

**Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická**

Význam stearyl-CoA desaturázy při vzniku a progresi diabetu typu 2

Eva Rozmarinová

Bakalářská práce

2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Eva Rozmarinová**
Osobní číslo: **C09307**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Význam stearyl-CoA desaturázy při vzniku a progresi diabetu typu 2**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s literárními údaji o patogenezi diabetu typu 2. Popište příčiny vzniku, popište prvotní a následné metabolické změny a jejich fyziologické projevy. Prostudujte literární údaje o významu stearyl-CoA desaturázy v metabolismu exogenních i endogenních nasycených mastných kyselin a popište její funkci u pokusných zvířat a u člověka.
2. Diskutujte souvislost aktivity stearyl-CoA desaturázy s výskytem hyperglykemie, dyslipidemie a vznikem inzulinové rezistence následované diabetem typu 2. Popište orgánové poruchy a jiná postižení ke kterým dochází v průběhu progresu diabetu typu 2.
3. Popište dostupnou vyšetřovací a diagnostickou metodiku pro predikci a diagnostiku diabetu typu 2, popište jejich experimentální dostupnost a specifikujte jejich účinnost a přesnost.
4. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o vzniku, vývoji a progresi diabetu typu 2 se zřetelem na změny aktivity stearyl-CoA desaturázy. Diskutujte možnosti výskytu následných chorob. Uveďte farmakoterapii diabetu typu 2 a následných chorob, včetně prevence těchto onemocnění.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **ca 30 stran**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Alexander Čegan, CSc.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **3. října 2011**
Termín odevzdání bakalářské práce: **22. června 2012**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.



doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 23. února 2011

Prohlášení autora

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem zde využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Rozmarinová Eva

Poděkování:

Děkuji panu doc. Ing. Alexandru Čeganovi, CSc. za vedení, vstřícnost, cenné rady, poskytnutou literaturu a čas, který mi věnoval při zpracování mé bakalářské práce. Zároveň chci poděkovat své rodině za podporu během mého studia.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce shrnuje základní poznatky o diabetes mellitus II. typu a vlivu stearoyl-CoA desaturázy na diabetem poškozený metabolismus lipidů. Zabývá se vznikem diabetu II. typu, jeho patogenezí, diagnostikou a v závěru i léčbou a prevencí. Součástí onemocnění diabetes mellitus II. typu jsou i přidružená onemocnění jako je např. hypertenze a metabolické poruchy, které tvoří komplexní problém celého tohoto onemocnění.

V druhé části práce pojednává o stearoyl-CoA desaturáze. Stearoyl-CoA desaturáza je enzym endoplazmatického retikula, který způsobuje vznik dvojně vazby mezi uhlíky řetězce nasycených mastných kyselin, tím i jejich detoxikaci a syntézu mononenasycených mastných kyselin. Stále probíhající studie potvrzují, že deficit stearoyl-CoA desaturázy by mohl sloužit jako regulátor složitého mechanismu lipogeneze. Dále bylo prokázáno, že tento deficit brání ukládání tukové tkáně a zvyšuje citlivost tkání k inzulínu. Tyto poznatky mohou v budoucnu vést ke zlepšení léčby diabetu II. typu.

Klíčová slova:

diabetes mellitus, desaturáza, SCD1, mastné kyseliny, obezita, inzulínová rezistence

ABSTRACT

This bachelor diploma thesis summarizes basic knowledge about diabetes mellitus type 2 and the influence of stearoyl-CoA desaturase on lipid metabolism damaged by diabetes. This thesis deals with the emergence of diabetes type 2, its pathogenesis and diagnosis, and in the end, its treatment and prevention. Diabetes mellitus type 2 is associated with diseases such as hypertension and metabolic disorders that add to the complexity of this disease.

Second part of the thesis discusses stearoyl-CoA desaturase. Stearoyl-CoA desaturase is an enzyme of endoplasmic reticulum, which enables the formation of double bonds between carbons in the chains of saturated fatty acids, hence their detoxification and the synthesis of monounsaturated fatty acids. Ongoing studies confirm that the deficit of stearoyl-CoA desaturase could serve as a regulator of the complex mechanism of lipogenesis. It was further shown that this deficit precludes storage of adipose tissue and increases tissue sensitivity to insulin. These findings may lead to improvement in treatment of diabetes type 2 in the future .

Key words:

diabetes mellitus, desaturase, SCD1, fatty acids, obesity, insulin resistance

Obsah

1.	Úvod.....	6
2.	Diabetes 2. typu.....	7
2.1.	Obezita – rizikový faktor DM2.....	7
2.2.	Vznik a patogeneze diabetu 2. typu.....	8
2.3.	Klinický obraz DM2.....	10
3.	Metabolické změny v organismu.....	12
3.1.	Inzulínová senzitivita a rezistence.....	12
3.2.	Poruchy metabolismu glukózy.....	14
3.3.	Poruchy lipidového metabolismu.....	14
4.	Desaturázy a jejich význam v metabolismu mastných kyselin.....	15
4.1.	Δ^5 a Δ^6 desaturáza.....	18
4.2.	Δ^9 desaturáza – Stearoyl-CoA desaturáza 1.....	18
4.3.	Pokusy na zvířatech.....	20
4.4.	Lidská SCD1.....	20
4.5.	SCD1 jako budoucnost léčebných postupů pro DM2 a obezitu.....	21
4.6.	SCD a další vlivy v organismu.....	22
5.	Vyšetřovací a diagnostické metody diabetu 2. typu.....	22
5.1.	Vyšetření glykémie.....	24
5.2.	Vyšetření glykovaného hemoglobinu HbA _{c1}	24
5.3.	Vyšetření C-peptidu.....	24
5.4.	Vyšetření aktivity SCD1.....	25
6.	Farmakoterapie diabetu 2. typu.....	25
6.1.	Prevence onemocnění.....	27
7.	Závěr.....	28
8.	Zdroje.....	29
9.	Seznamy.....	35

1. Úvod

Diabetes mellitus se stává velkým celosvětovým problémem, neboť jeho prevalence velmi rychle stoupá. První zmínky o diabetu se objevují již ve starověkém Egyptě v roce 1552 př. n. l. a roku 100 n. l. Hippokratův žák Aretaus jako první používá termín diabetes. Dalším velkým objevem a historickým mezníkem v léčbě diabetu byl objev inzulínu. Diabetes mellitus základně dělíme na diabetes I. a II. typu, jsou však i další typy jako např. těhotenský diabetes.

V následujícím textu se budeme zabývat pouze diabetem II. typu. Tento typ diabetu je komplexní onemocnění, na kterém se velkou měrou podílí i obezita. Právě toto zvýšené množství tělesného tuku tvoří hlavní problém, s nímž jsou spojeny i další komplikace, přidružená onemocnění a celkové multiorgánové selhání – tzv. metabolický syndrom. Léčba takto komplexního metabolického problému je velmi složitá, neboť nelze léčit pouze příznaky onemocnění, ale je žádoucí léčit primární příčinu. Na toto téma vzniká velké množství experimentálních studií, jejichž některé závěry jsou v této práci uvedeny a shrnuty.

Problémem v oblasti laboratorních experimentů je odlišnost lidského metabolismu od myšího, neboť veškeré studie jsou prováděny na laboratorních zvířatech. Testy na lidských subjektech jsou však podmíněny etikou.

2. Diabetes 2. typu

Diabetes mellitus II. typu (dále jen DM2) je progresivní, komplexní metabolické onemocnění, které je charakteristické hlavně **inzulínovou rezistencí**, hyperglykemií, inzulínovou deficiencí a je provázeno dalšími poruchami orgánů či metabolismu [1]. Toto onemocnění se vyskytuje stále častěji, zejména z důvodu nárůstu sedavého způsobu života a nedostatku aktivního pohybu a tím způsobené obezity [2]. Velký vliv má i genetická predispozice a ovlivnitelné a neovlivnitelné faktory.

Počet evidovaných diabetiků v ČR se neustále zvyšuje, jejich evidenci sleduje Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. V roce 2010 představoval počet léčených diabetiků 7,46% celé naší populace a do budoucna se bude zřejmě pro diabetes léčit každý desátý občan v ČR. DM2 v tomto procentu nemocných zaujímá 91,6% s mírnou převahou žen [3, 6].

2.1. Obezita – rizikový faktor DM2

Jedním z hlavních rizikových faktorů pro toto onemocnění je obezita. Je to závažné chronické metabolické onemocnění (postižen je hlavně metabolismus tuků), které je charakterizováno zvýšeným podílem tuku na tělesném složení se současným vzestupem tělesné hmotnosti nad normální hodnoty [4]. Kvůli vzestupu prevalence a incidence nadváhy i obezity v dětské i dospělé populaci a také i na základě výsledků multicentrické studie vyhlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1997 obezitu celosvětovou epidemií a v roce 2002 označila problém nadváhy za šesté nejdůležitější riziko ohrožující lidské zdraví. Obezita vyžaduje komplexní diagnostický a terapeutický, dlouhodobě kontrolovaný postup léčby, který je zaměřen na konkrétního pacienta [4].

Jestliže je příjem energie ve srovnání s výdejem vyšší, nadbytečné množství je ukládáno ve formě triacylglycerolů (TAG) do tukových buněk tzv. Adipocytů [4]. Největší rizikovou oblastí je viscerální tuková tkáň – tuk uložený v břišní dutině a tuk ukládaný do jater. Viscerální tuk je hlavním rizikovým faktorem pro progresy inzulínové rezistence a metabolického syndromu. Obvod pasu je validním faktorem pro posouzení těchto obtíží [17]. S obezitou a metabolickým syndromem jsou spojeny další rizika, jako například arteriální hypertenze, hyperinzulinismus a inzulínorezistence, nadprodukce VLDL a LDL a snížení množství HDL [41].

Stupeň	BMI (kg/m ²)	Riziko komplikací
Podváha	< 18,5	Vysoké
Normální váha	18,5-24,9	Průměrné
Nadváha	25,0-29,9	Mírně zvýšené
Obezita I. stupně	30,0-34,9	Střední
Obezita II. stupně	35,0-39,9	Vysoké
Obezita III. stupně	≥ 40	Velmi vysoké

Tab. č. 1 – Klasifikace hmotnosti podle BMI [4]

	% tukové tkáně	
	Muži	Ženy
Nutrice optimální	8-25%	10-30%
Malnutrice	< 8%	< 10%
Obezita	> 25%	> 30%

Tab. č. 2 – Hodnocení tukové tkáně – nutriční stav [4]

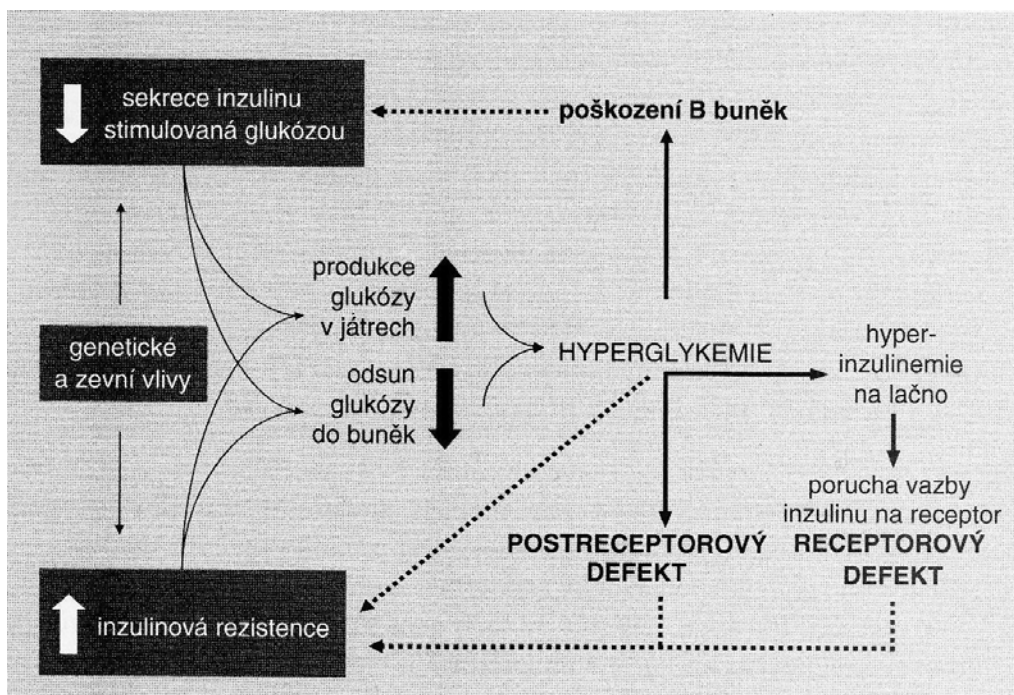
Obvod pasu (cm)	Norma	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
obvod pasu (cm)	norma	zvýšené riziko	vysoké riziko
Muži	< 94	94 - 102	> 102
Ženy	< 80	80 - 88	> 88

Tab. č. 3 – Riziko poškození zdraví ve vztahu k rozložení tělesného tuku hodnoceného podle obvodu pasu [4]

2.2. Vznik a patogeneze diabetu 2. typu

Vznik DM2 je podmíněn polygenními faktory, na jeho manifestaci se však výrazně podílejí vnější vlivy. Hlavním rizikovým faktorem, jak již bylo uvedeno, je obezita. Mezi další rizikové ovlivnitelné faktory patří hyperkalorická strava, snížená fyzická aktivita, kouření a stres. Neovlivnitelnými faktory jsou pohlaví, rasa, věk a jiné [1].

Záchyt v počátku onemocnění je často náhodný. Začátek nemoci probíhá pozvolně bez příznaků diabetu [3]. Zpočátku dochází ke snižování citlivosti periferních tkání k inzulínu (inzulínová rezistence), beta buňky pankreatických ostrůvků se tuto rezistenci snaží kompenzovat zvýšenou sekrecí inzulínu [1, 5]. Hladina inzulínu je tedy v normálu a někdy je dokonce zvýšená. V průběhu nemoci narůstá inzulínová rezistence, kterou již nejsou schopny beta buňky kompenzovat, dochází tak k jejich poškození, které s postupem nemoci progreduje. Vzniká relativní inzulínový deficit, hyperglykémie a narůstá riziko pozdních komplikací. Beta buňky jsou negativně ovlivněny hyperglykemií a zvýšenou koncentrací mastných kyselin a tím se jejich funkce s postupujícím onemocněním zhoršuje [1].



Obr. č. 1 – Mechanismus vzniku DM2 – bludný kruh zhoršující sekreci a účinek inzulínu [3]

Počet Langerhansových ostrůvků je snížen u pacientů s DM2 přibližně o 40%, snížena je i celková hmotota beta buněk a to o 20 – 60%. Hmotota beta buněk se tedy s průběhem DM2 snižuje, snižuje se i jejich obsah a produkce inzulínu[1].

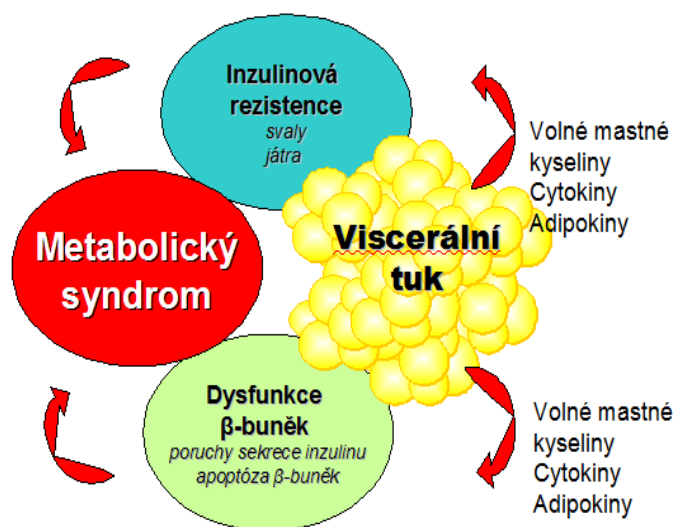
Inzulínová rezistence je považována za klíčový faktor v patogenezi komplexních onemocnění, jakými jsou ateroskleróza, metabolický syndrom a diabetes mellitus [3].

Na snížení inzulínové senzitivity se podílí chronické zvýšení cirkulujících hladin volných mastných kyselin a jejich ektopické ukládání do svalové a jaterní tkáně, také k ní přispívá chronická zánětlivá reakce v tukové tkáni a rozvoj endokrinní dysfunkce tukové tkáně [6]. Tuková tkáň je důležitým endokrinním orgánem a z celkem patnácti dosud popsaných produktů tukové tkáně jich pět inzulínovou citlivost zhoršuje:

TNF α , interleukin 6, rezistin, protein stimulující acylaci - ASP a inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 PAI-1

a pouze tři ji zlepšují:

leptin, adiponektin a růstový faktor-1



Obr. č. 2 – Škodlivé účinky viscerálního tuku [17]

Důležitou příčinou vzniku inzulínové rezistence může být enzymatická porucha v metabolismu mastných kyselin. Mimo již zmíněných adipokinů a cytokinů produkuje viscerální tuková tkáň volné mastné kyseliny, které jsou vyplavovány do krve a transportovány k orgánům, jejichž buňky nejsou schopny nadbytek nasycených mastných kyselin u obézních osob enzymaticky detoxikovat [17].

2.3. Klinický obraz DM2

Typickými příznaky rozvinutého diabetu je žízeň, polyurie, dehydratace, polydipsie – tj. žízeň a zvýšená únava. Mohou se vyskytovat i poruchy vidění, zejména pocit neostrého či rozmazaného vidění. Tyto příznaky se vyskytují hlavně u diabetu 1. typu, kde hladina glykémie stoupá velmi rychle, u DM2 hladina glykémie stoupá pozvolna [6] a proto je toto onemocnění velmi špatně diagnostikovatelné již v samotném prvopočátku. Pacient často přichází již s diabetickými komplikacemi a to se zpožděním několika měsíců i řady let od nástupu DM2 [6]. Podle různých odhadů činí počet nezachycených pacientů s diabetem 25 – 50% počtu známých diabetiků.

Hyperglykémie

Samotný klinický obraz je závislý na míře hyperglykémie a pokročilosti inzulínového deficitu. Při mírné hyperglykémii jsou klinické příznaky mírné, ale hodnota glukózy v plazmě může dosáhnout i velmi vysokých hodnot – okolo 50 mmol/l a výjimečně i přes 80 mmol/l. Při překročení ledvinového prahu pro glukózu (přibližně 10 mmol/l) se glukóza vyskytuje v moči – glykosurie. K diagnostice mohou někdy vést i příznaky zdánlivě nesouvisející s hyperglykemií, jako např. myotické záněty v urogenitální oblasti nebo infekce močových cest a zvýšená náchylnost ke kožním bakteriálním infekcím [1]. Léčba diabetika je vedena tak, aby se výsledky co nejvíce přibližovaly normálním hodnotám – tj. glykémie nalačno pod 6,0 mmol/l a po jídle pod 7,5 mmol/l [6].

Metabolickou kompenzací diabetu rozumíme vyrovnanost metabolismu glukózy [3]. Ke sledování kompenzace diabetu je využívána hodnota glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, který vzniká neenzymatickou reakcí mezi glukózou a hemoglobinem – tzv. glykací. Množství glykovaného hemoglobinu v procentech odráží hladiny glykémie za poslední 2 – 3 měsíce [6]. Hodnocení hladiny HbA_{1c} probíhá podle normy IFCC, pokud je hodnota HbA_{1c} do 4,5%, považujeme kompenzaci diabetu za výbornou, v rozmezí 4,5 – 6,9% za uspokojivou a nad 6,0% za neuspokojivou [11].

Hypertenze

Další součástí klinického obrazu diabetu je **systemová hypertenze**, hypertenze je často prvním projevem DM2, díky kterému je možné diabetes diagnostikovat [10]. Přítomnost hypertenze výrazně zvyšuje riziko vzniku a rychlost progresu mikro a makrovaskulárních komplikací diabetu a představuje významný faktor pro rozvoj aterosklerózy. Její včasný záchyt a agresivní léčba jsou zásadní pro dobrou prognózu všech diabetiků [3]. Nejčastějším typem arteriální hypertenze u pacientů s DM2 je esenciální (primární) hypertenze [1] jejíž prevalence se pohybuje v rozmezí 40 – 80%. Vznik hypertenze je výsledkem souhry genetické predispozice, faktorů vnějšího prostředí a řady dalších patofyziologických mechanismů spouštěných např. hyperglykemií [3]. Výskyt hypertenze u pacientů s DM2 je dvakrát vyšší, než u ostatní populace [36].

Normální krevní tlak (TK) je definován hodnotami systolického tlaku v rozmezí 120 – 129 mmHg a diastolického tlaku v rozmezí 80 – 84 mmHg [1]. Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg naměřené

minimálně při dvou různých vyšetřeních. Diagnostika hypertenze začíná změřením krevního tlaku lékařem, které by u diabetika mělo být provedeno při každé návštěvě. Opakované měření určí, zda zvýšení TK přetrvává a zda vyžaduje léčení. U diabetiků je na rozdíl od nediabetiků farmakologická léčba indikována ihned po průkazu hypertenze. Důležitá jsou opatření, jako je snížení hmotnosti, úměrná fyzická aktivita, omezení nežádoucích návyků – kouření, přemíra alkoholu a nadbytečný příjem soli. Tato opatření by však měla být samozřejmostí i pro diabetika s normálním krevním tlakem [3]. Cílem léčby hypertenze u nemocných s diabetem je:

- snížení morbidity a mortality spojené s hypertenzí, tedy především srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční a cévními mozkovými příhodami
- redukce hypertrofie levé komory
- zpomalení progresu ledvinových chorob
- zlepšení kvality života diabetiků s hypertenzí

Agresivní snížení krevního tlaku pod hodnoty 130/80 mmHg mají zásadní význam.

Studie HOT (Hypertension Optima Treatment) prokázala až 51% snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod [1] a z celkových zkušeností s léčbou diabetu je průkazné, že celkový výskyt komplikací spojených s DM2 více snižuje důsledná léčba hypertenze, než snaha o ovlivnění glykémie [10].

3. Metabolické změny v organismu

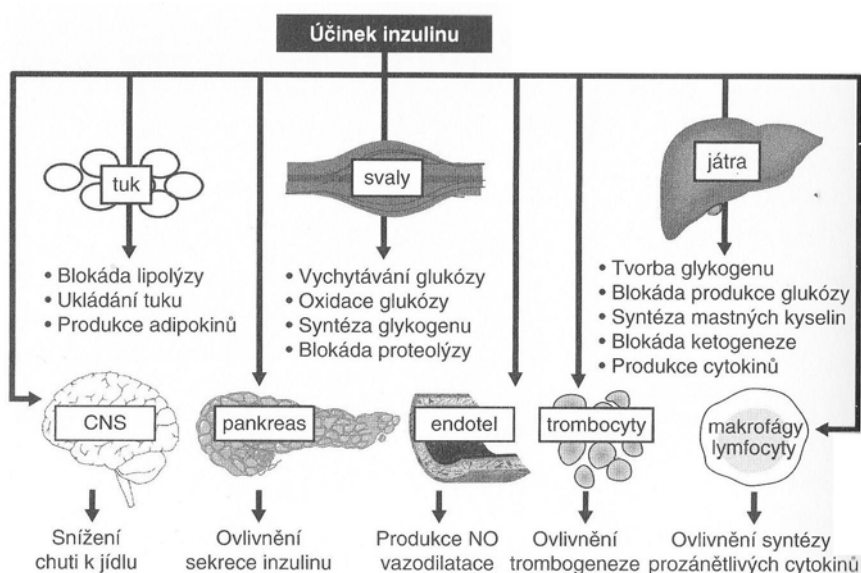
3.1. Inzulínová senzitivita a rezistence

Inzulínová rezistence je charakteristickým znakem DM2 [1]. Tuková tkáň je v současné době chápána jako endokrinní tkáň uvolňující do cirkulace vedle volných mastných kyselin celou řadu endokrinně aktivních látek (adipokinů), které významně ovlivňují inzulínovou senzitivitu v kosterních svalech, játrech a tukové tkáni. Ovlivňování funkce tukové tkáně je v současné době využíváno ke zlepšení inzulínové rezistence [8]. Účinek inzulínu v cílových tkáních je zprostředkován komplikovaným buněčným

signálním mechanismem, jehož komponenty se vyskytují prakticky ve všech buňkách lidského těla.

Inzulín je vázán na specifický receptor, následuje kaskáda fosforylačně-defosforylačních reakcí, při nich je atakována řada intracelulárních proteinů, jejichž konečným cílem je např. syntéza a aktivace enzymů metabolických drah, aktivace transportérů glukózy či ovlivnění nukleárních transkripčních faktorů [3]. Účinek inzulínu na různé tkáně je odlišný a i jejich citlivost k inzulínu je různá – viz obr. č. 3.

Inzulínovou rezistencí rozumíme poruchu účinku inzulínu. Jde o stav, kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulínu vyvolává sníženou odpověď organismu. V klinických podmínkách je obvykle definována jako porucha účinku inzulínu v metabolismu glukózy, ikdyž je jasné, že porucha se může týkat různých účinků inzulínu na různé buněčné struktury. Podle příčiny vzniku můžeme dělit IR na geneticky podmíněnou (primární) a sekundární. Obecně se při rozvoji IR mohou uplatňovat mechanismy, které jsou ovlivněny cestou vegetativního nervstva, humorální cestou či změnami metabolického charakteru (hyperglykémie, zvýšení obsahu volných mastných kyselin, acidóza, alkalóza, hyperosmolarita). Zahrnuty jsou i abnormality v produkci inzulínu, při nichž nacházíme vysoké hladiny imunoreaktivního inzulínu v plazmě [3].



Obr. č. 3. Účinky inzulínu [3]

3.2. Poruchy metabolismu glukózy

Potřeba glukózy k udržení energetického metabolismu je trvalá. V případě lačnění organismus glukózu vytváří a nahrazuje tak její nedostatečný příjem. Tkáněmi, které jsou schopny produkce glukózy (tedy glukoneogenezy) jsou játra a kůra nadledvin. Z plazmy je glukóza transportována do buněk pomocí proteinů – tzv. glukózových transporterů (GLUT), které cirkulují mezi buněčnou membránou a cytoplazmou. V současné době je známo 7 těchto glukózových přenašečů, stimulovány jsou např. hyperglykemií, fyzickou aktivitou nebo poklesem ATP v buňce. Pouze GLUT4 je stimulován inzulínem [3].

Naproti tomu je glukóza hlavním fyziologickým regulátorem inzulínové sekrece. Dlouhodobá hyperglykémie poškozuje funkci beta buněk, tento jev nazýváme **glukotoxicitou**. Takto poškozená buňka má sníženou syntézu i sekreci inzulínu. Glukotoxicita vede k chronickému oxidativnímu stresu, neboť Langerhansovy ostrůvky mají velmi nízkou hladinu antioxidantních enzymů a antioxidantní aktivity. Díky tomuto poznatku je možné poskytnout nový přístup k léčbě DM2. Postupující apoptózu beta buněk vlivem chronického oxidativního stresu by mohla stabilizovat přítomnost jakéhokoliv antioxidantu [1].

Hyperglykémie má špatný vliv i na ostatní buňky, aktivuje glukózové transportery, včetně GLUT4 a glukóza se hromadí v buňkách, což může poškozovat jejich morfologii i funkci. Fyziologicky probíhá v buňce oxidace glukózy, glykolýza. V případě intracelulárního nadbytku glukózy jsou patologicky zvýšené náhradní metabolické cesty, které se fyziologicky uplatňují jen minimálně. Glukóza sama o sobě podléhá autooxidaci a je zdrojem reaktivních forem kyslíku, které mohou navozovat reakce při nichž vznikají další kyslíkové radikály [3] – to vede k prohloubení oxidačního stresu.

3.3. Poruchy lipidového metabolismu

Pojem **lipotoxicita** popisuje negativní působení zvýšeného množství tukové tkáně na metabolismus tuků, ale zahrnuje také působení volných mastných kyselin (VMK) na tkáň organismu, kde způsobují snížení inzulínové citlivosti, inzulínové sekrece, transportu glukózy do buněk a její fosforylace [1].

U obézních pacientů je z viscerální tukové tkáně vyplavováno, mimo jiné, velké množství mastných kyselin. Ty jsou dále transportovány k orgánům, jejichž buňky nejsou

schopny nadbytek nasycených mastných kyselin enzymaticky detoxikovat. Volně v plazmě můžeme nalézt **mastné kyseliny**.

Zvýšené sérové hodnoty lipoproteinů u pacientů s DM2 poukazují na tzv. diabetickou dyslipidémii. U diabetiků 2. typu jsou typické hodnoty blížící se normálním hodnotám, avšak o to je důležitější tyto mírně pozměněné hodnoty lokalizovat. Typická je hraničně zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu spolu s mírným poklesem HDL-cholesterolu a vyššími hladinami TAG. Šance na kompenzaci dyslipidémie je výrazně větší, než jaké je možné dosáhnout u kontroly glykémie. Smíšená dyslipidémie je velmi častým nálezem u IR. Diabetickou dyslipidémii nacházíme u 85 – 90% diabetiků 2. typu [1], přitom současné studie ukazují, že změna životního stylu může snižovat progresy diabetické dyslipidémie až o 60% [9].

4. Desaturázy a jejich význam v metabolismu mastných kyselin

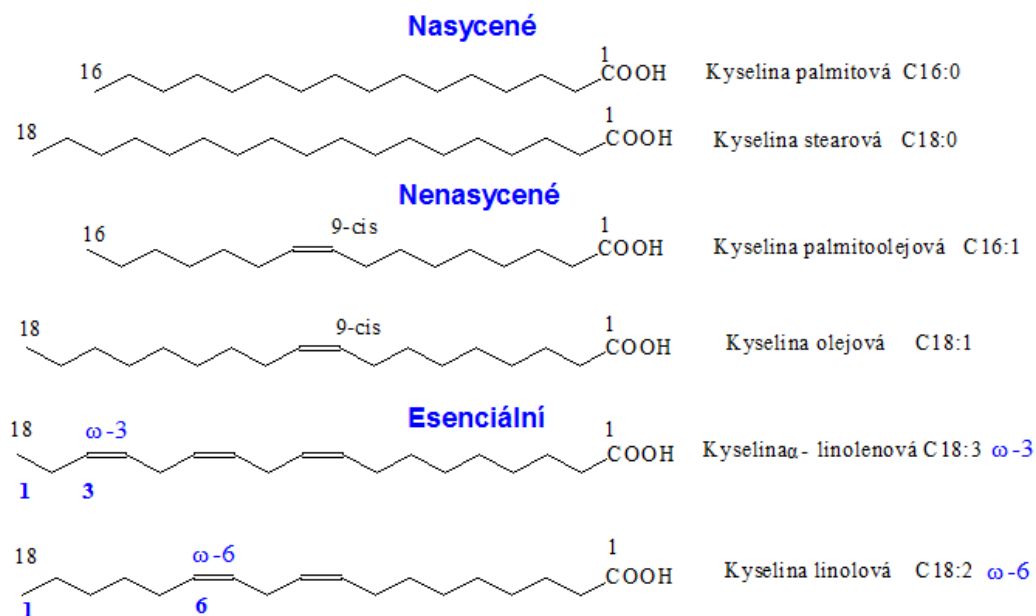
Mastné kyseliny (MK) jsou monokarboxylové kyseliny s dlouhými uhlovodíkovými řetězci řazené mezi jednoduché lipidy. V přírodě se vyskytují hlavně mastné kyseliny se sudým počtem uhlíků ve formě tuků a olejů, s nimiž jsou také přijímány do organismu [18]. Mimo příjem potravou jsou MK částečně syntetizovány v cytoplazmě buněk. Výjimkou jsou esenciální mastné kyseliny, které organismus neumí syntetizovat a jsou přijímány pouze společně s potravou. Podle své chemické stavby jsou děleny na:

Nasyčené MK – mezi uhlíky jsou pouze jednoduché vazby, pro organismus jsou prokazatelně škodlivé až cytotoxické.

Nenasycené – obsahují jednu nebo více dvojných vazeb, první dvojná vazba se tvoří mezi C9 a C10, dvojná vazba je většinou v *cis*-konfiguraci a láme řetězec uhlovodíků v úhlu 30°, v organismu jsou neutrální.

Esenciální

Transformace je prováděna díky elongázám a desaturázám [17].



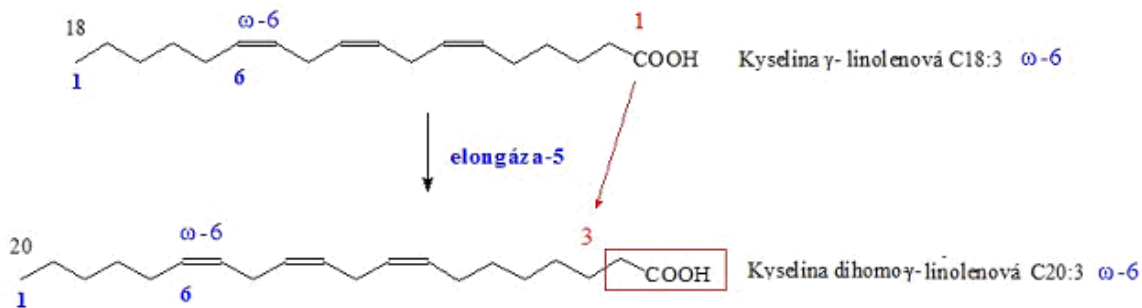
Obr. č. 4 – Fyziologické mastné kyseliny [17]

Hlavní podíl masných kyselin je přijat potravou, ale v případě jejich nedostatku, mohou být ostatní substráty, jako např. sacharidy a proteiny, přeměněny na mastné kyseliny [15] – na nejjednodušší kyselinu palmitovou (C 16:0). Ta dále podléhá transformaci, kterou zajišťují enzymy – **elongázy a desaturázy**. Proces lipogeneze u lidí probíhá hlavně v tukové tkáni a v menší míře i v játrech. Lipogeneze jako taková je regulována příjmem potravy, obsahem tuku v ní a dobou hladovění mezi jednotlivými jídly. Dalším regulátorem je např. inzulín. Působí jako stimulant pro syntézu a naopak inhibuje lipolýzu v tukové tkáni [14].

Nenasycené mastné kyseliny mají v organismu rozmanitý význam - jsou skladovány jako zdroj energie, jejichž zvýšené množství v plazmě způsobuje zvýšení hladin celkového a LDL cholesterolu. Tím podporují obezitu a rozvoj aterosklerózy. Nedávnými výzkumy bylo prokázáno, že oleát reguluje příjem potravy a mononenasyčené mastné kyseliny mohou také ovlivnit apoptózu a mutagenezi u některých nádorů [7].

Elongázy připojují k řetězci mastné kyseliny dvě CH₂ skupiny. V organismu živočichů se vyskytuje 7 izomerů elongáz se specifikou pro různé skupiny mastných

kyselin [17]. Proces elongace probíhá v endoplazmatickém retikulu buněk jater – hepatocytů [14].

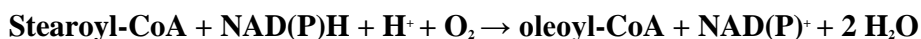


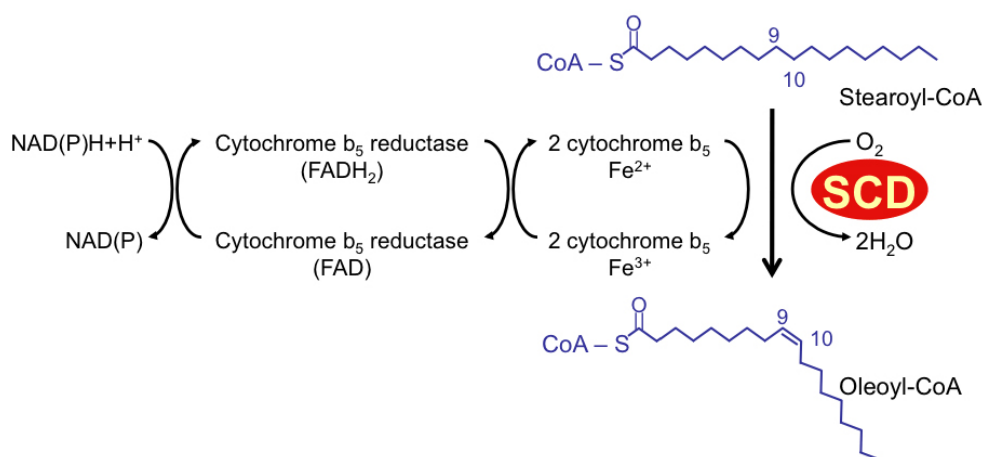
Obr. č. 5 – Proces elongace [17]

Desaturázy vytvářejí dvojnou vazbu mezi uhlíky. Ze sousedních uhlíků řetězce MK se odštěpí dva vodíky a mezi uhlíky vznikne dvojná vazba, jejíž polohu určuje substrátová specifika enzymu. Desaturace volných mastných kyselin probíhá v játrech, kde dochází k přeměně toxických nasycených mastných kyselin na neutrální nenasycené MK [17].

Jsou to nehemové enzymy endoplazmatického retikula obsahující železo a patřící mezi skupinu oxidoreduktáz. Je to vysoce regulovaný enzym nezbytný pro biosyntézu mononenasycených mastných kyselin. Desaturázy katalyzují vznik dvojně vazby v polohách C4, C5, C6, C9 a podle toho rozeznáváme 4 živočišné izoformy SCD s názvy charakterizující polohu dvojně vazby Δ^4 , Δ^5 , Δ^6 a Δ^9 desaturázy [15].

Desaturace je u savců aerobní proces, který vyžaduje NAD(P)-cytochrom b_5 reduktázu, elektronový donor cytochrom b_5 a molekulární kyslík. Elektronový tok proudí z NAD(P)H přes cytochrom b_5 reduktázu k cytochromu b_5 , dále k SCD a nakonec na O_2 , kde dojde k jeho redukci na H_2O . Vzniká tak dvojná vazba, nejčastěji umístěná mezi 9 a 10 uhlíkem řetězce mastné kyseliny [7].





Obr. č. 6 – Proces desaturace [7]

4.1. Δ^5 a Δ^6 desaturáza

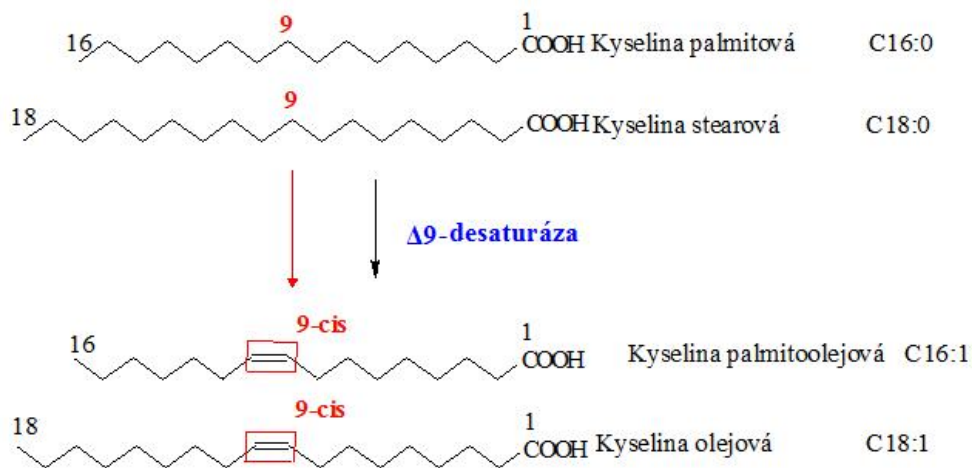
Tyto dvě izoformy desaturázy jsou substrátově specifické pro esenciální mastné kyseliny a jsou nezbytné pro syntézu vysoce nenasycených mastných kyselin.

Δ^6 desaturáza katalyzuje syntézu polynenasycených mastných kyselin (PUFA). Zavádí dvojnou vazbu mezi již existující dvojnou vazbu a karboxylovou skupinu na konci mastné kyseliny. Studie ukázaly, že lidské Δ^5 a Δ^6 desaturázy jsou lokalizovány na chromozomu 11. Oba geny pro tyto desaturázy se skládají z 12 exonů a 11 intronů [19].

4.2. Δ^9 desaturáza – stearoyl-CoA desaturáza 1

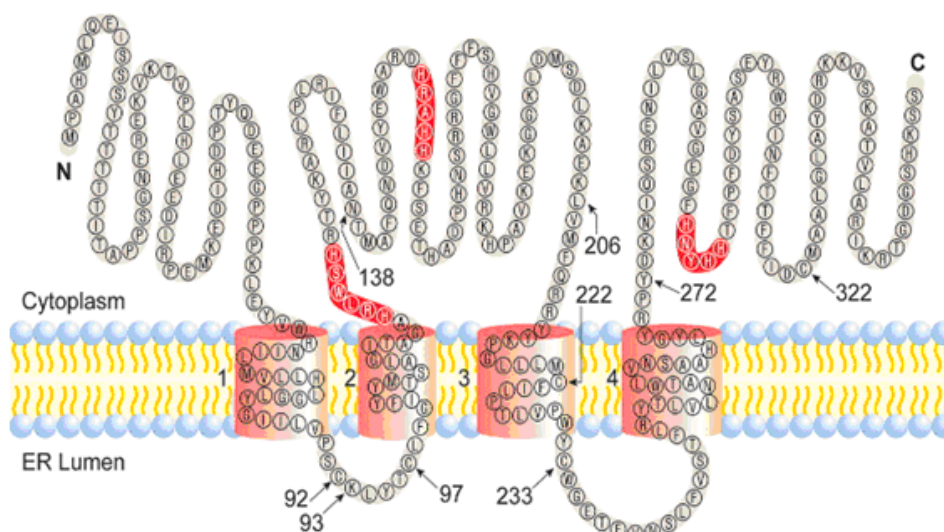
Stearoyl-CoA desaturáza katalyzuje vznik dvojně vazby v cis-konfiguraci v místě mezi 9. a 10. uhlíkem. Preferovanými substráty SCD1 pro syntézu MK jsou palmitoyl a stearoyl-CoA, ty jsou přeměněny na palmitoleoyl-CoA (C 16:1) a oleoyl-CoA (C 18:1), což jsou nejhojněji se vyskytující mononenasycené mastné kyseliny sloužící jako substráty pro syntézu různých druhů lipidů včetně fosfolipidů, triacylglyceridů, cholesterolových esterů a dalších [7].

Aktivita enzymu SCD1 je stimulována příjmem potravy. Po příjmu potravy dochází k aktivaci jaderného receptoru PPAR- δ , který zvyšuje syntézu odpovídající mRNA. Naopak snížení aktivity je realizováno hydrolýzou části řetězce pomocí specifické proteázy [17]. Činnost SCD1 je citlivá na změny stravovacích návyků a hormonální nerovnováhu, změny teploty, přítomnost kovů, alkoholu a fenolických sloučenin [29].



Obr. č. 7 – Proces desaturace Δ^9 -desaturázou [17]

SCD1 je nejvíce zastoupen v tukové tkáni, v játrech a částečně i v srdci. SCD2, který se také vyskytuje u lidí, je zastoupen hlavně v mozkové a pankreatické tkáni. SCD je zakotven v membráně endoplazmatického retikula, obsahuje 4 membránové domény s NH₂ a COOH konci - jednu smyčku orientovanou směrem k cytosolu, dvě smyčky směřující dovnitř endoplazmatického retikula a N- a C-terminální řetězce. Cytosolová smyčka s C-terminálním řetězcem obsahuje 8 histidinových zbytků – reziduí, které formují tzv. His-box. Ten váže dva atomy železa do katalytického centra desaturázy. Atomy železa jsou fixovány v takové poloze, která umožňuje přímou interakci s 9 a 10 uhlíkem nasycené mastné kyseliny [7, 24].



Obr. č. 8 – Primární struktura Δ^9 desaturázy u myši [7]

U myši jsou identifikovány 4 izoformy – SCD1, SCD2, SCD3, SCD4. Geny pro všechny izoformy SCD byly lokalizovány ve své těsné blízkosti na chromozomu 19 a kód pro transkript je dlouhý okolo 4,9 kb [7]. SCD3 je omezen pouze na mazové žlázy v kůži myši. SCD3 sdílí 88 – 91% identity s SCD1 a SCD2 a i na chromozomu 19 jsou ve velmi těsné blízkosti. Zajímavostí je, že SCD3 je vyšší v kůži u samců myši, než u samic [25].

4.3. Pokusy na zvířatech

K laboratorním experimentům jsou využívány myši a krysy. Aby bylo možné prozkoumat zda je aktivita SCD1 nezbytná pro vývoj stravou vyvolané hepatické inzulínové rezistence, byla významně snížena exprese hepatického SCD1 u dospělých krys. Toto snížení bylo provedeno pomocí specifického antisens oligodeoxinukleotidu ASO namířeným proti SCD1 mRNA. Krysám byla podávána strava bohatá na tuky - sádlo, které je známé pro rychlou indukci těžké inzulínové hepatické rezistence. Krátkodobé vypnutí exprese SCD1 neovlivnilo příjem potravy ani úbytek váhy, ale kompletně obnovilo schopnost inzulínu potlačit produkci hepatické glukózy, glukogenezu a glykogenolýzu. Úplné vymazání SCD1 genu mělo za následek globální změny v genové expresi a změněné metabolické aktivity, která může být zodpovědná za ztrátu tělesného tuku [23].

4.4. Lidská SCD1

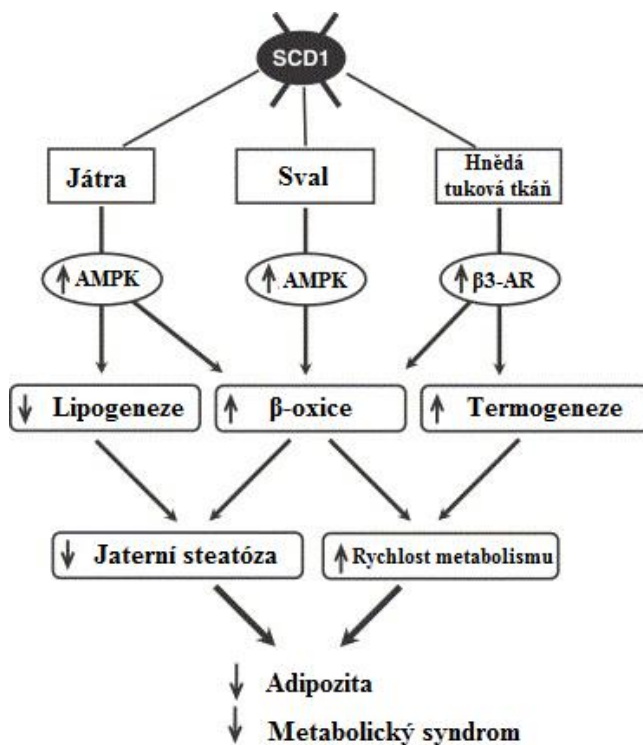
V současnosti probíhají studie lidské SCD1, které osvětlují problémy v použitelnosti dosavadních znalostí získaných na myších jedincích. Tyto poznatky nejsou plně použitelné pro lidskou SCD1, neboť mezi lidským a myším metabolismem jsou určité odlišnosti. Výzkumy prokázaly využití lidské SCD1 jako markeru metabolického syndromu a pracují na vývoji účinných léčebných přípravků využívající inhibici SCD1.

Pro určení aktivity SCD1 využíváme tzv. aktivní indexy. Ty vyjadřují poměr mezi substrátem a produktem – tedy mezi mononenasycenými a nasycenými kyselinami [17].

4.5. SCD1 jako budoucnost léčebných postupů pro DM2 a obezitu

V současných studiích je testována účinnost farmakologické inhibice SCD1 v kontrole lipogeneze a tělesné hmotnosti u myší [26]. Omezením rychlosti syntézy mononenasyčených mastných kyselin bylo nedávno prokázáno, že SCD1 je kritickým kontrolním regulátorem jaterní lipogeneze a oxidace lipidů. Změny v rozložení intracelulárních lipidů jsou projevy metabolického syndromu a diabetu mellitu 2. typu. SCD1 by se tak mohl stát potenciálním terapeutickým nástrojem v léčbě obezity a metabolického syndromu [27]. K průkazu těchto tvrzení vznikly studie, které dokazují, že nedostatek SCD1 u myší aktivuje metabolické dráhy podporující beta-oxidaci mastných kyselin [28], dochází ke zvýšení výdeje energie a spotřeby O₂, snížení tělesné adipozity. Tím se staly odolné vůči obezitě způsobené stravou, došlo ke zvýšení citlivosti na inzulín a odolnosti vůči jaterní cirhóze. Všechny tyto nálezy poukazují na přínos farmakologické manipulace činnosti SCD v léčbě obezity, cukrovky, jaterní steatózy a dalších nemocí metabolického syndromu [27].

V současných studiích je testována účinnost farmakologické inhibice SCD1 v kontrole lipogeneze a tělesné hmotnosti na myších [26].



Obr. č. 9 - Vliv nedostatku SCD1 na lipidový metabolismus v játrech, kosterních svalech a hnědé tukové tkáni [28]

Vzato z druhého pohledu je SCD1 nezbytná pro ochranu proti deficienci nenasyceného tuku z potravy, deficienci leptinu způsobenou diabetem a lipotoxickému napadení svalů a pankreatických buňkách způsobených palmitátem.

4.6. SCD a další vlivy v organismu

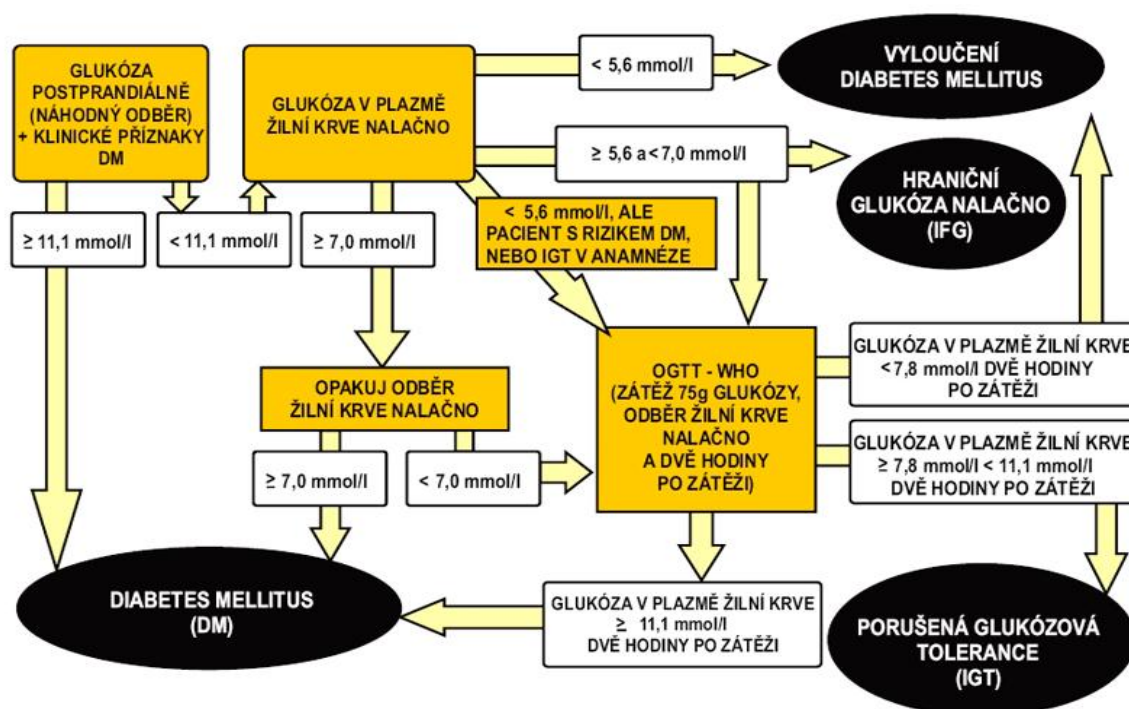
Zkoumán je i vliv desaturáz v řadě lidských nádorů. U některých nádorů může dojít ke zvýšení hladin mRNA desaturáz. Vysoká hladina mastných kyselin v buňkách má vliv na pružnost membrány. Zvýšená pružnost membrán vede ke zvýšení látkové přeměny v buňce a rychlosti jejího dělení. Tyto vlastnosti jsou pozorovány hlavně u maligních buněk. Zvýšené hladiny mRNA desaturázy byly prokázány v buňkách nádorů tračníku a jícnu a adenomů jater. Stearové kyseliny brzdí výskyt samovolných prsních nádorů u myši a růst karcinogenem-indukovaných prsních nádorů u krys [31].

Jedním z rizikových onemocnění spojených s DM2 je riziko kardiovaskulárního onemocnění a hypertenze. Srdce má kvůli svému velkému pracovnímu výkonu vysoké nároky na příjem energie. 60 – 90% energie potřebné pro kontraktální funkci pochází z mastných kyselin, ty jsou považovány za přednostní zdroj energie. Zbytek energie je získán hlavně ze sacharidů. Při onemocněních jako je DM2 nebo obezita je příjem energie z MK ještě zvýšen na úkor glukózy. Tento posun v metabolismu lipidů a jejich využívání vede k rozvoji kontraktální dysfunkce, která se v může projevit i selháním myokardu [30]. Proto je v tomto případě žádoucí snížení MK a znovu obnovení využitelnosti glukózy.

5. Vyšetřovací a diagnostické metody diabetu 2. typu

Při prvním vyšetření na podezření DM2 je důležité mít vždy na mysli, že kromě vlastního diabetu u pacienta velmi pravděpodobně nalezneme i další odchylky (dyslipidémii, arteriální hyperenzi atd.) a že již mohou být přítomny i dlouhodobé komplikace diabetu (retinopatie, neuropatie, nefropatie aj.) [6].

Samotná diagnostika je založena na měření glykémie v žilní krvi. Fyziologické hodnoty glykémie nalačno u zdravého člověka jsou v rozmezí 3,9 – 5,5 mmol/l. Opakované hodnoty glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l, nebo hodnoty během dne nad 11,1 mmol/l jsou považovány za průkaz diabetu. Stále používaným testem pro diagnostiku je test orální glukózové tolerance (oGTT), spočívá ve stanovení glukózy na lačno a po podání 75 g glukózy ve 200 ml vody po 1. a 2. hodině. Důležité je i stanovení koncentrace C-peptidu, který slouží jako ukazatel inzulínové sekrece [1].



Obr. č. 10 – Laboratorní skrínění u pacientů s DM podle doporučení České diabetologické společnosti (ČDS 2009) [1]

Velký důraz je potřeba dát na aktivní vyhledávání DM2 u osob se zvýšeným rizikem jeho rozvoje. Aktivní skrínění je nutný u osob s rodinnou anamnézou diabetu, u obézních osob, u pacientů s arteriální hypertenzí nebo hyperlipidémií, u osob starších 45 let a těch, u nichž byla zjištěna izolovaná hyperglykémie a pacientek s anamnézou gestačního diabetu [1].

5.1. Vyšetření glykémie

Jak jsme již řekli, vyšetření glykémie je hlavní diagnostickou metodou v průkazu diabetu. Jeho hladinu u pacientů s diabetes mellitus měříme při každé návštěvě lékaře a to nalačno z kapilární nebo i žilní krve. Přístroj využívaný k tomuto stanovení se nazývá glukometr a slouží k rychlému a poměrně přesnému stanovení obsahu glukózy v krvi. Glukometry jsou běžně používány v nemocnicích, v ambulancích a jsou i ve vozzech záchranné služby. Měření probíhá po nanesení kapky krve na testovací proužek a jeho vložení do glukometru, hodnota glukózy se do 1 minuty zobrazí na displeji [16].

5.2. Vyšetření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}

Glykovaný hemoglobin vzniká glykací bílkovinného řetězce hemoglobinu na N-terminální valinu a lysinových zbytcích. Celkový glykovaný hemoglobin je směsí tří frakcí – HbA_{1a}, HbA_{1b} a HbA_{1c}. Pouze frakce HbA_{1c} je specifická pro glukózu, ostatní frakce váží hexózy. Parametr HbA_{1c} je velmi úzce spjat s poločasem přežívání erytrocytů, které jsou nosiči hemoglobinu jako takového. Tím nám mohou vznikat i falešné výsledky. Falešně nízké hodnoty nacházíme u pacientů např. s hemolytickou anémií, kdy je přežívání erytrocytů snižené, naopak falešně zvýšené výsledky jsou typické pro stavy s prodlouženou životností erytrocytů, např. při anémii z nedostatku železa.

Referenční metodou pro stanovení je HPLC/MS (vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií) nebo je také využívána HPLC/CE (vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s kapilární elektroforézou). Hodnoty HbA_{1c} jsou udávány v procentech z celkové hodnoty hemoglobinu a referenční rozmezí zdravého dospělého člověka je 2,8 – 3,8 % [3].

5.3. Vyšetření C-peptidu

Stanovení C-peptidu využíváme ke kontrole sekrece inzulínu a reziduální funkce beta buněk. C-peptid a inzulín vzniká z proinzulínu v ekvimolárním poměru štěpnou reakcí v Golgiho aparátu. Sérová hladina C-peptidu v plazmě není závislá na podávání exogenního inzulínu, proto je pro diagnostické účely jeho stanovení, oproti inzulínu, mnohem spolehlivější a přesnější. Fyziologické hladiny C-peptidu nalačno jsou v rozmezí

0,2 – 0,6 nmol/l, známkou hypoinzulinémie, která signalizuje potřebu podávat exogenně inzulín, jsou hodnoty pod 0,17 nmol/l [3].

Dalšími parametry vyšetřovanými pro objasnění stavu pacienta jsou ketolátky v moči, glykosurie, sérové lipidy, krevní tlak, rozložení tělesného tuku, hladiny kyseliny močové a jaterní testy [3].

5.4. Vyšetření aktivity SCD1

Stanovení aktivity SCD1 u lidí je používáno jako marker metabolického syndromu. Pro stanovení aktivity SCD1 byla donedávna nutná biopsie jater. Experimentálními metodikami je nově možné stanovit i aktivitu SCD1 z VLDL-TG frakce v krvi pacienta. Po odběru krve je nutné VLDL frakci odseparovat od ostatních lipidových částic. VLDL je následně tenkovrstvou chromatografií rozdělena na 5 subfrakcí, jednou z nich je pro stanovení důležitá VLDL-TG subfrakce, jejíž množství je měřeno pomocí plynové chromatografie s plamenovou ionizační detekcí. Toto stanovení je stěžejní pro diagnostiku nealkoholové jaterní steatózy a inzulínové rezistence, což jsou onemocnění vznikající vlivem vysoké aktivity SCD1.

6. Farmakoterapie diabetu 2. typu

DM2 je progresivní onemocnění, které se v průběhu zhoršuje. Postupem dochází k poklesu sekrece inzulínu v beta buňkách, k progresi komplikací a přidružených onemocnění. Komplikace mohou znemožňovat fyzickou aktivitu, tím dochází ke zvyšování tělesné hmotnosti a narůstání inzulínové rezistence [1]. Cílem péče o pacienty s DM2 je omezení příznaků a přiblížení jejich života co možná nejvíce k normálu. Péče o pacienty zahrnuje prevenci, samotnou léčbu a zmírnění přidružených onemocnění [3]. Hlavním cílem je normalizace hladin krevního cukru, hladin krevních lipidů a krevního tlaku. Hypertenze je velkým rizikem, protože má vztah s mikro a makrovaskulárními komplikacemi.

Každému diabetikovi je připravován léčebný plán na míru. Zohledňuje se věk, zaměstnání, fyzická aktivita, přítomnost komplikací či přidružených onemocnění, ale i jeho

sociální zázemí [3]. Důležitou částí léčby je ochota pacienta spolupracovat a dodržovat připravený plán.

Dieta

Dieta je jedním ze základních léčebných postupů diabetu. Cílem efektivní dietní léčby diabetu je:

- dosažení a udržení uspokojivé kompenzace diabetu
- dosažení a udržení optimální hladiny krevních tuků
- prevence a léčba nadváhy a obezity
- prevence a léčba komplikací jako je hypertenze, diabetická nefropatie a kardiovaskulární onemocnění
- zlepšení celkového zdravotního stavu pacienta

Výživová doporučení pro diabetiky jsou obdobná s doporučeními racionální stravy [3].

Perorální antidiabetika

Podle upravených doporučení ČDS (české diabetologické společnosti) z roku 2011 by měla být farmakologická léčba nasazena ihned po diagnóze DM2. Lékem první volby je metformin, pokud tato terapie nevede k požadovaným hodnotám kompenzace diabetu, volíme jednu z variant kombinovaných antidiabetik nebo i léčbu inzulínem [6].

V případě metforminu byly prováděny pokusy na izolovaných beta buňkách a bylo zjištěno, že může omezit negativní působení hyperglykémie na beta buňky (glukotoxicitu), ale i negativní působení volných mastných kyselin (lipotoxicitu). Metformin má pozitivní vliv na přežívání beta buněk. Studie na zvířecích modelech a na tkáňových kulturách prokazují snížení apoptózy beta buněk a jejich zvýšenou proliferaci a diferenciaci [1].

6.1. Prevence onemocnění

Z důvodů včasné diagnostiky diabetu a prevence chronických komplikací je vhodné u definovaných skupin pacientů provádět aktivní skrínig – měření glykémie v pravidelných intervalech. Podle doporučení ČDS se preventivně glykémie vyšetřuje jednou za 2 roky u nerizikových pacientů nad 40 let jako součást preventivních prohlídek a jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem jako je například diabetes v rodinné anamnéze, arteriální hypertenze, dyslipidémie a další. Preventivní vyšetření glykémie u dospělých nad 40 let 1x za 2 roky je dle platné vyhlášky 3/2010 Sb. hrazeno pojišťovnou [6].

Hlavní faktory pro předcházení vzniku DM2 jsou zdravý životní styl a stravování, dostatek aktivního tělesného pohybu, odstranění dlouhodobých stresových situací a celkově dobré psychické rozpoložení.

7. Závěr

Stearoyl-CoA desaturáza a její vliv na léčbu DM2 je v této době intenzivně studovaným tématem. Pro tyto studie byla významným poznatkem nová metoda stanovení aktivity SCD1. Jediným dosavadním postupem pro stanovení aktivity desaturáz byla biopsie jater, nyní je možné stanovit tuto aktivitu i z běžného odběru krve, a to díky využití tenkovrstvé a plynové chromatografie. Díky tomu lze porovnávat hodnoty aktivit SCD1 u zdravých lidí, obézních pacientů, pacientů s DM2, inzulínovou rezistencí a metabolickým syndromem.

Veškeré účinky aktivity nebo deficitu SCD1 nejsou ještě plně známy, studie však potvrzují, že vysoká hodnota SCD1 způsobuje vysokou detoxikaci palmitátu, a tím i velkou produkci palmitooleátu. Byla vyvrácena mylná domněnka o korelaci zvýšené aktivity SCD1 a jaterní steatóze. Dále bylo zjištěno, že palmitooleát – produkt SCD1, má protiinzulínový účinek podobně jako hormony adiponektin a leptin a jeho koncentrace je ovlivněna aktivitou SCD1.

Deficit SCD1 způsobuje aktivaci lipidové oxidace a snížené ukládání tuků. Tím chrání organismus před obezitou a snižuje celkové množství lipidů v organismu. Omezení aktivity také zlepšuje inzulínovou rezistenci a tím i projevy DM2. Úplný deficit by však vedl k zahlcení organismu toxickými nasycenými mastnými kyselinami a nedostatku nenasycených mastných kyselin. Momentálně dostupná léčiva diabetu na principu inhibice SCD1 jsou stahována z trhu, neboť byla prokázána jejich neúčinnost.

V regulaci SCD1 jako léčebného postupu je stále velké množství neznámých, ale i nadále je slibným řešením v léčbě Diabetes mellitus II. typu, metabolického syndromu a dalších metabolických onemocnění.

8. Zdroje

[1] PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus 2. typu: léčba perorálními antidiabetiky, inkretiny, inzulíny, hypolipidemiky a antihypertenzivy*. 1. vyd. Semily: Geum, 2011, 583 s. ISBN 978-80-86256-78-8.

[2] TUOMILEHTO, J, J LINDSTRÖM a J.G. ERIKSSON ET AL. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001, č. 3.

[3] PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2011, 742 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.

[4] KUNEŠOVÁ, Marie. *Obezita: doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře*. 1. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005, 10 s. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 80-903-5738-5.

[5] SAUDEK, František a Vladimír BARTOŠ. *Transplantační léčba diabetu: příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2010, 120 s. Jessenius. ISBN 978-807-3452-223.

[6] HALUZÍK, Martin a Vladimír BARTOŠ. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty: příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2011, 150 s. Aeskulap. ISBN 978-802-0424-051.

[7] PATON, C. M. a J. M. NTAMBI. Biochemical and physiological function of stearyl-CoA desaturase. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2009, roč. 297, č. 1, E28-E37.

[8] POLÁK, J., E. KLIMČÁKOVÁ, KOVÁČIKOVÁ. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní medicína pro praxi*. 2006, č. 10, s. 443-446.

- [9] ADÁMKOVÁ, V. Farmakologická léčba hyperlipoproteinémií. *Practicus: odborný časopis praktických lékařů*. 2004, roč. 3, č. 6, 189 - 191.
- [10] HAMOUZ, Z. Diabetes mellitus II. typu v ordinaci praktického lékaře pro dospělé. *Practicus: odborný časopis praktických lékařů*. 2004, roč. 3, č. 6, 211 - 215.
- [11] RYBKA, J. Mění se paradigma inzulinoterapie u diabetu 2. typu. *Interní medicína pro praxi*. 2011, roč. 13, č. 4, s. 154-158.
- [12] ČERMÁKOVÁ, Marta a Irena ŠTĚPÁNOVÁ. *Klinická biochemie*. 2. upr. vyd. Brno: NCONZO, 2010, 130 s. ISBN 978-807-0135-150.
- [13] SKÁLOVÁ, Lenka. *Základní biochemické dráhy v buňce: pracovní sešit k přednáškám z obecné biochemie pro posluchače FaF UK*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2010, 113 s. ISBN 978-80-246-1818-0.
- [14] MURRAY, Robert K. *Harperova biochemie*. 4. čes. vyd. Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H H, 2002, 872 s. ISBN 80-731-9013-3.
- [15] MATOUŠ, Bohuslav. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010, 540 s. ISBN 978-807-2627-028.
- [16] KOŽNAROVÁ, R. Přehled glukometrů v ČR. *Remedia*. 2008, č. 1, s. 61-63.
- [17] Osobní sdělení a materiály doc. Ing. Alexandera Čegana, CSc.
- [18] KLOUDA, Pavel. *Základy biochemie*. 2. přeprac. vyd. Ostrava: Nakladatelství Pavel Klouda, 2005, 144 s. ISBN 80-863-6911-0.
- [19] NAKAMURA, Manabu T. a Takayuki Y. NARA. Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. *Annual Review of Nutrition*. 2004, roč. 24, č. 1, s. 345-376.

- [20] VESSBY, B., I-B. GUSTAFSSON, S. TENGBLAD, M. BOBERG a A. ANDERSSON. Desaturation and Elongation of Fatty Acids and Insulin Action. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002, č. 967, 183–195.
- [21] PATON, C. M. a J. M. NTAMBI. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2009, roč. 297, č. 1, E28-E37.
- [22] NTAMBI, J. M. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002, roč. 99, č. 17, s. 11482-11486.
- [23] ATTIE, A. D. Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *The Journal of Lipid Research*. 2002, roč. 43, č. 11, s. 1899-1907.
- [24] MAN, W. C. Membrane Topology of Mouse Stearoyl-CoA Desaturase 1. *Journal of Biological Chemistry*. 2005, roč. 281, č. 2, s. 1251-1260.
- [25] ZHENG, Ying, Stephen M. PROUTY, Alex HARMON, John P. SUNDBERG, Kurt S. STENN a Satish PARIMOO. Scd3-A Novel Gene of the Stearoyl-CoA Desaturase Family with Restricted Expression in Skin. *Genomics*. 2001, roč. 71, č. 2, s. 182-191.
- [26] JIANG, Guoqiang, Z. LI, F. LIU, K. ELLSWORTH, Q. DALLAS-YANG, M. WU, J. RONAN, Ch. ESAU, C. MURPHY, D. SZALKOWSKI, R. BERGERON, T. DOEBBER a B. B. ZHANG. Prevention of obesity in mice by antisense oligonucleotide inhibitors of stearoyl-CoA desaturase 1. *Journal of Clinical Investigation*. 2005, roč. 115, č. 4, s. 1030-1038.
- [27] DOBRZYN, A. a J. M. NTAMBI. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obesity Reviews*. 2005, roč. 6, č. 2, s. 169-174.

- [28] DOBRZYN, Agnieszka a James M. NTAMBI. The role of stearyl-CoA desaturase in the control of metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005, roč. 73, č. 1, s. 35-41.
- [29] NTAMBI, James M. Regulation of stearyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *The Journal of Lipid Research*. 1999, č. 40.
- [30] DOBRZYN, P., H. SAMPATH, A. DOBRZYN, M. MIYAZAKI a J. M. NTAMBI. Loss of stearyl-CoA desaturase 1 inhibits fatty acid oxidation and increases glucose utilization in the heart. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2007, roč. 294, č. 2, E357-E364.
- [31] LI, J., DING, S-F., HABBIB, N. A., FERNER, B. F., WOOD, C. B., GILMOUR, R.S. Partial characterization of a cDNA for human stearyl-CoA desaturase and changes in its mRNA expression in some normal and malignant tissues. *Int. J. Cancer*, 1994, 57: 348-352.
- [32] BIDDINGER, S. B. Leptin Suppresses Stearyl-CoA Desaturase 1 by Mechanisms Independent of Insulin and Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c. *Diabetes*. 2006, roč. 55, č. 7, s. 2032-2041.
- [33] RISERUS, U, W WILLETT a F HU. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in Lipid Research*. 2009, roč. 48, č. 1, s. 44-51.
- [34] NISHIDA, Shigeru, Toshiko SEGAWA, Ichiro MURAI a Shigeki NAKAGAWA. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *Journal of Pineal Research*. 2002, roč. 32, č. 1, s. 26-33.
- [35] SOLAŘ. C-peptid – od diagnózy ke klinice. *Interní Med*. 2011, č. 12, s. 481-486.

[36] BOUČEK, Petr. Hypertenze u nemocných s diabetem 2. typu – aktuální přístup k diagnostice a terapii. *Interní Med.* 2012, č. 14, s. 64-68.

[37] BROWN, J. M., S. CHUNG, J. K. SAWYER, C. DEGIROLAMO, H. M. ALGER, T. NGUYEN, X. ZHU, M.-N. DUONG, A. L. WIBLEY, R. SHAH, M. A. DAVIS, K. KELLEY, M. D. WILSON, C. KENT, J. S. PARKS a L. L. RUDEL. Inhibition of Stearoyl-Coenzyme A Desaturase 1 Dissociates Insulin Resistance and Obesity From Atherosclerosis. *Circulation.* 2008, roč. 118, č. 14, s. 1467-1475.

[38] COHEN, P. Role for Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Leptin-Mediated Weight Loss. *Science.* 2002, roč. 297, č. 5579, s. 240-243. ISSN 00368075.

[39] MIYAZAKI, Makoto a James M. NTAMBI. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2003, roč. 68, č. 2, s. 113-121.

[40] DOBRZYN, A. The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Body Weight Regulation. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2004, roč. 14, č. 2, s. 77-81.

[41] RACEK, Jaroslav. *Klinická biochemie. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Galén, 2006, 329 s. ISBN 80-726-2324-9.

[42] GUTIERREZ-JUAREZ, R. Critical role of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation.* 2006-06-01, roč. 116, č. 6, s. 1686-1695.

[43] BIDDINGER, S. B. Leptin Suppresses Stearoyl-CoA Desaturase 1 by Mechanisms Independent of Insulin and Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c. *Diabetes.* 2006, roč. 55, č. 7, s. 2032-2041.

[44] BROWN, J. M., S. CHUNG, J. K. SAWYER, C. DEGIROLAMO, H. M. ALGER, T. NGUYEN, X. ZHU, M.-N. DUONG, A. L. WIBLEY, R. SHAH, M. A. DAVIS, K. KELLEY, M. D. WILSON, C. KENT, J. S. PARKS a L. L. RUDEL. Inhibition of Stearoyl-Coenzyme A Desaturase 1 Dissociates Insulin Resistance and Obesity From Atherosclerosis. *Circulation*. 2008, roč. 118, č. 14, s. 1467-1475.

9. Seznamy

Seznam obrázků

Obr. č. 1 – Mechanismus vzniku DM2 – bludný kruh zhoršující sekreci a účinek inzulínu [3]

Obr. č. 2 – Škodlivé účinky viscerálního tuku [17]

Obr. č. 3. Účinky inzulínu [3]

Obr. č. 4 – Fyziologické mastné kyseliny [17]

Obr. č. 5 – Proces elongace [17]

Obr. č. 6 – Proces desaturace [7]

Obr. č. 7 – Proces desaturace Δ^9 -desaturázou [17]

Obr. č. 8 – Primární struktura Δ^9 desaturázy u myší [7]

Obr. č. 10 – Laboratorní skríníng u pacientů s DM podle doporučení České diabetologické společnosti (ČDS 2009) [1]

Seznam tabulek

Tab. č. 1 – Klasifikace hmotnosti podle BMI [4]

Tab. č. 2 – Hodnocení tukové tkáně – nutriční stav [4]

Tab. č. 3 – Riziko poškození zdraví ve vztahu k rozložení tělesného tuku hodnoceného podle obvodu pasu [4]

Seznam zkratk

ASO	Antisens oligodeoxinukleotid
ASP	Acylaci stimuluující protein
ATP	Adenosintrifosfát
BMI	Body mass index
ČDS	Česká diabetologická společnost
ČR	Česká Republika
DM2	Diabetes mellitus
GLUT	Glukózový transportér
HbA	Glykovaný hemoglobin
HDL	Lipoproteiny o vysoké hustotě
HOT	Hypertension Optima Treatment

HPLC/CE	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrofotometrií
HPLC/MS	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s kapilární elektroforézou
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny
IR	Inzulínová rezistence
LDL	Lipoproteidy o nízké hustotě
MK	Mastné kyseliny
mRNA	Messenger-mediátorová RNA
oGTT	Orální glukózo-toleranční test
PPAR- δ	Receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomů
PUFA	Polynenasycené mastné kyseliny
SCD	Stearoyl-CoA desaturáza
TAG	Triacylglyceroly
TK	Krevní tlak
VLDL	Lipoproteidy o velmi nízké hustotě
VMK	Volné mastné kyseliny
WHO	World Health Organization – Světová zdravotnická organizace