

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Autoreferát dizertační práce



MUDr. Jakub Víšek

**Význam hodnocení glykemického indexu potravin při léčbě syndromu inzulínové  
rezistence**

Autoreferát dizertační práce

Vědní obor: Vnitřní nemoci

Plzeň, 2008

Dizerační práce byla vypracována v rámci studia v doktorském studijním programu vnitřní nemoci na I. interní klinice, FN a LFUK v Plzni

Uchazeč: MUDr. Jakub Víšek

I. interní klinika, FN a LFUK v Plzni, alej Svobody 80, Plzeň 304 60

Školitel: Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

I. interní klinika, FN Plzeň a LF UK v Plzni, alej Svobody 80, Plzeň 304 60

Oponenti: Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

2. interní klinika, LF UK v Plzni a FN Plzeň

Prof. MUDr. Vladislav Bláha, CSc.

Klinika geronto-metabolická, LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací v oboru vnitřní nemoci se koná dne: .....

Místo obhajoby: .....

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.  
předseda komise pro obhajobu disertačních prací v oboru vnitřní nemoci

## OBSAH

1. Předmluva .....	4
2. Glykemický index.....	4
3. Cíle práce .....	5
4. Vliv vlákniny na glykemický index enterální výživy .....	5
4.1. Úvod.....	5
4.2 Cíl práce .....	5
4.3 Metodika .....	6
4.4 Výsledky .....	6
4.5 Diskuze.....	6
5. Vliv mírné konzumace bílého vína na GI konzumované potraviny .....	7
5.1. Úvod.....	8
5.2 Cíl práce .....	8
5.3 Metodika .....	8
5.4 Výsledky .....	9
5.5 Diskuze.....	9
6. Glykemický index vybraných jídel a jeho význam u smíšených potravin .....	10
6.1 Úvod.....	10
6.2 Cíl práce .....	11
6.3 Metodika .....	11
6.4 Výsledky .....	11
6.5 Diskuze.....	12
7. Porovnání efektivity diety s nízkým GI oproti běžně užívané diabetické dietě - randomizovaná křížená studie.....	13
7.1 Úvod.....	13
7.2 Cíl práce .....	14
7.3 Metodika .....	14
7.3.1 Hyperinzulinemický euglykemický clamp (HEC).....	14
7.3.2 Nepřímá kalorimetrie .....	15
7.3.4 Bioimpedance .....	15
7.3.5 Sledování diety .....	15
7.4 Výsledky .....	16
Dieta.....	16
Antropometrické údaje.....	16
Lipidy .....	17
Parametry kompenzace diabetu.....	17
Inzulínová sensitivita a endogenní produkce glukózy.....	17
7.5 Diskuze.....	17
8. Literatura.....	20
9. Publikační činnost .....	23

## 1. Předmluva

Prevalence diabetu mellitu celosvětově stoupá a nabývá pandemických rozměrů (Wild et al. 2004). V prevenci a léčbě diabetu 2. typu mají zásadní význam dietní opatření. Motivace pacientů k dodržování režimových doporučení je však obvykle nízká (Yannakoulia et al. 2006). Nutriční terapií se dlouhodobě zabývá i tým diabetologického a nutričního centra I. interní kliniky a vzhledem ke stálé aktuálnosti tohoto tématu jsem si jej i já vybral jako téma své práce.

## 2. Glykemický index

Historické pojetí dietních doporučení kladlo více důraz na kvantitu přijatých sacharidů než na jejich kvalitu a zdroj, což se odráží v následné postprandiální glykémii (PPG) či inzulinémii. Jenkins počátkem 80. let minulého století popsal odlišné postprandiální glykémie po podání různých druhů potravy se stejným množstvím sacharidů. Poukázal na fakt, že různá kvalita sacharidů vede i k odlišné PPG. Následně publikoval metodu hodnotící kvalitu sacharidů dle jejich účinku na PPG. Tuto metodu pojmenoval jako tzv. glykemický index (GI) (Jenkins et. al. 1981). Vyjadřuje se jako poměr plochy pod křivkou glykémie po požití potravy s obsahem 50g sacharidů ku ploše pod křivkou glykémie po požití 50g čisté glukózy a je vyjadřován v procentech (Wolever et. al. 1991).

Konzumace potravy s nízkým GI má celou řadu pozitivních efektů a ovlivňuje řadu systémů. Meta-analýza studií s využitím GI prokázala, že konzumace potravy s nízkým glykemickým indexem signifikantně snižuje nárůst postprandiální glykémie a zlepšuje kompenzaci diabetu. Podle této analýzy dieta s nízkým glykemickým indexem snižuje relativně glykovaný hemoglobin (HbA1c) o 7-8% z jeho původní hodnoty (Brand-Miller et. al. 2003). Podle studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) vede přitom absolutní snížení HbA1c o 1% k redukci úmrtní ve spojitosti s DM o 21%, výskyt infarktu myokardu o 14%, mikrovaskulárních komplikací o 37% (Stratton et. al. 2000). Glykemický index může ovlivňovat riziko kardiovaskulárních komplikací i jinými mechanismy než jen ovlivněním postprandiální glykémie. Dyslipidémie je jeden z hlavních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a je zároveň jedna z nejčastějších dysfunkcí provázející diabetes. Ford ve své studii popsal inverzní vztah mezi GI a high-density lipoprotein (HDL) cholesterolem, kdy dieta s nízkým GI byla spojena se zvýšením hladiny HDL cholesterolu (Ford et. al. 2001). GI se ukázal jako silnější prediktor hladiny HDL cholesterolu než množství tuku přijatého v potravě (Frost et. al. 1999). Jenkins ve své studii popisuje, že dieta s nízkým GI po dobu 4 týdnů snižuje celkový cholesterol i low-density lipoprotein (LDL) cholesterol o 10% (Jenkins et. al. 1987). Podobně příznivý efekt stravy s nízkým GI je popsán i u vztahu k lačné koncentraci triacylglyceridů (TG), kde byla nalezena pozitivní korelace (Liu et. al. 2000). Podobně byl prokázán i pokles koncentrace volných mastných kyselin (VMK) při užívání diety s nízkým GI (Rizkalla et. al. 2004).

Nízký glykemický index taktéž podle některých studií pozitivně koreluje s inzulinovou sensitivitou (McKeown et. al. 2004). Zvýšení inzulinové sensitivity je pravděpodobně spojeno i s redukcí váhy, snížením hladin VMK a snížením oxidačního stresu organismu.

Zlepšení fibrinolytické aktivity bylo popsáno ve studii Järvi et al., kde bylo prokázáno signifikantní snížení aktivity PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) až o 58% oproti dietě s vysokým GI (Jarvi et. al. 1999).

Užívání diety s nízkým GI je také podle některých studií spojeno se snížením hladiny C – reaktivního proteinu (CRP) a tedy chronické inflamace, která akceleruje aterosklerózu a potencuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (Levitan et. al. 2008, Danesh et. al. 2004)).

Mimo metabolické efekty má dieta s nízkým glykemickým indexem význam i v prevenci některých nádorových onemocnění. Jedná se především o novotvary trávicí trubice, plic, prostaty (Augustin et. al. 2002). Strava, která je bohatá na energii, rafinované cukry, dále s nízkým obsahem zeleniny, ovoce, vlákniny společně s nedostatkem pohybu, obezitou, hyperinzulinémií a vysokými hladinami insulin-like growth faktoru (IGF) jsou rizikovými faktory řady nádorových onemocnění. Předpokládaný mechanismus působení spočívá v účinku přes IGF. Tento hormon působí jako růstový faktor podporující proliferaci, dále má antiapoptotický a angiogenetický efekt. Některé studie prokazují korelaci mezi hladinou IGF-1 a rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (Oh et. al. 2004).

### 3. Cíle práce

V naší práci jsme si vytýčili několik úkolů.

1. Prvním cílem naší práce bylo zhodnotit efekt druhotně přidané vlákniny do enterální výživy na GI.

2. Dalším cílem bylo prozkoumat ovlivnění PPG akutním podáním alkoholu ke konzumované potravine.

3. Změřit GI vybraných jídel a zhodnotit efektivnost měření GI u smíšených jídel.

4. Porovnat efektivnost diety s nízkým GI oproti běžné diabetické dietě ve vybraných metabolických a antropometrických parametrech. Dále posoudit účinnost dlouhodobé intenzivní nutriční terapie na vybrané parametry kompenzace diabetu. Součástí těchto úkolů bylo i zavést a standardizovat na našem pracovišti metodu měření endogenní produkce glukózy pomocí stabilních izotopů glukózy.

## 4. Vliv vlákniny na glykemický index enterální výživy

### 4.1. Úvod

Enterální výživa u nemocných je dnes hojně rozšířena především díky svým pozitivním účinkům na klinický stav pacienta, nízkému počtu komplikací, ale i široké nabídce firemních nutričních přípravků. Podporuje udržení funkční střevní bariéry a pozitivně moduluje imunitní mechanismy organismu u nemocných v podvýživě. Mezi pacienty, kterým je indikována, je řada pacientů s poruchou glukózové tolerance. I když existuje řada doporučení ohledně „diabetické diety“, které jsou hlavně zaměřeny na normalizaci (redukci) hmotnosti (ADA 2008), dosud nejsou vypracována jednoznačná doporučení ohledně použití enterální výživy u diabetiků v malnutrici.

GI není u enterálních výživ obvykle uváděn. Původně byl nízký GI spojován především s přítomností vlákniny ve stravě. V současnosti je známo, že nízký GI je dán spíše složitostí struktury jednotlivých sacharidů v potravě. Přesto je diabetikům v případě potřeby doporučována enterální výživa s vyšším obsahem vlákniny s cílem příznivě ovlivnit postprandiální glykémii.

### 4.2 Cíl práce

Zhodnotit efekt druhotně přidané vlákniny do enterální výživy na GI.

#### 4.3 Metodika

Do studie bylo zařazeno deset zdravých dobrovolníků (5 žen a 5 mužů), ve věku 21 – 25 let. Stanovení glykemického indexu (Wolever et al. 1991): V 7h ráno, po celonočním lačnění, byla zavedena flexila do antecubitální žíly, která sloužila k odeběrání krevních vzorků během měření. V 7,30h dobrovolník vypil v průběhu 5 minut zkoumaný vzorek výživy. Jednalo se buď o roztok 50g glukózy, nebo enterální výživu (Nutridrink, Royal Numico N.V., Schiphol Airport, Nizozemí) s obsahem 50g sacharidů, nebo o enterální výživu s vlákninou (Nutridrink Multifibre, Royal Numico N.V., Schiphol Airport, Nizozemí) s obsahem 50g sacharidů. Přesné složení vlákniny v Nutridrinku MF bohužel výrobce neudává. Po deseti minutách od požití (čas 0min) byly zahájeny odběry krve na glykémii v čase 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90min, 120min. Vzorky venózní krve určené k měření glykémie byly přidány do zkumavek s natrium fluoridem, během experimentu byly skladovány v chladu a po jeho ukončení ihned zpracovány. Vzorky určené k měření inzulinémie (imunoreaktivní inzulin IRI) byly centrifugovány a získaná plasma zamrazena na teplotu -22°C k pozdějšímu stanovení. Tato měření byla opakována pro danou stravu vždy celkem třikrát s odstupem tří dnů u každého jedince. Celkem tedy bylo provedeno 9 měření u každého dobrovolníka, dohromady 90 měření glykemických křivek. Glykémie v jednotlivých časech byly zaneseny do grafu a následně byly použity k výpočtu plochy pod křivkou a GI dané potraviny. Podobně byl vypočten a inzulinemický index. Glykémie byly stanoveny glukooxidázovou metodou na přístroji Ebio plus (Eppendorf, Hamburg, Německo). Inzulinémie resp. imunoreaktivní inzulin (IRI) byl stanoven imunoradiometrickou metodou na komerčním kitu (Immunotech SA, Marseille, Francie). Výsledné AUC, GI a II obou enterálních výživ byly vzájemně porovnány Wilcoxonovým párovým testem.

#### 4.4 Výsledky

Data jsou udávána jako medián a interkvartilové rozpětí. GI enterální výživy byl 85,76 (82,71-87,82), GI enterální výživy s vlákninou byl 84,61 (80,31-94,39). Inzulinemický index enterální výživy byl 114,15 (106,55-137,71), II enterální výživy s vlákninou byl 104,10 (96,71-127,96). Nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v GI ani II enterální výživy ku enterální výživě s vlákninou ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5 Diskuze

Narozdíl od podobné studie (Hofman et al. 2006) jsme neprokázali rozdílný GI výživy Nutridrink a Nutridrink Multifibre. Naše závěry podporují výsledky studie s jiným druhem enterální výživy, kdy také dodání vlákniny do enterální výživy nemělo pozitivní efekt glykémii (del Carmen et al. 2003). Odlišné výsledky obou studií mohou pramenit z rozdílně zvolené metodiky. V naší práci jsme zvolili původní Jenkinsonovu metodiku s využitím celých ploch pod křivkou (Jenkins et al. 1981) na rozdíl od metodiky s použitím pouze vzestupné části křivky. Další rozdíly v metodice mohou být zaznamenány v počtu měření u každého dobrovolníka. Měření ve zmiňované studii nebyla u jednotlivých dobrovolníků pro danou stravu opakována. Přitom víme z literatury i z našich praktických zkušeností, že GI prokazuje poměrně vysokou intraindividuelní variabilitu (Wolever et al. 1991). Je proto vhodné danou potravinu testovat u dobrovolníka opakovaně s odstupem několika dnů a výsledný GI uvádět jako průměr 3 měření. Dále byl ve zmiňované studii použit k porovnávání

roztok s obsahem 25g glukózy. Přitom v 1983 popsal Jenkins, že 25g glukózy může být pro testování nedostatečné a doporučil i námi použitých 50g glukózy (Jenkins et al. 1983).

Přidání vlákniny do enterální výživy bylo původně použito ke zlepšení činnosti žaludku a omezení výskytu průjmů jako komplikace enterální výživy (del Carmen et al. 2003). Až později byla přidávána s myšlenkou na ovlivnění postprandiální glykémie. I přes námi zjištěný podobný GI má enterální výživa s vlákninou rozhodně své výhody. Vlákna je součástí běžné stravy a proto by neměla chybět ani v enterální výživě především pro její pozitivní účinky na trávicí trakt. Vlákna optimalizuje tvorbu stolice a reguluje její frekvenci, podporuje střevní peristaltiku, zlepšuje resorpci živin, vody a elektrolytů, udržuje mikroflóru tlustého střeva a optimálním stavu a brání bakteriální translokaci ze střeva (Meiera et al. 2004).

Je známo, že obsah vlákniny ve stravě nekoreluje vždy s GI potravy. Například GI celozrnného pečiva s obsahem vlákniny je větší než GI těstovin s menším obsahem vlákniny. Přesto obecně platí, že strava s vyšším obsahem vlákniny obvykle mívá i nižší GI (Bjorck et al. 2003). Je tedy otázkou, zda-li uměle dodaná vlákna do stravy vykazují stejný efekt, jako by byla její pevnou součástí. Peters neprokázal po přidání sojových polysacharidů k enterální výživě změnu v postprandiální glykémii (Peters et al. 1992) Možnou paralelu nacházíme i u studií s bezgluténovým chlebem (Jenkins et al. 1987). V této studii byl zjištěn vyšší GI u chleba vyrobeného z bezgluténové mouky oproti chlebu z běžné mouky. Tento efekt však nebyl reverzibilní při druhotném dodání glutenu do bezgluténové mouky. Gluten v mouce pravděpodobně působí jako mechanická bariéra, která obaluje molekuly škrobu a omezuje možnost přístupu štěpících enzymů.

Množství vlákniny v enterální výživě Nutridrink Multifibre, které činí 1,5g na 100ml výživy, může být možná nedostatečné při bolusovém podání k ovlivnění postprandiální glykémie. Při kontinuálním podávání enterální výživy např. tenkou sondou do žaludku běžnou rychlostí po celý den odpovídá množství přijaté vlákniny obecným dietním doporučením 20-35g vlákniny. Nevíme však, jaké účinky na glykemické profily může mít enterální výživa s vlákninou v dlouhodobějším podávání. Bylo by proto žádoucí provést studii se zaměřením na tento jev. U speciálních enterálních výživ určených pro diabetiky je sice zjišťován nižší GI, v těchto případech se však složení výživy liší vyšším podílem tuků, MUFA (Mono Unsaturated Fatty Acids) a vlákniny. Je tedy zřejmé, že pozitivní efekt na glykemickou odpověď nelze přičítat pouze vláknině samotné (Trowell et al. 1972).

GI hodnotí nárůst postprandiální glykémie po požití dané potravy. Ke klasifikaci potravin z hlediska sekrece inzulínu používáme inzulínemický index (II). Oproti GI je podstatně méně rozšířen, neboť obvykle kopíruje výsledky měření GI. V našem případě jsme prokázali, že II enterální výživy se pouze přidáním vlákniny významně nemění. Z našich výsledků vyplývá, že AUC inzulínémie enterálních výživ je větší než AUC po podání roztoku glukózy. Tento jev si však vysvětlujeme přítomností dalších složek potravy jako např. tuků a bílkovin, které ovlivňují sekreci inzulínu.

Udržení vyrovnaných glykemických profilů hraje důležitou roli v léčbě diabetických nebo jinak hyperglykemických pacientů s nutností nutriční podpory formou enterální výživy. V naší práci jsme hodnotily možné ovlivnění postprandiální glykémie pomocí přídatku vlákniny do enterální výživy. Neprokázali jsme, že pouhé přidání vlákniny do enterální výživy významně ovlivňuje postprandiální glykémii. I když vlákna hraje významnou roli ve výživě nejenom kriticky nemocných pacientů a pacientů s diabetem, sama o sobě nepostačuje k příznivému ovlivnění postprandiální glykémie.

##### 5. Vliv mírné konzumace bílého vína na GI konzumované potravy inzulínovou rezistenci

## 5.1. Úvod

Fakt, že množství přijatých tuků v potravě je ve Francii a středomořské populaci podobné jako v jiných zemích, ale mortalita na kardiovaskulární onemocnění je nižší, byl pojmenován jako tzv. „francouzský paradox“ (Richard *et al.*, 1981). Hypotéza, která vysvětlovala tento jev, byla spojována s větší konzumací vína a nenasycených mastných kyselin v této populaci (Agarwal *et al.*, 2002). Je známo, že dlouhodobá konzumace alkoholu ve zvýšené míře je pro lidský organismus toxická a může způsobit syndrom závislosti. Způsobuje dále poškození jater, srdce, nervové tkáně atd. Je spojována i vyšším výskytem některých druhů malignit (Pöschl *et al.*, 2004). Na druhou stranu klinická i epidemiologická data ukazují, že mírná konzumace alkoholu je spojována s nižším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a cévních mozkových příhod (Rimm *et al.*, 1999). Existuje několik hypotéz, které vysvětlují tento příznivý efekt. Hladina HDL cholesterolu negativně koreluje s rizikem aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Mírná konzumace alkoholu zvyšuje hladinu HDL cholesterolu (Castilho *et al.*, 2001). Příznivý účinek byl také zaznamenán ve snížení oxidace aterogenních LDL částic. Konzumace alkoholu ovlivňuje krevní srážlivost a agregaci destiček. Alkohol snižuje koncentraci fibrinogenu (McKenzie *et al.*, 1996).

Glykemický index potravy je metoda hodnocení potravin z hlediska ovlivnění postprandiální glykémie. Konzumace stravy s nízkým glykemickým indexem signifikantně snižuje nárůst postprandiální glykémie a zlepšuje kompenzaci diabetu. Dále zvyšuje hladinu HDL cholesterolu (Ford *et al.*, 2001), snižuje celkový cholesterol a LDL cholesterol (Jenkins *et al.*, 1987), triacylglyceridy (Liu *et al.*, 2001). Nízký glykemický index taktéž pozitivně koreluje s inzulinovou sensitivitou (McKeown *et al.*, 2004). Zlepšení fibrinolytické aktivity bylo popsáno ve studii Järvi *et al.* (Jarvi *et al.*, 1999).

## 5.2 Cíl práce

Z uvedených faktů je zřejmé, že účinky alkoholu a diety s nízkým GI se částečně překrývají. Cílem naší práce bylo proto posoudit vliv akutního podání malého množství alkoholu na postprandiální glykémii jako možný mechanismus účinku alkoholu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

## 5.3 Metodika

Studie se zúčastnilo 12 zdravých dobrovolníků (mužů), ve věku  $22,2 \pm 2$  (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka), body mass index  $21 \pm 1,3$ . Na začátku každé periody se dobrovolníci dostavili v ranních hodinách na ambulanci 1. interní kliniky FN v Plzni, kde byl proveden screeningový odběr krve k vyloučení případné patologie. Den před odběrem krve byla dobrovolníkům doporučena běžná fyzická i psychická aktivita a běžná dieta. Od 22h předchozího dne dobrovolníci nejedli a pili pouze neslazené nápoje. V 7h ráno následující den, po celonočním lačnění, byla zavedena flexila do antecubitální žíly k zajištění odběrů venosní krve k minimalizaci počtu vpichů. V 7,30h každý dobrovolník požil zkoumanou potravinu. Jednalo se o buď 1. 50g glukózy v roztoku o celkovém objemu 200ml, nebo 2. 100g tmavého pšenično-žitného chleba s obsahem 50g sacharidů spolu se 200ml čisté vody nebo 3. 100g tmavého pšenično-žitného chleba s obsahem 50g sacharidů spolu se 100g tvrdého sýru ementálského typu s 200ml čisté vody, nebo 4. 100g tmavého pšenično-žitného chleba s obsahem 50g sacharidů spolu se 200ml suchého bílého vína odrůdy Müller Thurgau (množství cukru ve víně bylo považováno za zanedbatelné). Po deseti minutách od požití (čas 0min) byly zahájeny odběry krve v čase 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90min,



120min. Náběry byly prováděny do zkumavek s natrium fluoridem a skladovány v chladu. Po skončení pokusu ihned stanoveny v laboratoři. Takto získané glykémie byly zaznamenány do grafu a byly použity k výpočtu plochy pod křivkou. Toto měření bylo opakováno pro danou stravu vždy celkem 3x s odstupem tří dnů. Celkem tedy bylo provedeno 12 měření u každého dobrovolníka, dohromady 144 měření glykemických křivek (Wolever *et al.*, 1991)<sup>19</sup>.

Glykémie byla měřena v laboratoři na glukometru Ebio plus (Eppendorf, Hamburg, Germany) glukozooxidázovou metodou. K výpočtu plochy po křivkou byla použita pouze její vzestupná část a to pouze nad vstupní hodnotu (Wolever *et al.*, 1991). Glykemický index potravy byl vypočten jako procentuální podíl postprandiální glykémie po podání dané potraviny z postprandiální glykémie po podání glukózy o ekvivalentním množství sacharidů. Statistické hodnocení bylo provedeno Wilcoxonovým párovým testem.

#### 5.4 Výsledky

Data jsou prezentována jako medián a interkvartilové rozpětí. GI chleba byl 98,69 (61,39-153,52), GI chleba se sýrem byl 36,71 (27,68-53,96) a GI chleba se sýrem a vínem byl 19,51 (15,37-34,29). GI chleba se sýrem a GI chleba se sýrem a 200ml bílého vína nebyly navzájem statisticky signifikantně odlišné.

#### 5.5 Diskuze

Bílý chléb v některých studiích nahrazuje glukózu jako referenční potravinu při výpočtu GI. Jako přepočet je používá zhruba 70% GI glukózy (Foster-Powell *et al.*, 2002). Námi zjištěný GI pšenično-žitného chleba však tvořil téměř 99% GI glukózy a lze ho tedy v tomto případě zaměnit jako referenční potravinu místo glukózy bez nutnosti přepočtu. V literatuře je udávána škála GI chleba široká podle jeho typu, složení, způsobu přípravy atd. Podobných hodnot jako ty, které jsme naměřili, dosahuje pouze bílá francouzská bageta a to GI 95 (Foster-Powell *et al.*, 2002). Tyto hodnoty ukazují vysokou dostupnost glukózy v chlebu. Naopak lze najít v tabulkách i některé druhy chleba s GI kolem 40 (Foster-Powell *et al.*, 2002). V těchto případech se GI chleba snižuje použitím hlavně tmavé celozrnné mouky, přítomností semen atd. Námi změřená hodnota GI chleba je jistě vysoká a proto je konzumace samotného chleba z hlediska nárůstu postprandiální glykémie nejen pro pacienty s diabetem nevhodná.

Pakliže však ke chlebu přidáme další nesacharidovou potravinu, můžeme GI snížit. V naší práci došlo po podání 100g tvrdého sýra k poklesu mediánu GI o 62 procentních bodů. Tento efekt připisujeme přítomnosti tuku a bílkovin, které zpomalují motilitu žaludku (Augustin *et al.*, 2002), tím ovlivňují jeho evakuaci a snižují dostupnost glukózy ve střevě. Dále pak tyto složky potravy modulují sekreci inzulínu a gastrointestinálních hormonů. Tuk např. stimuluje sekreci glucagon-like peptidu-1 (GLP-1), který zvyšuje vlastní sekreci inzulínu při hyperglykémii a tím snižuje postprandiální glykémii (Pilichiewicz *et al.*, 2003).

Evakuace žaludku může být podobně ovlivněna i jinými látkami např. alkoholem. V této experimentální práci je popsáno snížené vyprazdňování žaludku u krys po akutním přidání alkoholu ke stravě v dávce 2,5g ethanolu na kg tělesné váhy (Izbéki *et al.*, 2001) V naší práci se nám však nepodařilo prokázat statisticky signifikantní ovlivnění GI. I když existuje řada studií zkoumajících dlouhodobé účinky alkoholu, počet prací, které se zabývají efektem akutně podaného alkoholu na postprandiální glykémii je poměrně chudý a jejich závěry jsou často protichůdné. Naše výsledky např. odpovídají i dříve publikované studii na nemocných s diabetem prvního a druhého typu, ve které byla měřena hladina inzulínemie a glykémie před a po večeři po podání alkoholu v dávce 1g/kg. V této studii nebyla

zaznamenána významná změna glykémie. Pouze u diabetiků 2. typu byla zaznamenána mírně nižší glykémie následující den ráno (Koivisto *et al.*, 1993). Oproti tomu jiná studie u zdravých štíhlých dobrovolníků popisuje až 37% snížení postprandiální glykémie po konzumaci jídla s třemi různými alkoholickými nápoji (ginu, piva a vína) (Brand-Miller *et al.*, 2007). Alkohol byl podáván jednak spolu s jídlem a nebo 1h před jídlem. Autoři této práce vysvětlují příznivý účinek na postprandiální glykémii inhibicí jaterní glukoneogeneze.

Glykemický index je uznávaný jako metoda k posuzování vlivu různých druhů potravin na postprandiální glykémii. Hodnoty GI se dnes běžně komerčně stanovují a hodnoty GI různých jídel jsou běžně dostupné v literatuře a na internetu. Přesto většinu jídel v tabulkách stále ještě nenajdeme a výsledky výpočtů GI u mixovaných jídel jsou obvykle nepřesné. I když využití GI má smysl hlavně pro nemocné s diabetem, jeho hodnoty by neměly být rozdílné ani u zdravých jedinců. Při měření si je každá osoba sobě kontrolou a výsledný poměr ploch pod křivkou není odlišný u zdravých jedinců a lidí s poruchou glukózového metabolismu (Wolever *et al.*, 1991). Stanovení GI má však i některá svá úskalí. Při jeho měření existuje poměrně velká intraindividuální variabilita a proto se musí u každého jedince měření opakováno a jako výsledek se obvykle používá průměr ze 3 měření. I naše měření je zatíženo poměrně velkým rozptylem výsledků i při snaze o udržení standardních podmínek. Původní Jenkinsonova metoda používala k výpočtu glykemického indexu celou plochu pod křivkou, která zohledňovala průběh glykémie během celých 2 hodin. Při použití této metodiky jsou získávány vyšší hodnoty GI a menší rozdíly mezi jednotlivými jídly (Visek *et al.*, 2007). Dnes je více preferováno použití plochy pod křivkou pod její vzestupnou částí a to pouze nad vstupní hodnotu. Takto získaný GI více vyjadřuje nárůst postprandiální glykémie. Číselné hodnoty mediánů GI chleba se sýrem a chleba se sýrem a bílým vínem se na první pohled liší, přesto však nedosahujeme při statistickém porovnání jednotlivých GI signifikantního rozdílu, což je možná dáno rozptylem výsledků u malé skupiny dobrovolníků. Přesto se ve studiích používajících GI běžně setkáváme se skupinami v počtu kolem 12 dobrovolníků (Wolever *et al.*, 1991).

Závěrem můžeme tedy shrnout, že se nám nepodařilo prokázat statisticky významné akutní snížení postprandiální glykémie při přidání bílého vína k potravě u zdravých dobrovolníků. I když je znám příznivý efekt alkoholu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, dle našich výsledků neovlivňuje v krátkodobém horizontu postprandiální glykémii a mechanismus jeho účinku je zřejmě založen na jiném efektu než ovlivnění PPG. Vzhledem k rozporuplným výsledkům různých studií na toto téma bylo však vhodné provést větší studii s různými dávkami ethanolu a druhy alkoholických nápojů.

## 6. Glykemický index vybraných jídel a jeho význam u smíšených potravin

### 6.1 Úvod

Koncept GI je široce studován a debatován ve světové literatuře od jeho zavedení počátkem 80. let minulého století (Jenkins *et al.* 1981). Četné epidemiologické a intervenční studie dokazují důležitost postprandiální glykémie při léčbě a prevenci řady onemocnění (Ryden *et al.* 2007). Glykemický index je uznávanou metodou WHO/FAO k hodnocení sacharidů dle jejich ovlivnění postprandiální glykémie (FAO/WHO, 1998). Četné studie, které se zabývají dietou s nízkým GI, popisují příznivý efekt konzumace této stravy na postprandiální glykémii a celou řadu metabolických parametrů (Brand-Miller *et al.* 2003). Přesto v poslední době vyvstává otázka klinické a praktické relevance GI (Mayer-Davis *et al.* 2006). Hodnoty GI indexu jsou dokumentovány u celé řady jídel a lze je najít jak v literatuře (Foster-Powell *et al.*, 2002), tak např. na internetu. Tyto hodnoty však spíše dokumentují jídla

z jiných zeměpisných lokalit a tedy pro našince možná nezvyklá a nepraktická., proto by bylo vhodné doplnit tento objem dat GI o další hodnoty, což je samozřejmě časově i finančně náročné. Možným řešením by bylo vytvořit univerzální rovnici, kterou by bylo možné aplikovat na směsná jídla, podle zastoupení jednotlivých složek ve stravě. V literatuře se setkáváme s některými příklady výpočtů (ADA, 2008), otázkou však je, na kolik lze tyto modely v praxi reálně využít.

## 6.2 Cíl práce

Změřit GI vybraných jídel a výsledky získané různými metodami porovnat s hodnotou získanou výpočtem z rovnice pro GI smíšených jídel.

## 6.3 Metodika

Této studii se zúčastnilo celkem 10 zdravých dobrovolníků, 5 mužů a 5 žen, ve věku  $21,5 \pm 0,9$  (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka), BMI  $20 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ . U dobrovolníků byla vstupně odebrána anamnéza a proveden základní biochemický screening k vyloučení hrubé patologie. Den před vyšetřením byla dobrovolníkům doporučena běžná fyzická i psychická aktivita a běžná dieta. Od 22h dobrovolníci lačnili a pili pouze neslazené nápoje. Následující den se kolem 7. hodiny ráno dostavili na ambulanci, kde jim byla zavedena flexila do cubitální žíly, která sloužila k odběru žilní krve. V 7,30h dobrovolníci požili zkoumanou potravu. Jednalo se o 1. roztok glukózy s obsahem 50g glukózy připravený v nemocniční lékárně, 2. vepřové maso se zelím a houskovými knedlíky, 3. ovocné jahodové knedlíky s tvarohem, 4. pizzu, 5. špagety s boloňskou omáčkou. Všechna jídla obsahovala 50g sacharidů. Testovaná strava byla připravena nutriční terapeutkou a zamrzána v mrazícím boxu. Nutriční složení jídel bylo vypočteno za použití počítačového programu Nutridan (Mullerova, D, Tychtl. Z, Muller. L., Brazdova. Z., Plzen, 2002).

Dobrovolníci zkonsumovali jídlo během 5 minut a zapíjeli ho 200ml vody. Za deset minut od požití jídla, což bylo považováno za čas 0 min, byly zahájeny odběry krve v čase 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90min, 120min. Vzorky byly odebírány do zkumavek s obsahem natrium fluoridu a uchovávány v chladu během experimentu, následně byly odneseny do laboratoře a stanoveny na glukometru Ebio plus (Eppendorf, Hamburg, Germany) glukozooxidázovou metodou. Tyto vzorky sloužící ke stanovení glykémie byly použity k výpočtu plochy pod křivkou po podání jednotlivých druhů jídla. Z ploch pod křivkou byl pak vypočten GI a to za použití vzestupných částí křivky nad vstupní hodnotu glykémie a z celé plochy pod křivkou. Každé měření bylo vždy opakováno u dobrovolníka celkem 3x, celkem tedy podstoupil dobrovolník 12 měření (Wolever *et al.*, 1991). Glykemický index potravy vyjadřuje procentuální podíl postprandiální glykémie po podání dané potravy z postprandiální glykémie po podání glukózy o ekvivalentním množství sacharidů. Glykemické indexy byly získány jednak 2 metodami podle různých ploch pod křivkou. Dále pak ještě vypočteny podle rovnice pro výpočet GI smíšených jídel. Statistické hodnocení bylo provedeno Wilcoxonovým párovým testem.

## 6.4 Výsledky

Při použití vzestupné části plochy pod křivkou nad hodnotu vstupní glykémie byl GI (udávaný jako medián a interkvartilové rozpětí) vepřové se zelím 16,38 (11,57 – 34,83), GI ovocných knedlíků 18,94 (13,58-24,86), GI pizzy 32,63 (19,87 – 36,15), GI špaget 4,32 (3,45 – 9,91).

Při použití celé plochy pod křivkou byl GI vepřové se zelím 87,34 (76,68 – 95,9), GI ovocných knedlíků 79,91 (74,72 - 91,75), GI pizzy 88,46 (77,88-93,96), GI špaget 83,65 (76,49 – 91,02).

Při použití rovnice pro výpočet GI smíšených jídel byl GI vepřové se zelím 82,25, GI ovocných knedlíků 78, GI pizzy 70,25, GI špaget 64,77.

Statisticky jsme porovnali výsledky GI. Výsledky byly považovány za statisticky významně odlišné, pakliže  $p < 0,05$ .

Při srovnání změřených GI při použití celých ploch pod křivkou a pouze její vzestupné části se GI statisticky významně lišily ( $p < 0,01$ ).

Při srovnání GI jídel za použití celé plochy pod křivkou se GI staticky významně nelišily.

Při srovnání GI s použitím vzestupných částí křivek se významně lišil GI pizzy a špaget ( $p < 0,01$ ), pizzy a ovocných knedlíků ( $p < 0,05$ ), špaget a ovocných knedlíků ( $p < 0,01$ ) a špaget a vepřové ( $p < 0,01$ ).

Dále jsme porovnali GI změřených hodnot a hodnot získaných výpočtem. Při srovnání GI vzešlého pouze ze vzestupné části křivky a vypočteného GI se výsledky u všech jídel statisticky významně lišily  $p < 0,01$ . Při použití celých ploch pod křivkou se významně lišily výsledky GI u pizzy a špaget  $p < 0,01$ , GI ovocných knedlíků a vepřové se zelím se nelišil.

## 6.5 Diskuze

GI index je metoda používaná k hodnocení sacharidů, dle jejich účinků na postprandiální glykémii. Přestože existuje celá řada zdrojů shromažďujících hodnoty GI, nemusí být vždy zcela jasné, jakou metodou byla tato data získána. Přitom výsledky naší studie jasně dokumentují, že metoda, která byla pro získání hodnot GI použita, je klíčová, neboť výsledky se pak mohou významně lišit. Vidíme, že při použití pouze vzestupné části plochy pod křivkou dosahujeme hodnot obvykle nižších, zato zaznamenáváme větší rozdíly mezi jednotlivými potravinami. Tato metoda více zohledňuje vliv potravin na nárůst postprandiální glykémie a proto je také s současné době ve světové literatuře preferována (Wolever *et al.*, 1991).

Za jídla s tzv. nízkým GI jsou považována ta, která mají GI nižší než 55. Právě strava s nízkým GI je obecně doporučována pro dokumentovaný účinek na celou řadu ukazatelů. Z tohoto úhlu pohledu bychom tedy mohli na pizzu, ovocné knedlíky či vepřovou se zelím pohlížet jako na potravu vhodnou např. pro diabetiky, neboť změřené GI, při použití metody počítající pouze vzestupné části křivky, jsou relativně příznivé. Přesto bychom našim pacientům tuto stravu určitě nedoporučovali. Hodnota GI je jistě ovlivněna přítomností dalších komponent a to především tuků a bílkovin, které ovlivňují např. evakuaci žaludku a tím i nárůst postprandiální glykémie (Augustin *et al.*, 2002). Z těchto důvodů sice nedochází k vysokému nárůstu postprandiální glykémie, ale právě pro vysoký obsah energie, živočišných tuků či jednoduchých cukrů není tato strava pro naše pacienty vhodná.

Přítomnost dalších komponent ve stravě nezohledňuje rovnice pro výpočet GI u smíšených jídel. Naše výsledky ukazují, že hodnoty změřené a vypočítané se často zásadně liší. Při použití celých ploch pod křivkou se lišila oproti výpočtu pouze některá jídla, nicméně při použití vzestupné části křivky se lišila všechna jídla. Tyto výsledky jsou jistě neuspokojivé a činí rovnici v běžné praxi podle našeho názoru nepoužitelnou. Přesto je tato metoda v literatuře stále používána (ADA, 2008). Někteří autoři se proto pokusili vytvořit jiné matematické modely zohledňující právě přítomnost tuků a bílkovin (Flint *et al.*, 2004). Výsledky naší práce korespondují i s výsledky této dánské studie na 28 zdravých mladých mužích, která zkoumala předvídatelnost GI u 13 různých jídel konzumovaných ke snídani ve

srovnání s publikovanými tabulkami GI. Nebyla prokázána žádná korelace mezi GI smíšených jídel a GI získaným z mezinárodních tabulek.

GI s sebou přináší i další v literatuře diskutované praktické obtíže. GI je zatížen poměrně velkou intraindividuální variabilitou (Wolever et al., 1991). A proto je nutné měření GI u každého jedince opakovat, což je spojeno s časovou a finanční náročností. Dále je popisována variabilita měření GI během dne v různých časech (Bjorck et al., 2000). Porovnávání potravin dle jejich GI je také doporučováno spíše jen ve skupině podobných jídel, neboť jinak mohou být výsledky zavádějící (Arvidsson-Lenner et al., 2004).

Z výše zmíněných faktů je zřejmé, že dietní doporučení se nemohou opírat pouze o metodu GI samostatně. Koncept GI nezohledňuje přítomnost a kvalitu dalších složek potravy ani množství energie. Ač má svůj význam při dietní edukaci našich pacientů, neměl by být používán samostatně, ale měl by se spíše stát součástí mozaiky, ze které jsou naše doporučení poskládána.

Závěrem můžeme konstatovat, že hodnoty změřených a vypočtených GI se často velmi liší. GI u jídel obsahujících tuky a bílkoviny je často nízký, avšak tato strava nemusí přesto odpovídat dietním doporučením a tak GI nemůže být univerzální ukazatelem vhodnosti stravy. Podle našeho názoru je potřeba se vrátit k původnímu konceptu a definici GI. GI je metoda kvalitativního hodnocení sacharidů dle jejich účinku na postprandiální glykémii. Znamená to tedy, že nám vytvoří představu o nárůstu PPG po konzumaci dané potravy. Toto má jistě zásadní praktický význam např. pro nemocné s diabetem před aplikací inzulínu. Ostatní efekty stravy s nízkým GI mohou být však ale dále diskutovány.

7. Porovnání efektivnosti diety s nízkým GI oproti běžně užívané diabetické dietě - randomizovaná křížená studie.

## 7.1 Úvod

V prevenci a léčbě diabetu 2. typu mají zásadní význam dietní opatření. Motivace pacientů k dodržování režimových doporučení je však obvykle nízká (Yannakoulia et al., 2007). Všichni naši pacienti jsou edukováni v dodržování dietních režimů zaměřených na optimální příjem základních živin, minerálů, vitamínů, stopových prvků a vlákniny. Tyto zásady si kladou za cíl dosažení vyrovnaných glykemických profilů blížícím se co nejvíce normálu a tím i dobré dlouhodobé kompenzace diabetu. Edukace se zaměřuje na energetický příjem vedoucí k prevenci a léčbě nadváhy a obezity, prevenci a léčbu akutních a pozdních komplikací diabetu (ADA 2008). Vzhledem ke komplexnosti celé problematiky se názory na dietní opatření stále vyvíjejí a tak ani dnes pravděpodobně stále neznáme ideální dietu pro pacientky s diabetem. Historické pojetí dietních doporučení kladlo více důraz na kvantitu přijatých sacharidů než na jejich kvalitu a zdroj, což se následně odráží postprandiální glykémii (PPG), či inzulinémií. PPG je však v současnosti považována jako nezávislý rizikový faktor rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Jenkins počátkem 80. let minulého století popsal odlišné postprandiální glykémie po podání různých druhů potravy se stejným množstvím sacharidů. Poukázal na fakt, že různá kvalita sacharidů vede i k odlišné PPG. Následně publikoval metodu hodnotící kvalitu sacharidů dle jejich účinku na PPG. Tuto metodu pojmenoval jako tzv. glykemický index (GI) (Jenkins et al. 1981). Vyjadřuje se jako poměr plochy pod křivkou glykémie po požití potravy s obsahem 50g sacharidů ku ploše pod křivkou glykémie po požití 50g čisté glukózy a je vyjadřován v procentech (Wolever et al. 1991).

## 7.2 Cíl práce

V naší práci jsme si položili za cíl porovnat efektivnost diety s nízkým glykemickým indexem oproti běžné diabetické dietě ve vybraných metabolických a antropometrických parametrech.

## 7.3 Metodika

Studie se zúčastnilo 20 nemocných (12 mužů a 8 žen) s diabetem 2. typu, v péči našeho diabetologického centra, léčených metforminem, ve věku (hodnoty jsou uváděny jako průměr a směrodatná odchylka)  $62,7 \pm 5,8$  let, s HbA1c (glykovaný hemoglobin)  $5,3 \pm 0,8$  (dle IFCC - International Federation of clinical chemistry), s BMI  $32 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>, s lačnou glykémií  $7,4 \pm 1,6$  mmol/l, s délkou trvání diabetu  $7 \pm 4,1$  let, s dávkou metforminu  $1626 \pm 431$  mg/den. Pacienti s jaterní nebo ledvinnou nedostatečností byli předem ze studie vyloučeni. Každý z dobrovolníků byl předem informován o účelu a možných rizicích tohoto experimentu, což bylo stvrzeno podpisem informovaného souhlasu. Tato studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze. Po výběru subjektů byli dobrovolníci jednotlivě pozváni k provedení vstupního vyšetření (bioimpedance, hyperinzulinemický euglykemický clamp s měřením jaterní produkce glukózy a nepřímou kalorimetrií). Po provedení vyšetření následovala edukace pacienta nutriční terapeutkou. Po třech měsících vstupní periody následovalo druhé vyšetření podle stejného protokolu. Následně byli dobrovolníci randomizováni do dvou stejně početných skupin. 1. skupina dále pokračovala v nezměněné diabetické dietě. 2. skupina byla edukována v dietě s nízkým GI, kdy GI potravin byl omezen pod hodnotu 55. Následovala opět tříměsíční perioda na jejímž závěru proběhl clamp. Následně došlo k překřížení skupin. Na závěr byl proveden poslední clamp. Celkem tedy studie trvala u každého dobrovolníka 9 měsíců, během kterých prodělal 4 clampové vyšetření.

### 7.3.1 Hyperinzulinemický euglykemický clamp (HEC)

Dobrovolníci se dostavili ráno na naše pracoviště. Po zjištění tělesné váhy byla provedena bioimpedance a nepřímá kalorimetrie (viz. dále). Následně byla zavedena flexila do žíly na předloktí. Po odběru vzorku krve ke zjištění základní biochemie, glykémie na glukometru (HemoCue glucose analyser; HemoCue Ltd, Ängelholm, Sweden) a k pozdějšímu stanovení bazálního obohacení izotopem byla podána nasycovací dávka izotopu. Izotop byl připraven týž den v nemocniční lékárně dle váhy pacienta a to v množství 36 mg/kg tělesné váhy. K přípravě roztoku jsme použily izotop Cambridge Isotope Laboratories, USA a to izotop glukózy 6,6-2H<sub>2</sub>, 99%. Po podání 15ml bolusové dávky izotopu byla nastavena na lineárním dávkovači konstantní rychlost 9ml/h, která zůstala nezměněna až do konce experimentu. Vstupní vysycovací perioda trvala celkem 180 minut. V čase 0 min byl zahájen vlastní jednostupňový hyperinzulinemický euglykemický clamp v délce trvání 120 minut. Po odebrání vzorku ke zjištění bazální inzulinémie, který byl zamrazen a později změřen immunoradiometrickou metodou na komerčním kitu (Immunotech SA, Marseille, Francie), byla zahájena kontinuální infuze inzulínu (Actrapid HM; Novonordisk, Copenhagen, Denmark) v dávce 100 mIU/m<sup>2</sup>/min pomocí lineárního dávkovače. Cílová glykémie 5 mmol/l byla udržována připravenou variabilní infuzí 500 ml 20% glukózy, který byl obohacen 2,5g izotopu. Glykémie byla měřena na glukometru Hemocue každých 5-10min. Vzorky krve byly odebírány z předem zavedené druhé flexily distálně na horní končetině. Tato flexila byla zavedena protisměru toku krve k usnadnění náběrů krve. K získávání arterializované byla tato

končetina umístěna ve vyhřevném rukávu. Při vyšší teplotě (55-60°C) jsme předpokládali otevření arterio-venózních spojek. Posledních 30 min ze 120 minutového clampu, kdy nedocházelo k větším odchylkám od cílové glykémie než 5%, bylo považováno za ustálený stav. Spotřeba roztoku glukózy sloužila k výpočtu M hodnoty jako parametru inzulínové sensitivity. Během ustáleného stavu jsme odebírali vzorek krve k potvrzení cílové inzulínémie. Během celého vyšetření byly odebírány vzorky krve ke stanovení obohacení izotopem do zkumavek s natrium fluoridem a skladovány v chladu, následně centrifugovány a zamrazeny k pozdějšímu stanovení. Obohacení izotopem bylo stanovováno na pracovišti Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum, Ulm na přístroji GC/MS Agilent 5890/5970 (USA, CA). Bazální endogenní produkce glukózy byla vypočítána z rovnice  $Ra = F/Ep$ , kde Ra je rychlost, se kterou se glukóza obejví v systému, F je rychlost infuze s glukózou a Ep je obohacení izotopem [6,6-2H<sub>2</sub>] v plasmě. Během steady state byla k výpočtu EGP použita Steeleova rovnice (Steele et al. 1959).

### 7.3.2 Nepřímá kalorimetrie

Měření nepřímé kalorimetrie bylo prováděno během vysycovací periody vstupně a během clampu při ustáleném stavu po dobu 45 minut na přístroji VMAX (Sensor Medics, Anaheim, CA, USA) otevřeným systémem canopy. Po uložení na lůžko a 30 minutovém klidu byla hlava dobrovolníka překryta a utěsněna plastovým, průhledným krytem (canopy). Po dobu ustálení systému byly automaticky zaznamenávány údaje REE (rest energy expenditure) a RQ (respiratory quotient), které sloužily k dalším výpočtům. Zároveň byl prováděn sběr moči a měřeny odpady dusíku do moči. Ze zjištěných údajů jsme vypočítali nebílkovinný RQ sloužící k výpočtu množství oxidované glukózy (glucose oxidation). Množství uložené glukózy (glucose storage) bylo vypočteno jako rozdíl mezi utilizovanou glukózou (M – hodnota) a oxidovanou glukózou.

### 7.3.4 Bioimpedance

Měření bylo prováděno na přístroji NUTRI 4 (Data Input, Německo). Před zahájením clampu po ulehnutí na lůžko byli umístěny 4 elektrody na přesně definovaná místa na zápěstí a na nártu (na dominantní končetiny mezi 2. a 3. metakarpem nebo metatarsem a nad zápěstní nebo zánártní kůstky). K měření jsme využili zdroj konstantního proudu cca 0,8mA s frekvencemi 1, 5, 50 a 100 kHz. Na základě měření celkové vody (TBW – total body water), intracelulární vody (ICW – intracellular water), extracelulární vody (ECW – extracellular water), fázového úhlu, buněčné hmoty (BCM – body cellmass) bioimpedační přístroj implementovanými predikčními rovnicemi vypočítal procento tělesného tuku, tukovou hmotu a celkovou netukovou hmotu.

### 7.3.5 Sledování diety

Po provedení vstupního vyšetření byli dobrovolníci reedukováni v užívání běžné diabetické diety naší nutriční terapeutkou. Dietní doporučení vycházela z doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA 2008). V našem případě byla vstupní kalorická denzita diety stanovena na podkladě předchozí nepřímé kalorimetrie v rozmezí 1500 – 2400 kcal (stanoveno jako 1,4 x REE), rozdělena do 6 stravních dávek, 175 – 325 g sacharidů. Pacienti obdrželi rozpis rámcové diety, která odpovídala dietním doporučením. K monitoraci adherence k dietě si vedli dietní záznamy a v pravidelných dvoutýdenních periodách byli kontrolováni nutriční terapeutkou, která kontrolovala dodržování diety na základě dietních záznamů a individuálně korigovala dietu. Za 3 měsíce od vstupního měření nemocní absolvovali 2. clamp podle stejného protokolu. Následně byli náhodně rozděleni do 2 skupin. 1. skupina dále pokračovala v prosté diabetické dietě a 2. skupina byla navíc edukována na dietu s nízkým glykemickým indexem. Při používání této diety byla dobrovolníkům omezen

GI sacharidů v potravě omezen na hodnotu do 55. Byli vybaveni seznamem jídel, která mají GI nižší než 55, dále pak kuchařkou receptů využívající nízký GI. Po 3 měsících a 3. clampu se skupiny překřížily a na závěr studie byl proveden 4. clamp. Celkem naše sledování trvalo 9 měsíců. K hodnocení složení diety jsme používali počítačový program Nutridan (Mullerova, D, Tychtl. Z, Muller. L., Brazdova. Z., Plzen, 2002). Výpočet GI prováděla jedna nutriční terapeutka. Používala hodnotu GI, který je volně dostupný v literatuře a na internetu (Foster-Powell et al. 2002). U většiny směsných jídel pak používala průměrný GI jednotlivých sacharidů a jejich procentuálního zastoupení v potravě (Wolever et al. 1991). Ke sledování pohybové aktivity pacienti obdrželi krokometr. Byli instruováni a kontrolováni v udržování své pravidelné denní zátěže.

#### Statistika

Porovnání výsledků podle toho, jak se veličiny měnily v čase, bez ohledu na skupinu nebo dietu, bylo prováděno za pomoci Friedmanova testu. Pokud se výsledky lišily bylo provedeno porovnání úrovní pomocí Nemenyihova metody.

Porovnávání účinků jednotlivých diet navzájem bylo prováděno Wilcoxonovým párovým testem. Výsledky byly považovány za signifikantní pakliže  $p < 0,05$ . Data jsou prezentována jako medián a kvartilové rozpětí.

#### 7. 4 Výsledky

Všech 20 dobrovolníků bez větších obtíží absolvovalo všechny dietní periody. Skupiny se vstupně navzájem nelišily v žádném ze sledovaných parametrů. Nebyla zaznamenána změna v životním stylu dobrovolníků pohybové aktivitě.

#### Dieta

Po zhodnocení záznamů jednotlivých pacientů nebyl zaznamenán rozdíl ve složení potravy v jednotlivých hlavních makronutrientech ani energii. Obsah energie diabetické diety (DD) 1745 kcal (1564-1973) vs. GI 1676 kcal (1589-1718), tuků DD 80g (65,5-93,5) vs. GI 70g (58-74), bílkovin DD 71g (63,5-87,5) vs. GI 74g (64,5-86,5), sacharidů DD 163g (128-180) vs. GI 159g (146-179,5). Lišil se glykemický index potravy. Pro DD byl GI 68 (61-72) vs. GI 49 (48-51)  $p < 0,01$ .

#### Antropometrické údaje

Nezávisle na druhu diety a skupině docházelo během šesti měsíců studie k signifikantnímu poklesu hmotnosti z 96 kg (88-103,2) vstupně, 92 kg (84,6-96,9) po 3 měsících, 92,4 kg (83,2-98) po 6 měsících  $p < 0,05$ . Po 9 měsících byla hmotnost 92,6 kg (85,20-97,8), která se statisticky nelišila oproti vstupní hodnotě. BMI vstupně 32 kg/m<sup>2</sup> (27,80-36), 30,9 kg/m<sup>2</sup> (27,4-35,3) po 3 měsících, 30,7 kg/m<sup>2</sup> (26,9-35,9) po 6 měsících 31,3kg/m<sup>2</sup> (27,5-35) po 9 měsících. Statistický významný pokles je zaznamenán mezi vstupní hodnotou a hodnotou po 6 měsících,  $p < 0,05$ . Množství netukové hmoty se snížilo oproti vstupní hodnotě z 68,7% (58,28-71,68) na 64% (51-70) za 9 měsíců,  $p < 0,05$ . Nedošlo ke změně v množství celkové tukové hmoty 28% (26-38) vstupně a 28% (25,5-38,5) po 9 měsících, ani buněčné hmoty z 32,65kg (26,1-36,3) vstupně na 33,1kg (25,1-37,8) po 9 měsících.

Dieta s nízkým GI vedla oproti běžné diabetické dietě ve sledovaném období k redukci hmotnosti DD 93 kg (83-104) vs. GI 92 kg (85-104)  $p < 0,05$ , poklesu BMI DD 31,3 kg/m<sup>2</sup> (27,5-35,9) vs. GI 30,7 kg/m<sup>2</sup> (27-35,3)  $p < 0,05$ , poklesu množství tukové hmoty DD 28% (25,5-43) vs. GI 27% (23-43)  $p < 0,05$ . Nedošlo ke změně v množství netukové hmoty



DD 64% (51,5-72) vs. GI 65,5 (51-74) a buněčné hmoty DD 30,8 kg (28,7-35,7) vs. GI 32,9 kg (26,3-37,8).

#### Lipidy

Oproti vstupním hodnotám nedošlo po 9 měsících k signifikantnímu zlepšení v hodnotách celkového cholesterolu 4,51 mmol/l (3,96-5,9) vstupně a 4,26 mmol/l (4,10-4,79) po 9 měsících, LDL -cholesterolu (low density lipoprotein) 3,02 mmol/l (2,39-3,56) a 2,67 mmol/l (2,29-3,55), HDL – cholesterolu (high density lipoprotein) 0,86 mmol/l (0,85-1,09) a 1,05 mmol/l (0,97-1,21). Došlo k významnému poklesu v TG (triglyceridy) z 1,94 mmol/l (1,53-5,90) na 1,54 mmol/l (1,10-1,76),  $p < 0,01$ .

Diety se navzájem nelišily v účincích na lipidogram. LDL DD 2,67 mmol/l (2,29-3,55) vs. GI 2,71 mmol/l (2,12-3,46), HDL DD 1,11 mmol/l (0,93-1,23) vs. GI 1,1 mmol/l (0,96-1,17), TG DD 1,54 mmol/l (1,11-1,8) vs. GI 1,6 mmol/l (1,32 - 1,76).

#### Parametry kompenzace diabetu

Po 9 měsících studie došlo k významnému poklesu HbA1c z 5,2% (4,50-5,9) na 4,7% (4,3-5,3),  $p < 0,01$ . Nedošlo ke změně lačné glykémie 7,40 mmol/l (6,1-8) – vstupně, 6,6 mmol/l (6,1-7,5) – po 9 měsících.

Neprokázali jsme rozdíl v účincích jednotlivých diet na kompenzaci. HbA1c DD 4,7% (4,4-5,4) vs. GI 4,9% (4,30-5,3), lačná glykémie DD 6,7 mmol/l (6,1-7,5) vs. GI 6,5 mmol/l (5,6-8,4).

#### Inzulínová senzitivita a endogenní produkce glukózy

Statisticky vyznané bylo zvýšení M hodnoty z 4,1 mg/kg/min (2,78-4,74) na 5,75 mg/kg/min (5,06-7,02),  $p < 0,01$ , za 9 měsíců. Nedošlo k významné změně bazální endogenní produkce glukózy z 1,70 mg/kg/min (1,47-1,87) na 1,67 mg/kg/min (1,53-1,92) za 9 měsíců.

Neprokázali jsme rozdíl v účincích jednotlivých diet na inzulínovou senzitivitu - M hodnota při DD byla 5,27 mg/kg/min (3,55-7,02) vs. GI 6,72 (4,91-7,7), ani bazální jaterní produkce glukózy 1,65 mg/kg/min (1,51-1,91) vs. GI 1,60 mg/kg/min (1,39-1,84). Během clampu se nám podařilo plně suprimovat endogenní produkci glukózy k nulovým hodnotám.

#### 7.5 Diskuze

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které svou závažností a rostoucí incidencí získává stále vyšší pozornost. Přitom v léčbě tohoto onemocnění hrají zásadní roli režimová opatření. Proto se výzkum nezaměřuje pouze na nové technologie a farmaka, ale ubírá se i směrem ke zkvalitnění režimových opatření. Jeden z možných konceptů v dietních opatřeních je právě dieta s nízkým glykemickým indexem. Studií zabývajících se porovnáváním diet s nízkým a vysokým indexem je celá řada, ale toto je podle našich informací první studie, která je zaměřena na porovnání efektivnosti diety s nízkým GI oproti běžně používané diabetické dietě. Při výběru stravy s nízkým GI jsme navíc vybírali stravu běžně dostupnou a tudíž i dietou reálnou v našich zeměpisných a socioekonomických podmínkách.

Během našeho sledování došlo ke zlepšení v řadě ukazatelů kompenzace diabetu. I přesto, že do této studie byli zařazeni poměrně dobře kompenzovaní dobrovolníci, u kterých byl předpoklad, že již dříve měli dobrou compliance, došlo ke statisticky významnému zlepšení v HbA1c, TG, M hodnotě a netukové tělesné hmotě. Statisticky významný pokles hmotnosti oproti vstupní hodnotě byl zaznamenán proti hodnotě po 3 a 6 měsících studie. Pak již pravděpodobně docházelo k mírnému snížení adherence k dietě a lehkému nárůstu váhy. Tato redukce tělesné hmotnosti s maximem v mediánu o 4 kg vedla k výše zmíněným pozitivním efektům na další parametry. Prokázali jsme, že i u dobře kompenzovaných

nemocných s diabetem 2. typu s již delší dobou trvání onemocnění je prostor pro zpřísnění režimových opatření a při intenzivním sledování dochází ke zlepšení některých ukazatelů kompenzace diabetu. Naše výsledky jsou v obecné shodě s daty ve světové literatuře, které prokazují účinnost režimových opatření na dlouhodobou kompenzaci (Norris et. al. 2004). Vzhledem k obecně nízké compliance pacientů však postačují režimová opatření samostatně v léčbě zhruba 1 rok (Nathan et al. 2006). V literatuře však existují práce i s negativními výsledky (Yannakoulia et al. 2006). V této práci byla prováděna intenzivní edukace po dobu 1 roku a nebyl prokázán efekt intenzivní dietní intervence na kompenzaci, fyzickou aktivitu a hmotnost.

Během našeho sledování došlo k poklesu hmotnosti u obou skupin nezávisle na typu diety, nicméně při užívání diety s nízkým glykemickým indexem byl tento pokles výraznější. Během 3 měsíců užívání diety s nízkým GI oproti běžné diabetické dietě došlo k poklesu váhy o 1 kg bez rozdílu v energetickém příjmu. Tento pokles není sice jistě dramatický, ale je statisticky signifikantní. Podobný statisticky významný rozdíl se sice neprojevil v dalších parametrech jako např. v HbA<sub>1c</sub>, M hodnotě, nicméně lze předpokládat, že tento váhový úbytek je příliš malý na to, aby se promítl do těchto parametrů. Lze pouze spekulovat, zda-li by dlouhodobější konzumace stravy s nízkým GI vedla k většímu poklesu hmotnosti, která by se projevila v dalších sledovaných parametrech, nebo byl naopak již vyčerpán potenciál k redukci hmotnosti a v delším sledování by nebyl zaznamenán již žádný rozdíl. Přesto dietní perioda 3 měsíců, která byla zvolena v naší studii jistě není zanedbatelná a patří ve srovnání k publikovaným studiím k delším. Ukázalo se tedy, že dieta s nízkým GI může pomoci v redukci hmotnosti významněji než běžná diabetická dieta. Tento jev může být vysvětlen několika faktory. Strava s nízkým glykemickým indexem je obvykle bohatá na složité sacharidy a vlákninu. Tyto složky potravy zvyšují pocit sytosti a snižují nadměrný příjem energie v potravě (Brand Miller et al. 1996). Při konzumaci stravy s vyšším GI dochází k výraznějším postprandiálním nárůstům glykémie. To má za následek vyplavování většího množství inzulínu, snížení hladiny glukagonu (zvýšení poměru inzulín/glukagon). Výsledkem může být zvýraznění pochodů, které jsou inzulínem regulovány. Může dojít ke snížení lipolýzy, glukoneogeneze a naopak se zvyšuje glykogenogeneze a lipogeneze. Po 2 hodinách po jídle dochází již k poklesu množství nutrietů vstřebávaných z trávicího traktu, ale hladina inzulínu je stále zvýšena. To má za následek prudší pokles glykémie a vyvolává se kontraregulační odpověď. Může způsobit pocit hladu a zvýšený příjem potravy. Dochází ke zvýšení glykogenolýzy a glukoneogeneze a elevaci hladiny dalších metabolických substrátů jako jsou volné mastné kyseliny, které dále zhoršují inzulínovou rezistenci a působí toxicky na  $\beta$ -buňky (Ludwig et al. 2002). Zvýšená postprandiální hyperinzulinémie samozřejmě vyčerpává  $\beta$ -buňky sama o sobě a vede k uspíšení poklesu sekrece.

Mezi zkoumanými parametry v naší studii byla i endogenní produkce glukózy. Měřili jsme jednak endogenní produkci glukózy za bazálních podmínek a dále jsme zjišťovali supresibilitu endogenní produkce glukózy během hyperinzulinemického euglykemického clampu. Naše výsledky ukazují, že jednotlivé diety se navzájem neliší v účincích na endogenní produkci glukózy. Vstupní hodnota bazální endogenní produkce glukózy nebyla ve srovnání se zdravou populací odlišná (DeFronzo et al. 1992). Zlepšení inzulínové sensitivity (M hodnota) a kompenzace lze tedy vysvětlit úpravou především periferní inzulínové sensitivity (svaly) nikoliv v oblasti jater. Z našich výsledků tedy vyplývá, že hlavní podíl na kompenzaci v případě našich dobrovolníků má především PPG a nikoliv lačná glykémie, neboť bazální endogenní produkce glukózy nebyla vážněji narušena. Tyto závěry jsou ostatně v souladu s prací Monniéra, která ukazuje, že 70% celkové kompenzace diabetu je u dobře kompenzovaných nemocných s diabetem s HbA<sub>1c</sub> do 5,6% tvořeno postprandiální glykemií a naopak u osob s HbA<sub>1c</sub> nad 8,6% má ze 70% vliv na kompenzaci lačná glykémie, která je především ovlivněna jaterní sensitivitou (Monnier et al. 2003). V naší metodice HEC jsme

vycházeli z některých poznatků, které jsme získali z dřívější studie naší skupiny na inzulinorezistentních jedincích (Rusavy et al. 2004). Předpokládali jsme velkou inzulinorezistenci, a proto jsme zvolili i vyšší cílovou hodnotu hyperinzulinémie 250mU/l. Přesto se nám při tomto experimentu podařilo plně suprimovat endogenní produkci glukózy, proto se nemůžeme vyjádřit k účinkům jednotlivých diet na endogenní produkci během clampu, což může částečně simulovat stav po zátěži sacharidy.

V současné době je glykemický index v doporučeních Americké diabetologické společnosti na úrovni E v prevenci diabetu. Znamená to, že nejsou spolehlivá data, která by potvrdila, že dieta s nízkým glykemickým indexem působí preventivně ve vzniku diabetu. Na druhou stranu se jedná o stravu bohatou na vlákninu a některé další důležité nutrienty a proto je možné tuto stravu doporučovat. Na úrovni doporučení B je v současnosti GI v léčbě diabetu. Podle ADA může přinášet další mírný benefit k dietě, kde se počítá pouze celkový přísun sacharidů (ADA 2008). Dieta s nízkým GI má samozřejmě svá omezení (Mayer-Davis et al. 2006). Všeobecně není úplná jednota v metodice měření GI potravin. Původní Jenkinsonův koncept porovnával celé plochy pod křivkou během 2 h po požití zkoumané potraviny (Jenkins et al. 1981). V dnešní době se prosazuje metodika porovnávání pouze vzestupných částí křivek a to pouze nad vstupní hodnotu glykémie (Wolever et al. 1991). Jako referenční potravina je v metodikách používána glukóza nebo bílý chléb. Hodnoty GI lze sice najít v celé řadě publikací i na internetu, nemusí být však vždy zcela jasné jakou metodou byly tyto hodnoty získány. Podobně obtížné je získat hodnoty směsných jídel a zejména těch národně specifických. Potraviny jsou sice dnes běžně komerčně testovány, ale k rozšíření dochází pouze v některých zemích jako např. Austrálie. Existují sice některé postupy k výpočtu GI, ty ale obvykle zohledňují pouze GI samotných sacharidů v potravine, bez ohledu na další nutriety a jsou proto jen orientační. GI dané potraviny je totiž kromě složení ovlivňován řadou dalších faktorů jako je např. skupenství nebo doba vaření. Proto stanovování GI může být problematické a je spojeno s velkou variabilitou (Visek et al. 2006). Glykemický index má proto jistě své důležité postavení v dietních opatřeních, ale neměl by se v diabetické dietě prosazovat samotně. Koncept GI totiž zohledňuje pouze kvalitu sacharidů, nikoliv kvantitu případně další nutrienty a kalorií. Přes tato všechna omezení má však GI ve světě řadu kvalifikovaných zastánců.

Tato má práce má i některé své limitace. U každá studie intervenující pomocí diety je důležitá spolupráce dobrovolníků v konzumované dietě. Naši dobrovolníci byli pravidelně kontrolováni a usměrňováni nutriční terapeutkou, přesto nemusela být všechna doporučení dodržována absolutně. Cílem dietních záznamů však bylo vytvořit reálný obraz o konzumované stravě a výsledky ukazují, že naše doporučení byla většinou dodržena.

Závěrem můžeme shrnout, že intenzivní dietní intervence vede i u vstupně uspokojivě kompenzovaných dobrovolníků s diabetem 2. typu k významnému zlepšení inzulinové sensitivity, kompenzace a dalších antropometrických parametrů. Ve srovnání běžné diabetické diety a diety s nízkým glykemickým indexem přináší dieta obohacená o GI další nevelký, ale statisticky významný pokles v hmotnosti a množství tukové hmoty. Je však jistě otázkou, zdali tento úbytek hmotnosti odpovídá vynaloženému úsilí na edukaci či problémům s dostupností některých potravin s nízkým GI.

## 8. Literatura

1. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption alcohol: A review of putative mechanisms. *Alcohol and Alcoholism*. 2002;37, 409 - 415.
2. American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:61-78.
3. Arvidsson-Lenner R, Asp NG, Axel-sen M, Bryngelsson S, Haapa E, Järvi A. Glycaemic index. Relevance for health, dietary recommendations and food labelling. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004;48(2), 84-94.
4. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJ, Kendall CW, La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:1049-71.
5. Bjorck I, Elmstahl HL. The glycaemic index: importance of dietary fibre and other food properties. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62: 201–206
6. Bjorck I, Liljeberg H, Ostman E. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr*. 2000;83(1); 149-155.
7. Brand Miller J, Leeds A, Foster-Powell K, Colagiuri S: *The GI Factor*. Australia, Hodder Headline PLC, 1996.
8. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes. *Diabetes care*. 2003;26:2261-2268
9. Brand-Miller JC, Fatima K, Middlemiss C, Bare M, Liu V, Atkinson F, Petocz P. Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85:1545-1551.
10. Castilho LN, Oliveira HC, Cazita PM, de Oliveira AC, Sesso A, Quintao EC. Oxidation of LDL enhances the cholesteryl ester transfer protein (CETP)-mediated cholesteryl ester transfer rate to HDL, bringing on a diminished net transfer of cholesteryl ester from HDL to oxidized LDL. *Clinica Chimica Acta*. 2001;304:99–106.
11. Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., et al. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350(14), 1387-1397.
12. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15:318–68.
13. del Carmen Crespillo MI, Oliveira G, de Adana MS, Rojo Martinez G, Garcia-Aleman J, Olvera P, Soriguer P, Munoz A. Metabolic effects of an enteral nutrition formula for diabetes: comparison with standard formulas in patients with type 1 diabetes. *Clin. Nutr*. 2003;. 22: 483–487
14. FAO/WHO. (1998). *Carbohydrates in Human Nutrition* (Paper No. 66). Rome, Food and Agricultural Organization and Geneva, World Health Organization.
15. Flint, A., Moller, B. K., Raben, A., Peder-sen, D., Tetens, I., Holst, J. J., et al. (2004). The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *Br J Nutr*, 91(6), 979-989.
16. Ford E, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med*. 2001;161:572–576.
17. Foster-Powell K, Holt SHA,, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:5–56.
18. Frost, G., Leeds, A. A., Dore, C. J., Madeiros, S., Brading, S., & Dornhorst, A. (1999). Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet*, 353(9158), 1045-1048.
19. Hofman Z , van Drunen JDE, Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15 (3): 412- 417.

20. Izbéki F, Wittmann T, Csátiv S, Jeszenszky E, Lojovice J. Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36:304-308.
21. Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:10-18.
22. Jenkins D, Wolever T, Kalmusky J. Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:66-71
23. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34: 362-366.
24. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Diabetologia*. 1983; 24:257-64.
25. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34: 362-366.
26. Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haapa E, Pelkonen R. Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:612-1614.
27. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, Manson JE, Liu S. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism*. 2008;57(3):437-43.
28. Liu S, Manson J, Stampfer M. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:560-566.
29. Ludwig DS. The glycemic index. Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002;287(18):2414-2423.
30. Mayer-Davis EJ, Dhawan A, Liese AD, Teff K, Schulz M: Towards understanding of glycaemic index and glycaemic load in habitual diet: associations with measures of glycaemia in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Br J Nutr*. 2006;95:397-405.
31. McKenzie CR, Eisenberg PR. Alcohol, coagulation, and arterial thrombosis. In: Zakhari, S. Wassef, M. eds. *Alcohol and the cardiovascular system, research conograph No 3*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1996.
32. McKeown, Meigs NM, Liu JB, Saltzman S, Wilson, E, Jacques PW F, Paul F. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004;27:538-546.
33. Monnier L, Lapinsik H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care*. 2003;26:881-885.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-72.

35. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117(10):762-74.
36. Oh K, Willett WC, Fuchs ChS, Giovannucci EL. Glycemic Index, glycemic load, and carbohydrate intake in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1192-1198.
37. Peters AL, Davidson MB. Effects of various enteral feeding products on postprandial blood glucose response in patients with type I diabetes. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1992; 16:69-74.
38. Pilichiewicz A, O'Donovan D, Feinle C, Lei Y, Wishart JM, Bryant L, Meyer JH, Horowitz M, Jones KL. Effect of Lipase Inhibition on Gastric Emptying of, and the Glycemic and Incretin Responses to, an Oil/Aqueous Drink in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88:3829-3834.
39. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol and Alcoholism.* 2004;39:155-165.
40. Rizkalla SW, Taghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, Elgrably F, Slama G: Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1866-1872.
41. Rusavy Z, Sramek V, Lacigova S, Novak I, Tesinsky P, Macdonald IA. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care.* 2004;8(4):213-20.
42. Steele R. Influences of glucose loading and injected insulin on hepatic glucose output. *Ann NY Acad Sci.* 1959;82:420-430.
43. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-412.
44. Trowell HC. Crude fibre, dietary fibre and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1972; 16: 138-139.
45. Visek J, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *JPEN.* 2007;31:491-495.
46. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
47. Wolever TMS, Jenkins DJA, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:846-854.
48. Yannakoulia M, Poulia KA, Mylona E, Kontogianni MD. Effectiveness of an intensive nutritional intervention in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a pilot stud. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(4):226-30.
49. Yannakoulia M. Eating behavior amongst type 2 diabetic patients: A poorly recognized aspect in a poorly controlled disease. *Rev Diabet Stud.* 2006;3(1):11-16.

## 9. Publikační činnost

### Články v časopisech s impact factorem

- **Višek J**, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *JPEN*. 2007;31:491-495.

### Články v časopisech s IF - spoluautor

- Zourek M, Kyselova P, Mudra J, Krcma M, Jankovec Z, Lacigova S, **Višek J**, Rusavy Z. The relationship between glycemia, insulin and oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rat. *Physiological Research*. 2007;26:
- Lacigova S, Safránek P, Cechurova D, Krcma M, **Višek J**, Jankovec Z, Zourek M, Haladova I, Rusavy Z. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2007;119 (9-10):303-308.
- Lacigova S, Bartunek L, Cechurova D, **Višek J**, Gruberova J, Krcma M, Jankovec Z, Rusavy Z, Zourek M. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008.

### Články v recenzovaných časopisech

- **Víšek J**, Lacigová S, Šafránek P, Rušavý Z. Měření jaterní produkce glukózy. *DMEV*. 2006;3:117-127.
- **Víšek J**, Rušavý Z. Non alcoholic fatty liver disease. Plzeň. Lék. Sborník. 2006.

### Přednášky:

- **J. Víšek**, Z. Rušavý, J. Kreuzbergová, V. Frantová. Glykemický index enterální výživy. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2002. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, Z. Rušavý, J. Kreuzbergová, V. Frantová. Glykemický index enterální výživy. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2003. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, P. Šafránek, S. Lacigová, K. Kolářová, Z. Rušavý. Vliv mírné konzumace bílého vína na postprandiální glykémii. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2004. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, J. Lacigová, S. Šafránek, P. Rušavý, Z. Měření jaterní produkce glukózy. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2006. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, Silvie Lacigová, Zdeněk Rušavý. Vliv vlákniny na glykemický index enterální výživy. Celostátní studentská vědecká konference v Plzni 2006. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, S. Lacigová, J. Kreuzbergová, Z. Rušavý. Vliv krátkodobé dietní edukace na inzulínovou rezistenci a jaterní produkci glukózy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2007. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, Zdeněk Ryšavý. Význam glykemického indexu v léčbě syndromu inzulínové rezistence. Studentská vědecká konference LFUK Plzeň 2008. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, S. Lacigová, J. Kreuzbergová, Z. Rušavý. Vliv krátkodobé dietní edukace na inzulínovou rezistenci a jaterní produkci glukózy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. 43. celostátní diabetologické dny. Luhačovice 2007. Sborník referátů.

Postery:

- **J. Víšek**, Z. Rušavý, J. Kreuzbergová, V. Frantová. Glykemický index enterální výživy. 39. celostátní diabetologické dny. Luhačovice 2003. Sborník referátů.



- **J. Víšek**, P. Šafránek, S. Lacigová, K. Kolářová, Z. Rušavý. Vliv mírné konzumace bílého vína na postprandiální glykémii. 41. celostátní diabetologické dny. Luhačovice 2005. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, S. Lacigová, J. Kreuzbergová, Z. Rušavý. Vliv krátkodobé dietní edukace na inzulinovou rezistenci a jaterní produkci glukózy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. ADA meeting 2007. Chicago, USA. Sborník referátů.
- **J. Víšek**, MD, Silvie Lacigová, MD, PhD, Zdeněk Rušavý, MD, PhD. Vliv vlákniny na glykemický index enterální výživy. Kongres SKVIMP. Hradec Králové 2007. Sborník referátů.