

612.015.3:577.156.2+577.17.37:616-056.52-083.2

HLADINY C-PEPTIDU A INZULINU V SÉRU PŘI NÍZKOGLYCIDOVÉM REDUKČNÍM REŽIMU A APLIKACI VLÁKNINY

MUDr. Miloslava HORSKÁ, CSc., plk. prof. MUDr. Karel MARTINÍK, DrSc.,
MUDr. Jiří ZELENÝ, CSc., mjr. MUDr. Pavol HLUBÍK, CSc., mjr. MUDr. Jiří CHALOUPKA, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

C-peptid je secernován B-buňkami pankreatu v ekvimolární koncentraci jako inzulin, je metabolizován a vylučován ledvinami. Zatímco se inzulin téměř kompletně dostává do cirkulace přes játra, C-peptid se do cirkulace dostává přímo. Sledování plazmatických a močových hladin C-peptidu je používáno k přímému hodnocení funkčních schopností B-buněk pankreatu a jako nepřímé měřítko sekreční schopnosti inzulinu, neboť vlastní inzulinemie je odrazem nejen sekrece, ale i hepatálního obratu a vazby inzulinu na receptory (1, 4, 13). Fyziologické rozpětí hladin C-peptidu nalačno i po stimulaci u zdravých osob s normální hmotností se poněkud liší podle používaných komerčních souprav v závislosti na specifitě a reaktivitě používaných antisér. Poločas C-peptidu se pohybuje od 11 do 33 minut. Normální hladina C-peptidu nalačno je 0,8-1,9 mg/ml.

Ve srovnání s hodnocením inzulinu je hodnocení C-peptidu výhodnější v mnoha směrech (22):

1. Inzulin a C-peptid jsou vylučovány v ekvimolárním množství, ale značná část inzulinu je metabolizována při první pasáži játry, kdežto C-peptid je játry vychytáván v zanedbatelném a neměnném množství.
2. Variabilní rozdíl hladin C-peptidu den ku dni je minimální a nemá vztah ke glykemii.
3. Metabolická clearance C-peptidu je konstantní.
4. Kinetika C-peptidu je lineární, takže z hladin C-peptidu v krvi je možno přímo usuzovat na velikost jeho sekrece a tím i inzulinu.

V současné době je intenzivně zkoumána role vlákniny ve výživě jednotlivce i celých populačních skupin především ve vztahu k prevenci chorob hromadného výskytu. Pod pojem vláknina (dietary fibre) jsou zahrnovány pektiny, hemicelulóza, celulóza a lignin.

Strava s vyšším obsahem vlákniny je v posledních letech doporučována a zařazována při terapii otylosti. Vlákninou nelze bezpochyby samostatně řešit problém nadměrné hmotnosti, ale může se příznivě uplatnit v redukční dietě tím, že vyvolává dříve pocit nasycení a je tedy určitou prevencí přejídání.

V posledních letech vyšla řada prací, které dokazují příznivý vliv vyšší spotřeby vlákniny na hladinu cholesterolu a snad i na výskyt kardiovaskulárních chorob. Zjistilo se, že úmrtnost na kardiovaskulární choroby byla nejnižší u skupiny osob s nejvyšší spotřebou vlákniny a cereálií. Byla to zároveň skupina s největším energetickým příjmem, ale s přiměřenou tělesnou hmotností. Řada prací z posledních let nasvědčuje příznivému působení vyšší spotřeby vlákniny u diabetiků. Pektinová složka vlákniny

zpomaluje vstřebávání sacharidů a tím reguluje hladinu krevního cukru. Strava s vyšším podílem celozrnných obilovin, zeleniny a ovoce je nepochybně z fyziologického hlediska pro organismus prospěšnější než klasické diabetické diety s vysokým obsahem tuku a bílkovin. Redukční dieta s vyšším podílem vlákniny má větší sytívací účinek, při větším objemu zachovává malou energetickou hodnotu, svým působením na hladiny inzulinu a krevních lipidů, které bývají u obézních osob zvýšené, se uplatňuje příznivě i metabolicky (21).

V naší práci jsme sledovali vliv nízkoglycidového redukčního režimu a současného podávání hrubé vlákniny na sérové hladiny inzulinu a C-peptidu.

Metodika

Skupina 13 žen a 5 mužů se středním stupněm obezity dodržovala po dobu 28 dnů nízkoglycidovou dietu. Současně jim byla 5x denně podávána 1 polévková lžíce hrubé jablečné vlákniny. Na počátku režimního opatření byli podrobeni komplexnímu vstupnímu vyšetření.

Krev na hodnocení sérových hladin C-peptidu a inzulinu byla odebírána nalačno před počátkem vyšetření, po 14 a 28 dnech. Hladiny C-peptidu a inzulinu byly stanovovány radioimunoanalyticky komerčně vyráběnými soupravami.

Výsledky

Na konci sledování činila průměrná redukce tělesné hmotnosti 2,6 kg.

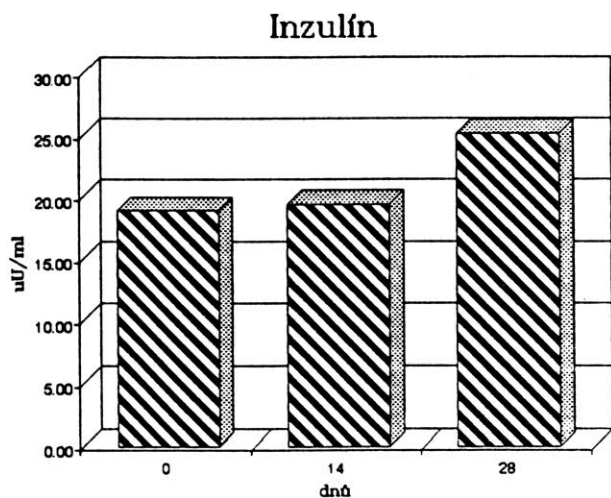
Hodnocení hladin inzulinu v séru v průběhu intervenčního režimu prokázalo postupné zvyšování hladin z 18,89 μ U/ml před počátkem diety na 25,17 μ U/ml po 28 dnech (graf 1).

Odezva pankreatické sekrece B-buněk na redukční dietní režim se projevila v reakci sérových hladin C-peptidu. Během sledování došlo k vzestupu C-peptidu z původní hodnoty 2,05 mg/ml na 2,38 mg/ml (graf 2).

Diskuse

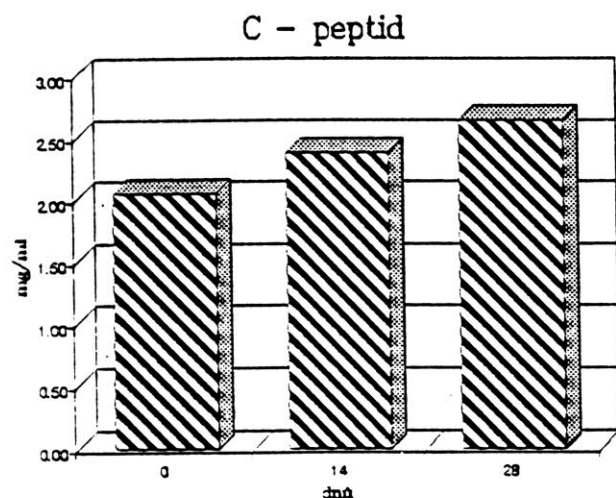
Uvolňování inzulinu a tím i C-peptidu z B-buněk pankreatických ostrůvků je pod regulací metabolických substrátů, hormonů a transmitterů.

Ve většině případů je obezita sdružena s bazální hyperinzulinemií a poruchou senzitivity k inzulinu. Zvýšená hladina inzulinu pozitivně koreluje se stupněm inzulinové rezistence. Vedle bazální hyperinzulinemie mají obézní



Graf 1 Hladiny C-peptidu

osoby poruchu odpovědi na změny hladin glukózy. U obézních dochází k nadnormálnímu zvýšení inzulinemie po p. o. i i. v. stimulaci glukózou, p. o. podání bílkovin, i. v. argininu, p. o. leucinu i i. v. glukagonu. Tato postglykemická hyperinzulinemie a abnormální adaptace je typicky reverzibilní ke snížení nadváhy. Změny inzulinemie jsou spojeny se zvýšeným příjmem potravy vyvo-



Graf 2 Hladiny C-peptidu

lávajícím hypersekreci vedoucí k hypertrofii B-buněk pankreatu. Součástí této poruchy je i pokles inzulinových receptorů a defekt na postreceptorové úrovni (4, 5, 16, 23).

Inzulin je prvním hormonem, u kterého byl popsán centrální účinek vedoucí k inhibici chuti k jídlu. Chronické zvýšení inzulinu vede ke sníženému příjmu potravy a redukci tělesné váhy. Experimentálně bylo ověřeno, že k redukci váhy dochází při samostatném zvýšení inzulinu, bez omezení kalorického příjmu. Větší inhibiční účinek na příjem potravy byl zjištěn u normálních osob než u obézních. Předpokládá se, že abnormality v inzulinovém systému hrají roli v patogenezi obezity. Jednou z cest centrálních účinků inzulinu je zkřížená reakce s receptory somatomedinů, modulujících růst a tím i příjem potravy jako nezbytného energetického zdroje (6, 15).

S redukcí váhy dochází k normalizaci inzulinemie i inzulinové senzitivity. V prvních třech měsících po zahájení redukce je snížení hladiny plazmatického inzulinu způsobeno primárně spíše zvýšením obrátu inzulinu v játrech než poklesem jeho produkce. Fyziologicky tyto výsledky znamenají, že u prostě obezity jaterní inzulinové receptory snižují regulaci většího množství inzulinu v cirkulaci, což způsobuje snížení periferní inzulinové odpovědi (16, 19). Se sníženým příjmem potravy a ztrátou váhy je jaterní obrát inzulinu zvětšen, snižuje se koncentrace inzulinu, čímž dochází k prevenci hyperinzulinemie. Odpovídajícím nálezem k tomu je i snižování hladin C-peptidu. Abnormality v sekreci inzulinu, jeho metabolismu a v inzulinové senzitivitě se při primární obezitě navracejí k normě po signifikantní redukci váhy (3, 16).

Porovnávání hladin inzulinu a C-peptidu u skupin žen s centrálním a periferním typem obezity ukázalo u skupiny s centrálním typem obezity signifikantně vyšší bazální hladiny inzulinu i hladiny stimulované glukózou než u skupiny s periferním typem obezity. Stejně výsledky mělo i sledování hladin C-peptidu. Po redukci váhy dochází k poklesu hladin obou hormonů. V případě žen s periferním typem obezity však dochází k poklesu hladin C-peptidu v signifikantně menší míře než u centrálního typu obezity (8).

Při obezitě dochází ve většině případů ke zvýšení hladin C-peptidu v krvi. Patrně jsou způsobeny hypersekrecí B-buněk pankreatu, která je vyvolávána nadměrným příjmem potravy. Současně dochází i k poklesu počtu aktivních C-peptidových receptorů a defektu na postreceptorové úrovni. Zvýšené hladiny C-peptidu a C-peptidová insenzibilita obézních osob jsou reverzibilně adaptabilní ke snižování nadváhy. Spolu se signifikantní redukcí a úpravou váhy dochází současně k úpravě a normalizaci produkce C-peptidu (2, 9). Plazmatický C-peptid reaguje ve stejných tendencích jako exkrece C-peptidu, ale s menšími výchyly (7, 12).

U obézních osob bývají nalézány zvýšené hladiny inzulinu i C-peptidu jak za bazálních podmínek, tak i po stimulaci. Společným stanovením hladin C-peptidu a inzulinu se ukázalo, že periferní hyperinzulinemie u výrazně obézních nediabetiků je reverzibilní adaptací na přejídání. Mimo to, toto společné stanovení prokázalo, že první fáze snížení periferní hyperinzulinemie při redukční dietě a při ztrátě hmotnosti není způsobeno sníženou produkcí inzulinu, ale primárním zvýšením inzulinové clearance. Postupná normalizace sekrece inzulinu v B-buňkách pankreatických ostrůvků nastává až v dalším období. Analýza molárních poměrů C-peptidu a inzulinu u štíhlých a obézních jedinců ukázala, že vysoké plazmatické hladiny inzulinu nejsou jen výsledkem zvýšené sekrece inzulinu v pankreatu a porušené citlivosti periferních tkání na působení endogenního inzulinu, ale obézní jedinci mají také sníženou hepatální extrakci inzulinu a porušenou inzulinovou degradaci (17, 19, 24).

Po stimulaci B-buněk p. o. podáním glukózy byly u normálních osob nalezeny hladiny nalačno 0,9 až 2,5 mg/ml a maximální 4,4-7,0 mg/ml. U non-inzulin dependentních pacientů 1,0-2,7 mg/ml a 1,8-7,5 mg/ml, u inzulin dependentních diabetiků jsou bazální hladiny pod 1,1 a maximální pod 1,5 mg/ml. U obézních osob jsou zvýšené bazální hladiny jak u normálních, tak i non-inzulin de-

pendentních pacientů (7, 11). K poklesu plazmatických i močových hladin dochází při snížení příjmu potravy jak u normálních, tak i u obézních osob (7, 10).

Polonsky (1986) prokázal významný vzájemný vztah mezi hodnotami body mass indexu a velikostí inzulinové sekrece měřené hladinou C-peptidu v periferní krvi. Zjistil bazální hepatální extrakci inzulinu játry prakticky totožnou u štíhlých jako u obézních. U obézních, kteří měli nalačno inzulinemii blízkou normálním hodnotám, našel po zátěži výrazné zvýšení hepatální extrakce inzulinu játry. U obézních s jasnou hyperinzulinémií nalačno zjistil 45% postimulační extrakci inzulinu játry.

Při porovnávání reakce C-peptidu na různé typy hypokalorických diet byla zjištěna signifikantní korelace mezi celkovým kalorickým příjmem a močovou hladinou C-peptidu. Stejně tak je popisována i signifikantní korelace mezi poklesem tělesné váhy a exkrecí C-peptidu bez závislosti na typu diety (2, 20).

Fyzická zátěž (submaximální spiroergometrie) vede ke snížení hladin C-peptidu stejně tak u normálních (nebo trénovaných) jedinců jako u obézních osob. Předpokládá se, že ke snížení sekrece B-buněk dochází cestou afekce sekrece GIP (gastric inhibitory polypeptide). Pokles hladin po zátěži není závislý na dietních změnách (18).

Zvýšení hladin C-peptidu se konstantně nalézá u hypertoniků. Tento fenomén je výrazný zejména u obézních hypertoniků, k jeho zlepšení dochází po redukci váhy a po svalové aktivitě.

V našem sledování jsme zjistili v případě inzulinu a C-peptidu zvýšené sérové hladiny v celém průběhu režimového opatření. Poměrně nízký úbytek hmotnosti ve sledovaném období se za tuto dobu neprojevil v úpravě obezitou navozených hladin C-peptidu a inzulinu. Tato krátkodobá nízkoglycidová dieta doplněná podáváním hrubé vlákniny nevedla k ovlivnění sekrece C-peptidu a inzulinu a neměla tendenci k normalizaci pankreatických funkcí.

Na základě těchto výsledků je možno usuzovat, že i přes metabolicko-energetickou odezvu organismu vedoucí při uvedených dietě ke snížení nadváhy přetrvávají obezitou indukované poměry pankreatických funkcí. Lze proto předpokládat, že při ukončení dietního opatření nebo následném nedůsledném dodržování dietního režimu, může dojít k opětovnému zvratu relací pankreatické sekrece, projevujícím se metabolickými důsledky se zpětným přibýváním hmotnosti.

Hormonální hladiny jsou při redukčních intervenčních režimech odrazem nejen vlastních metabolických důsledků, ale i stresové zátěže působené energetickou deprivací a aktivací pocitu hladu. Vláknina svým vlivem blokuje stresový účinek sníženého příjmu stravy (21). Při déletrvajících redukčních režimech se při jejím současném podávání neprojevují metabolické důsledky zátěžové stresové reakce. Příznivé působení vlákniny lze předpokládat v pozdějších fázích redukčního režimu a snižování nadváhy, kdy právě touto inhibicí stresového vlivu a subjektivních pocitů chuti k jídlu může umožňovat definitivní normalizaci a stabilizaci pankreatických poměrů, nutnou pro trvalou úpravu metabolického stavu organismu a udržení přiměřené hmotnosti.

Závěr

Z výsledků prací různých autorů vyplývá, že zvýšená sekrece inzulinu u obézních je následkem komplexního působení stimulačních a inhibičních vlivů na B-buňku. Zvýšené hladiny inzulinu v krvi nejsou pouze následkem zvýšené sekrece, ale i změn v hepatální extrakci a degradaci inzulinu.

V našem sledování jsme zjistili, že hladiny C-peptidu a inzulinu v séru nereagují snižováním v průběhu 28denní nízkoglycidové redukční diety doplněné podáváním hrubé vlákniny. K jejich normalizaci je i při váhovém úbytku nutné další prodloužení intervenčního opatření, při kterém by se měl příznivě uplatnit vliv vlákniny na útlum subjektivních pocitů nedostatečného příjmu stravy a jimi vyvolaných zátěžových stresově metabolických důsledků.

Souhrn

V naší práci jsme sledovali vliv nízkoglycidového redukčního režimu a současného podávání hrubé jablečné vlákniny na funkci B-buněk pankreatu u středně obézních osob manifestující se sérovými hladinami C-peptidu a inzulinu.

Literatura

1. BIRGERSTAM, G. - MALMQUIST, J.: Fasting plasma C peptide levels in health and impaired glucose tolerance: relations to blood glucose and relative body weight. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1985, s. 707-712.
2. BLIX, P. M. - BODDIE - WILLIS, C. - LANDAU, R. L.: Urinary C-peptide: an indicator of beta cell secretion under different metabolic conditions. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 54, 1982, s. 574-579.
3. BOLINDER, J.: Insulin secretion in human obesity. *Inter. J. Obesity*, 8, 1984, s. 623-627.
4. BONORA, E. - ZAVARONI, I.: Relationship between insulin resistance, insulin secretion and insulin metabolism in simple obesity. *Inter. J. Obesity*, 9, 1985, s. 307-312.
5. BONORA, E. - ZAVARONI, I. - BRUSCHI, F.: Peripheral hyperinsulinemia of simple obesity. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 59, 1984, s. 1121-1125.
6. BRIEF, D. C. - DAVIS, J. D.: Reduction of food intake and body weight chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res. Bull.*, 12, 1984, s. 575-581.
7. BRODOWS, R. G.: Use of urinary C-peptide to estimate insulin secretion during starvation. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 61, 1985, s. 654-657.
8. CASIMIRI, F. - PASQUALI, R.: Interrelationships between body weight, body fat distribution and insulin in obese women before and after hypocaloric feeding and weight loss. *Ann. Nutr. Metab.*, 33, 1989, s. 269-272.
9. FABER, O. K. - KEHLET, H. - MADSBAD, S.: Kinetics of human C-peptide in man. *Diabetes*, 27, 1978, s. 207-209.
10. GUMBINER, B. - POLONSKY, K. S. - BELTZ, W. F.: Effects of weight loss and reduced hyperglycemia on the kinetics of insulin secretion in obese non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 70, 1990, s. 1594-1602.
11. HOEKSTRA, J. B. L.: C-peptide. *Diabetes Care*, 5, 1982, s. 438-446.
12. HOOGWERF, B. J. - GOETZ, F. C.: Urinary C-peptide: a simple measure of integrated insulin production with emphasis in the effects of body size, diet and corticosteroids. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 1983, s. 60-65.
13. HOOGWERF, B. J. - LAINE, D. C.: Urine C-peptide and creatinine excretion in healthy young adults on varied diets. *Am. J. clin. Nutr.*, 43, 1986, s. 350-360.
14. HORWITZ, D. L. - STARR, J. I.: Proinsulin, insulin and C-peptide

- concentrations in human portal and peripheral blood. *J. clin. Invest.*, 55, 1983, s. 1278-1283.
15. IKEDA, H. - WEST, D. B. - PUSTEK, J. J.: Insulin infused intraventricularly reduces food intake and body weight. *Diabetes*, 32, 1983, suppl. 1, s. 61-65.
16. JAHR, H. - RATZMAN, K. P. - BECKERT, R.: Enhanced synthesis storage and secretion of insulin in pancreatic islet derived from obese subjects. *Metabolism*, 32, 1983, s. 1101-1105.
17. JIMENEZ, J. - ZINMAN, B. - ANGEL, A.: Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 64, 1987, s. 661-668.
18. KROTKIEWSKI, M. - HOLM, G.: Effects of physical training on insulin, C-peptide, gastric inhibitory polypeptide and pancreatic polypeptide levels in obese subjects. *Int. J. Obesity*, 8, 1984, s. 193-199.
19. KUHLE, C. - FABER, O. K. - HORNES, P.: C-peptide metabolism and liver. *Diabetes*, 27, 1978, s. 197-200.
20. MEISTAS, M. T. - RENDELL, M. - MARGOLIS, S.: Estimation of the secretion rate of insulin from the urinary excretion rate of C-peptide: study in obese and diabetic subjects. *Diabetes*, 31, 1982, s. 449-453.
21. MARTINÍK, K. et al.: Pektavit. Inform. Zprav. VLA JEP Hradec Králové, 29, 1988, č. 2/3, s. 43-68.
22. PERUŠIČOVÁ, J.: C-peptid. Praha, Avicenum 1992. 48 s.
23. POLONSKY, K. S. - LICINO, P. J. - GIVEN, B. D.: Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J. clin. Invest.*, 77, 1986, s. 98-102.
24. YALE, J. F. - LEITER, L. A. - MARLIS, E. B.: Urine C-peptide as index of integrated insulin secretion in hypocaloric states in obese human subjects. *Diabetes*, 36, 1987, s. 447-453.

Klíčová slova: Redukce; C-peptid; Inzulin; Vlákna.

Do redakce došlo 19. 5. 1993