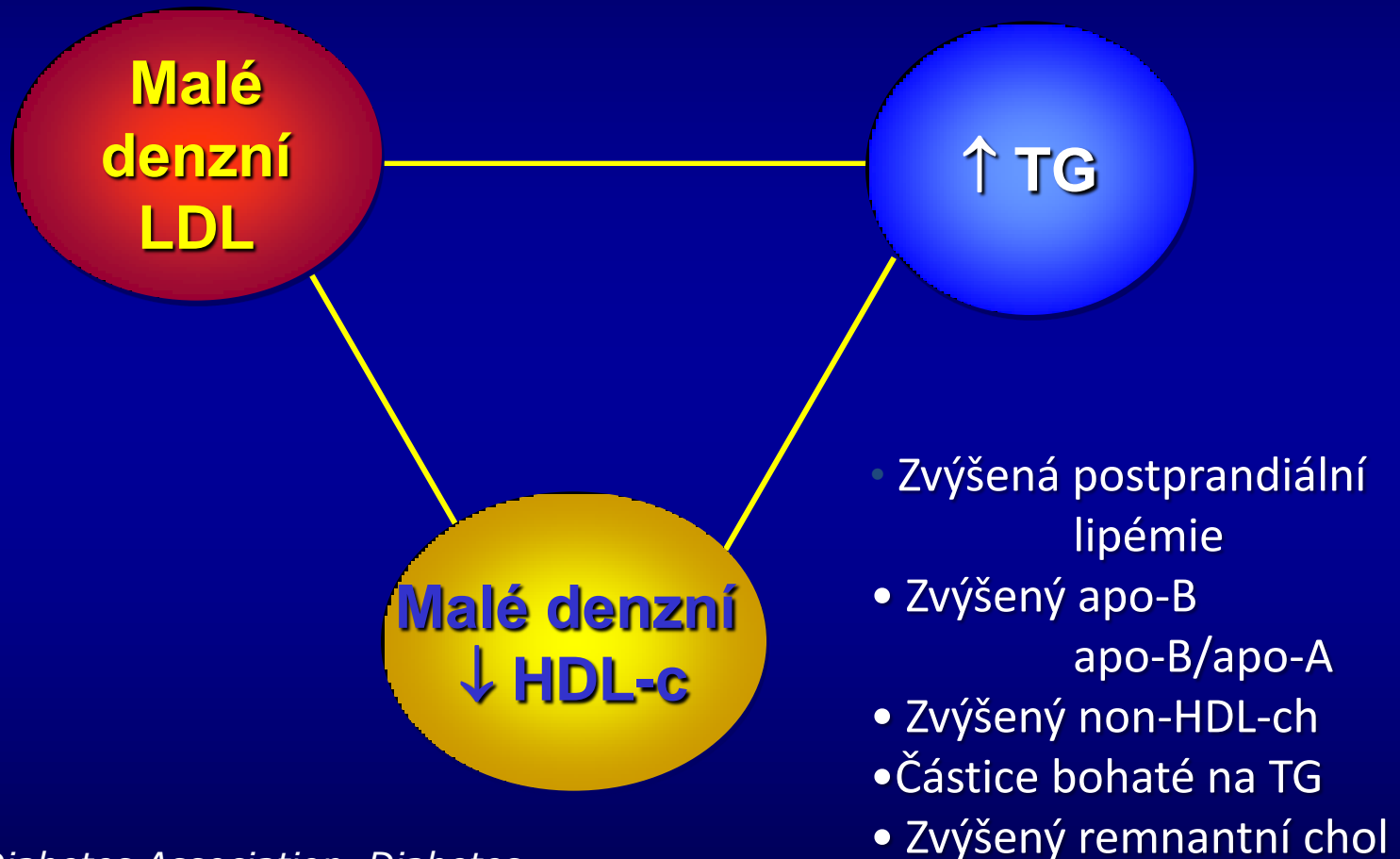
Maximally adjusted Relative Risk (RR)

Relative risk of HF per 1-SD higher HOMA-IR



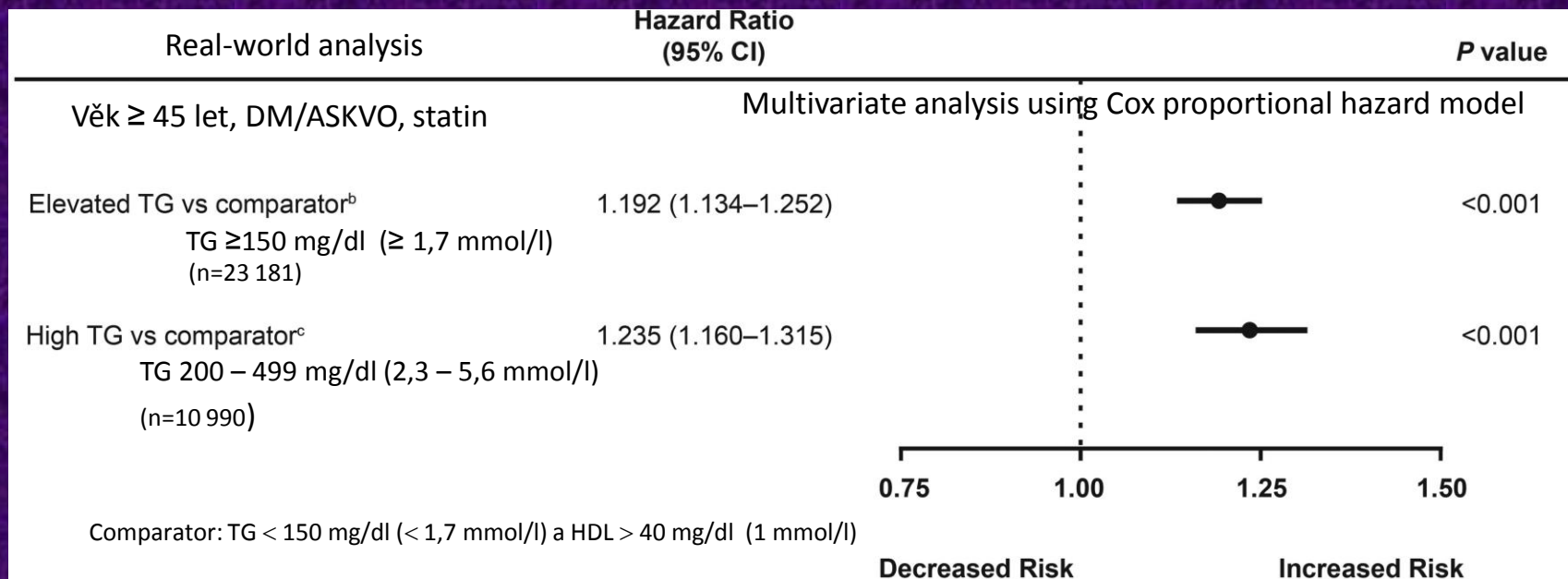
Inzulínová rezistence

typický aterogenní lipidový profil



Vliv triglyceridů na nově diagnostikované srdeční selhání u pacientů s vysokým KV rizikem léčených statiny

Optum Research Database > 160 mil. osob



Ovlivnění IR a prevence poškození srdce

Životní styl – komplexní změny životních návyků - NEKOUŘENÍ
- PRAV. POHYB
- ZDRAVÁ DIETA
→ ZHUBNUTÍ

Farmakologická léčba: INHIBITORY RAAS X starší betablokátory,
thiazidová diuretika

GLIFLOZINY

ANP, SACUBITRIL

Glifloziny a IR v experimentu

Diabetologia (2023) 66:754–767

<https://doi.org/10.1007/s00125-022-05851-x>

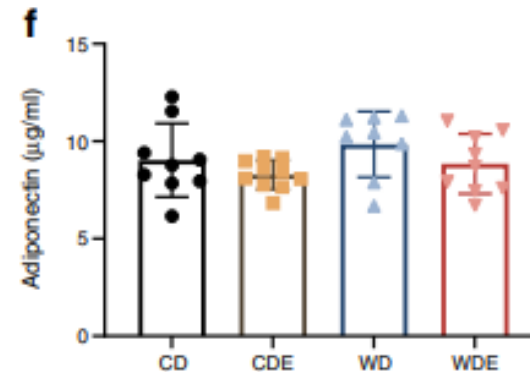
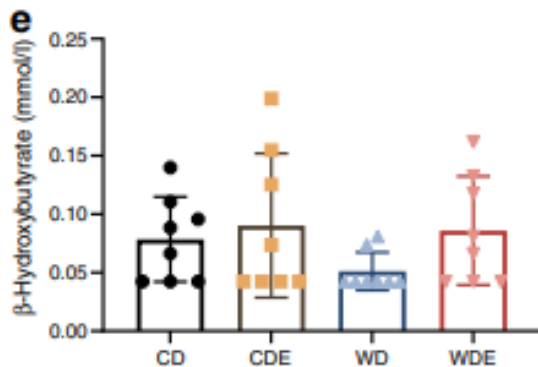
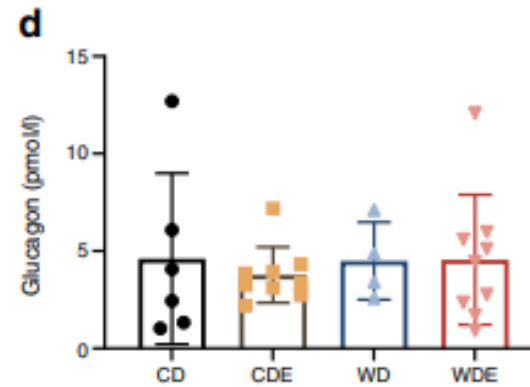
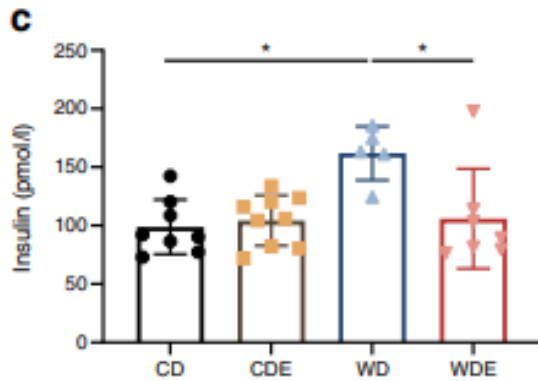
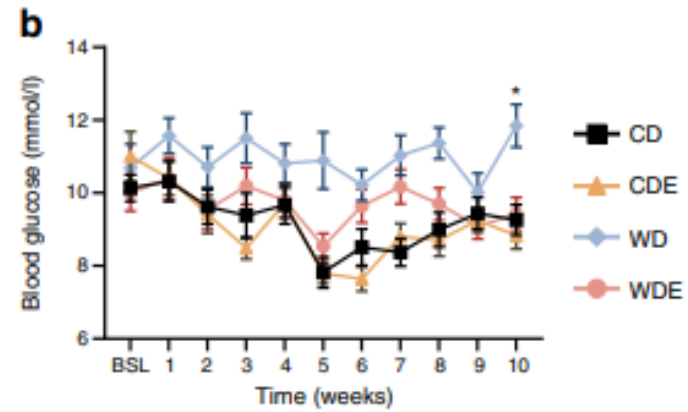
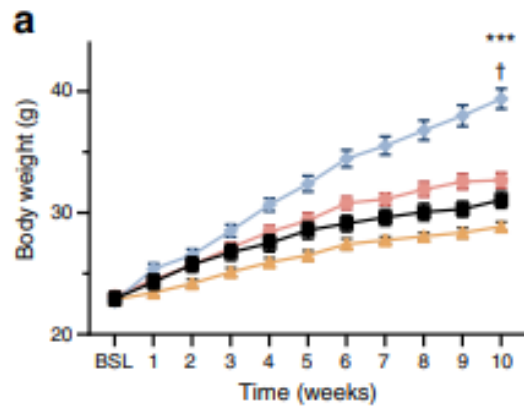
ARTICLE



Empagliflozin protects mice against diet-induced obesity, insulin resistance and hepatic steatosis

Bernhard Radlinger^{1,2} · Claudia Röss^{1,2} · Sabrina Folie^{1,2} · Karin Salzmann^{1,2} · Ana Lechuga^{1,2} · Bernhard Weiss^{1,2,3} · Willi Salvenmoser⁴ · Michael Graber⁵ · Jakob Hirsch⁵ · Johannes Holfeld⁵ · Christian Kremser⁶ · Patrizia Moser³ · Gabriele Staudacher^{1,2} · Tomas Jelenik⁷ · Michael Roden^{7,8,9} · Herbert Tilg² · Susanne Kaser^{1,2}

10-denní krmení myši nezdravou stravou bez empaglifl. a s empaglifl.
Kontrolní skupina s a bez empagliflozinu






- Empagliflozin zamezil přibývání na hmotnosti a rozvoji IR

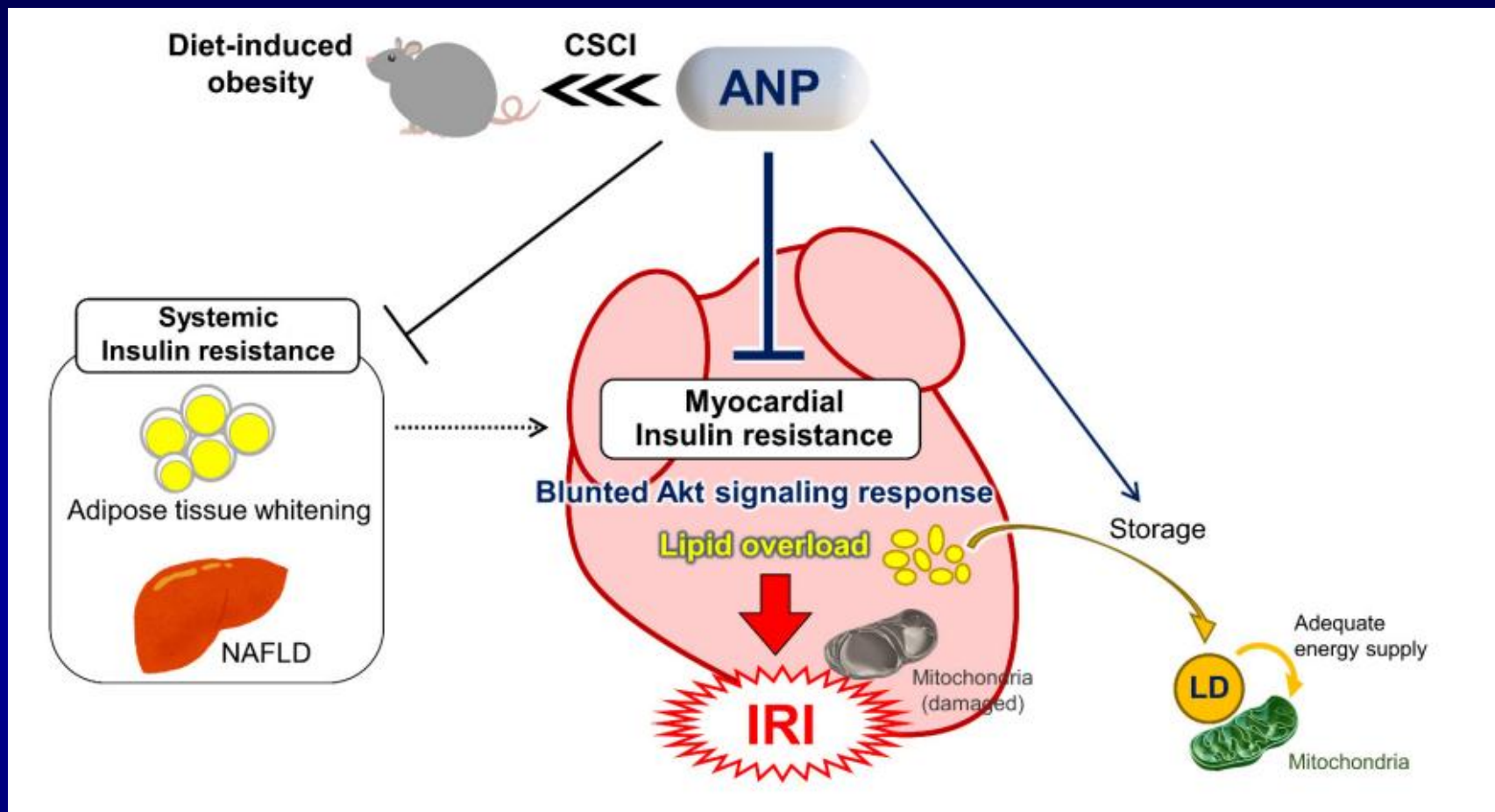


Article

Exogenous ANP Treatment Ameliorates Myocardial Insulin Resistance and Protects against Ischemia–Reperfusion Injury in Diet-Induced Obesity

Yuhei Oi ¹, Tomohisa Nagoshi ^{1,*}, Haruka Kimura ¹, Yoshiro Tanaka ¹, Akira Yoshii ¹, Rei Yasutake ¹, Hirotake Takahashi ¹, Yusuke Kashiwagi ¹, Toshikazu D. Tanaka ¹, Toshiaki Tachibana ² and Michihiro Yoshimura ¹

Myši krmené vysokotukovou dietou + ANP sc. a bez ANP
Kontrolní skupina – myši krmené norm. dietou ± ANP



ANP → aktivace signální cesty Akt (serin-threonin kinázy) – zlepšení IR v myokardu → ↑ odolnost myokardu k ischemii

Natriuretické peptidy (BNP)

– snížené u IR (DM, AH + obezita)

Mobilizace lipidů z tuk. tkáně

↑ Oxidace lipidů postprandiálně

↑ syntézy adiponektinu

↓ hlad / příjem potravy

Zhnědnutí bílého tuku

↑ bradykinimu

↓ endotelinu

↓ ↑ GLP-1

↑ Glukagon

**Snižují TK, zvyšují vylučování
Na, zlepšení IR**

Deficiencie natriuretických aj. peptidů → sacubitril/valsartan

Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 11

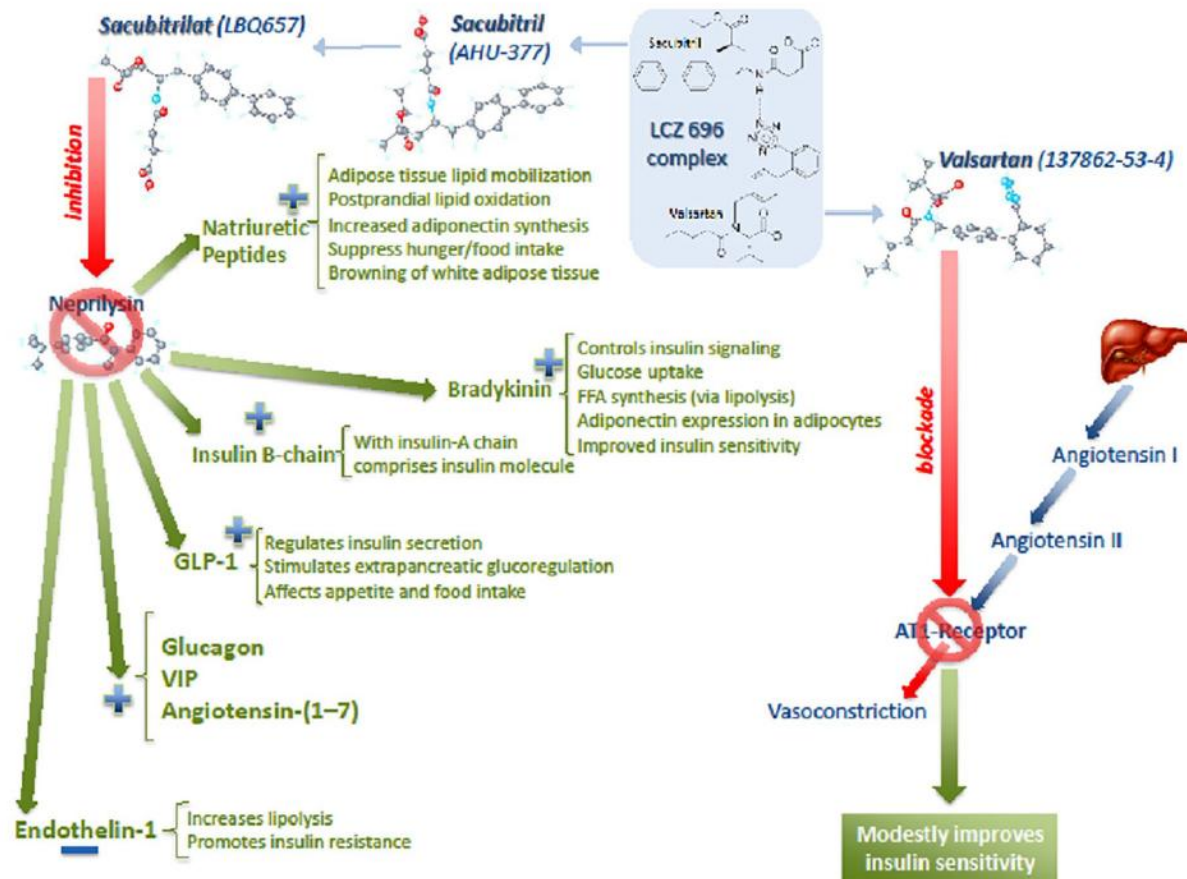


Figure 1. Potential mechanisms of sacubitril/valsartan effect on glycemic control.

Závěr

IR – energetický deficit v srdci - **Randlův cyklus**

IR ~ SNS ~ RAAS → **hypertenze** – hypertrofizace myokardu

IR – aterogenní dyslipidemie - ↑TG – remnantní chol – **AS**

IR – viscerální obezita - **bílá tuková tkáň** → steatóza srdce
lipotoxicita, apoptóza, fibrotizace → **dysfunkce**
myokardu (HFp-m-r-EF), poruchy vedení vzruchu, arytmie

Poselství: prevence vlivu IR na srdce

1. Pohybovat se 6 tisíc kroků denně
2. Cholesterol podle celkového KV rizika
3. Jíst zdravě omezit nasycené MK a transmastné K
omezit solení a pití alkoholu
4. Krevní tlak **120/80 – 130/80 mmHg**
5. Snížit hmotnost **BMI 20 – 25 kg/m²**
6. Glykémie pod 5,6 mmol/l
7. Nekouřit přestat kouřit

AHA – the most effective strategies for the 2020 goals

 ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2021) 00, 1–111
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Authors/Task Force Members: Frank L.J. Visseren^a (Chairperson) (Netherlands), Francois Mach^a (Chairperson) (Switzerland), Yvo M. Smulders¹ (Task Force Coordinator) (Netherlands), David Carballo² (Task Force Coordinator) (Switzerland), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Maria Back (Sweden), Athanase Benetos⁸ (France), Alessandro Biffi^{7,10} (Italy), José-Manuel Boavida⁹ (Portugal), Davide Capodanno (Italy), Bernard Cosyns (Belgium), Carolyn Crawford (Northern Ireland), Constantinos H. Davos (Greece), Ileana Desormais (France), Emanuele Di Angelantonio (United Kingdom), Oscar H. Franco (Switzerland), Sigrun Halvorsen (Norway), F. D. Richard Hobbs¹² (United Kingdom), Monika Hollander (Netherlands), Ewa A. Jankowska (Poland), Matthias Michal¹¹ (Germany), Simona Sacco⁶ (Italy), Naveed Sattar (United Kingdom), Lale Tokgozoglu² (Turkey), Serena Tonstad (Norway), Konstantinos P. Tsoufis⁵ (Greece), Ineke van Dis³ (Netherlands), Isabelle C. van Gelder (Netherlands), Christoph Wanner⁴ (Germany), Bryan Williams (United Kingdom), ESC Scientific Document Group