Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Diabetická dyslipidémie

Vendula Stehlíková

Bakalářská práce

2014

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: **2013/2014**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Vendula Stehlíková**
Osobní číslo:	**C09312**
Studijní program:	**B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor:	**Zdravotní laborant**
Název tématu:	**Diabetická dyslipidémie**
Zadávající katedra:	**Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování:

Seznamte se s podstatou onemocnění diabetes mellitus, metabolickými změnami při tomto onemocnění se zaměřením na změny metabolizmu lipidů a význam jednotlivých mastných kyselin pro rozvoj diabetických komplikací. Proveďte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Mužáková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **13. prosince 2013**
Termín odevzdání bakalářské práce: **18. července 2014**

prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2013

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplívající 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 ods. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta 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 17. 7. 2014

_____

Stehlíková Vendula

Ráda bych na tomto místě poděkovala paní MUDr. Vladimíře Mužákové, Ph.D. a Mgr. Tomášovi Čermákovi za odborný dohled, cenné rady, připomínky a vstřícnost při vedení mé bakalářské práce.

Moje velké poděkování patří samozřejmě i rodině za podporu a zázemí, které mi poskytla během celého studia.

Annotation

Stehlíková, V. Diabetic dyslipidemia. Bachelor thesis. Pardubice: University of Pardubice, 2014.

The Bachelor work deals with lipid metabolism in diabetes mellitus. The work highlights the problem of metabolic syndrome and insulin resistance, which are an integral part of diabetes mellitus. Simultaneously diabetic dyslipidemia and its effects on various organs of the human body is characterized.

Keywords

Lipids, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus, dyslipidemia.

Anotace

Stehlíková, V. Diabetická dyslipidémie. Bakalářská práce. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2014.

Bakalářská práce se zabývá problematikou metabolismu lipidů u onemocnění diabetes mellitus. V práci se poukazuje na problematiku metabolického syndromu a inzulínové rezistence, které jsou nedílnou součástí diabetes mellitus. Zároveň je zde charakterizována diabetická dyslipidémie a její působení na různé orgány lidského těla.

Klíčová slova

Lipidy, inzulínová rezistence, metabolický syndrom, diabetes mellitus, dyslipidémie.

Obsah

1 Úvod **13**

2 Lipidy **14**

2.1 Charakteristika lipidů ... 14
2.2 Metabolismus lipidů ... 14
2.2.1 Lipogeneze ... 14
2.2.2 Lipolýza a oxidace mastných kyselin ... 16
2.2.3 Lipotoxicita mastných kyselin ... 17

3 Diabetes mellitus **19**

3.1 Glukózové transportéry ... 21
3.2 Diabetes mellitus I. typu ... 22
3.3 Diabetes mellitus II. typu ... 23
3.3.1 Dyslipidemie a obezita ... 23
3.3.2 Metabolický syndrom ... 24
3.3.3 Vztah diabetes mellitus II. typu a metabolického syndromu ... 25
3.3.4 Diabetes mellitus a hypertenze ... 26

4 Inzulínová rezistence **27**

4.1 Adipocyty a jejich funkce ... 30
4.1.1 Adiponektin ... 31
4.2 Inzulínové receptory a substrát inzulínového receptoru ... 31
4.3 Mechanismy inzulínové rezistence ... 33
4.3.1 Inzulínová rezistence a vliv kouření ... 33
4.3.2 Vliv inzulínové rezistence na obezitu ... 33

4.3.3 Dopad inzulínové rezistence na tukovou tkáň a role zánětu 34

4.3.4 Vliv jaterní inzulínové rezistence u hyperglykémie..... 36

4.4 Vliv inzulínové rezistence na srdeční funkci..... 37

4.5 Dopad inzulínové rezistence na β-buňky pankreatu..... 38

4.6 Vliv inzulínové rezistence na kosterní svalstvo 39

4.7 Vliv inzulínové rezistence na endotel cév 39

4.8 Dopad inzulínové rezistence na glukózovou homeostázu v kostech..... 40

5 Diabetická dyslipidémie 41

6 Závěr 44

7 Literatura 45

Seznam zkratek

ACC	acetyl-CoA karboxyláza
AKT	serin/treonin protein kináza
AMP	adenosin-mono-fosfát
AMPK	aktivovaná proteinkináza AMP
ATP	adenosin-tri-fosfát
BMI	body-mass index
CNS	centrální nervový systém
DM	diabetes mellitus
eNOS	endotelová NO syntáza
FOXO 1	forkhead box protein O1
GLUT	glukózový transportér
GRP	gastrin-releasing peptide (gastrin-uvolňující peptid)
HDL	high density lipoprotein (lipoprotein o vysoké hudtotě)
HSL	hormon senzitivní lipáza
CHRI	chronická renální insuficience
IDDM	inzulín dependentní diabetes mellitus
ICHS	ischemická choroba srdeční
IFG	impaired fasting glucose (porucha glykémie na lačno)
IL	interleukin
IR	inzulínový receptor
IRS	substrát inzulínového receptoru
JNK	c-jun N-terminální kinázy
LADA	latentní autoimunitní diabetes dospělých
LDL	low density lipoprotein (lipoprotein o nízké hustotě)
NADPH	nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfát
NFκB	nukleární faktor κB
NIDDM	non-inzulín dependentní diabetes mellitus

OGTT	orální glukózový toleranční test
PI3K	fosfoinositid-3-kináza
PKC	proteinkináza C
PPAR γ	peroxisomový proliferátor aktivovaného receptoru
Rab GAP	Rab G-protein
ROS	reaktivní formy kyslíku
TAG	triacylglycerol
TK	krevní tlak
TLR 4	toll-like receptor 4
TNF α	tumor nekrotizující faktor α
VLDL	very low density lipoprotein (lipoproteiny o velmi nízké hustotě)

Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1 Diabetická dyslipidemie (Češka, R.) 41

Tab. 1 Funkce adipokinů u osob bez diabetu a s diabetem II. typu 29

Tab. 2 Příčiny sekundární dyslipidémie 43

1 Úvod

Diabetes mellitus je celosvětový problém a můžeme ho považovat za civilizační onemocnění, které v současné době ovlivňuje život mnoha lidí.

Mezi rizikové faktory pro vznik diabetes mellitus II. typu patří např. nadměrný příjem vysokokalorických pokrmů, sedavý způsob života, nedostatečná fyzická aktivita. Nadměrný příjem kalorií vede téměř vždy k inzulínové rezistenci a ke stavům spojeným s obezitou jako je dyslipidémie, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, nealkoholické tukovatění jater.

Jelikož je toto onemocnění spojeno s inzulinovou rezistencí, dotýká se metabolismu všech živin. Předmětem této práce jsou změny v metabolismu lipidů, ke kterým dochází při nedostatečné odpovědi organismu na inzulin.

2 Lipidy

2.1 Charakteristika lipidů

Lipidy se nacházejí ve všech buněčných membránách. Jsou jejich nepostradatelnou složkou. Slouží také jako výchozí látky pro syntézu prostaglandinů a steroidních hormonů. Jejich nepostradatelná úloha je i v tepelné a mechanické ochraně organismu, jsou nejkoncentrovanějším zdrojem energie. Jejich transportní formy představují jeden z hlavních způsobů přenosu látek, jako jsou např. liposolubilní vitamíny (Holeček, 2006).

Lipidy se řadí mezi heterogenní látky, které jsou špatně rozpustné ve vodě. Mezi fyziologicky významné lipidy patří např. mastné kyseliny, triacylglyceroly (TAG), fosfolipidy, cholesterol a jeho estery. Tyto jednoduché lipidy jsou základní jednotkou pro složitější látky, jako jsou glykolipidy a lipoproteiny.

Triacylglyceroly, které řadíme mezi jednoduché lipidy, představují hlavní zásobárnu energie v organismu. Tyto lipidy mají největší zastoupení v tukové tkáni (Holeček, 2006).

2.2 Metabolismus lipidů

2.2.1 Lipogeneze

Tímto názvem označujeme syntézu mastných kyselin, hlavně z glukózy, a následnou syntézu TAG z mastných kyselin a glycerolu. Triacylglyceroly se ukládají ve formě kapének nejčastěji v tukové tkáni, kosterním svalstvu a játrech. Pro syntézu TAG jsou zdrojem mastných kyselin lipidy přijaté potravou (Holeček, 2006).

Pro syntézu mastných kyselin je výchozí látkou acetyl-CoA, jeho hlavní zdroj představuje glukóza. Acetyl-CoA vzniká v mitochondriích. Jejich membrána je pro něj nepropustná, acetyl-CoA se musí nejprve přeměnit na citrát, který je následně pomocí trikarboxylátového transportéru přenesen do cytosolu a tam rozštěpen pomocí ATP-citrátlyázy zpět na acetyl-CoA a oxalacetát. Enzym ATP-citrátlyáza je tak považován za základní enzym pro syntézu mastných kyselin v cytoplazmě. Rozhodujícím krokem

při syntéze mastných kyselin z acetyl-CoA je jeho přeměna na malonyl-CoA pomocí enzymu acetyl-CoA-karboxylázy. Z malonyl-CoA jsou mastné kyseliny syntetizovány v hydrogenačních a dehydrogenačních reakcích, které jsou katalyzovány komplexem syntáz mastných kyselin (Holeček, 2006).

Syntézu mastných kyselin reguluje naše tělo na několika úrovních. Jedním z regulátorů je inzulín, který aktivuje kromě syntézy mastných kyselin z acetyl-CoA také tvorbu acetyl-CoA z glukózy. Hlavní regulace probíhá na úrovni acetyl-CoA-karboxylázy, která je považována za adaptivní enzym. Jeho množství stoupá při přejídání a klesá při hladovění. Acetyl-CoA-karboxyláza je také regulována fosforylací, defosforylací a allostericky. Fosforylace (prostřednictvím adrenalinu a glukagonu) a acetyl-CoA její aktivitu inhibují. Defosforylace (prostřednictvím inzulínu) a citrát ji aktivují. Na regulaci acetyl-CoA-karboxylázy fosforylací se dále významně podílí AMP-aktivovaná proteinkináza, jejíž aktivita stoupá při vyšším poměru AMP/ATP v buňce. Zvýšením poměru AMP/ATP dochází k inhibici syntézy mastných kyselin a upřednostňuje využití acetyl-CoA pro tvorbu ATP a usnadnění vstupu mastných kyselin do mitochondrií (Holeček, 2006).

V regulaci syntézy polyenových mastných kyselin má zásadní význam Δ^6-desaturáza. Její aktivitu zvyšuje příjem vysokobílkovinné diety, inzulin a deficit esenciálních mastných kyselin. Hladovění, glukagon, glukokortikoidy, diabetes a deficit zinku její aktivitu snižují. Oxidace polyenových mastných kyselin v mitochondriích je mnohem rychlejší, než oxidace nasycených mastných kyselin.

Syntéza TAG a jejich ukládání do tukové tkáně jsou typické anabolické reakce, které jsou aktivovány komplexem neurohumorálních reakcí. Velký význam hraje aktivace parasympatiku, zvýšená hladina inzulinu a pokles hladiny glukagonu. Tyto složky ovlivňují přenos substrátů přes buněčné membrány. Syntéza TAG závisí především na nabídce acyl-CoA (Holeček, 2006).

2.2.2 Lipolýza a oxidace mastných kyselin

Tyto pochody představují dvě fáze uvolnění energie z TAG v tukové tkáni, kosterním svalstvu, játrech a dalších tkáních. Při lipolýze jsou TAG štěpeny na glycerol a mastné kyseliny, při oxidaci mastných kyselin jsou mastné kyseliny využívány pro tvorbu energie (Holeček, 2006).

Při lipolýze se podílejí hormonálně senzitivní lipáza (HSL), a monoacylglycerolová lipáza, která uvolňuje z monoacylglycerolfosfátu mastné kyseliny. Rozhodující význam má HSL, která hydrolyzuje esterické vazby glycerolu se dvěmi mastnými kyselinami. HSL je regulována prostřednictvím fosforylace, defosforylace. Aktivuje ji sympatikus, glukagon, adrenalin, kortizol, růstový hormon a hormony štítné žlázy. Opačný účinek na HSL má parasympatikus a inzulin (Holeček, 2006).

Monoacylglycerolová lipáza uvolňuje mastnou kyselinu z monoacylglycerolfosfátu. K uvolnění mastných kyselin a glycerolu do krve přispívá inhibice syntézy TAG, která je navozená výše uvedenými humorálními změnami. Uvolněné mastné kyseliny jsou přenášeny krví ve vazbě na albumin a utilizovány v reakcích β-oxidace a ketogeneze (pokud nejsou reesterifikovány nebo použity k syntéze cholesterolu). Glycerol, který je uvolněn společně s mastnými kyselinami, je utilizován v reakcích glykolýzy nebo glukoneogenezí (Holeček, 2006).

Do buňky vstupují mastné kyseliny kombinací prosté a facilitované difuze. V buňce jsou pomocí acyl-CoA-syntetázy (thiokinázy) převedeny na acyl-CoA. Acyl-CoA může být reesterifikován nebo je transportován do mitochondrií a tam oxidován. Tato oxidace převažuje u zátěžových stavů, kdy je většina mastných kyselin získána štěpením TAG v tukové tkáni. Při β-oxidaci se cyklicky opakují čtyři děje: dehydrogenace, hydratace, dehydrogenace a thiolýza (Holeček, 2006).

2.2.3 Lipotoxicita mastných kyselin

K postupnému ukládání tuku a narůstání hmotnosti vede snížená fyzická aktivita a energeticky vydatná strava. Hromadění tuku v útrobní lokalizaci vede ke zvýšení sekrece inzulínu a vzniku inzulínové rezistence. Objemná tuková tkáň podléhá poruše řízení systému, která se projevuje nadměrným uvolňováním substrátu, což jsou volné mastné kyseliny. V tukové tkáni je změněna tvorba cytokinů a hormonů. To způsobuje ektopické ukládání tuku ve svalech, pankreatu, játrech a dokonce i v endotelu. Nároky na sekreci inzulínu se stupňují, neboť dále narůstá inzulinová rezistence. V tuto chvíli se uplatňují hlavně mastné kyseliny, které nacházíme ve zvýšené koncentraci v plazmě. Tento fenomén označujeme jako lipotoxicita, která se projevuje na buněčné úrovni. V β-buňkách pankreatu způsobuje pomalé selhávání sekreční schopnosti. Uvedené stadium nezpůsobuje žádné klinické problémy, a proto ho označujeme jako diabetes lipidus (Škrha a kol., 2010).

V této fázi můžeme pozorovat na různých úrovních buněčné změny. V tukové tkáni dochází k lokálnímu zánětu. Zvětšené adipocyty aktivují imunitní buňky, mezi které patří zejména makrofágy a T-lymfocyty. Tyto změny jsou více pozorovány ve viscerálním tuku než podkožním. Dále dochází k zániku jednotlivých tukových buněk a uvolňují se prozánětlivé cytokiny nebo chemokiny, které přitahují další makrofágy a tím zvyšují zánětlivou lokální reakci (Škrha a kol., 2010).

Ke zvýšení tvorby reaktivních forem kyslíku, které se vytváří v mitochondriích, vedou mastné kyseliny, které také aktivují izoenzymy proteinkinázy C. Dochází tam k nefyziologické fosforylaci serinu místo tyrosinu s následnou porušenou aktivitou substrátu inzulínového receptoru a rozvojem inzulínové rezistence. Zároveň dochází k aktivaci NADPH oxidasy, zvyšuje se tvorba reaktivních forem kyslíku, nejčastěji superoxidového radikálu. Můžeme také pozorovat zvýšení genové exprese prozánětlivých cytokinů, IL-1, IL-6, IL-18, adhezivních molekul, a spouští se aktivační kaskáda NFκB (nukleární faktor). Zvyšuje se koncentrace inhibičního faktoru, který způsobuje migraci makrofágů a zároveň je považován za jeden z nejvýznamnějších prozánětlivých cytokinů. K těmto reakcím dochází po infuzi neesterifikovaných volných mastných kyselin nebo po požití stravy, která je bohatá na nasycené tuky.

Změny spojené se zánětem, který vede k vzestupu inzulínové rezistence v játrech jsou častěji prokazatelné u diabetiků II. typu nebo obézních lidí (Škrha a kol., 2010).

Zánětlivé děje se odehrávají v β-buňkách. Dochází k aktivaci IL-1, který podmiňuje toxicitu volných mastných kyselin vzhledem k β-buňce. Mastné kyseliny omezují tvorbu PPARγ v Langerhansových ostrůvcích, čímž snižují ochranné buněčné protizánětlivé mechanismy. Tato lipotoxicita smísená s účinkem NFκB a stresem, který postihuje endoplazmatické retikulum, vyústí v apoptózu β-buněk (Škrha a kol., 2010).

3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, nebo-li úplavice cukrová (cukrovka) je chronické celoživotní onemocnění a v poslední době se stává celospolečenským problémem (Škrha, 2010). Diabetes mellitus se vyskytuje v každém věku bez ohledu na pohlaví. Fyziologická hodnota glukózy v krvi nalačno je 3,6 – 5,6 mmol/l a po jídle nesmí překročit 8,9 – 10 mmol/l. O diabetes mellitus mluvíme tehdy, pokud hladina glukózy v krvi přesáhne hranici 10 mmol/l při náhodném měření během dne (Rybka, 2007).

Přesná příčina vzniku diabetu není známá, ale existuje řada faktorů, které k jeho rozvoji přispívají. Patří sem:

- genetické vlohy,
- stres,
- virózy,
- obezita (centrální typ),
- pohlaví (více náchylné ženy, např. gestační DM),
- vyšší věk,
- nezdravý životní styl a výživa,
- nedostatek pohybu (Rybka, 2007).

Zvýšená hladina glukózy v krvi má nejčastěji 2 příčiny. Buď inzulín chybí a nebo je přítomna inzulínová resitence. Podle toho rozlišujeme diabetes mellitus na 2 typy – diabetes mellitus I. typu a diabetes mellitus II. typu.
Toto onemocnění vzniká důsledkem nedostatečného využití nebo nedostatečné produkce hormonu inzulínu, který je produkován β-buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní (Piťhová, 2009).

Nejprve je v β-buňkách vytvořen proinzulín, který se hromadí v sekrečních granulích β-buněk. Tam se rozpadá na dvě části inzulín, který je složený z A a B řetězce, a C-peptid, který se využívá ve vyšetření jako ukazatel endogenní syntézy inzulínu. Zde je molekula inzulínu po stimulaci schopna se vyloučit do krve (www.profimedea.cz). Inzulín umožňuje přesun glukózy z krve do buněk. Pro buňky

glukóza představuje hlavní zdroj energie (Holeček, 2006). K nedostatku účinku inzulínu může docházet z několika příčin:

- chybí tvorba inzulínu v β-buňkách pankreatu,
- snížení produkce inzulínu v β-buňkách pankreatu nebo tvorba defektního inzulínu,
- porucha uvolňování inzulínu z β-buněk,
- transportní porucha inzulínu (vazba na plazmatické bílkoviny),
- porucha působení inzulínu v cílovém orgánu,
- porucha odbourávání inzulínu,
- zvýšené účinky antagonistů inzulínu (glukagon, růstový hormon, adrenalin, noradrenalin, kortikoidy).

Glukóza se do krve dostává při zpracování přijaté potravy (Holeček, 2006). Při proniknutí glukózy do β-buněk dochází k řadě reakcí, které končí otevřením vápníkových kanálů a vstupem vápníku do buňky. To je konečným podnětem pro syntézu inzulínu. Na exkreci inzulínu působí další řada faktorů:

- přímé stimulanty (manóza, Lucin, podráždění nervus vagus)
- zesilovače působení glukózy (střevní hormony, arginin)
- inhibitory (α-adrenergní stimulace katecholaminy, somatostatin) (Trojan, 2003).

Mechanismus působení inzulínu spočívá v tom, že se váže na specifické receptory v membráně buněk cílových tkání. Inzulín snižuje glykémii tím, že usnadňuje vstup glukózy do buněk. Podstatou první fáze inzulínu je, že zvyšuje počet glukózových transportérů, které označujeme jako GLUT 1, 2, 3, 4, 5. Zvyšuje se také vstup aminokyselin a draslíku do buněk. Ve druhé fázi stimuluje inzulín proteosyntézu a inhibuje rozpad proteinů. Jeho schopností je také zesílit tvorbu glykogenu v játrech a takto se zvyšuje ukládání glukózy do zásob v podobě jaterního glykogenu. V poslední, pozdní fázi stimuluje inzulin tvorbu tuku tím, že aktivuje lipogenetické enzymy (Trojan, 2003).

3.1 Glukózové transportéry

GLUT 1 představuje integrální membránový protein, který hraje důležitou roli při glykolýze a slouží jako přenašeč glukózy při usnadněné difúzi. Dopravuje do buňky aldózy, včetně hexózy a pentózy, a kyselinu dehydroaskorbovou. GLUT 1 je také receptorem na lidských T-buňkách proti viru leukémie. Hraje podstatnou roli ve vychytávání glukózy. Společně s GLUT 3 se nachází na buňkách vyvíjejícího se embrya a udržují jeho normální vývoj. Dále se nachází na erytrocytech a buňkách srdečního svalu. Prakticky je jediným členem GLUT, který se nachází na erytrocytech. Poškození GLUT 1 je příčinou syndromu autosomálně dominantního nedosteku GLUT 1, infantilních záchvatů, opožděného vývoje a získaných mikrocefaliích (www.phosphosite.org).

GLUT 2 je nedílnou součástí buněčné membrány, neboť usnadňuje transport glukózy do buněk. V hepatocytech může zprostředkovat obousměrný přenos glukózy přes plazmatickou membránu. Nejvíce se nachází v plazmatické membráně pankreatických β-buněk, kde vzniká na popud glukózy jako první podnět ke stimulaci sekrece inzulínu. Následně, v závislosti na signalizačním mechanismu, dochází k metabolismu glukózy. Společně s vápenatými ionty se může podílet na transcelulárním transportu glukózy v ledvinách a tenkém střevě. GLUT 2 je důležitý v hypothalamu a mozkovém kmeni, neboť tyto orgány jsou citlivé na přívod glukózy. Také se podílí na regulaci příjmu potravy a stimuluje vychytávání glukózy v periferních tkáních (www.phosphosite.org).

GLUT 3 také tvoří nedílnou součást membrány k usnadnění transportu glukózy. Jeho povrchová exprese je zvýšena inzulínem nebo růstovým faktorem na svalových buňkách. V omezené míře se nachází v mozkových buňkách a v buňkách varlat. Nejdůležitější úlohu hraje na embryonálních buňkách. (www.phosphosite.org).

GLUT 4 je nejdůležitějším transportním proteinem pro glukózu. Jeho povrchová exprese je regulována inzulínem. Při vazbě inzulínu na inzulínový receptor dochází k rychlému přemístění GLUT 4 na povrch buněk, tím urychluje vstup glukózy do buněk. Jeho přemístění v plazmatické membráně je stimulováno i cvičením nezávisle na inzulínové signalizaci. Tato nezávislá inzulínová dráha může být regulována AMPK (www.phosphosite.org).

Posledním důležitým glukózovým transportérem je GLUT 5. Hraje nejdůležitější roli při vstřebávání fruktózy v jejunu tenkého střeva. V nízkých koncentracích se nachází i v ledvinách, kosterním svalstvu, tukových buňkách, mikrogliálních buňkách a v hematoencefalitické bariéře (www.phosphosite.org).

3.2 Diabetes mellitus I. typu

Toto onemocnění se projevuje v dětském věku nebo v mládí. Nejčastější výskyt je u osob do 40 let. Ovšem poslední dobou je tento typ rozeznáván i v pozdějším věku a je označován jako LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých) (Rybka, 2007).

Jedná se o autoimunitní chorobu, kdy imunitní systém ničí buňky slinivky břišní. Onemocnění nastupuje náhle a někdy bývá z důvodu raného výskytu označováno jako juvenilní diabetes (Rybka, 2007).

Pro tento typ diabetu nejsou známé žádné rizikové faktory. Předpokládá se, že je k němu potřeba určitá genetická dispozice společně s proniknutím virové infekce. Proto vznik diabetu I. typu nesouvisí se stavbou těla ani s každodenními zvyklostmi. Pro toto onemocnění neexistují žádná preventivní opatření (Rybka, 2007)

Mezi nejčastější příznaky řadíme předrážděnost, zvracení, tělesnou slabost, hubnutí. Největší důraz se klade na časté močení a silný pocit hladu.

Sacharidy, jako zdroj energie, chybí v buňkách a ty musí k získání energie využívat lipidy. Při štěpení tuků se uvolňuje aceton a ketolátky, které zvyšují kyselost vnitřního prostředí a ovlivňují tak průběh dalších metabolických reakcí.

Léčba diabetes mellitus I. typu spočívá v neustálém dodávání inzulínu, přiměřené fyzické aktivitě a dietních opatřeních s důrazem na pravidelný přísun malého množství potravy (Piťhová, 2009). Diabetes mellitus I. typu se také označuje jako inzulín dependentní diabetes mellitus (IDDM).

3.3 Diabetes mellitus II. typu

Diabetes mellitus II. typu se vyskytuje u dospělých lidí staršího věku, hlavně u obézních jedinců. V posledních letech se však tento typ diabetu nachází i u obézních dětí, které nemají dostatek fyzické aktivity (Svačina a kol., 2006).

Onemocnění je způsobeno sníženou citlivostí tkání k inzulínu a dochází tak ke vzniku inzulínové rezistence. Většinou se rozpozná, až když se projevují komplikace (Svačina a kol. 2006).

Nedostatek pohybu a dlouhodobé přejídání nejčastěji vede ke snížení počtu inzulínových receptorů, které se nacházejí na povrchu buněk.

Projevy jsou méně specifické, nejvíce se však klade důraz na zamlžené vidění, svědění, neobvyklou žízeň, ospalost (Pihová, 2009).

Toto onemocnění s sebou nese komplikace spojené s onemocněním srdce, ledvin, očí a cév (Pihová, 2009). Diabetes mellitus II. typu se označuje také jako non-inzulín dependentní diabetes mellitus (NIDDM).

3.3.1 Dyslipidemie a obezita

Samotná nadměrná tělesná hmotnost způsobuje poškození lipoproteinového metabolismu a vyvolá jeho manifestní poruchu. Nejrizikovější ve vzniku dyslipidemie je obezita androidní, která je charakterizována akumulací viscerálního a abdominálního tuku (Vrablík, Češka, 2004).

U obézních pacientů je sekundární dyslipoproteinémie charakterizována zvýšením TAG, která je občas provázena mírným zvýšením LDL částic a sekundárním snížením HDL částic. Podklad pro hypertriglyceridémii tvoří zvýšená pohyblivost volných mastných kyselin do hepatocytů, kde způsobí zvýšení tvorby VLDL částic. Zároveň však dochází ke stimulaci jejich katabolismu pomocí zvýšené aktivity lipoproteinové lipázy, proto se zvýšení nitrobuněčné syntézy cholesterolu projeví vzestupem hladiny LDL částic (Vrablík, Češka, 2004).

Vysvětlení proč je hladina HDL částic nízká je složitější. Nejpravděpodobnější problém je ve vzniku velkých částic VLDL bohatých na TAG, které se nachází v jaterních buňkách obézních pacientů. TAG jsou za pomoci cholesterol-ester-

transferového proteinu přenášeny ve zvýšené míře na HDL částice a zaměňovány za estery cholesterolu. Obecně je tento proces podstatou sekundárního snížení HDL u hypertriglyceridémie. Na posledním místě nesmíme opomenout ani to, že obézní pacienti mají sníženou pohybovou aktivitu, která prohlubuje tendenci k nízkým hladinám HDL (Vrablík, Češka, 2004).

3.3.2 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom definujeme jako soubor klinických, humorálních a biochemických odchylek, vznikající v souvislosti s poruchou inzulinu při metabolismu glukózy. Klinickým významem se metabolický syndrom připojuje k rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárnímu onemocnění (Pelikánová, 2004). Podle WHO jde o metabolický syndrom tehdy, pokud jsou splněny tři z pěti základních složek:

- abdominální obezita,
- dyslipidémie,
- hypertenze,
- porucha glukózové tolerance,
- prokazatelná inzulinová rezistence.

Mezinárodní diabetologická federace (IDF) v roce 2005 vytvořila data, která slouží k diagnostice metabolického syndromu. Zohledňuje se zde centrální obezita definována obvodem pasu (muži > 94 cm, ženy > 80 cm) + 2 a více následujících kritérií:

- zvýšené hodnoty TAG (≥ 0,9 mmol/l, ženy < 1,1 mmol/l),
- léčba snížených hodnot HDL
- hypertenze (≥ 130/80 mm Hg) nebo její léčba,
- hraniční glykémie nalačno (IFG ≥ 5,6 mmol/l),
- porucha tolerance glukózy,
- diabetes mellitus II. typu (Rybka, 2007).

Na začátku vývoje metabolického syndromu jsou β-buňky schopny kompenzovat inzulinovou rezistenci pomocí zvýšené sekrece inzulínu. Nacházíme pořád normální hladiny glykémie. Důsledkem inzulinorezistence jsou poruchy metabolismu tuků. Vzniká hypertriglyceridemie, klesá koncentrace HDL-cholesterolu a zvyšuje se objem viscerálního tuku. Za delší čas se rozvíjí relativní inzulínová rezistence a dochází k porušení glukózové tolerance. Metabolickému syndromu se přisuzuje velký význam, neboť bylo zjištěno, že je jedním z nejdůležitějších faktorů zvýšené nemocnosti a mortality na kardiovaskulární choroby, především ischemickou chorobu srdeční (Rybka, 2007).

Přímé ovlivnění spočívá ve změně životního stylu, kam patří určité dietní opatření, zvýšení fyzické aktivity a hlavně zanechání kouření, které přímo ovlivňuje zvýšení inzulínové rezistence. U pacientů s obezitou a nadváhou je potřeba co nejúčinněji zredukovat energetický příjem, který je spojen s behaviorální terapií, ta navozuje trvalou změnu stravovacích návyků. Pokud tímto způsobem nedosáhneme redukce hmotnosti, používá se farmakoterapie. V posledních letech byla objevena farmaka z řady thiazolidindiolů (glitazony), které ovlivňují jaderné receptory PPARγ a přímo snižují inzulínovou rezistenci (Pelikánová, 2004).

3.3.3 Vztah diabetes mellitus II. typu a metabolického syndromu

Účinnost inzulínu v cílových tkáních je zhoršena. U diabetes mellitus II. typu je hlavní postižení u první (časné) sekreční fáze inzulínu. β-buňka neumí ihned zareagovat na sekreční podnět, tedy glukózu. Nedokáže ihned vyplavit inzulín, a proto glykémie po jídle zůstává delší dobu zvýšená (Svačina a kol., 2006).

Po uvolnění inzulínu β-buňkou se dostává inzulín krví do buněk periferních tkání. Nedostatečný účinek inzulínu v játrech má za následek zvýšení glykogenolýzy a glukoneogeneze. Játra proto vytvářejí glukózu, což je příčinou hyperglykémie nalačno. Glukoneogeneze je u diabetika významně vystupňována v závislosti na glykémii. Čím vyšší je glykémie, tím je výraznější glukoneogeneze a zároveň s tím se snižuje ukládání glukózy do buněk. Podobné jevy můžeme spatřit při provedení OGTT. U zdravého člověka při OGTT je glukoneogeneze potlačena až o 70%.

Znamená to, že je zrcadlovým obrazem hyperglykémie. U poruchy glukózové tolerance je potlačení glukoneogeneze menší někdy až téměř nulové (Svačina a kol., 2006).

3.3.4 Diabetes mellitus a hypertenze

U diabetiků se hypertenze vyskytuje výrazně častěji než u nediabetiků. Její incidence se zvyšuje s věkem, větší hmotností, rodinou dispozicí. Společný výskyt diabetu a hypertenze, u jedince, výrazně zvyšuje riziko cévních onemocnění. Riziko se ještě více zvyšuje při přítomnosti dyslipidémie, hyperkoagulace, snížení aktivity fibrynolytického systému, poruchy krevních destiček a endoteliální dysfunkce v rámci metabolického syndromu (Charvát, 2009).

Mezi mechanismy, kterými je hypertenze vysvětlována, se řadí nejen zvýšená retence sodíku s následnou hypervolémií, ale také zvýšená aktivita sympatického nervového systému (Charvát, 2009).

Narůstá nejen skupina diabetiků I. typu, ale především skupina lidí s onemocněním diabetes mellitus II. typu. Významný podíl při rozvoji diabetes mellitus II. typu má zhoršující nepoměr mezi nadměrným energetickým příjmem a neodpovídajícím výdejem. Rozvoj diabetu je více či méně také podmíněn zvýšenou konzumací potravin bohatých na energii, sedavým způsobem života, nedostatkem fyzické aktivity a přibývajícím stresem (Škrha a kol., 2010).

Pro dobrou a zaručenou léčbu je v první řadě potřeba zredukovat tělesnou hmotnost tím, že omezíme příjem cukrů a tuků a zvýšíme přísun vlákniny. Dále se musí podávat perorální antidiabetika, která zvyšují citlivost tkání k inzulinu. Do denního režimu je zařazována pravidelná fyzická aktivita, která slouží k udržení svalového tonu a zdatnosti, kontroly hladiny tuků v krvi, kontroly hmotnosti, snížení hladiny cukrů v krvi. Po pravidelné fyzické zátěži byl zjištěn výrazný efekt ve zvýšení citlivosti organismu na účinnost léků (Pihová, 2009).

4 Inzulínová rezistence

Inzulínovou rezistencí se rozumí stav, kdy cílové tkáně ztrácí citlivost na normální plazmatické hladiny inzulínu, přičemž vzniká nižší biologická odpověď organismu. Projevuje se to zejména v tukové tkáni a ve svalech. Díky tomu stoupá hodnota glykémie v krvi, zhoršuje se využívání glukózy buňkami a zvyšuje se využívání tuků a bílkovin (Pelikánová, 2004).

Přesná příčina inzulínové rezistence není doposud jasná. Jedním z důvodu vzniku mohou být porušené signální dráhy buněk, které jsou aktivovány navázáním inzulínu na receptory. Dále se na ní podílejí:

- snížení syntézy glykogenu stimulované inzulínem ve svalech,
- snížený počet inzulínových receptorů zejména v tukové tkáni u obézních pacientů, kosterních svalech a játrech (Regulace glykémie v lidském organismu, 2012) .

Inzulínová rezistence často vzniká i při fyziologických stavech, jako je puberta, těhotenství (Perušicová, Mašek).

Vztah mezi inzulínovou rezistencí a obezitou potvrzuje i longitudinální studie. Stále se ale neví, zda v tomto vztahu hrají nejdůležitější úlohu tuková depozita a viscerální tuková tkáň. Zjistilo se, že akumulace viscerálního tuku zhoršuje inzulínovou senzitivitu a zvyšuje jaterní glukoneogenezi. Uložení tuku v kosterním svalstvu a játrech vede ke vzniku inzulínové rezistence, která má za následek zvýšení glykémie nalačno a postprandiální hyperglykémii (Regulace glykémie v lidském organismu, 2012) .

V tukové tkáni vede inzulínová rezistence ke zvýšenému uvolňování mastných kyselin z adipocytů, protože HSL není dostatečně inhibována účinkem inzulínu. Zvýšená hladina volných mastných kyselin se považuje za centrální složku metabolického syndromu (Perušicová, Mašek).

Vysoké hladiny volných mastných kyselin ve svalech vedou ke zvýšení acyl-CoA a diacylglycerolu. Tyto sloučeniny aktivují PKC-θ a tím dochází k utlumení transportu glukózy do svalových buněk. Transport zprostředkovává inzulín. Volné mastné kyseliny

mohou být v játrech převedeny na TAG, ty se v játrech hromadí a vzniká jaterní steatóza. Adipocyty jsou endokrinní orgány, které kromě volných mastných kyselin produkují celou řadu dalších látek (adipokinů) (Regulace glykémie v lidském organismu, 20012).

Pokud je kapacita adipocytů překročena, dochází k uvolnění jejich obsahu a tím nastává akumulace volných mastných kyselin ve formě sfingolipidů a toxických ceramidů. Volné plazmatické mastné kyseliny také způsobují aktivaci zánětlivých cytokinů, zvyšuje se sekrece TNF a růstových faktorů. To napomáhá ke vzniku zánětlivého stavu a ke zrychlení vzniku aterosklerózy. Zvýšené množství viscerálního tuku souvisí s inzulínovou rezistencí, protože viscerální tuk zvyšuje lipolýzu. Ta vede k tvorbě volných mastných kyselin a má na rozvoji diabetes mellitus II. typu podobný podíl jako nedostatek inzulínu, zvýšená produkce glukózy v játrech a inzulínová rezistence. Z adipocytů se stávají inzulín-rezistentní buňky a ztrácejí svoji schopnost skladovat TAG a zvyšují uvolňování volných mastných kyselin. Inzulínová rezistence rozvíjející se ve svalových buňkách, je důsledkem zvýšené koncentrace volných mastných kyselin v portálním oběhu a v krevním oběhu. Po požití jídla jsou volné mastné kyseliny vychytávány z plazmy β-buňkami, ve kterých probíhá stimulace sekrece inzulínu. Při poklesu volných mastných kyselin v plazmě je potlačena sekrece inzulínu. U zdravých jedinců inzulín inhibuje lipázu v adipocytech, která brání rozkladu TAG na volné mastné kyseliny. U pacientů s diabetem tato zpětná vazba neprobíhá, protože:

- je narušena schopnost inzulínu zabraňovat lipolýze, to vyvolá nárůst volných mastných kyselin,
- ve studiích *in vitro* chronické zvýšení volných mastných kyselin (lipotoxicita) zhoršuje funkci β-buněk a snižuje sekreci inzulínu (Regulace glykémie v lidském organismu, 2012).

Tab. 1 Funkce adipokinů u osob bez diabetu a s diabetem II. typu (Regulace glykémie v lidském organismu, 2012)

Adipokiny a jejich normální funkce	**Změny u diabetu II. typu**
Adiponektin • jediný známý faktor, vylučovaný adipocyty, který zvyšuje citlivost tkání na inzulin, • protizánětlivé účinky, které brání na několika úrovních rozvoji aterosklerózy	• hladiny výrazně sníženy, • jejich pokles souvisí se stupněm inzulínové rezistence
Rezistin • vyvolává inzulínovou rezistenci v játrech, • výrazné protizánětlivé účinky	• bazální hodnoty v plazmě zvýšené
Angiotensinogen • prekurzor vazokonstrikčního angiotensinu II, který se podílí na rozvoji aterosklerózy	• hladiny zvýšené
Inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 • inhibuje enzym, který aktivuje fibrinolytickou kaskádu	• hladiny zvýšené, podporují vznik krevních sraženin
TNF-α • podílí se na inzulínové rezistenci, stimuluje lipolýzu, aktivuje zánětlivé enzymy a inhibuje funkci IRS-1, což brání inzulínové signalizaci	• hladiny zvýšení u obézních jedinců a u pacientů s diabet em II. typu • souvislost s inzulínovou rezistencí je slabá
IL-6 • zánětlivý cytokin, podílející se na apoptóze β-buněk a inzulínové rezistence ve svalech	• hladiny zvýšené • odpovídají závažnosti poruchy glukózové tolerance

Leptin • potlačuje chuť k jídlu, • protizánětlivé účinky	• u obézních a u pacientů s diabetem II. typu nemá vliv na metabolismus glukózy
Adipsin a protein stimulující acylaci • zvyšují ukládání lipidů v adipocytech	• hladiny zvýšené u obézních jedinců a u pacientů s diabetem II. typu

4.1 Adipocyty a jejich funkce

Tuková tkáň potlačuje lipolýzu v mnohem nižších koncentracích inzulínu, než je potřebná koncentrace ke stimulaci příjmu glukózy ve svalech nebo k zabránění tvorby glukózy v játrech (Cusi, 2010).

Při onemocnění diabetes mellitus II. typu je výrazná rezistence adipocytů k antilipolytickému účinku inzulínu. Koncentrace volných mastných kyselin v plazmě je zvýšená. U chronického přejídání se adipocyty chronicky zvětšují a nemůžou se množit, proto endoplazmatické retikulum spouští jako obranný mechanismus bílkovinovou reakci. Ta vede k zánětlivému procesu v tukových buňkách, který je zprostředkován několika signálními cestami. Je to např. c-Jun vícepólová kynáza, cyklický AMP-responzivní element vázající protein H a tvorba reaktivních forem kyslíku (ROS) (Cusi, 2010).

Vyloučením velkého množství cytokinů, které mohou způsobit jak lokální parakrinní účinek, tak i distální endokrinní účinek, reagují adipocyty na metabolický stres. Pronikání makrofágů způsobuje inzulínovou rezistenci tukové tkáně, nadměrné vylučování volných mastných kyselin a ektopické ukládání tuku (Cusi, 2010).

Trvalé zvýšení plazmatické koncentrace volných mastných kyselin způsobuje endoteliální dysfunkci a přibývá plazmatických ukazatelů endoteliální aktivace. Mezi spouštěče inzulínové rezistence můžeme také zařadit rodinu Toll-like receptorů, zejména TLR 4. TLR 4 receptory, které se nachází v makrofázích a adipocytech, jsou stimulovány volnými mastnými kyselinami a tím je narušena inzulínová signalizace.

Tak vzniká inzulínová rezistence přes aktivaci prozánětlivé NF-κB dráhy. Dalším spouštěčem jsou lipoproteiny, které se vážou na mastné kyseliny. Ty řídí ukládání a výměnu lipidů u adipocytů a makrofágů, stejně jako u jater a svalů. Mezi další spouštěče se řadí rozdílné účinky u nenasycených mastných kyselin v porovnání s nasycenými mastnými kyselinami, které zprostředkovávají adhezi a interakci s adipocyty. Jedním z posledních spouštěcích receptorů je Fas (CD 95) jako člena rodiny TNF-α, který se podílí na buněčné apoptóze, mediátoru zánětu a inzulínové rezistence u adipocytů (Cusi, 2010).

4.1.1 Adiponektin

Adiponektin je protein, který je produkovaný zejména zralými adipocyty v lidské plazmě a je přítomen v překvapivě velkém množství. Tvoří přibližně 0,01% všech plazmatických bílkovin (Polák a kol., 2006).

Adiponektin zásadním způsobem reguluje metabolismus sacharidů a lipidů. Zvyšuje utilizaci a transport glukózy i volných mastných kyselin do jaterních, svalových a tukových buněk. V hepatocytech je účinkem adiponektinu potlačena glukoneogeneze. Tyto metabolické a inzulín senzitizující účinky jsou zprostředkovány aktivací enzymu AMP-kináza (Polák a kol., 2006).

Plazmatická koncentrace adiponektinu negativně koreluje s BMI, koncentrací TAG. glykémií nalačno, inzulinémií nalačno a ostatními parametry inzulínové rezistence. Naopak s hladinou HDL-částic je adiponektin asociován pozitivně, pravděpodobně díky schopnosti adiponektinu aktivovat lipoproteinovou lipázu (Polák a kol., 2006).

4.2 Inzulínové receptory a substrát inzulínového receptoru

Inzulínové receptory se skládají se ze dvou α podjednotek a dvou β podjednotek. Inzulín se váže na receptor, tím aktivuje tyrosinkinázovou aktivitu podjednotek β. Počet receptorů je ovlivněn inzulínem, potravou, atd. (např. při hladovění se počet receptorů zvyšuje, při obezitě je tomu naopak). Inzulínové receptory selektivně vážou autofosforylační místa s proteiny inzulínového receptorového substrátu (IRS). IRS

proteiny mají centrální úlohu v posloupnosti dějů za inzulínovým receptorem. Nemají enzymatickou aktivitu, ale fungují jako vazebný protein pro vazbu řady enzymů, které umožňují přenos signálů. Změny IRS a jejich blokování nacházíme u diabetes mellitus a inzulínové rezistence. Jejich úloha se projevuje při metabolických změnách inzulínu (www.ftk.upol.cz/_katedry/kaf/pz4r/03-inzulinovy_receptor.ppt*)*

IRS1 gen kóduje protein, který je fosforylován inzulínovým receptorem tyrosinkynázou (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3667). Pomocí inzulínu může zprostředkovávat ovládání různých buněčných procesů. Při fosforylaci na inzulínový receptor se váže specificky na různé buněčné proteiny, které obsahují domény jako je fostatidilinositol-3-kináza. IRS1 aktivuje kinázu tehdy, když se váže na regulační podjednotku p85. Fosforylace serinu IRS1 je mechanismem při inzulínové rezistenci (www.uniprot.org). Serin inhibuje fosforylací účinky inzulínu (snížení glykémie – transport glukózy do buněk, tvorba tukových zásob, zabudovávání aminokyselin do svalů, ukládání glukózy v játrech ve formě glykogenu, potlačení enzymů glukoneogeneze, stimulace růstu, ovlivnění distribuce draselného iontu) (Trejbal, 2010), tím že naruší interakci IRS1 s inzulínovým receptorem (www.uniprot.org). Mutace v tomto genu jsou spojeny s diabetes mellitus II. typu a citlivostí na inzulínovou rezistenci (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3667)

IRS2 gen kóduje substrát inzulínového receptoru 2, cytoplazmatickou signalizační molekulu, která zprostředkovává účinky inzulínu, inzulínu podobný růstového faktoru a dalších cytokinů. Působí jako molekulární adaptér mezi různými receptory tyrozinkináz a dalšími faktory. Produkt tohoto genu je fosforylován na inzulínový receptor pomocí tyrosinkinázy po stimulaci receptoru a také prostřednictvím IL-4 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8660).

4.3 Mechanismy inzulínové rezistence

Po příjmu potravy řídí sekreci inzulínu z β-buněk pankreatu systémové živiny homeostázy a tím podporují anabolické pochody v různých tkáních. Inzulín stimuluje příliv glukózy a proteinů do svalu a tukové tkáně. Dále stimuluje syntézu glykogenu v játrech a svalech, a také ovlivňuje syntézu lipidů, jejich skladování v játrech a tukové tkáni (Guo, 2014).

Během hladovění sekrece inzulínu klesá a tkáně spolupracují s antiregulačními hormony (např. glukagon v játrech a tukové tkáni). Mastné kyseliny, pocházející z lipolýzy adipocytů dávají vznik ATP (Guo, 2014).

4.3.1 Inzulínová rezistence a vliv kouření

Inzulínovou rezistenci také negativně ovlivňuje kouření, proto je riziko vzniku diabetes mellitus II. typu výrazně vyšší u kuřáků. Kouření zároveň zvyšuje riziko vzniku diabetických mikrovaskulárních onemocnění (neuropatie, retinopatie a nefropatie).

Kouření má vliv i na abnormality v lipidovém metabolismu. Zanecháním kouření se zvyšuje cirkulující HDL-cholesterol a snižuje se LDL-cholesterol. Vlivem kouření vzniká poškození endotelu, aktivace sympatiku a zvýšení shlukování trombocytů (Charvát, 2009).

4.3.2 Vliv inzulínové rezistence na obezitu

Obezita je charakterizována jako chronické onemocnění, při kterém se zvětšuje tuková tkáň v organismu v důsledku pozitivní energetické bilance. U diabetiků se nejčastěji setkáváme s abdominální obezitou, která se projevuje nahromaděním tuku na hrudníku a břiše (Charvát, 2009).

Inzulínová rezistence v CNS způsobuje obezitu. Lidská chuť k jídlu je přísně řízena působením inzulínu v CNS. Hypothalamus v předním mozku se skládá z mnoha malých jader, z nichž každé má různé spoje, které neurochemicky regulují příjem potravy, uvolňování hormonů, spánkové a probouzecí cykly a jiné biologické funkce (Guo, 2014).

Když akční potenciál, který prochází po axonu přejde na neuronové synapse, způsobí uvolnění neurotransmiterů, které spouštějí biologické reakce v cílových buňkách. Neuronální inzulínová signalizace je nutná pro regulaci hmotnosti a glukózovou homeostázu. Funkční význam mozku a inzulínové signalizace je dokládán odstraněním IRS2 v hypothalamu, což způsobuje obezitu (Guo, 2014).

S abdominální obezitou je úzce spojen metabolický syndrom. Ten je doprovázen několika rizikovými faktory, jako jsou snížení HDL-cholesterolu, zvýšená hladina TAG, hyperinzulinémie a inzulínová rezistence, viz. obr.1. U obézních pacientů je popisována pozitivní korelace se stupněm oxidace LDL-částic, což zvyšuje riziko vzniku a rozvoje aterosklerózy (Charvát, 2009).

4.3.3 Dopad inzulínové rezistence na tukovou tkáň a role zánětu

Klíčovým rysem metabolického syndromu je hyperlipidémie, která pravděpodobně vyplývá z inzulínové rezistence v tukové tkáni. Inzulín podporuje tukovou diferenciaci buněk, zvyšuje vychytávání adipocytů glukózy a zastavuje lipolýzu adipocytů. Adipocyty se vystavují hyperglykémii, hyperinzulinémii, neschopnosti potlačit lipolýzu v reakci na inzulín, zvýšené cirkulaci mastných kyselin, zvýšené glycerolové úrovni a rezistenci na inzulín v kosterním svalstvu a játrech. Pokud inzulín nesplní svoji úlohu v tukové tkáni, vývoj tukových buněk je poškozený (Guo, 2014). Pokud se glukóza a lipidy dostávají do krevního oběhu a do orgánů, může to vést k hyperglykémii a steatóze orgánů (Polák a kol., 2006).

Tuková tkáň slouží jako endokrinní orgán secernující cytokiny a hormony, TNFα, IL6 a leptin, adiponektin a mnoho dalších složek, které ovlivňují příjem potravy, systémovou citlivost k inzulínu a homeostázu živin. Obezita narušuje správnou rovnováhu tvorby cytokinů a hormonů, tím podporuje inzulínovou rezistenci. TNFα, IL6 a leptin jsou prozánětlivé faktory a jejich úroveň je výrazně zvýšená u obezity, kde hladiny adiponektinu, který má protizánětlivé účinky na zvýšení inzulínové citlivosti, jsou výrazně sníženy. TNFα snižuje hladinu IRS1 proteinu aktivací JNK nebo S6K, což vede k inzulínové rezistenci. Potlačení zánětu zvyšuje citlivost na inzulín a snižuje metabolickou dysfunkci u diabetes mellitus II. typu (Guo, 2014).

Výsledek protizánětlivé terapie při léčbě inzulínové rezistence si zaslouží pozornost z několika důvodů:

- Zánět se podílí na aktivaci a mobilizaci imunitních buněk (leukocytů) k obraně proti infekcím nebo toxinům. Spouštěče zánětu, jako je např. TNFα, způsobují snížení tělesné hmotnosti a zvýšení energetického výdeje. Zvýšená exprese IL6 v játrech způsobuje zvýšení energetického výdeje a inzulínové citlivosti.
- V průběhu fyzické aktivity jsou vylučovány zánětlivé faktory TNFα a IL6, které vedou k inhibici anabolického metabolismu (inzulínová akce) a k podpoře katabolického metabolismu (tuková lipolýza), tím dochází ke splnění energických požadavků svalů.
- Zánět spouští nejen prozánětlivé reakce, ale také aktivuje protizánětlivé procesy. Pro správnou činnost inzulínové homeostázy je zapotřebí rovnováha mezi zánětlivými a protizánětlivými faktory (Guo, 2014).

Obecně platí, že nadměrné ukládání lipidů do tkání, je hlavním faktorem, který přispívá k metabolickému syndromu. Nahromadění lipidů v různých orgánech včetně tukové tkáně, jater, svalů, srdce a cév vede k inzulínové rezistenci a spouští metabolický zánět a chronickou zánětlivou reakci (Guo, 2014).

Nasycené mastné kyseliny komunikují s jaterním glykoproteinem, který vylučuje fetuin. kromě toho nasycené mastné kyseliny vyvolávají apoptózu v hepatocytech a β-buňkách pankreatu aktivací PKCξ, JNK a oxidativní stres inhibicí IRS1/ 2 tyrosin fosforylací a tím blokují signalizaci inzulínu (Guo, 2014).

Nenasycené mastné kyseliny v interakci s G-proteinem, které jsou navzájem spojeny receptorem GRP120, inhibují zánět, obezitu a zvyšují citlivost k inzulínu. Akumulace lipidů v játrech (steatóza jater) je rizikovým faktorem pro nealkoholické steatohepatitidy, fibrózy, cirhózy a jaterní rakovinu (Guo, 2014).

Pacienti s diabetes mellitus I. typu mají koncentraci lipidů a lipoproteinů srovnatelnou se zdravými jedinci.

U pacientů s diabetes mellitus II. typu dochází k jistým změnám. Koncentrace LDL-částic je stejná, ale zvyšuje se koncentrace TAG nalačno. Po jídle se zvyšuje

hodnota VLDL-částic, která vzniká důsledkem kombinace jejich nahromadění syntézy a poruchy odbourávání. Snížená je hladina HDL-částic, neboť je vázána na poruchu VLDL-částic.

Při kompenzaci diabetu je důležité si uvědomit, že hyperglykémie zhoršuje odstraňování lipoproteinů, které jsou bohaté na TAG. Hladina TAG, u diabetes mellitus II. typu, představuje hlavní marker inzulínové rezistence. Ta je spojena s defektem intracelulární lipázy a lipoproteinové lipázy, což přispívá k typickému obrazu dyslipidémie u diabetes mellitus II. typu (Charvát, 2009).

4.3.4 Vliv jaterní inzulínové rezistence u hyperglykémie

Hyperglykémie je způsobena tím, že v mozku, tukové tkáni a v játrech, které představují centrální orgán kontroly hladiny glukózy v krvi a homeostázy lipidů, probíhá inzulínová rezistence (Guo, 2014).

Ztrátou IRS1 nebo IRS2 v játrech je zachována homeostáza glukózy, ale delece obou IRS1 a IRS2 blokuje indukci Akt a FOXO1 fosforylaci inzulínem nebo příjem potravy a vyúsťuje v jaterní glukoneogenezi. To vede k hyperglykémii se snížením jaterní lipogeneze a krevních lipidů.

Jaterní inzulínová rezistence vede také k inzulínové rezistenci v jiných tkání, které vykazují nejen jaterní inhibici, ale i zeslabenou mozkovou akci. Potlačení srdeční IRS1 a IRS2 má za následek srdeční selhání způsobené pravděpodobně sekundární hyperinzulinémií (Guo, 2014).

Pokud chybí jaterní IR, jsou zváženy pro-aterogenní lipoproteinové profily se sníženým HDL cholesterolem a VLDL částicemi a pacient je převeden na aterogenní stravu, vyvine se těžká hypercholesterolémie. Jaterní inzulínový odpor je dostačující pro vznik dyslipidémie, zvýšeného rizika aterosklerózy a srdeční dysfunkce.

Akt a FOXO1 nezávislá dráha regulující krevní homeostázu glukózy je mechanismus, který není jasný. Je pravděpodobné, že jaterní odstranění FOXO1 může snížit citlivost mozku na inzulínovou signalizaci a snížit produkci glukózy v játrech, i když Akt činnost není řízena (Guo, 2014).

4.4 Vliv inzulínové rezistence na srdeční funkci

Ztráta IRS1 a IRS2 v játrech a mozku vede k hyperglykémii, zatímco ztráta v jiných orgánech, jako je srdce a pankreas vyúsťuje v jejich selhání. Proto je pravděpodobné, že diabetes může sloužit jako přícina rozvoje srdečního selhání díky ztrátě IRS proteinů. Srdce je na inzulín citlivé, protože je to energeticky náročný orgán, který vyžaduje stálý přívod energie k udržení intracelulární hladiny ATP pro kontrakce myokardu (Guo, 2014).

Odstranění IRS1 a IRS2 v srdečním svalu způsobuje srdeční selhání a v kosterním svalu snižuje Akt a FOXO1 fosforylaci. Normální hladina glukózy v krvi a inzulínová citlivost naznačuje, že inzulínový odpor v kosterním svalu není nutný, aby se narušila homeostáza glukózy. Srdeční sval vyžaduje buď IRS1 nebo IRS2 pro udržení endogenní Akt činnosti a FOXO1 inaktivaci na podporu srdeční funkce a přežití svalu. Zvýšená exprese srdečního FOXO1 byla zjištěna při srdečnímm selhání člověka. Ztráta IRS1 a IRS2 po chronické inzulínové stimulaci přispívá k inzulínovému odporu v srdci. Regulace IRS1 a IRS2 má významnou úlohu v regulaci homeostázy srdce, metabolismu a jeho funkce.

- metabolická adaptace za fyziologických podmínek (fáze I),
- metabolická remodelace po rozvoji inzulínové rezistence a mírné srdeční dysfunkci (fáze II),
- maladaptivní metabolické a srdeční remodelace, které vedou k srdečnímu selhání a náhlé smrti (fáze III) (Guo, 2014).

Během fáze I inzulín stimuluje transport glukózy a oxidaci. To má za následek efektivní srdeční využití glukózy jako podkladu pro dodávky ATP. Ve II. fázi, kdy dojde k inzulínové rezistenci prochází srdce adaptivní odpovědí na omezené využití glukózy (inzulin-denepdentní) a reaguje na oxidaci lipidů (méně závislá na inzulínu). Srdce je schopno generovat ATP myokardové kontrakce a změny v genové expresi, aniž by došlo ke změně srdeční morfologie. Během této fáze úprava nebo remodelace metabolismu kompenzuje srdeční poptávku po energii a to i bez zjevných projevů srdečního selhání. Ve fázi III nastává přestavba metabolické maladaptace. To je

sekundární nedostatek náhrady srdeční energie ke ztrátě IRS1 a IRS2 s Akt inaktivací, je omezeno využití glukózy a mastných kyselin, což má za následek hyperlipidémii, nedostatek srdeční ATP a náhlou smrt. v této fázi může selhání srdce vykazovat ztrátu mitochondriální biogeneze. Je to proces nezbytný pro mastné kyseliny a glukózové využití přes oxidativní mitochondriální fosforylaci. Kromě toho, neznámé myokardové faktory, které jsou odvozené ze ztráty IRS1 a IRS2, se uvolňuje kardiofibroblast, který může také přispívat ke vzniku intersticiální fibrózy. Tak senzibilizuje myokard Akt/ FOXO1 signalizaci, integraci inzulínové terapie a blokuje signální kaskádu p38 → IRS1/ IRS2. To může sloužit jako nový způsob léčby srdečního selhání, při inzulínovém odporu, diabetes mellitus II. typu a dalších chronických fyziologických námahách (Guo, 2014).

4.5 Dopad inzulínové rezistence na β-buňky pankreatu

Slinivka břišní obsahuje α a β buňky. V α buňkách vzniká glukagon, který zvyšuje hladinu glukózy v krvi a plní tělesné a metabolické požadavky. β-buňky tvoří inzulín, který jako jediný hormon hladinu glukózy v krvi snižuje (Guo, 2014).

V důsledku selhání pankreatu a β-buněk chyběním IRS2 vzniká diabetes mellitus, zatímco inaktivace FOXO1 v IRS2 předchází buněčnou apoptózou vzniku diabetes mellitus. To znamená, že IRS2 → FOXO1 signalizace nebo inaktivace FOXO1 je nutná pro přežití β-buněk. Ovšem chybění IRS2 v β-buňkách spouští obnovení B-buněčné populace nebo regeneraci, která vede k obnovení sekrece inzulínu. Aktivace FOXO1 v β-buňkách a následující inaktivace IRS2 podporuje regeneraci β-buněk nebo diferenciaci. Naopak inaktivace FOXO1 v β-buňkách má za následek sníženou b-buněčnou hmotu, hyperglukagonemii a hyperglykémii (Guo, 2014).

Inzulínová rezistence nebo hyperinzulinémie je hlavní příčinou diabetes mellitus II. typu. Mechanismus, kterým dochází ke selhání b-buněčné hmoty pro splnění metabolické poptávky, není jasný (Guo, 2014).

Chronicky zvýšené plazmatické hladiny volných mastných kyselin také působí toxicky na β-buňky pankreatu. Tato lipotoxicita je zprostředkována:

- intracelulární tvorbou toxických molekul ceramidu a sfyngolipidu, které vedou ke snížení sekrece inzulínu a počtu β-buněk,
- vazbou volných mastných kyselin na buněčné transkripční faktory s negativním ovlivněním přepisu genetické informace a snížením tvorby inzulínu (Polák a kol., 2006).

4.6 Vliv inzulínové rezistence na kosterní svalstvo

Kosterní svalstvo zajišťuje většinu inzulinem stimulovaného odsunu glukózy z krevního řečiště. Zároveň představuje majoritní tkáň pro utilizaci mastných kyselin (Polák a kol., 2006). Proces, který je stimulovaný inzulínem, převádí glukózu na glykogeny triglyceridů. Kosterní sval má pozoruhodnou metabolickou přizpůsobivost konzumovat a ukládat glukózu a lipidy (Guo, 2014).

Pokud chybí svalový IR, zvyšuje se podíl tukové hmotnosti, sérové hladiny triglyceridů a hladiny volných mastných kyselin. Hladiny glukózy v krvi, séru a hladiny inzulínu a tolerance glukózy jsou ve fyziologickém rozmezí. Proto odolnost proti inzulínu ve svalech přispívá ke změně metabolismu tuků, který je spojený s diabetem neolitem II. typu (Guo, 2014).

U kosterního svalstva jsou zvýšené hladiny AMP, což vede k aktivaci AMPK. AMPK ovlivňuje vychytávání glukózy nezávislým způsobem na inzulínu a fosforylace aktivují Rab GAP člena rodiny AS160, která podporuje translokaci GLUT4. AMPK indukuje také acetyl-CoA karboxylázu (ACC). Fosforylační a inhibiční činnost ACC zabraňuje změně acetyl-CoA na malonyl-CoA, narušuje lipidovou syntézu a posiluje oxidaci mastných kyselin (Guo, 2014).

Přizpůsobivost kosterního svalstva, která slouží jako kontrola homeostázy glukózy a dlouhověkosti, vylučuje z kosterního svalu hormon irisin, který systémově reguluje homeostázu glukózy a obezitu (Guo, 2014).

4.7 Vliv inzulínové rezistence na endotel cév

Vazodilatační akce inzulínu je závislá na zprostředkování PI3K signální dráhy, která stimuluje tvorbu oxidu dusnatého z cévního endotelu. Inzulínová rezistence stimuluje

v cévním endotelu vasokonstrikci, podporuje hypertenzi a aterosklerózu a snižuje citlivost systémové homeostázy glukózy a inzulínu. Potlačením aktivity IR v cévním endotelu se snížila inzulín-indukovaná fosforylace eNOS a také se snížila odpověď aortálního vasorelaxantu na acetylcholin a vápníkový ionofor (Guo, 2014). Ionofor je látka, která umožňuje přenos iontů lipidovou barierou, např. skrz buněčnou membránu prostřednictvím možných mechanismů jako je třeba zvýšení permeability (lekarske.slovniky.cz).

Pokud má cévní endotel nedostatek IRS2 nebo IRS1 i IRS2 dochází ke snížení endoteliální fosforylace Akt a eNOS. Dochází také k poruchám kosterního vychytávání svalové glukózy, které vedou k systémové inzulínové rezistenci. Spuštění FOXO1 při nedostatku IRS2 nebo chybění IRS1 a IRS2 je má důležitou roli při stimulaci dysfunkce endoteliálních buněk. Ve skutečnosti při chybění FOXO1 v endotelu a při rozšířené fosforylaci eNOS se snižuje zánět a oxidační stres v endoteliálních buňkách a to zabraňuje ateroskleróze. Takto slouží cévní endotel jako orgán, který by mohl regulovat homeostázu glukózy (Guo, 2014).

Inzulínová rezistence je také spojena s poruchou membránových pump, kdy v buňkách nacházíme zvýšený obsah vápníkových, sodíkových a vodíkových iontů; zvyšuje se reaktivita cév a proliferace jejich stěny. Také je přítomna alterace tkáňového renin-angiotenzinového systému, kdy angiotenzin II vede k vazokonstrikci a následně k proliferaci cévní stěny (Charvát, 2009).

4.8 Dopad inzulínové rezistence na glukózovou homeostázu v kostech

Inzulín podporuje tvorbu kostí a diferenciaci osteoblastů, které syntetizují osteokalcin. Osteokalcin je odvozený od kostního inzulínu, který reguluje pankreatickou sekreci inzulínu a systematicky kontroluje homeostázu glukózy (Guo, 2014).

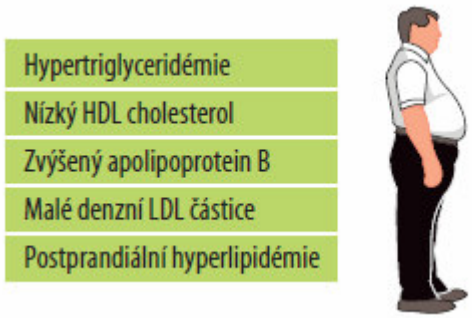
V osteoblastech může inzulín stimulovat osteokalcin podle potlačení FOXO1, což ovlivňuje opětovné modelování kostí a dochází ke kontrole glukózové homeostázy.

Mimo to, pro osteoblasty specifický FOXO1 vykazuje zvýšené množství osteokalcinu, zvyšenou tvorbu inzulínu a snižuje hladinu glukózy v krvi (Guo, 2014).

5 Diabetická dyslipidémie

Dyslipidémii definujeme jako onemocnění, pro které je charakteristické zvýšení nebo snížení hladiny jedné nebo více složek plazmatického lipidového spektra (Vrablík, Češka, 2004). Na vzniku tohoto onemocnění se podílí kombinace genetických faktorů a faktorů zevního prostředí (Widimský, 1998).

Existují lipoproteinové frakce, které se vyznačují různými hladinami cholesterolu a TAG. Vysoké hladiny plazmatických lipoproteinů, ať už jednotlivě nebo v kombinaci, daly vzniknout klasifikaci hyperlipoproteinémií podle Fredricksona, která je založena na elektroforéze lipoproteinů a rozeznává šest typů lipidových plazmatických fenotypů (Widimský, 1998) (Češka, 1999)



Obr. 1 Dyabetická dyslipidemie (Češka, R.)

Pro svoji komplikovanost se toto rozdělení v praxi již moc nepoužívá a je nahrazeno klasifikací Evropské společnosti pro aterosklerózu. Ta byla přijata i do doporučení českých odborných společností (Vrablík, Češka, 2004).

Evropská společnost pro aterosklerózu rozdělila poruchy metabolismu plazmatických lipidů do tří skupin:

- izolovaná hypercholesterolémie,
- izolovaná hypertriglyceridemie (zvýšené hodnoty triglyceridů),
- smíšená hyperlipidémie (zvýšené hodnoty cholesterolu i tryglicerídů) (Rybka, 2007).

Z etiologického hlediska se dyslipoproteinémie rozdělují do dvou základních skupin a to na primární dyslipidémie a sekundární dyslipidémie.

Primární dyslipidémie jsou samostatným geneticky podmíněným omemocněním.

Sekundární dyslipidémie se vyznačují patologií plazmatického spektra, které vzniká jako důsledek určitého základního onemocnění, které poškozuje metabolismus lipidů. Sekundární dyslipidémie jsou provázeny změnou složení cirkulujících lipoproteinových částic. I zde lze ve většině případů předpokládat genetickou podmíněnou predispozici (Vrablík, Češka, 2004)

Sekundární dyslipidémie způsobují stejné komplikace jako primární poruchy metabolizmu plazmatických lipidů (např.: zrychlený vývoj aterosklerózy, riziko akutní pankreatitidy, xantomatóza). Tato dyslipidémie může být prvním příznakem základního onemocnění a může vést k jeho diagnostice a nebo může vést k zrychlenému rozvoji onemocnění (Vrablík, Češka, 2004).

U diabetiků nacházíme sníženou hodnotu HDL. Ve fyziologických hodnotách se většinou nachází LDL, které jsou ale kvalitativně odlišné. V tomto případě je zde zastoupen větší podíl denzních malých partikulí LDL, které jsou dobře oxidabilní a více aterogenní. Mezi strukturální abnormality zahrnujeme také glykaci apoproteinů a nárůst frakce cholesterolu, který je neesterifikován. To je důvod, proč dochází ke změně velikosti LDL partikulí (Szabó, 2001).

Z výše uvedených informací je zřejmé, že dyslipidémie by měla být důsledněji monitorována a intenzivněji léčena v diabetické populaci než v populaci nediabetické (Szabó, 2001).

U pacientů s diabetes mellitus II. typu se abnormalita lippoproteinového spektra nechází mnohem častěji než u pacientů s diabetes mellitus I. typu (Szabó, 2001).

V tabulce č. 2 se nachází celá řada onemocnění, které dyslipidemie doprovází.

Tab. 2 Příčiny sekundární dyslipidémie (Sekundární dyslipoproteinémie, Vrablík, Češka)

endokrinopatie	**jaterní onemocnění**
DM thyreopatie hypofyzární onemocnění těhotenství	cholestáza hepatocelulární onemocnění cholelithiáza
onemocnění ledvin	**nadprodukce Ig**
nefrotický syndrom CHRI	myelom makroglobulinémie SLE
lékové	**hyperurikémie**
	nutriční
beta-blokátory thiazidová diuretika steroidná hormony deriváty kys. retinové induktory mikrotom.enzymů	obezita nadměrná konzumace alkoholu mentální anorexie
	další (glykogenolýza, lipodystrofie)

6 Závěr

Diabetes mellitus je závažné metabolické onemocnění s špatnou kardiovaskulární prognózou. Narůstá především počet osob s onemocněním diabetes mellitus II. typu, na jehož rozvoj má významný vliv nepoměr mezi nadměrným energetickým příjmem a neodpovídajícím výdejem, zvýšená konzumace vysokoenergetických potravin, sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity a přibývající stres.

Diabetes mellitus II. typu je způsoben inzulínovou rezistencí, která ovlivňuje metabolismus všech živin. V metabolismu lipidů dochází ke snížené aktivaci lipoproteinové lipázy, což způsobuje hypertriglyceridémii, neboť lipoproteinové částice, bohaté na TAG jsou příliš veliké a nemohou proniknout kapilárním endotelem, na kterém je lipoproteinová lipáza fyziologicky aktivní. Naopak je inhibována hormon senzitivní lipáza, což má za následek zvýšené množství TAG a volných mastných kyselin v krvi.

Diabetická dyslipidémie se projevuje poruchou metabolismu lipidů kvantitativní povahy. Hladina HDL-částic může být snížena. Zvýšená je hladina celkového cholesterolu a LDL-částic. Vedle kvantitativních změn pozorujeme i kvalitativní změny, které spočívají právě v převaze výskytu malých, denzních a vysoce aterogenních LDL-částic. Ty jsou u diabetes mellitus II. typu spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních nebo mozkových příhod. Pokud by byla hladina TAG v krvi ve fyziologických hodnotách, vedlo by to k převaze velkých LDL-částic, které jsou méně aterogenní a riziko vzniku mozkové nebo kardiovaskulární příhody by bylo minimální.

Jako léčba tohoto onemocnění je doporučována zvýšená fyzická aktivita, redukce váhy, změna životního stylu, úprava stravy, kam je zařazeno více vlákniny a omezen příjem cukrů, farmakologická terapie zahrnuje antilipidemika, antihypertenziva, antidiabetika.

7 Literatura

ČEŠKA, R. Dyslipidémie u osob s diabetem 2. typu a její léčba. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*, 2011, č. 3

Češka, R. *Cholesterol a ateroskleróza: Léčba hyperlipidémií*. 2. rozšířené vydání. Praha: MAXDORF, 1999. ISBN 80-85800-95-0.

Holeček, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2006. ISBN 80-247-1562-7

Perušicová, J., a Mašek, Z. *Syndrom inzulinové rezistence v heslech. Sborník workshopu o inzulinové rezistenci*. Poděbrady.

Rybka, J. *Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčedné postupy*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.

SERIÁL KRÁTKÝCH KLINICKÝCH MONOGRAFIÍ *Regulace glykémie v lidském organismu*. duben 2012, MECZ12NP017.

Svačina, Š. a kol. *Metabolický syndrom*. 3. rozšířené a přepracované vydání. Praha: TRITON, 2006. ISBN 80-7254-782-8.

ŠKRHA, J. Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět. *Časopis lékařů českých,* 2010, str. 277 – 280.

Vokurka, M., Hugo, J. Praktický slovník medicíny. 7 rozšířené vydání. Praha: MAXDORF, 2004. ISBN 80-7345-009-7.

Widimský, J. *Léčba dyslipidémií a ICHS: Dyslipidémie*. Praha: TRITON, 1998. ISBN 80-85875-70-5.

Internetové zdroje

IRS 1 – databáze NCBI: [online]. Poslední revize 2014. [cit. 2014-07-02]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3667

IRS 2 – databáze NCBI: [online]. Poslední verze 2014. [cit. 2014-07-02]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8660

IRS 1 – databáze UniPort: [online]. Poslední verze 2014. [cit. 2014-07-02]. Dostupnné z: http://www.uniprot.org/uniprot/P35568

Diabetes mellitus – postgraduální medicína: [online]. Poslední verze 2009. [cit. 2014-06-15]. Dostupné z: http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/prevence-kardiovaskularnich-komplikaci-u-diabetu-418773

Inzulínová rezistence – interní medicína: [online]. Poslední verze 2006. [cit. 2014-04-16]. Dostupné z: http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/10/06.pdf

Dyslipidémie – interní medicína: [online]. Poslední verze: 2003. [cit. 2013-11-23]. Dostupné z: http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/06/04.pdf

Diabetes mellitus – mefanet: [online]. Poslední verze 2009. [cit. 2013-12-15]. Dostupné z: https://mefanet-motol.cuni.cz/download.php?fid=283

Inzulínový receptor – informační systém: [online]. Poslední verze 2012. [cit. 2014-01-08]. Dostupné z: www.ftk.upol.cz/_katedry/kaf/pz4r/03-inzulinovy_receptor.ppt

Účinky inzulínu – informační systém: [online]. Poslední verze 2010. [cit. 2014-01-08]. Dostupné z: http://motolak.lf2.cuni.cz/

Diabetes mellitus – vzdělávací portál Profimedea: [online]. Poslední verze 2014. [cit. 2014-05-20]. Dostupné z: http://www.profimedea.cz/galery/1374500894_DIABETES_MELLITUS_ukazka_kurzu.pdf

Diabetická dyslipidémie – interní medicína pro praxi: [online]. Poslední verze 2001. [cit. 2013-11-23]. Dostupné z: http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2001/10/05.pdf

Metabolický syndrom - medicína pro praktické lékaře: [online]. Poslední verze 2004. [cit. 2014-05-04]. Dostupné z: http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2004/01/12.pdf

Inzulínová rezistence – Society for Endocrinology: [online]. Poslední verze 2014. [cit. 2014-06-20]. Dostupné z: http://joe.endocrinology-journals.org/content/220/2/T1.long

Adipocyty – SpringerLink: [online]. Poslední verze 2010. [cit. 2014-02-18]. Dostupné z: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-010-0122-6

GLUT 1 – databáze PhosphoSitePlus: [online]. Poslední verze 2013. [cit. 2014-05-31]. Dostupné z: http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=13500&showAllSites=true

GLUT 2 – databáze PhosphoSitePlus: [online]. Poslední verze 2013. [cit. 2014-05-31]. Dostupné z: http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=5123&showAllSites=true

GLUT 3 – databáze PhosphoSitePlus: [online]. Poslední verze 2013. [cit. 2014-05-31]. Dostupné z: http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=2615867&showAllSites=true

GLUT 4 – databáze PhosphoSitePlus: [online]. Poslední verze 2013. [cit. 2014-05-31]. Dostupné z: http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=4961

GLUT 5 – databáze PhosphoSitePlus: [online]. Poslední verze 2013. [cit. 2014-05-31]. Dostupné z: http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=3621102&showAllSites=true