

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Inzulínová rezistence, vznik, průběh a následky

Pavla Fialová

Bakalářská práce

2016

University of Pardubice

Faculty of Chemical-Technology

Insulin resistance, creation, process and consequences

Pavla Fialová

Bachelor thesis

2016

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2015/2016

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Pavla Fialová**  
Osobní číslo: **C13312**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Inzulinová rezistence, vznik, průběh a následky**  
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 syntéze a fyziologické funkci inzulinu. Popište transport inzulinového signálu v buňce a popište příčiny vzniku poruch v jeho přenosu.
2. Vypracujte přehled působení inzulinu na fyziologické, hormonální a metabolické pochody v lidském organismu.
3. Popište vliv inzulinové rezistence na metabolismus glukózy, mastných kyselin a bílkovin u člověka.
4. Diskutujte hlavní příčiny vzniku inzulinové rezistence v tukové tkáni, játrech a svalech a popište metabolické poruchy způsobené jejím vznikem.
5. Popište diagnostickou metodiku pro stanovení inzulinové rezistence a postupy pro její léčbu.
6. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o škodlivosti inzulinové rezistence pro člověka.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.**

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

Konzultant bakalářské práce: **Ing. Martina Líbalová**  
Katedra biologických a biochemických věd

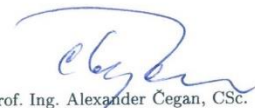
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2016**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2016

# PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že předloženou bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně s použitím citovaných zdrojů. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s právy a povinnostmi 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 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 22. 6. 2016

.....

Pavla Fialová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala prof. Ing. Alexandru Čeganovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování mé bakalářské práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce je zaměřena na vznik, průběh a léčbu inzulínové rezistence. Hlavním cílem bakalářské práce je poskytnout ucelený přehled a základní informace o inzulínové rezistenci. Dále práce prezentuje vliv inzulínové rezistence na vznik a rozvoj různých onemocnění.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Inzulín, inzulínová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom

## **ANNOTATION**

This Bachelors work deals with creation, process and treatment of insulin resistance. The main target of work is give a comprehensive overview and basic information about insulin resistance. Further the work presents effect of insulin resistance on the creation and development of various diseases.

## **KEYWORD**

Insulin, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome

# OBSAH

ÚVOD .....	15
1 INZULÍN .....	16
1.1 SYNTÉZA.....	16
1.2 SEKRECE.....	16
1.3 PŘENOS INZULÍNOVÉHO SIGNÁLU.....	18
1.3.1 Inzulínový receptor .....	18
1.3.2 PI3K/Akt signalizační kaskáda.....	19
1.3.3 Ras/MAPK signalizační kaskáda.....	22
1.4 ÚČINKY .....	22
2 INZULÍNOVÁ REZISTENCE .....	24
2.1 PORUŠENÍ INZULÍNOVÉ SIGNALIZACE .....	25
2.1.1 Inzulínový receptor .....	25
2.1.2 Substrát inzulínového receptoru .....	26
2.1.3 Fosfatidylinositol-3-kináza .....	27
2.2 VZNIK .....	28
2.2.1 Vliv adipokinů .....	28
2.2.2 Vliv lipidů .....	30
2.2.3 Vliv kouření .....	31
2.2.4 Složení stravy.....	32
2.2.5 Fyzická aktivita.....	32
2.2.6 Stres .....	32
2.3 PROJEVY .....	33
2.3.1 Svalová tkáň.....	33
2.3.2 Tuková tkáň .....	34
2.3.3 Játra.....	34
2.3.4 Vliv na metabolismus glukózy .....	35



2.3.5	Vliv na metabolismus lipidů .....	35
2.3.6	Endotel a cévy .....	36
2.3.7	Kost .....	36
2.4	DŮSLEDKY .....	37
2.4.1	Diabetes mellitus 2. typu .....	37
2.4.2	Metabolický syndrom .....	40
2.4.3	Hypertenze .....	40
2.4.4	Nealkoholické steatóza jater .....	40
2.5	DIAGNOSTIKA .....	41
2.5.1	Euglykemický hyperinzulinemický clamp .....	41
2.5.2	Hladina inzulínu nalačno .....	42
2.5.3	Homeostatický model posouzení inzulínové rezistence .....	42
2.5.4	QUICK index .....	42
2.5.5	C-peptid .....	42
2.5.6	Glykovaný hemoglobin .....	43
2.6	LÉČBA .....	43
2.6.1	Farmakologická léčba .....	43
2.6.2	Chirurgická léčba .....	45
3	ZÁVĚR .....	46
4	POUŽITÁ LITERATURA .....	47
5	ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK .....	51
6	PŘÍLOHY .....	52

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> Schéma PI3K/Akt signalizační kaskády. ....	21
<b>Tabulka 1</b> Vrozené příčiny inzulínové rezistence. ....	25
<b>Tabulka 2</b> Příčiny serinové fosforylace IRS proteinů. ....	26
<b>Tabulka 3</b> Adipokiny s vlivem na inzulínovou rezistenci. ....	28
<b>Tabulka 4</b> Klinické syndromy spojené s inzulínovou rezistencí. ....	38
<b>Tabulka 5</b> Účinky metforminu. ....	44

## SEZNAM ZKRATEK

AcetylCoA	acetylkoenzym A
ADP	adenosindifosfát
Akt	proteinkináza B
AMPK	5' adenosinmonofosfát aktivovaná proteinkináza
APS (SHAB2)	adapter protein with PH a SH2 domain
AS160	Akt substrate 160kDa protein
ATP	adenosintrifosfát
Bad	BCL2-associated agonist of cell death
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CREB	cAMP-regulated cofactor 2
CRP	C-reaktivní protein
CTP 1	carnitine palmitoyltransferase 1 – karnitin palmitoyl transferáza 1
DAG	diacylglycerol
DGAT1	diacylglycerol acyltransferase 1
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DOCK1	dedicator of cytokinesis protein 1
DPP	dipeptidylpeptidáza
eNOS	endoteliální oxid dusnatý
FFA	free fatty acid – volné mastné kyseliny
Foxo1	fork-head/winged helix transcription factor O class member 1
G6P	glucose-6-phosphate – glukóza-6-fosfát
GDP	guanosindifosfát
GIP	gastrointestinální inzulinotropní peptid

GLP	glukagon like peptid – glukagonu podobný peptid
GLUT	transportér glukózy
GPAT2	glycerol-3-phosphate acyltransferase 2
Grb2	grown factor receptor-bound protein 2 – protein 2 vázající se na receptor pro růstový faktor
Gsk3 $\beta$	glycogen synthase kináza 3 $\beta$ – kináza 3 $\beta$ -glykogensyntázy
GTP	guanosintrifosfát
HDL	high-density lipoprotein – lipoprotein s vysokou hustotou
HOMA-IR	homeostatis model assessment of insulin resistance – homeostatický model posouzení inzulínové rezistence
CHBL	chirurgická bariatrická léčba
IGF	insulin-like grown factor – inzulínu podobný růstových faktor
IKK	I $\kappa$ B kinase
IL	interleukin
InsR	inzulínový receptor
IR	inzulínová rezistence
IRE	inositol requiring kinase – inositol vyžadující kináza
IRS	insulin receptor substrate – substráty inzulínového receptoru
JAK/STAT cesta	Janusova kináza/ Signál převádějící a transkripci aktivující cesta
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LAGB	laparoscopic adjustable gastric band – laparoskopická bandáž žaludku
LAR	leukocyte antigen-related
LC-CoAs	long-chain acylCoAs
LDL	low density lipoprotein – lipoprotein s nízkou hustotou
LGCP	laparoscopic gastric plication – laparoskopická gastroplikace

LSG	laparoscopic sleeve gastrectomy – laparoskopická tubulizace žaludku
MAPK	mitogen-activated protein kinases – mitogenem aktivovaná proteinkináza
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase – mitogenem aktivovaná proteinkináza kináza
Met	metformin
MNK	signal-interacting kinase – kinázy integrující signál
MODY	maturity onset diabetes of the young
MS	metabolický syndrom
mTORC	mammalian target of rapamycin complex – cílové působení komplexu rapamycinu u savců
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease – nealkoholická steatóza jater
NO	oxid dusnatý
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetikum
PDK	fosfatidylinositol dependentní kináza
PEPCK	phosphoenolpyruvate carboxykinase – fosfoenolpyruvát karboxykináza
PGC1 $\alpha$	PPAR $\gamma$ -co-activator-1 $\alpha$
pGH	placentární růstový hormon
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
PIP3	fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát
PKB (Akt)	proteinkináza B
PKC	proteinkináza C
PPAR $\gamma$	peroxisome proliferator-activated-receptor $\gamma$ – receptory aktivované proliferátory peroxizomů

PTEN	fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát 3-fosfatáza
PTP1B	protein-tyrosin fosfatáza 1B
QUICKI	quantitative insulin sensitivity check index
Raf	proto-oncogene serine/threonine-protein kinase – protoonkogenní serin/threoninová proteinkináza
Rheb	Ras homology enriched in brain – obohacený homolog Ras v mozku
ROS	reaktivní formy kyslíku
S6K	serin/threoninová kináza
SFA	nasyčené mastné kyseliny
SH2B1 (SH2-B)	SH2 domain-containing binding protein 1
SHBG	sex-hormone binding globulin – pohlavní hormony vázající globulin
Shc	Src homology 2 domain containing protein
SHIP2	fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát 5-fosfatáza
SOC	suppressor of cytokiny signaling – supresor cytokinové signalizace
SPT1	serine palmitoyltransferase 1
SREBP	sterol response element-binding protein – protein vážící se na sterol-regulující elementy
SU	sulfonylureové deriváty
TCA	tricarboxylic acid – trikarboxylové kyseliny
TG	triacylglyceroly, triglyceridy
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$ – faktor nádorové nekrózy $\alpha$
TSC2/1	tuberous scelrosis complex 1/2 – tuberózní sklerózový protein 1/2
TZD	thiazolidindiony
VLDL	very low density lipoprotein – lipoprotein o velmi nízké hustotě

## ÚVOD

Výzkum inzulínové rezistence (IR) má pro zdraví člověka stále důležitější význam. Fyziologické působení inzulínu a transport jeho signálu v buňce je základem pro porozumění inzulínové rezistence. Stále více vědeckých prací se zabývá mechanismy jejího vzniku, které ještě nejsou zcela objasněny. Projevy inzulínové rezistence jsou různé dle působení inzulínu na určitou tkáň či orgán. Vědecké práce se také zaměřují na vliv inzulínové rezistence na vznik a průběh jiných onemocnění jako je např. diabetes mellitus 2. typu (DM2T), metabolický syndrom (MS) nebo nealkoholická steatóza jater (NAFLD). K diagnostice inzulínové rezistence lze využít několik metod. V léčbě inzulínové rezistence se primárně doporučuje změna složení stravy a snížení tělesné hmotnosti. Základem farmakologické léčby je použití metforminu (Met).

# 1 INZULÍN

Inzulín je peptidový hormon, který je produkován  $\beta$ -buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Hlavní funkcí inzulínu je aktivace mechanismů, které vedou ke snížení hladiny glukózy v krvi. Jedná se o jediný hormon, který způsobuje snížení hodnoty glykémie. Inzulín kromě regulace glykémie ovlivňuje i řadu důležitých metabolických pochodů (např. metabolismus lipidů a bílkovin). Při nedostatku inzulínu nebo jeho snížené účinnosti vzniká onemocnění označované jako diabetes mellitus.

## 1.1 SYNTÉZA

Hormon inzulín je syntetizován na ribozomech endoplazmatického retikula ve formě proinzulínu. Následnými posttranslačními procesy získává podobu proinzulínu, který ještě nemá biologický účinek. Proinzulín je uchováván v klatherinem potažených sekrečních váčcích, kde je působením endopeptidáz štěpen na již biologicky aktivní inzulín a C peptid. Zvýšené množství sekretovaného proinzulínu nacházíme při DM2T či porušené glukózové toleranci. Nadměrné množství vyloučeného proinzulínu je způsobeno úplným vyčerpáním zralých sekrečních granul a uvolněním neúplně zpracovaných. Aktivní hormon má strukturu dvou polypeptidových řetězců (označované jako A a B), které jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky. Biologický poločas inzulínu v krevní plazmě se nachází mezi 4-6 minutami a jeho degradace probíhá zejména v játrech, svalech a ledvinách [1, 2].

## 1.2 SEKRECE

Do krevního oběhu je vzniklý inzulín uvolňován ze sekrečních váčků, ve kterých je v buňce skladován, na základě několika stimulů. Primárním podnětem pro sekreci inzulínu je glukóza. Pankreatické  $\beta$ -buňky zpočátku vnímají zvýšení glukózy v krvi a umožňují její vstup do buňky pomocí glukózových přenašečů (GLUT). Následná fosforylace získané glukózy podporuje její přeměnu na pyruvát, který se pak účastní citrátového cyklu v mitochondriích. Výsledkem glykolýzy je zvýšení poměru ATP (adenosintrifosfát) /ADP (adenosindifosfát) ve prospěch ATP vedoucí k uzavření ATP- citlivých  $K^+$  kanálů. Inaktivace  $K^+$ /ATP kanálů spolu s výslednou depolarizací buňky je spouštěcím krokem pro sekreci inzulínu. Na depolarizaci navazuje aktivace napětově řízených  $Ca^{2+}$  kanálů vedoucí k přílivu  $Ca^{2+}$  z extracelulárního prostředí. Nárůst intracelulárního  $Ca^{2+}$  v  $\beta$ -buňkách usnadňuje exocytózu a podněcuje sekreci inzulínu. Obrázek znázorňující mechanismus sekrece inzulínu je v Příloze 1 na straně 53 [3].



Inzulín se uvolňuje z  $\beta$ -buněk exocytózou, která připomíná synapsi váčků v nervových buňkách, ale zcela se liší v kinetice uvolňování. Sekrece inzulínu totiž probíhá ve dvou fázích. Počáteční fáze je rychlá, dochází k uvolnění inzulínu ze zásobních granul. Pozdní fáze je pomalejší, ale po celou dobu dochází k sekreci inzulínu konstantní rychlostí. Sekrece v pozdní fázi může probíhat, pouze pokud se generuje ATP, jedná se tedy o energeticky závislý proces. Odhaduje se, že přibližně 50-200  $\beta$ -buněk obsahuje 10 000 granulí inzulínu, které jsou uvolněny v první fázi sekrece, zatímco v průběhu druhé fáze je uvolňování granulí asi 5-40/min [3, 4].

Předpokládá se, že zásobní granula v  $\beta$ -buňkách existují v odlišných seskupeních. Jedná se o skupinu granul snadno uvolnitelných nebo rezervních, kterých je většina (asi 95-99%). Můžeme ještě rozlišit třetí typ granul, která jsou umístěna v blízkosti plazmatické membrány a jejich počet je zodpovědný za množství inzulínu uvolněného v první fázi sekrece. Pozdní sekrece odráží doplňování nesnadno uvolnitelných granul. Aby se mohla granula z rezervního fondu uvolnit, musí dojít k jejich okyselení, i když přesná role acidifikace pro exocytózu není známa. Pouze malá část z celkového intracelulárního množství inzulínu se uvolňuje během sekrece zprostředkované glukózou. Dostupnost inzulínu závisí více na regulaci sekrece než na rychlosti jeho biosyntézy. Bylo dokázáno, že zvýšená koncentrace glukózy vede až k sedmkrát vyšší genové expresi a zároveň vyšší stabilitě mRNA inzulínu [3].

Sekrece inzulínu je ovlivněna zejména koncentrací glukózy, ale během stravování se zvyšuje také díky aminokyselinám (leucin, arginin), střevním hormonům (GLP – glukagon like peptid) a gastrointestinálním inzulinotropním peptidům (GIP). Tato stimulační činidla vyvolávají vylučování inzulínu přes adenylátcyklázu a cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), ale nevyvolávají syntézu inzulínu. Volné mastné kyseliny (FFA) mohou také vyvolat sekreci inzulínu, zejména s cílem udržení sekrece při dlouhém hladovění. Mechanismus zodpovědný za tyto účinky není ještě odhalen. Také parasymptikus má stimulační účinky vyvolané acetylcholinem. Noradrenalin, adrenalin, somatostatin a glukagon naopak působí tlumivě [2, 3, 4].

Sekrece inzulínu z  $\beta$ -buněk reaguje na velmi malé změny koncentrace glukózy v krvi a tím dokáže udržet její hodnotu ve fyziologickém rozmezí. Inzulínové receptory na cílových buňkách se snižují při dlouho trvajícím přísunu inzulínu, naopak při hladovění se počet inzulínových receptorů zvyšuje. Pokud dojde k porušení tohoto mechanismu, účinek inzulínu se snižuje a vzniká IR. Jestliže jsou tyto vztahy při IR zachované, dochází ke zvýšení sekrece inzulínu (=hyperinzulinémie) k zajištění jeho dostatečného účinku [3, 4].

### 1.3 PŘENOS INZULÍNOVÉHO SIGNÁLU

Navázáním inzulínu na inzulínový receptor (InsR) dochází k fosforylaci receptoru, která vede k přijímání proteinů na receptor pro rozšíření signálu. Jedná se o proteiny IRS (insulin receptor substrate), signalizační proteiny s Src homologní doménou (Shc), SH2B1 (SH2 domain-containing binding protein 1, dříve označované jako SH2-B), SHAB2 (označené také jako APS – adapter protein with PH and SH2 domain), Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2), DOCK1 (dedicator of cytokinesis protein 1) a další proteiny [5, 6, 7, 8].

V hlavních signálních cestách, kterými InsR reguluje metabolismus a genovou expresi, je klíčová proteinkináza B (PKB, též označována zkratkou Akt) a MAPK (mitogen-activated protein kinases). Aktivace těchto kináz je závislá na fosforylaci výše uvedených substrátů InsR (hlavně IRS1, IRS2 a Shc), jejichž fosforylace vede k aktivaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) a malých G-proteinů Ras. PI3K/Akt cestou jsou zprostředkovány metabolické účinky inzulínu – zvýšení transportu glukózy do buňky, syntéza glykogenu, stimulace lipogeneze a proteosyntézy. Také zprostředkovává růst kostí, vazodilataci endotelu, zábranu apoptózy nebo antioxidantní reakce. Účinek inzulínu na mitogenezi a růst buněk je dán Ras/MAPK cestou. Schéma intracelulárního šíření účinku inzulínu je znázorněno v Příloze 2 na straně 54 [2, 5, 8, 9].

#### 1.3.1 Inzulínový receptor

Působení inzulínu je zahájeno jeho vazbou na InsR. Receptor se skládá ze dvou extracelulárních  $\alpha$ -podjednotek, na které se inzulín váže, a dvou transmembránových  $\beta$ -podjednotek s tyrosinkinázou. Podjednotky jsou spojeny disulfidickými můstky do  $2\alpha 2\beta$ -heterotetramerního komplexu. InsR se vyskytuje ve dvou izoformách, označovaných jako InsR-A a InsR-B. Jednotlivé izoformy se liší přítomností (InsR-B) nebo nepřítomností (InsR-A) 12 aminokyselin na karboxylovém konci  $\alpha$ -podjednotky. Vznik jednotlivých izoform je dán alternativním sestřihem sekvence kódované exonem 11. Isoforma InsR-B je četnější

ve svalech, játrech a tukové tkáni. InsR-A převládá v tkáních plodu a v dospělém organismu v centrálním nervovém systému a krvevorných buňkách. Některé studie prokázaly, že izoforma InsR-B může efektivněji signalizovat metabolické dráhy, zatímco izoforma InsR-A mitogenní. Inzulín se váže s obdobnou afinitou k obou izoformám [2, 5, 6].

Vazbou inzulínu na  $\alpha$ -podjednotku dojde ke konformační změně InsR, která vyvolá přiblížení  $\beta$ -podjednotek vedoucí k jejich vzájemné trans-fosforylaci. Receptor podstupuje auto-fosforylaci tyrosinových zbytků také v juxtamembránové oblasti a na intracelulárním konci. Jednotlivé rozmístění tyrosinových zbytků v  $\beta$ -podjednotce má svoji funkci. Fosforylace tyrosinu v juxtamembránové oblasti podporuje vazbu a následnou fosforylaci substrátů. Fosforylovaný tyrosin v katalytické doméně je nezbytný pro podporu kinázové aktivity receptoru vůči jiným substrátům. Určité studie naznačují, že fosforylace tyrosinových zbytků na COOH-konci receptoru je důležitá pro stimulaci mitogenní aktivity receptoru [2, 7].

### 1.3.2 PI3K/Akt signalizační kaskáda

IRS proteiny se váží na juxtamembránové fosforylační místo na InsR. Jejich COOH- konec obsahuje četná tyrosinová a serin/threoninová fosforylační místa. Těchto asi 20 tyrosinových fosforylačních míst funguje jako on/off přepínač pro transdukcii účinku inzulínu a přijímání dalších signálních proteinů, včetně PI3K [6, 8].

I když proteiny IRS mají vysoký stupeň homologie, studie na buněčných liniích myší naznačují jejich specifické role. IRS1 je spojován s homeostází glukózy a IRS2 s metabolismem lipidů. Přesné mechanismy této specifčnosti jsou nejasné. Snížené množství proteinu IRS2 u myší způsobuje IR ve tkáních a játrech vedoucí k rozvoji DM2T spolu se sníženou funkcí  $\beta$ -buněk pankreatu. U myší s poklesem proteinu IRS1 se vyvinul stav mírné IR, který však nepřechází v DM2T, pravděpodobně z důvodu kompenzace  $\beta$ -buňkami pankreatu. Také dochází k zpomalení růstu organismu [6, 7].

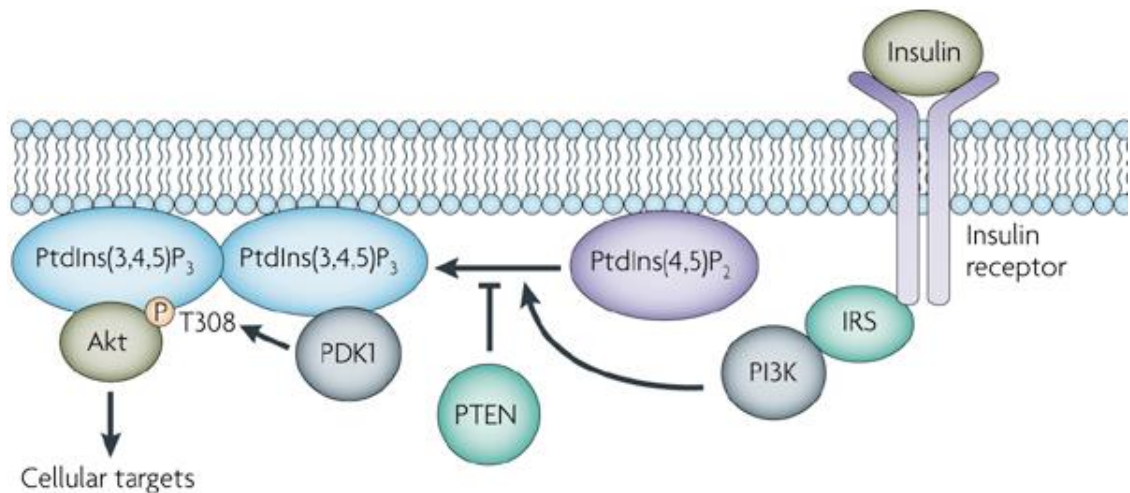
IRS jsou regulovány mechanismy zpětné vazby. Studie IRS1 proteinu prokázaly, že fosforylace serin/threoninových míst inhibuje jejich funkci tím, že podporuje odbourání a inhibici interakce s InsR. K fosforylaci těchto míst může docházet v průběhu normální negativní zpětné vazby nebo v patologické rezistenci na inzulín [5, 9].

Fosforylace proteinů IRS vytváří vazebná místa pro dalších efektorové molekuly. Nejdůležitější je však interakce s p85 regulační podjednotkou PI3K, která vede k její aktivaci. Některé studie objevily, že inzulínové signály jsou dále primárně zprostředkované katalytickou podjednotkou p110 $\alpha$ , i když mechanismus této selektivity není znám. Aktivita PI3K je nezbytná pro translokaci GLUT4. Kináza může být aktivována také pomocí interleukinu 4 (IL-4) nebo prostřednictvím některých integrinů, ale touto cestou nedochází k translokaci GLUT4 [5, 6, 7, 10].

PI3K vyvolává tvorbu lipidového fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfátu (PIP3) prostřednictvím 3'fosfatázy, jako je PTEN (fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát 3-fosfatasa) nebo 5'fosfatasy, jako je SHIP2 (fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát 5-fosfatasa). PIP3 aktivuje PDK1 (fosfatidylinositol dependentní kináza 1) a PDK2 (fosfatidylinositol dependentní kináza 2), které aktivují Akt, tím že indukují fosforylaci tyrosinu a serinu. Aktivaci Akt znázorňuje Obrázek 1 na straně 21 [2, 6, 8].

Přesná funkce PDK2 není jasná. Aby PDK2 mohla fosforylovat serin Akt, musí nejdříve dojít k interakci s mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex). mTORC2 je jeden z typů komplexů mTOR které řídí buněčný růst, přežití buňky, syntézu proteinů, autofágii a transkripci. Podílí se také na aktivaci Akt a dalších proteinových kináz, jako je např. proteinkináza C (PKC). Druhý komplex mTORC1 řídí syntézu proteinů. Nedávné studie ukazují, že se podílí také na lipogenezi. mTORC1 může být aktivován také některými aminokyselinami, čímž se potlačuje buněčná autofágie [2, 8].

Akt fosforyluje celou řadu molekul, včetně inhibitorů makromolekulární syntézy. Fosforyluje a inhibuje Gsk3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ), která defosforyluje a aktivuje glykogensyntázu. Inhibuje TSC2/1 (tuberous sclerosis complex 1/2), čímž aktivuje Rheb (Ras homolog enriched in brain), které se podílí na aktivaci mTORC1 a podporuje tak syntézu proteinů. Aby mohlo dojít k přemístění GLUT4 do plazmatické membrány, musí Akt fosforylací inhibovat aktivitu AS160 (Akt substrate 160kDa protein). Tím dochází k aktivaci RabGTPasy, která vyvolává přesun transportérů. Fosforylace AS160 je snížena u pacientů s DM2T [6, 8, 11].



**Obrázek 1** Schéma PI3K/Akt signalizační kaskády. Převzato z [1].

Akt – protein kinase B, IRS – insulin substrate protein, PDK1 – phosphoinositide-dependent kinase-1, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, PTEN – phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3-phosphatases, PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> - phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> - phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate

Dále Akt fosforyluje Bad (BCL2-associated agonist of cell death), čímž zamezí apoptóze buňky. Fosforylací také inhibuje cAMP, který je zodpovědný za vznik CREB (cAMP-regulated cofactor 2). CREB reguluje transkripci a zvyšuje tak jaterní glukoneogenezi. Akt také upravuje metabolismus a přežití buňky tím, že řídí expresi řady genů prostřednictvím transkripčních faktorů jako je SREBP1 (sterol response element-binding protein 1) a Foxo1 (fork-head/winged helix transcription factor O class member 1). Stimulací SREBP1 podporuje jaterní lipogenezi. Inhibicí Foxo1 potlačuje produkci glukózy v játrech a podporuje přežití buněk v srdci [2, 5, 8].

Zajímavé jsou izoformy Akt. Studie na myši tukové tkáni ukázaly, že snížením izoformy Akt-1 se citlivost na inzulín nemění, zatímco snížení hladiny Akt-2 se zmenší inzulínová citlivost a eliminace glukózy. Několik výzkumů se zaměřilo na roli PI3K a Akt v regulaci periferní IR. U inzulín rezistentní kosterní svaloviny dochází k poklesu inzulín stimulovaného sdružení IRS proteinů s PI3K a aktivace Akt. U pacientů se sníženou stimulací PI3K se však udržuje normální aktivace Akt z důvodu podstatného nadbytku PI3K v buňce [6, 7].

### 1.3.3 Ras/MAPK signalizační kaskáda

Po navázání a následné fosforylaci IRS a Shc proteinů na InsR, dochází k vazbě Grb2/SOS (growth factor receptor-bound protein 2/son of sevenless) komplexu na tyto proteinové substráty. Grb2/SOS komplex způsobí výměnu GDP (guanosindifosfát) vázaného na Ras za GTP (guanosintrifosfát), čímž se Ras aktivuje. Není zcela jasné, zda Shc nebo IRS proteiny jsou stejně účinnými aktivátory Ras, vzhledem k jejich počtu, intracelulární lokalizaci nebo potenciální spolupráci přijímat další komponenty. Shc a IRS spolu soutěží o vazbu na InsR a při přijímání omezené zásoby Grb2. Aktivovaný Ras se váže na N-koncovou doménu Raf (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase) a tím ji aktivuje. Raf fosforylaci aktivuje MEK (mitogen-activated protein kinase kinase), která opět fosforylaci aktivuje MAPK (též označovaná zkratkou ERK). MAPK v jádře fosforyluje celou řadu různých proteinů včetně transkripčních faktorů. Ras/MAPK dráha se také podílí na regulaci syntézy proteinů aktivací MNK 1 a 2 (signal-interacting kinase 1 and 2). Signalizační schéma kaskády působení inzulínu je znázorněno v Příloze 3 na straně 55 [2, 5, 12].

## 1.4 ÚČINKY

Inzulín se jeden z nejsilnějších známých anabolických hormonů, který je zásadní pro vývoj a růst tkání a zejména pro udržení celkové glukózové homeostázy. Inzulín reguluje homeostázu glukózy na mnoha místech. V játrech a ledvinách snižuje produkci glukózy (pokles glukoneogeneze a glykogenolýzy). Zvyšuje rychlost příjmu glukózy, především v příčně pruhované svalovině, tukové tkáni a myokardu, tím že stimuluje translokaci GLUT4 na povrch buňky. Přijatá glukóza se v buňce ukládá ve formě glykogenu [2, 7, 9].

Inzulín také ovlivňuje metabolismus lipidů, zvyšuje jejich syntézu v játrech a tukových buňkách a brání lipolýze v tukové tkáni, kosterním svalstvu a játrech. Při nedostatku inzulínu zvýšená dostupnost mastných kyselin vede ke zvýšení  $\beta$ -oxidace na úkor oxidace pyruvátu v kardiomyocytech a dalších buňkách s dostatečnou oxidační kapacitou. Dochází tedy k šetření glukózy pro buňky s menší metabolickou flexibilitou (neurony, krevní buňky). Tímto zvýšením  $\beta$ -oxidace vzniká přebytek acetylkoenzymu A vedoucí ke ketoacidóze [2, 7, 11, 13].

Inzulín má svůj vliv i na metabolismus proteinů. Podporuje syntézu proteinů téměř ve všech tkáních. Důvodem je výskyt kombinovaných změn v genové transkripci, mRNA translaci, vychytávání aminokyselin a autofagie. Autofagie přispívá k intracelulárnímu obratu aminokyselin a její činnost je inzulínem tlumena [2].

Mitogenní účinek inzulínu je zprostředkován zvýšením syntézy DNA a zabráněním apoptózy. Inzulín stimuluje transport iontů přes plazmatickou membránu, podporuje antioxidantní reakce a vychytávání draslíku, čímž může vyvolat hypokalemii, která způsobí snížení vychytávání glukózy. Adipocyty pod působením inzulínu uvolňují leptin, který v hypotalamu zvyšuje termogenezi a snižuje chuť k jídlu. Inzulín má také vazodilatační účinky. Stimuluje tvorbu oxidu dusnatého (NO) v endotelu. Existuje stále více důkazů pro přímé působení inzulínu prostřednictvím InsR nebo IGF (insulin-like growth factor) receptorů na růst a životnost  $\beta$ -buněk [2, 8, 11, 14].

## 2 INZULÍNOVÁ REZISTENCE

IR je stav, při kterém je normální hladina inzulínu v plazmě nedostatečná k vyvolání adekvátní biologické odpovědi organismu. V klinickém pojetí se často IR spojuje pouze s poškozením metabolismu glukózy, ale týká se i dalších účinků inzulínu (metabolismu lipidů a proteinů, proliferačních účinků, sekrece vazoaktivních faktorů). Snížená inzulínová citlivost vede ke vzniku hyperglykémie a následně i hyperinzulinémie. Inzulín nepodporuje příjem glukózy a její účinné využití, takže buňky začínají více používat lipidy a proteiny.  $\beta$ -buňky pankreatických ostrůvků reagují na hyperglykémii zvýšením sekrece inzulínu ve snaze udržet hladiny glukózy v krvi ve fyziologickém rozmezí [7, 15, 16, 17].

Přesná příčina vzniku IR není jasná. Převažuje přesvědčení, že narušení přenosu inzulínového signálu v buňce, je hlavní příčinou vzniku IR. Uvádí se, že poškození regulačních mechanismů přenosu inzulínového signálu metabolity lipidů, adipokiny nebo zánětlivými mediátory vede ke vzniku IR. Také se ale počítá s možností, že neexistují žádné molekulární vady v signalizační dráze nebo efektorovém systému. Může se tedy pouze jednat o nižší rozsah funkce, než která se považuje za normální a kombinace několika zeslabených efektorů může mít za následek špatný přenos signálu, který nestačí k transportu glukózových přenašečů na povrch buňky [5, 7, 17].

Podle příčin vzniku se IR dělí na vrozenou a získanou. Defekty v signalizační dráze u vrozených forem IR se rozdělují na prereceptorové, receptorové a postreceptorové. Vrozené příčiny jsou shrnuty v Tabulce 1 na straně 25. Z klinického hlediska jsou důležitější získané formy IR, které mohou být vyvolány nevhodným složením stravy, obezitou, přejídáním, nedostatkem fyzické aktivity, stresem nebo jsou součástí již rozvinutého onemocnění (např. lipotoxická postprandiální hyperlipidemie). Fyziologicky se IR vyskytuje v těhotenství, pubertě a během stárnutí. S největší pravděpodobností je IR složitý jev, při kterém se kombinují genetické defekty s vlivy okolního prostředí [11, 16].



**Tabulka 1** Vrozené příčiny inzulínové rezistence. Převzato z [2].

<b>Prereceptorové</b>	<b>Receptorové</b>	<b>Postreceptorové</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• abnormální inzulín (většinou mutace genu pro inzulín)</li> <li>• protilátky proti inzulínu</li> <li>• akcelerovaná degradace inzulínu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• snížené množství receptorů</li> <li>• snížená vazba inzulínu na receptor</li> <li>• receptor – blokující protilátky</li> <li>• mutace genů pro inzulínový receptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• různé defekty v transdukcí signálu</li> <li>• mutace GLUT4</li> </ul>

## 2.1 PORUŠENÍ INZULÍNOVÉ SIGNALIZACE

IR je pravděpodobně dána defektem v přenosu inzulínového signálu. Porušení signálu se může v buňce vyskytovat na více úrovních, směrem z buněčného povrchu k jádru. Signalizační mechanismy zapojené do různých biologických reakcí na inzulín nejsou zcela objasněné, proto je identifikace místa přerušení signálu velmi obtížná. Studie zaměřené na poruchy signalizace přisuzují klíčovou roli pro vznik IR poklesu funkce kinázy InsR a snížení fosforylace tyrosinu IRS proteinů a PI3K. Nedávné průzkumy naznačují, že i proteiny plazmatické membrány mohou ovlivnit účinky inzulínu. Dosud však neexistuje žádný důkaz, že by vada proteinů potřebných pro translokaci GLUT4 do plazmatické membrány měla vliv na IR [7, 18].

### 2.1.1 Inzulínový receptor

Změny InsR představují primární místo, které může způsobovat rezistenci na inzulín. I v případě mírné vady receptoru dochází k zeslabení jeho funkce. Uvádí se, že snížení hladiny InsR nemá zásadní vliv na IR, ale může společně s ostatními změnami IR vyvolat. Jednou z možných poruch InsR je příliš velké prostorové oddělení tyrosinkinázových domén na  $\beta$ -podjednotkách, které vede k zabránění účinné trans-fosforylace. Také se může stát, že kinázové domény jsou v dostatečné blízkosti, ale jsou uspořádány takovým způsobem, který brání trans-fosforylaci. Tyto poruchy jsou většinou způsobeny bodovou mutací v juxtamembránové oblasti InsR [2, 7, 9, 18].

Kromě fosforylace tyrosinu může dojít k fosforylaci serinu nebo threoninu na  $\beta$ -podjednotkách InsR. Studie in vitro ukazují, že tyrosinkinázová aktivita InsR se snižuje v důsledku fosforylace serinu nebo threoninu. Chronické zvýšení hladiny inzulínu, které se vyskytuje v důsledku IR, může stimulovat serinové kinázy. Stejně působí i opačné regulační hormony a cytokiny, které aktivují serinové kinázy, zvláště pak PKC, která se podílí na periferní inzulínové rezistenci. Farmakologická inhibice PKC aktivity nebo snížení její exprese zvyšuje citlivost na inzulín a aktivitu tyrosinkinázy na InsR [5, 7].

Řada proteinů tyrosinové fosfatázy (PTP) může defosforylovat InsR, čímž sníží jeho kinázovou aktivitu a následkem je zeslabení inzulínového účinku. Bylo prokázáno, že dva typy PTP, konkrétně protein-tyrosin fosfatáza 1B (PTP1B) a fosfatáza LAR (leukocyte antigen-related), se podílí na negativní regulaci InsR. Zvýšené hladiny těchto fosfatáz byly objeveny u inzulín-rezistentních pacientů. V nedávném pokusu na zvířatech mělo snížení hladiny PTP1B za následek drtivé zvýšení citlivosti na inzulín [7].

### 2.1.2 Substrát inzulínového receptoru

Některé složky signální dráhy inzulínu, včetně IRS1 proteinů jsou po stimulaci inzulínem přechodně modifikovány acylací. Dochází tak k regulaci fosforylace serinových míst a k utlumení přenosu inzulínového signálu. IRS1 proteiny jsou acylovány na více místech a jejich zvýšená acylace inhibuje fosforylaci tyrosinu na PI3K vázajících místech. Acylové stresové modifikace mohou přispívat ke vzniku IR a diabetu [5].

Nejčastějším poškozením IRS proteinů je fosforylace serinu, která vede k jejich urychlené degradaci a snižuje jejich schopnost vázat PI3K. Příčiny serinové fosforylace jsou uvedeny v Tabulce 2. Nejčastěji je fosforylace vyvolána přejídáním a aktivací stresových drah. [19, 20].

**Tabulka 2** Příčiny serinové fosforylace IRS proteinů. Převzato z [3].

<b>mTOR</b>	p70S6 kináza, aminokyseliny, hyperinzulinémie
<b>JNK</b>	stres, hyperlipidémie, zánět
<b>IKK</b>	zánět
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	obezita, zánět
<b>Mitochondriální dysfunkce</b>	
<b>PKC<math>\theta</math></b>	hyperglykémie, diacylglycerol, zánět

IKK – I $\kappa$ B kinase, JNK – c-Jun N-terminal kinase, mTOR – molecular target of rapamycin, NTF – tumour necrosis factor, p70S6 kináza – ribosomal protein S6 kinase, PKC – protein kinase C

IRS proteiny jsou pevně spojeny s aktivací PI3K/Akt signalizační cesty, minimálně s MAPK aktivitou. Pokud na myších modelech odstraníme v játrech geny IRS1 a IRS2, dochází k inaktivaci PI3K/Akt cesty a vzniku hyperglykémie, hyperinzulinémie, IR a hyperlipidémie. Delece těchto genů v srdečním svalu končí náhlou smrtí. Nedostatek IRS proteinů vede k inaktivaci PI3K/Akt cesty a k trvalé aktivaci MAPK v játrech a srdci. Rozdílné působení na tyto kinázy může být základním mechanismem IR spojené s DM2T, obezitou nebo kardiovaskulární dysfunkcí [8, 21].

Nadměrná stimulace MAPK způsobuje fosforylaci transkripčních faktorů, které podporují růst buněk, proliferaci a diferenciaci. Zvýšená tvorba kolagenu a nadměrná produkce růstových faktorů přispívá k urychlení vzniku aterosklerózy. Kromě toho IR v PI3K metabolické cestě s neporušenou MAPK signalizací aktivuje IKK (I $\kappa$ B kinase) a JNK (c-Jun N-terminal kinase), které se rovněž podílí na vzniku IR [8, 21].

### **2.1.3 Fosfatidylinositol-3-kináza**

Nejen snížení fosforylace PI3K, ale také narušení rovnováhy mezi podjednotkami kinázy může přispívat k rozvoji IR. PI3K se v buňce nachází ve formě heterodimeru, skládajícího se z regulační podjednotky p85 a s ní pevně spojené katalytické podjednotky p110. Za fyziologického stavu je v buňce přebytek regulační podjednotky. Nicméně mezi volnou regulační podjednotkou p85 a p85-p110 heterodimerem existuje rovnováha. Vzhledem k tomu, že p85 monomer a p85-p110 heterodimer soutěží o stejné vazebné místo na IRS proteinech, nerovnováha může vést k snížení nebo zvýšení inzulínového signálu [19].

Lidský placentární růstový hormon (pGH) vyvolává těžkou IR díky zvýšení exprese regulační podjednotky p85, čímž dochází ke snížení inzulínové signalizace. IR v těhotenství je také pravděpodobně způsobená zvýšenou expresí této podjednotky v kosterním svalstvu v důsledku nárůstu koncentrace pGH. Zvýšené hladiny podjednotky p85 jsou nalézány u žen, které zůstávají IR i po porodu [19].

## 2.2 VZNIK

Trvalý nadměrný přísun energetické stravy spolu se sedavým způsobem života podporuje rozvoj IR, ale také vede ke vzniku obezity. Není jasné, zda obezita IR předchází, nebo jestli se jedná o její důsledek. Každopádně se obezita řadí k nejčastěji uváděným příčinám vzniku IR. Tuková tkáň produkuje celou řadu zánětlivých molekul se schopností vyvolat IR. Cytokiny mohou přímo inhibovat působení inzulínu v inzulín-senzitivních tkáních prostřednictvím aktivace stresových kináz, jako jsou S6K (serin/threoninová kináza), IKK $\beta$ , JNK1 a PKC, které brání fosforylaci IRS proteinů. Nebo mohou cytokiny potlačovat působení inzulínu prostřednictvím transkripčních mechanismů, snížením exprese klíčových molekul v inzulínové signalizaci. Také mohou podpořit biosyntézu ceramidu, který přímo inhibuje aktivaci Akt. Zánět není jedinou příčinou vzniku IR, ale i abnormality v metabolismu lipidů narušují inzulínovou signalizaci. Tyto lipotoxické účinky zahrnují nadměrnou produkci intracelulárních lipidů a přímé působení cirkulujících nasycených mastných kyselin, které rovněž přispívají k aktivaci zánětlivých cytokinů. Molekulová podstata IR je znázorněna v Příloze 4 na straně 56 [4, 15, 22, 23].

### 2.2.1 Vliv adipokinů

Tuková tkáň není jen zásobárnou energie, ale má důležitou roli v regulaci vývoji IR, která spočívá v produkci adipokinů (skupina hormonů a cytokinů) a ve schopnosti ukládat přebytečné lipidy. Pokud je překročena jejich skladovací kapacita (v důsledku obezity), dochází k abnormální redistribuci lipidů do jiných tkání a orgánů (játra, svaly, pankreas, tepny), kde způsobují klinické známky IR [4, 20].

Adipokiny mající vliv na úroveň inzulínové senzitivity či rezistence jsou uvedeny v Tabulce 3. K nejdůležitějším řadíme adiponektin, interleukin 6 (IL-6) a TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) [24].

**Tabulka 3** Adipokiny s vlivem na inzulínovou rezistenci. Upraveno podle [4].

Adiponektin	Interleukin 10
Leptin	TNF- $\alpha$
Rezistin	Adipsin
Interleukin 6	Visfatin
Retinol vázající protein 4	

Adiponektin je protizánětlivý hormon produkovaný převážně zralými adipocyty. Bývá též označován zkratkami AMP1, Acrp30 nebo adipo Q. Skládá se ze dvou strukturně odlišných domén, z nichž C-terminální část je důležitá v ochraně organismu proti ateroskleróze. Ovlivňuje metabolismus lipidů (aktivuje lipoproteinovou lipázu) a sacharidů, zvyšuje transport a využití glukózy. V hepatocytech potlačuje glukoneogenezi. Jeho metabolické účinky jsou zprostředkovány aktivací enzymu AMPK (5'adenosinmonofosfát aktivovaná proteinkináza). Stejnou cestou zvyšuje i inzulínovou senzitivitu. Ačkoliv jeho přesný mechanismus ochrany před IR není jasný, uvažuje se o jeho stimulačním účinku na katabolismu ceramidů. V plazmě bývá přítomen ve vysokých koncentracích. Jeho hladina je snížena u obézních osob, pacientů s DM2T, jaterní cirhózou nebo s ischemickou chorobou srdeční. Plazmatické hladiny adiponektinu jsou nepřímo spojeny s IL-6 a TNF- $\alpha$ . Kromě zvýšení citlivosti inzulínu také tlumí produkci prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , CRP (C- reaktivní protein)) v tukové tkáni, v endoteliálních buňkách potlačuje produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), inhibuje transformaci makrofágů v pěnové buňky a ruší nebo zmenšuje proliferaci a migraci buněk hladkého svalstva indukovanou destičkovým růstovým faktorem. Adiponektin také indukuje extracelulární přísun vápenatých iontů [22, 24, 25, 26, 27, 28].

Leptin je hormon produkovaný v menší míře i v žaludku, játrech, svazech nebo placentě. Snižuje příjem potravy ovlivněním hypotalamických center sytosti. Ve svalových buňkách aktivuje klíčový enzym AMKP, který zvyšuje oxidaci ve svalu uložených triacylglycerolů (TG). Aktivací AMKP leptin ochraňuje sval před akumulací TG, která by vedla ke vzniku IR. Na  $\beta$ -buňky pankreatických ostrůvků působí negativně, protože snižuje jejich schopnost vylučování inzulínu v reakci na hyperglykémii. V játrech leptin snižuje syntézu TG a VLDL (very low density lipoprotein) částic. Zvýšení sekrece leptinu podporuje rozvoj onemocnění spojených s IR [24, 28, 29].

Rezistin je proteinový hormon, který se podílí na rozvoji IR prostřednictvím aktivace JNK a zvýšením transkripce SOC3 genů (suppressor of cytokiny signaling), které vedou k inhibici fosforylace IRS proteinů. Způsobuje i snížení příjmu glukózy do buněk pravděpodobně poklesem aktivity glukózových transportérů [24, 30].

IL-6 je cytokin produkovaný různými typy buněk, včetně fibroblastů, endoteliálních buněk a monocytů. Produkce IL-6 je zvýšena aktivací sympatického nervového systému (vlivem stresu). Jeho zvýšený obsah v tukové tkáni může přispět k rozvoji IR. Přesný mechanismus není jednoznačně objasněn, ale předpokládá se, že navázáním IL-6 na receptor

se pomocí JAK/STAT signalizační cesty přenesení signál do jádra, kde vyvolá transkripci SOC3 genů. IL-6 chrání hepatocyty před oxidačním stresem a mitochondriální dysfunkcí [15, 22, 30].

IL-10 je protizánětlivý cytokin, který je produkován ve větší míře v játrech, kde se podílí na zmírnění hepatocelulárního poškození. Bazální produkce IL-10 zabraňuje vzniku jaterní steatózy, ale není ochranou proti rozvoji IR. Jeho inhibice pomocí neutralizační protilátky prokázala zhoršení IR a zvýšení exprese IL-6 a TNF- $\alpha$ . Účinky na IR jsou rozporuplné [22].

TNF- $\alpha$  indukuje vznik IR, i když přesné mechanismy nejsou zcela objasněné, předpokládá se, že inhibuje inzulínovou signalizaci prostřednictvím působení na IRS proteiny. Vazbou na cytokinový receptor aktivuje rozličné enzymy (MAPK, JNK), ty pak aktivují další enzymy PKC a IKK, které fosforylací inhibují IRS proteiny a InsR. TNF- $\alpha$  také může aktivovat de novo syntézu ceramidů indukci sfingomyelinázy. Ceramidy společně s TG aktivují další kinázy, které inhibují IRS proteiny. Navíc TNF- $\alpha$  aktivací lipolýzy způsobuje zvýšení hladiny FFA [22, 24, 30].

### 2.2.2 Vliv lipidů

Za fyziologických podmínek jsou mastné kyseliny transportovány do různých orgánů, kde dochází v mitochondriích k jejich  $\beta$ -oxidaci nebo jsou uloženy ve formě TG. Nadměrný přísun mastných kyselin, z důvodu přejídání nebo poklesu fyzické aktivity, a jejich akumulace v různých orgánech (játra, svaly, srdce, cévy) vede ke vzniku IR, spouští zánětlivé reakce a stimuluje vyšší sekreci inzulínu. Změněný lipidový metabolismus se považuje za hlavní mechanismus vzniku IR. Většina nežádoucích účinků indukovaných akumulací mastných kyselin je zprostředkována pravděpodobně lipidovými meziprodukty, zejména diacylglycerolem (DAG) a ceramidy. Tyto meziprodukty vyvolávají IR aktivací různých kináz, jako jsou mTOR, IKK $\beta$ , JNK, PKC, které jsou součástí negativní zpětné vazby inzulínové signalizace a společně přispívají k IR [8, 11, 22].

Cirkulující FFA jsou obvykle zvýšeny u IR stavů a nadměrného příjmu stravy bohaté na tuky. Souvislost zvýšených hladin FFA s poklesem inzulínové senzitivity byla prokázána četnými studiemi. Zvýšenému množství FFA jsou primárně vystaveny tukové buňky v důsledku lipolýzy. Rozhodujícím faktorem účinku FFA na IR je především stupeň jejich nenasycenosti. Studie potvrzují, že nasycené mastné kyseliny (SFA), jakou jsou kyselina palmitová a stearová, indukují IR a apoptózu myocytů, hepatocytů a  $\beta$ - buněk pankreatu. Nenasycené mastné kyseliny naopak působí protizánětlivě [8, 23, 31].

SFA aktivují zánětlivé signalizace v makrofázích, adipocytech, myocytech, hepatocytech a dalších buňkách, čímž stimulují IKK $\beta$ /NF $\kappa$ B a JNK1/AP1 cesty. Několik studií uvádí prozánětlivé účinky SFA i prostřednictvím aktivace TLR2 (triglyceride-rich protein 2) nebo TLR4. Kromě prozánětlivých účinků jsou SFA prekurzorem pro tvorbu dalších lipidových produktů. Jedná se především o DAG, jehož intracelulární hladiny jsou zvýšeny u IR stavů, a ceramidy, které přímo snižují inzulínovou signalizaci pomocí PKC působením na PI3K a Akt. Tvorba ceramidů je závislá na dostupnosti palmitátu, který je počátečním substrátem. Syntéza je ovlivněna hormony, SFA a zánětlivými molekulami. SFA způsobují také mitochondriální dysfunkce a přispívají ke zvýšení oxidačního stresu, tím že stimulují tvorbu NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) oxidázy produkující ROS [11, 22, 23, 31].

Zhoršená syntéza ATP a mitochondriální dysfunkce jsou fyziologicky přítomné ve stáří, ale diagnostikujeme je i při IR. Nepřiměřený přísun FFA, zejména kyseliny palmitové, vede ke zvýšené nabídce acetylkoenzymu A (acetylCoA) pro Krebsův cyklus, tím dochází k přetížení cyklu a nadměrné tvorbě superoxidového radikálu, jehož tvorba je navíc podpořena NADP oxidázou. Tento radikál je působením enzymu superoxidodismutáza převeden na peroxid vodíku, jehož nadměrné množství je pro mitochondrie toxické. Snížená tvorba ATP a změny v morfologii (tvar a vnitřní uspořádání krist) vedou k apoptóze buňky. Lipotoxický účinek FFA se projevuje nejen v mitochondriích, ale i v endoplazmatickém retikulu, kde nadměrným procesem esterifikace vyvolává stresové reakce [11, 21].

Zatímco kyselina palmitová inhibuje inzulínovou signalizaci zabráněním fosforylace InsR, palmitoleát zlepšuje inzulínovou citlivost, cirkulaci lipidů a má preventivní účinky proti apoptóze  $\beta$ -buněk pankreatu. Zvýšená koncentrace palmitoleátu vede ke snížení TG. Palmitoleát je součástí mnoha potravin, ale ve velmi nízké koncentraci, v těle může být syntetizován de novo [23, 32].

### **2.2.3 Vliv kouření**

Na rozvoji IR se podílí i kouření tím, že podporuje tvorbu abnormalit v lipidovém metabolismu. Vlivem kouření se aktivuje sympatikus, stoupá riziko vzniku mikrovaskulárních komplikací (např. neuropatie, retinopatie a nefropatie), dochází k poškození endotelu a zvyšuje se shlukování trombocytů. Po zanechání kouření se snižují hladiny LDL-cholesterolu a zvyšuje se HDL-cholesterol [17].

#### **2.2.4 Složení stravy**

Strava bohatá na obsah tuků je spojována s IR, zejména s ohledem na množství SFA. Předpokládá se, že složení mastných kyselin je důležité v dlouhodobém rozvoji IR prostřednictvím vlivu na složení membránových lipidů, na buněčnou signalizaci a genovou expresi. Konzumace potravin s vyšším obsahem sacharidů se obvykle pojí se zvýšenou citlivostí k inzulínu, ale tento účinek je pouze krátkodobý. I když některé studie prokázaly, že vysoké množství sacharidů ve stravě může zhoršovat klinické projevy IR. Pravděpodobně však závisí na typu sacharidu a příjmu vlákniny, která má naopak příznivý vliv. Bylo zjištěno, že vláknina snižuje postprandiální glukózu a zvyšuje inzulínovou odpověď, zlepšuje celkovou citlivost inzulínu v těle, snižuje TG a HDL-cholesterol, zvyšuje pocit sytosti a snižuje ukládání tuku. Proteinová strava stimuluje sekreci inzulínu, ale také glukagonu a podporuje glukoneogenezi. Uvádí se i potenciální význam stopových prvků zinku a chromu na IR. Zinek je důležitý v biosyntéze inzulínu a jeho sekreci. Nedostatek chromu je spojen s intolerancí glukózy a IR, protože jeho aktivní forma chromodulin zvyšuje aktivitu tyrosin-kinázy na InsR [15].

#### **2.2.5 Fyzická aktivita**

Existuje velké množství důkazů o pozitivním vlivu cvičení na zvýšení citlivosti inzulínu. Intenzivní jednorázové cvičení vede k nárůstu translokace GLUT4 do plazmatické membrány, pravidelné cvičení zvyšuje expresi mRNA GLUT4. Ke zlepšení citlivosti inzulínu dochází zřejmě posílením přenosu signálu na úrovni IRS proteinů a PI3K [15].

#### **2.2.6 Stres**

IR je obvykle přítomná při katabolickém stresu vyvolaném těžkým onemocněním. Mechanismy vzniku zahrnují aktivaci hypotalamo-hypofyzární osy. Dochází tak k výraznému zvýšení proti sobě působících hormonů, stejně jako účinku zánětlivých cytokinů, které negativně ovlivňují inzulínovou signalizaci v játrech, kosterní svalovině a tukové tkáni [15].



## 2.3 PROJEVY

Účinek inzulínu, jeho nedostatek i projevy IR se liší v závislosti na fyziologické funkci tkání a příslušných orgánů. Na inzulínu je závislá zejména svalová a tuková tkáň [15].

### 2.3.1 Svalová tkáň

Příjem glukózy svalem představuje asi 60-70% z celkového inzulín-stimulovaného vychytávání glukózy. Ve fyziologickém stavu inzulín podporuje tvorbu glykogenu aktivací glykogensyntázy, naopak potlačuje proteinový katabolismus. Při hladovění se syntéza proteinů sníží asi o 50%. Pokud ve svalu chybí InsR, zvyšují se sérové hladiny FFA, TG a přibývá množství tuku v těle, ale tolerance glukózy a sérová hladina inzulínu je v normě. IR ve svazech vede především ke změně metabolismu lipidů. Také zhoršuje syntézu glykogenu pravděpodobně snížením přesunu glukózy do buňky [8, 15].

Nadměrný přísun mastných kyselin do svalu narušuje inzulín-zprostředkované vychytávání glukózy inhibicí pyruvát dehydrogenázy (PDH), což vede ke snížení oxidace glukózy a hromadění glykolytických produktů. Některé vědecké studie se domnívají, že lipidy indukovaná IR v kosterním svalu je způsobena zhoršením inzulínové signalizace a inzulín-stimulovanému transportu glukózy nikoliv snížením glykolýzy. Nadbytek LC-CoAs (long-chain acyl CoAs) v buňce, vlivem přísunu FA, vede ke zvýšení produkce lipidových metabolitů (DAG, ceramidy). Klíčová je role DAG, který aktivuje PKC. Vztah ceramidů ke vzniku IR ve svazech nebyl prokázán. Následkem přejídání mohou i zvýšené hladiny některých aminokyselin zhoršit vychytávání glukózy v kosterním svalu. Inzulínovou signalizaci ruší aminokyseliny s rozvětveným řetězcem, které pravděpodobně aktivují S6K [8, 20, 33, 34].

Mastné kyseliny podporují prostřednictvím PPAR $\alpha/\delta$  (PPAR – peroxisome proliferator-activated-receptor) zvýšenou expresi genů pro  $\beta$ -oxidaci. Toto zvýšení však není koordinováno s následných TCA (tricarboxylic acid) cyklem a transportem elektronů (ETC) a vede tak k mitochondriálnímu přetížení. V důsledku toho mohou vznikat a v mitochondriích se hromadit vedlejší produkty nedokonalé  $\beta$ -oxidace (acylkarnitin, ROS). Mitochondriální napětí může aktivovat serinové kinázy, které brání inzulínové signalizaci a translokaci GLUT4. Tělesné cvičení brání napětí zvýšením TCA cyklu podporou exprese  $\beta$ -oxidačních enzymů pomocí PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$ -co-activator-1 $\alpha$ ) společně s PPAR $\alpha/\delta$  zprostředkující metabolické přeprogramování. Zvýšením mitochondriální funkce se obnoví citlivost na inzulín. Schéma mechanismu vzniku IR ve svalu je znázorněno v Příloze 5 na straně 57 [20, 34].

### 2.3.2 Tuková tkáň

Inzulín v tukové tkáni podporuje diferenciaci buněk, vylučování leptinu, lipogenezi, inhibuje lipolýzu a stimuluje přísun glukózy do buněk. Odhaduje se, že tuková tkáň tvoří asi 10% z celkového inzulín-stimulovaného vychytávání glukózy. Porušení inzulínové signalizace v tukové tkáni je pravděpodobně zprostředkováno inaktivací Akt. Při IR není hormon senzitivní lipáza inzulínem inhibován, dochází tak ke zvýšenému uvolňování mastných kyselin z adipocytů do krevního oběhu, což má za následek vznik hyperlipidémie a následné ektopické ukládání tuku do cévní stěny, jater, pankreatu a dalších tkání. Akumulace tuku vede k aktivaci zánětlivých reakcí, které se podílí na rozvoji IR. Porucha inzulínu inhibovat lipolýzu je u obézních jedinců dána zmnožením tukové tkáně. Genetický základ snížení antilipolytického účinku inzulínu nacházíme u blízkých příbuzných diabetiků 2. typu. Častý je společný výskyt IR s rezistencí na leptin. Tento kombinovaný stav vede k akceleraci obezity a kardiovaskulárních onemocnění [4, 8, 11, 15].

### 2.3.3 Játra

Játra jsou klíčovým orgánem regulujícím homeostázu glukózy a lipidů. Inzulín zde podporuje syntézu glykogenu, lipidů a proteinů, potlačuje produkci glukózy inhibicí glukoneogeneze. Mitogenní účinky inzulínu jsou zprostředkovány produkcí IGF (insulin-like growth factor) a SHBG (sex-hormone binding globulin) [8, 15].

Nadměrný přísun mastných kyselin do jater způsobuje zvýšení koncentrace malonylCoA a z něj vznikajícího LC-CoAs. Přebytek malonyl-CoAs inhibuje CTP1 (carnitine palmitoyltransferase 1) v mitochondriích a snižuje tak  $\beta$ -oxidaci. Tím dochází k odklonění LC-CoAs od mitochondriální oxidace k biosyntetickým enzymům (GPAT2 – glycerol-3-phosphate acyltransferase 2, DGAT1 – diacylglycerol acyltransferase 1, SPT1 – serine palmitoyltransferase 1), které katalyzují tvorbu TG a signalizačních meziproductů jakou jsou DAG a ceramidy. Kromě toho inzulín inhibuje jaterní expresi  $\beta$ -oxidačních enzymů pomocí PGC1 $\alpha$ . Tato role inzulínu je zachována i při IR [20, 22, 35].

Klíčovým krokem pro vznik jaterní IR je zvýšení obsahu DAG vedoucí k aktivaci a translokaci PKC $\epsilon$  k plazmatické membráně, kde inhibuje aktivitu intracelulární kinázové domény InsR. Tím dochází ke snížení schopnosti inzulínu inhibovat glukoneogenezi a aktivovat syntézu glykogenu. Projevem je nedostatečná inhibice dvou klíčových glukoneogenních enzymů PEPCCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) a G6P

(glucose-6-phosphate). Schéma mechanismu vzniku inzulínové rezistence v játrech je znázorněno v Příloze 6 na straně 58 [15, 19, 22, 35].

DAG a ceramidy aktivují stresem-indukovanou serin-kinázu, na tuto kinázu působí i zánětlivé molekuly, stejně jako IRE1 (inositol requiring kinase 1). Nadměrný přísun mastných kyselin totiž představuje těžkou anabolickou zátěž pro ER, kde vyvolává aktivaci IRE1 a tvorbu proteinů. [15, 20].

#### **2.3.4 Vliv na metabolismus glukózy**

Inzulín snižuje glykémii zvýšeným vychytáváním glukózy, zejména v kosterním svalstvu a tukové tkáni, prostřednictvím přesunu glukózových transportérů do plazmatické membrány. V játrech podporuje zvýšení tvorby glykogenu aktivací glukokinázy a glykogensyntázy. Při jaterní IR není schopen inzulín potlačit glukoneogenezi, což vede ke zvýšenému vylučování glukózy z jater a její vychytávání z oběhu závisí na citlivosti tkání k inzulínu. Současná IR ve svalech a tukové tkáni vede k hyperglykémii. Výše glykémie vyjadřuje stupeň IR. Chronická hyperglykémie sama o sobě snižuje inzulínovou senzitivitu. Na hyperglykémii reagují  $\beta$ -buňky zvýšením sekrece inzulínu. Sekrece inzulínu  $\beta$ -buňkami závisí primárně na hladině glukózy, ale také na FFA. Dlouhodobé zvýšení FFA vede k hyperinzulinémii a snížení citlivosti  $\beta$ -buněk na stimulaci sekrece glukózou. Přetrvávající přísun FFA a ukládání TG do  $\beta$ -buněk vede k jejich selhání [4, 11, 36].

#### **2.3.5 Vliv na metabolismus lipidů**

IR je spojena se změnami hladin sérových lipidů a lipoproteinů. Nejvýznamnější je pro metabolismus lipidů porušení funkce inzulínu v játrech a enterocytech. Pro IR stavy je charakteristické snížení HDL, hypertriglyceridemie, zvýšení LDL. Nadměrný přísun FFA do jater vede ke zvýšené syntéze VLDL částic obsahujících apolipoproteinB100 a velké množství TG. V krevním oběhu VLDL předávají TG LDL a HDL částicím. Působením lipáz, které při IR nejsou inhibovány, dochází ke snížení obsahu TG v částicích a zmenšení jejich velikosti. Výsledná hypertriglyceridemie má za následek snížení HDL. Příčinou je rychlá výměna TG za estery cholesterolu pomocí cholesterylestertransferproteinu, jehož aktivita je při IR zvýšena, vedoucí ke zvýšení aterogenních LDL. Na pokles HDL má vliv i zmenšení jejich velikosti, které umožňuje HDL odstraňovat ledvinami. Malé denzní LDL obsahující apolipoproteinB100 snadno podléhají glykosylaci a oxidativní modifikaci, kterou IR podporuje. Jejich zvýšené množství vede ke vzniku aterosklerotického plátu [11, 37, 38, 39].

V enterocytech i játrech je IR doprovázena zvýšením aktivity enzymu hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktáza, který katalyzuje de novo syntézu cholesterolu. Zároveň dochází ke snížení exprese proteinových transportérů cholesterolu, které vrací cholesterol zpět do střevního lumina a z hepatocytů do žluči. Změnou je i zvýšená exprese mikrozomálního transfer-proteinu pro TG urychlující tvorbu v chylomikronů v enterocytech a VLDL částic v játrech. Vliv IR na množství lipoproteinů znázorňuje obrázek v Příloze 7 na straně 59 [11].

### **2.3.6 Endotel a cévy**

Vazodilatační účinky inzulínu jsou zprostředkovány PI3K/Akt dráhou, která stimuluje produkci NO v cévním endotelu. Inzulín zvyšuje tvorbu tetrahydrobiopterinu, což je kofaktor enzymu eNOS (endoteliální oxid dusnatý syntáza), zatímco TNF- $\alpha$  a FFA jeho aktivitu snižují. Uvolňování vazokonstrikčního endotelinu je také stimulováno inzulínem. IR podporuje hypertenzi a aterosklerózu, snižuje systémovou citlivost inzulínu a stimuluje vazokonstrikci. Příčinou IR je pravděpodobně aktivace Foxo1 deficitem IRS proteinů. V důsledku snížení tvorby tetrahydrobiopterinu, je obtížnější eNOS stimulovat, což vede k oslabené vazodilatační odezvě na inzulín a acetylcholin [8, 14, 15].

Kompenzační hyperinzulinémie, která doprovází IR, je spojena se zvýšenou hladinou prokoagulačních faktorů. Nadbytek inzulínu vede k nadměrné tvorbě endotelinu, který inhibuje inzulínovou signalizaci přes PI3K. Zatímco metabolické účinky inzulínu jsou během IR narušeny, mitogenní účinky nikoliv. Stimulace MAPK dráhy vede k proliferaci cévního hladkého svalstva, zvýšené tvorbě kolagenu a nadměrné produkci zánětlivých cytokinů přispívajících k urychlení aterosklerózy. Ztráta citlivosti inzulínu je doprovázena hypertriacylglyceridemií, zvýšením VLDL, snížením HDL, porušenou glukózovou tolerancí a hypertenzí, což jsou hlavní rizikové faktory pro vznik aterosklerózy [13, 15, 17, 21].

### **2.3.7 Kost**

Inzulín podporuje tvorbu kostní tkáně a diferenciaci osteoblastů, které syntetizují osteokalcin podporující, dosud neznámým mechanismem, sekreci inzulínu a zvyšující jeho citlivost v játrech a kosterní svalovině. V osteoblastech inzulín stimuluje tvorbu osteokalcinu potlačením Foxo1. Vývoj IR v kostní tkáni je způsoben zvýšenou hladinou SFA, které v kostech potlačují inzulínovou signalizaci. IR vede k úbytku kostní hmoty, protože není inzulínem potlačena funkce osteoklastů. Přesný mechanismu není objasněn, ale předpokládá

se, že snížení pevnosti kostní tkáně může být důsledkem úbytku kolagenu, narušení mikroarchitektury a možný je i účinek růstových faktorů a hyperglykémie [17, 29, 40].

## **2.4 DŮSLEDKY**

IR vede k intoleranci glukózy, dyslipidémii, endoteliální dysfunkci, zvýšení prokoagulačních faktorů, hemodynamickým změnám, zvýšení zánětlivých markerů, abnormálnímu metabolismu kyseliny močové, zvýšení ovariální sekrece testosteronu a spánkové apnoe. IR je považována za klíčový faktor v patogenezi komplexních onemocnění jakými jsou DM2T, MS, kardiovaskulární choroby, hypertenze, syndrom polycystických vaječníků, NAFLD a některé druhy rakoviny. Klinické syndromy spojené s IR jsou uvedeny v Tabulce 4 na straně 38 [15, 25].

### **2.4.1 Diabetes mellitus 2. typu**

I když obezita vede ke vzniku IR, jenom u části pacientů dojde k vývoji DM2T. Spouštěčím faktorem vzniku DM2T je nedostatečná inzulínová sekrece způsobená selháváním  $\beta$ -buněk v důsledku rozvoje IR, která působí na pankreas stejným mechanismem jako na kosterní svalovinu a játra. Další možným mechanismem vedoucím k selhání  $\beta$ -buněk, může být ukládání toxických amyloidních vláken. Amylin je syntetizován a vylučován  $\gamma$ -buňkami pankreatických ostrůvků a jeho nadbytečná tvorba je spojena s velkým množstvím hydrofobních aminokyselin v přijatých proteinech. Ukládání amyloidních vláken zkracuje první fázi sekrece inzulínu, snižuje buněčnou hmotu a ústí v apoptózu  $\beta$ -buněk. DM2T se projevuje až tehdy, kdy je počet  $\beta$ -buněk snížen o 40-50% z původního fyziologického počtu. Na vzniku DM2T se společně podílejí genetické vlivy a vlivy zevního prostředí. DM2T se také vyskytuje ve spojení s jinými chorobami jako je pankreatitida, agromegalie, Cushingův syndrom [11, 20, 41].

DM2T je komplexní metabolická porucha komplikovaná mikrovaskulárními (retinopatie, nefropatie, neuropatie), kardiovaskulárními a dalšími chorobami. Jedná se o rychle rozvíjející globální onemocnění, které je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí. Postihuje odhadem 366 milionů lidí a v roce 2024 se očekává nárůst až na 600 milionů diabetiků [10, 19, 21].

**Tabulka 4** Klinické syndromy spojené s inzulínovou rezistencí. Upraveno podle [5].

<b>Patologické stavy</b>		
<b>středně těžká IR</b>	metabolický syndrom	
	syndrom polycystických ovárií	
	diabetes mellitus 2. typu	
	endokrinopatie	Cushingův syndrom
		akromegalie
		tyreotoxikóza
		feochromocytom
		inzulinom
		glukagonom
	další patologické stavy	urémie
		cirhóza jater
		tumory
		sepsy
		horečka
infekce		
ketoacidóza		
hyperosmolární stav		
hladovění		
<b>těžká IR</b>	vrozené genetické syndromy	IR typu A - genetický defekt InsR
		leprechaunismus (Donohueova nemoc)
		lipodystrofie
	získané	IR typu B – protilátky proti InsR
		sekundární lipodystrofie

Příznaky DM2T nejsou obvykle typické, a proto se většinou diabetes objeví náhodně nebo se diagnostikuje až na základě projevů specifických pro mikroangiopatické komplikace. Nejčastěji se DM2T manifestuje okolo 40 let, proto se někdy označuje jako stařecký diabetes. V případě defektní glukokinázy se však může projevit i dříve, potom se označuje zkratkou MODY (maturity onset diabetes of the young) [41, 42].

U pacientů s onemocněním DM2T se kombinuje léčba nefarmakologická a farmakologická. Cílem léčby je dosáhnout fyziologické hodnoty glykémie a přitom zabránit vzniku hypoglykémie a zvýšení hmotnosti. Zaměřujeme se také na léčbu přidružených onemocnění DM2T jako je hypertenze, dyslipidémie a dalších projevů metabolického syndromu. Nefarmakologická léčba představuje změnu stravovacích návyků a pravidelnou fyzickou aktivitu. Snížení IR u obézních jedinců s DM2T a zlepšení glukózového a lipidového metabolismus je spojeno se snížením tělesné hmotnosti alespoň o 5% [11, 42].

Základní farmakem pro léčbu DM2T je perorální antidiabetikum (PAD) metformin (Met), které se řadí společně s deriváty thiazolidinonů (TZD) a akarbózou ke skupině PAD zlepšujících IR. Akarbóza působí v proximální části tenkého střeva, kde inhibuje  $\alpha$ -glukosidázy. Kromě zlepšování IR snižuje hypoglykémii a nezpůsobuje zvýšení hmotnosti. Další skupinou PAD jsou inzulínová sekretagoga, které rozdělujeme na sulfonylureové deriváty (SU) a nesulfonylureová sekretagoga (glinidy). SU deriváty zvyšují citlivost  $\beta$ -buněk pankreatu. Ovlivňují pouze vyplavení inzulínu ze sekrečních granul, nikoliv jeho syntézu. Principem působení SU derivátů je jejich vazba na podjednotku draslíkového kanálu. Tato vazba vyvolá uzavření kanálu a zvýšení sekrece inzulínu. Glinidy působí obdobným mechanismem, ale mají kratší hypoglykemický účinek [11, 42, 43].

Kromě PAD lze k léčbě DM2T využít inkretiny nebo aplikovat inzulín (zejména v časných stádiích). Inkretiny jsou gastrointestinální peptidové hormony, které vyvolávají sekreci inzulínu. Mezi nejznámější patří GLP1 (glucagon like peptid 1) a GIP (žaludeční inhibiční peptid). V klinické praxi se využívá analog GLP1, které mají v těle delší aktivitu, nebo inhibitorů enzymu DPP-IV (dipeptidylpeptidáza IV), který GLP1 degraduje [11, 42].

## 2.4.2 Metabolický syndrom

MS, označovaný jako syndrom IR, mnohočetný metabolický syndrom X nebo Reavenův syndrom, je soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, které vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulínu v metabolismu glukózy. Kromě genetické predispozice se k rizikovým faktorům vzniku MS řadí: nedostatek fyzické aktivity, nadměrný přísun energie, stres, kouření, obezita a další faktory (chronický stres, nedostatek spánku). MS se vyznačuje: obezitou (zejména viscerální), hypertenzí, dyslipidemií (zvýšení TG, sd-LDL, snížení HDL), endoteliální dysfunkcí, IR, hyperglykemií, hyperurikemií, poruchou hemokoagulace, hyperinzulinemií, DM2T a zvýšením pro-zánětlivých faktorů. Aby byl MS diagnostikován, musí jedinec mít alespoň 3 výše uvedené abnormality. MS zvyšuje riziko vzniku aterosklerotických vaskulárních onemocnění. K léčbě MS jsou nejvíce osvědčená inkretinová analoga vedoucí ke zlepšení dyslipidémie, hypertenze, obezity a diabetu [15, 16, 26, 27, 36].

## 2.4.3 Hypertenze

IR je spojena s esenciální hypertenzí až v 50% případů. Její vliv na rozvoj hypertenze je zprostředkován: sníženou produkcí NO v endotelu, zvýšením retence sodíku a vody v ledvinách, stimulací sympatiku zvyšujícího periferní cévní rezistenci, srdeční výdej a frekvenci, a snížením aktivity  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasy způsobující ztížený transport iontů buněčnými membránami a zvyšující koncentraci vápníku v buňce [15, 38].

## 2.4.4 Nealkoholické steatóza jater

Základem vzniku NAFLD je zvýšená akumulace TG v játrech. K ektopickému ukládání lipidů přispívá IR v tukové tkáni a kosterní svalovině. NAFLD je nejčastější jaterní chronické onemocnění v západních zemích. Jeho výskyt se USA pohybuje okolo 20-30% v dětské i dospělé populaci. Histologicky se vyznačuje zánětem spojeným s akumulací TG. NAFLD má ve většině případů progresivní vývoj (vznik fibrózy, cirhózy nebo karcinomu), jehož základem je převýšení syntézy TG nad exportem TG ve VLDL částicích. Předpokládá se, že TNF- $\alpha$  je klíčovým mediátorem NAFLD. Jeho zvýšené hodnoty korelují se stupněm jaterní fibrózy [15, 22, 33, 44].



## 2.5 DIAGNOSTIKA

Existuje celá řada postupů v laboratorní diagnostice IR. V minulosti se využívaly radioimunoanalýzy, které byly ve většině případů nahrazeny přesnějšími a specifitějšími testy. Za nejpresnější se považuje metoda euglykemického hyperinzulinemického clampu. V klinické praxi se obvykle IR určuje stanovením koncentrace inzulínu nalačno. Kromě tohoto testu se provádí další orientační testy, jako je např. HOMA-IR (homeostatis model assessment of insulin resistance) test, QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), stanovení C-peptidu nebo glykovaného hemoglobinu. Další možností jak identifikovat pacienty s IR je na základě funkčních markerů rezistence na inzulín. Posuzuje se koncentrace TG v plazmě, jejich poměr s VLDL částicemi a koncentrací inzulínu [11, 15, 45].

V případě potvrzení IR je důležité zjistit, zda se jedná pouze o IR nebo jde o MS. Nedostatečná funkce inzulínu v jednotlivých metabolických drahách nebo důsledek jeho zvýšeného množství vyvolává další odchylky, které jsou charakteristické pro stav IR. Vyšetření nutná pro diagnostiku MS by měla zahrnovat stanovení glykémie, lipidového profilu, homocysteinu, CRP, testy endotelové dysfunkce a testy ledvinných funkcí [11].

### 2.5.1 Euglykemický hyperinzulinemický clamp

Metoda euglykemického hyperinzulinemického clampu (neboli svorky) je považována za zlatý standard vyšetření IR. Využívá se však pouze pro výzkumné účely, a to z důvodu náročnosti, ceny a možným rizikům. Tento test lze teoreticky provádět i při hyperglykémii nebo hypoglykémii [11, 45].

Provedení testu spočívá v konstantní infuzi inzulínu, kterou dosáhneme hyperinzulinémie, zároveň se snažíme udržet konstantní glykémii. Proto se pacientovi v pravidelných krátkých intervalech měří glykémie a úpravou rychlosti infuze glukózy se dosáhne ustálené hodnoty. Poté se změní rychlost infuze glukózy a asi po 90 minutách dochází k ustálení glykémie, kdy platí, že glukóza do těla dodávaná se rovná glukóze, která je z oběhu transportována do buněk. Měří se spotřeba glukózy v miligramech na 1 kg hmotnosti za minutu. U inzulín senzitivních jedinců je spotřeba glukózy vysoká. U pacientů s IR je vychytávání glukózy tkáněmi nižší [11, 45].

### 2.5.2 Hladina inzulínu nalačno

Stanovení hladiny inzulínu nalačno je jednoduchou metodou, která se dá použít i pro pravidelná vyšetření. Principem je, že hladina inzulínu odráží stav IR. Metoda není vhodná pro pacienty s exogenním použitím inzulínu. Nevýhodou stanovení je, že stupeň hyperglykémie se nedá ovlivnit. U hyperglykemických pacientů nebo léčených inzulínem se využívá C-peptidu, i když toho stanovení nemusí být přesné z důvodu možného poškození produkce inzulínu [11].

### 2.5.3 Homeostatický model posouzení inzulínové rezistence

HOMA-IR je metoda, která se využívá zejména v epidemiologických studiích. Výsledek testu se získá vynásobením hodnoty glykémie nalačno (mmol/l) s hladinou inzulínu nalačno (mU/l) a následně se podělí číslem 22,5. Přítomnost IR je dána výsledkem vyšším než 2. Díky jednoduchosti a zohlednění úrovně hyperglykémie se test často používá v klinické praxi. Využívá se i při stanovení vhodné léčby DM2T [11].

### 2.5.4 QUICK index

QUICK index naopak zjišťuje inzulínovou senzitivitu. Vztah pro výpočet QUICK indexu je:  $QUICK = 1 / [\log(\text{glykémie nalačno}) + \log(\text{inzulinémie nalačno})]$ . IR je určena hodnotou nižší než 0,339 [11].

### 2.5.5 C-peptid

C-peptid se uvolňuje do oběhu společně s inzulínem, ale má delší biologický poločas. Zprostředkovává efekty ovlivňující rozvoj cévních a nervových změn ve tkáních. Ve vyšších koncentracích má analgetické účinky, snižuje únik albuminu a brání endotelové dysfunkci. Z diagnostického hlediska je markerem hyperinzulinémie, i když působí protektivně na cévy a nervy před negativním účinkem hyperinzulinémie a hyperglykémie. Stanovení C-peptidu se převážně používá ke zjištění funkčnosti  $\beta$ -buněk pankreatu. Zvýšení koncentrace C-peptidu z důvodu IR je diagnostikováno při DM2T. Jeho množství se určuje pomocí imunoanalytických metod (RIA, ELISA). Stanovuje se nalačno a následně po stimulaci glukagonem (případně po definované snídani) nebo v rámci oGTT (orální glukózový toleranční test) [46].

## 2.5.6 Glykovaný hemoglobin

Sledování hladiny glykovaného hemoglobinu patří mezi běžné a nejefektivnější metody pro určení průběhu diabetes mellitus. Glykovaný hemoglobin se stanovuje chromatografickými nebo imunoanalytickými metodami. Jeho množství se v zahraničí (zejména v USA) uvádí v procentech z celkové koncentrace hemoglobinu. V ČR se od roku 2004 vyjadřuje v jednotkách mmol/l [11, 47].

## 2.6 LÉČBA

Léčba IR je zahájena změnou životního stylu vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti. Základem je zvýšení fyzické aktivity, která zlepšuje citlivost inzulínu prostřednictvím nárůstu exprese oxidačních enzymů, počtu GLUT4 a snižuje množství viscerálního tuku. Tělesná aktivita také přispívá ke snížení krevního tlaku, zvýšení hladiny HDL-cholesterolu a má pozitivní vliv na imunitní systém. Důležitá je i změna složení stravy zahrnující omezení množství živočišných tuků a jednoduchých cukrů. Významné je i snížení konzumace alkoholu a zanechání kouření. Ačkoliv změny životního stylu jsou primární volbou pro léčbu IR, u mnoha pacientů je nutné použití farmakologické léčby [29, 48, 49].

### 2.6.1 Farmakologická léčba

Existuje široké spektrum farmakologických látek, které jsou spojeny s poruchou glukózové tolerance. Mezi léky zhoršující glukózovou toleranci patří antihypertenziva ( $\beta$ -blokátory, diuretika), kortikosteroidy, perorální antikoncepce, antipsychotika a léky používané na retrovirální infekce. Základem farmakologické léčby IR je použití Met a TZD. Pro pacienty s DM2T je Met základním lékem. V budoucnu se předpokládá větší využití protizánětlivé léčby. Její použití v praxi dosud není příliš úspěšné. Vědecké práce se zaměřují na využití TNF- $\alpha$  blokátorů, které výrazně zlepšují citlivost na inzulínu u hlodavců. Protizánětlivá terapie má však několik omezení. Zánět je důležitý pro mobilizaci imunitních buněk k obraně proti infekcím. V průběhu tělesného cvičení jsou vylučovány zánětlivé faktory (TNF- $\alpha$ , IL-6) vedoucí k inhibici anabolického metabolismu z důvodu energie pro svaly. Zánět aktivuje pro-zánětlivé reakce, ale také anti-zánětlivé. Rovnováha mezi těmito procesy je nutná pro správnou funkci inzulínu a homeostázu živin [7, 15, 50].

### 2.6.1.1 Metformin

Met potlačuje tvorbu glukózy v játrech, snižuje hladinu glykovaného hemoglobinu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, zrychluje kinetiku střev a má také pozitivní vliv na lipidový metabolismus. Met ovlivňuje glukózový a lipidový metabolismus prostřednictvím aktivace enzymu adenosinmonofosfát-proteinkináza. Další účinky Met jsou uvedeny v Tabulce 5. Výhodou Met je možnost kombinace se všemi dostupnými hypoglykemickými léky (PAD, inzulinem, inkretiny) [11, 42, 50].

**Tabulka 5** Účinky metforminu. Převzato z [6].

<b>Metformin</b>	
<b>snižuje:</b>	hyperglykémii
	inzulínovou rezistenci
	hyperlipidémii (VLDL, TG, LDL-cholesterol)
	prozánětlivé cytokiny
	fibrinogen, agregaci destiček
	adhezi monocytů k endotelu
	oxidativní stres
	prostupnost cév
	viscerální tukovou tkáň (BMI)
	proliferaci hladkých svalových buněk cévní stěny
	neovaskularizaci
<b>zvyšuje:</b>	fibrinolýzu
	vazodilataci závislou na endotelu
	nutritivní krevní průtok

### 2.6.1.2 Thiazolidindiony

Deriváty TZD – pioglitazon a rosiglitazon snižují IR zejména v tukové tkáni, kde potlačují lipolýzu a zvyšují produkci adiponektinu. V kosterním svalstvu stejně jako v játrech způsobují zvýšení využití glukózy. Jejich nevýhodou je nárůst tělesné hmotnosti během užívání. TZD jsou antagonisty PPAR- $\gamma$  jaderných receptorů. PPAR- $\gamma$  jsou ve větším množství přítomny v tukové tkáni, kde působí jako regulátory diferenciací, ale jsou zastoupeny také v tlustém střevě, hematopoetických buňkách, ledvinách, játrech, tenkém střevě a v kosterním svalu. TZD s PPAR vytváří komplex, který se následně váže na určité sekvence DNA.

Výsledkem je zvýšení transkripce specifických genů. TZD snižují hladiny FFA, zvyšují HDL-cholesterol a v cévní stěně působí protizánětlivě a antiaterogenně. Zároveň redistribuují tuky z viscerální oblasti do podkožní. V roce 2007 byla vydána výstraha použití rosiglitazonu z důvodu možného rizika vzniku infarktu myokardu. Od roku 2010 se používá u nových pacientů pouze v případě selhání jiné léčby [4, 11, 42, 49].

## **2.6.2 Chirurgická léčba**

Změny životního stylu a farmakologická léčba nemusí být dostatečné pro trvalé snížení hmotnosti, proto byla navržena chirurgická bariatrická léčba (CHBL) vedoucí k redukci hmotnosti u 60% případů. Chirurgické zákroky na trávicím traktu ovlivňují IR už po několika dnech především díky změně hladin GLP-1, GIP a ghrelinu. Kromě zlepšení IR CHBL pozitivně působí na diabetes, hypertenzi, spánkovou apnoe a hyperlipidémii. CHBL můžeme rozdělit na výkony restriční a malabsorpční. K restričním výkonům řadíme nejčastěji používanou bandáž žaludku (LAGB), laparoskopickou gastroplikaci (LGCP) a laparoskopickou tubulizaci žaludku (LSG). Všechny tyto zákroky jsou založeny na omezení množství přijaté potravy. Nejúčinnějším, ale zároveň nejagresivnějším zákrokem je biliopankreatická diverze řadící se k malabsorpční CHBL, která je založena na vyloučení části trávicího traktu z činnosti. Pacienti s těmito zákroky musí pečlivě dbát na složení stravy a doplňovat vitamíny a celou řadu potřebných prvků [11, 48].

### 3 ZÁVĚR

Inzulín je jedním z nejvýznamnějších hormonů lidského těla, protože aktivuje mechanismy snižující hladinu glukózy v krvi a ovlivňuje celou řadu dalších procesů v lidském těle. Přenos inzulínového signálu zprostředkovávají dvě cesty. Jedna je zodpovědná za metabolické účinky inzulínu a druhá za mitogenní vlivy.

IR trpí stále větší počet lidí. I přes vzrůstající výzkum IR je stále její molekulární podstata a přesná příčina vzniku nejasná. Převládá přesvědčení, že metabolity lipidů, adipokiny a zánětlivé mediátory porušují přenos inzulínového signálu na různých místech. K rozvoji IR může přispívat i kouření, stres, nedostatek fyzické aktivity nebo nevyvážená strava. Ve svalu se IR projevuje změnou v lipidovém metabolismu a zhoršenou syntézou glykogenu. Nadměrný přísun mastných kyselin do svalu vede ke vzniku metabolitů lipidů, které negativně ovlivňují signální cesty inzulínu. Nedostatečný účinek inzulínu v tukové tkáni má za následek zvýšené uvolňování mastných kyselin do oběhu. Tento nadměrný přísun vyvolává v játrech zvýšení tvorby metabolitů lipidů poškozujících inzulínovou signalizaci. IR je důležitým faktorem pro vznik komplexních onemocnění jakými jsou diabetes mellitus 2. typu, hypertenze, metabolický syndrom nebo nealkoholická steatóza jater.

Pro diagnostiku IR se v praxi obvykle využívá stanovení koncentrace inzulínu nalačno. Časté je i stanovení C-peptidu pomocí imunoanalytických metod. Za nejpřesnější metodu se považuje euglykemický hyperinzulinemický clamp, který se z důvodu vysoké ceny a náročnosti používá pouze pro výzkumné účely. Léčba IR má velký význam, protože rapidně stoupá počet diabetiků. K léčbě se používají inzulínové senzitizery, nejčastěji metformin, i když důležitá je změna životního stylu vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti. V případě selhání farmakologické léčby je možné využití chirurgických zákroků na trávicím traktu.

## 4 POUŽITÁ LITERATURA

1. ŽÁKOVÁ, L., JIRÁČEK J. Biosyntéza, sekrece a degradace insulinu, *Chemické listy*, 2005, 99(11), s. 772–781.
2. SKYLER, S. J. *Atlas of diabetes*. 4. New York: Springer Science and Business Media, 2012. ISBN 978-1-4614-1027-0.
3. MELONI, A. R., DEYOUNG, M. B., LOWE C., PARKES, D. G. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2013, 15(1), s. 15–27.
4. PIŤHOVÁ, P. Inzulinové režimy z klinického pohledu, *Remedia*, 2008, 7(7), s. 42–48.
5. SIDDLE, K. Signalling by insulin and IGF receptors: Supporting acts and new players. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2001, 47(1), s. R1-R10.
6. CHANG, L., CHIANG, S. H., SALTTEL, R. A. Insulin Signaling and the Regulation of Glucose Transport. *Molecular Medicine*, 2004, 10(7-12), s. 65–71.
7. PESSIN, J. E., SALTIEL A. R. Signaling pathways in insulin action : molecular targets of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 2000, 106(2), s. 165–169.
8. GUO, S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 2014, 220(2), s. T1-T23.
9. HUBBARD, S. R. The insulin receptor: Both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2013, 5(3), s. 1–12.
10. LIU, Q., LI, X., LI, C., ZHENG, Y., PENG, G. 1-Deoxynojirimycin Alleviates Insulin Resistance via Activation of Insulin Signaling PI3K/AKT Pathway in Skeletal Muscle of db/db Mice. *Molecules*, 2015, 20(12), s. 21700–21714.
11. PERUŠIČOVÁ, J. a kol. *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. 1. Praha: Maxdorf s.r.o., 2012. ISBN 978-80-7345-272-8.
12. DHILLON, A. S., HAGAN, S., RATH, O., KOLCH, W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 2007, 26(22), s. 3279–3290.
13. BROWNSEY, R. W., BOONE, A. N., ALLARD, M. F. Actions of insulin on the mammalian heart: Metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular Research*, 1997, 34(1), s. 3–24.
14. ZENG, G., NYSTROM, F. H., RAVICHANDRAN, L. V., CONG, L. N., et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 2000, 101(13), s. 1539–1545.

15. WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists*, 2005, 26(2), s. 19–39.
16. PELIKÁNOVÁ, T. Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. *Interní medicína pro praxi*, 2004, 5(10), s. 43–48.
17. STEHLÍKOVÁ, Vendula. *Diabetická dyslipidémie*. Pardubice, 2014. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce MUDr. Vladimíra Mužáková, Ph.D.
18. CHAKRABORTY, C. Biochemical and molecular basis of insulin resistance. *Current Protein & Peptide Science*, 2006, 7(2), s. 113–21.
19. SAINI, V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2010 1(3), s. 68–75.
20. MUOIO, D. M., NEWGARD, C. B. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(3), s. 193–205.
21. DEFRONZO, R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: The missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 2010, 53(7), s. 1270–1287.
22. ASRIH, M., JORNAYVAZ, F. R. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *The Journal of Endocrinology*, 2013, 218(3), s. R25-36.
23. GLASS, C. K., OLEFSKY, J. M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 2012, 15(5), s. 635–645.
24. POLÁK, M. J., KLIMČÁKOVÁ, M. E., KOVÁČIKOVÁ, M. M., VÍTKOVÁ, I. M., et al. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní medicína pro praxi*, 2006, 8 (10), s. 443–446.
25. NOVOTNÝ, D., VAVERKOVÁ, H., KARÁSEK, D., HALENKA, M., et al. Vztah mezi jednonukleotidovým polymorfismem +276 G > T na genu pro adiponektin a markery inzulinové rezistence u dyslipidemických pacientů. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2008, 16(3), s. 178–182.
26. NOVOTNÝ, D., VAVERKOVÁ, H., KARÁSEK, D., HALENKA, M. Adiponektin - Parametr s protizánětlivým a protiaterogenním potenciálem. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2008, 16(3), s. 171–177.
27. RUDERMAN, N. B., CARLING, D., PRENTKI, M., CACICEDO, J. M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(7), s. 2764–2772.



28. PEROUTKOVÁ, Petra. *Lidská tuková tkáň*. Pardubice, 2014. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce Prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
29. KVAPIL, M., ed. al. *Diabetologie 2011*. 1. Praha: Triton, 2011. ISBN 978-80-737-461-2.
30. KWON, H., PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 2013, 4(JUN), s. 1–13.
31. ANDĚL, M., PATKOVÁ, J., TRNKA, J. Účinek nasycených a nenasycených volných mastných kyselin na inzulínovou rezistenci a metabolismus kosterního svalu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2012, 15(2), s. 131–137.
32. KÁBRTOVÁ, Kateřina. *Palmitooleát a jeho význam pro prevenci diabetu typu 2*. Pardubice, 2013. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce Prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
33. SAMUEL, V. T., SHULMAN, G. I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 2012, 148(5), s. 852–871.
34. SZENDROEDI, J., YOSHIMURA, T., PHIELIX, E., KOLIAKI, C., et al. Role of diacylglycerol activation of PKC $\theta$  in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(26), s. 9597–9602.
35. PERRY, R., SAMUEL, V., PETERSEN, K., SHULMAN, G. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2014 510(7503), s. 84–91.
36. SVAČINA, Š. et al. *Metabolický syndrom: nové postupy*. 1. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-4092-8.
37. KVAPIL, M. et al. *Diabetologie 2013*. 1. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2013. ISBN 978-80-7387-656-2.
38. PELIKÁNOVÁ, T. Syndrom inzulínové rezistence [online]. *Postgraduální medicína*, 2002, [cit. 1. 5. 2016]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/syndrom-inzulino-ve-rezistence-142379>
39. TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6(3), s. 456–80.
40. WEI, J., FERRON, M., CLARKE, C. J., HANNUN, Y. A., et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(4), s. 1–13.
41. SILBERNAGL, S., LANG, F. *Atlas patofyziologie člověka*. 1. české. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-716-9968-3.

42. RYBKA, J. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.
43. PERUŠIČOVÁ, J. et al. *Diabetologie 2007: Perorální antidiabetika a jejich postavení v léčbě diabetu mellitu 2. typu*. 1. Praha: Triton, 2007. ISBN 978-80-7387-038-6.
44. BIRKENFELD, A. L., SHULMAN, G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology*, 2014, 59(2), s. 713–723.
45. SVAČINA, S. Inzulinorezistence. [online]. *Medicabaze.cz*, 2007, [cit. 25. 4. 2016]. Dostupné z:  
[http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term\\_detail&catId=35&cname=DiabetologDi&pgn=30&termId=565&tname=Inzulinorezistence&h=empty#jump](http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&catId=35&cname=DiabetologDi&pgn=30&termId=565&tname=Inzulinorezistence&h=empty#jump)
46. SOLAŘ, S. C-peptid – od diagnózy ke klinice. *Interní medicína pro praxi*, 2011, 13(12), s. 481–486.
47. LACIGOVÁ, S., ČECHUROVÁ, D., BROŽ, P., GRUBEROVÁ, J., et al. Glykovaný hemoglobin. Je ohroženo jeho výsostné postavení v diabetologii ?, *Vnitřní lékařství*, 2008, 54(3), s. 251–256.
48. ALTIERI, P. I., MARCIAL, J. M., ESCOBALES, N., CRESPO, M., et al. The Metabolic Syndrome in Hispanics – The Role of Insulin Resistance and Inflammation. [online]. *InTech*, 2012, [cit. 1. 5. 2016]. Dostupné z:  
<http://www.intechopen.com/books/insulin-resistance/the-metabolic-syndrome-in-hispanics-the-role-of-insulin-resistance-and-inflammation>
49. OLATUNBOSUN, T. S. Insulin Resistance Treatment and Management. [online]. *Medscape*, 2015, [cit. 28. 5. 2016]. Dostupné z:  
<http://emedicine.medscape.com/article/122501-treatment#showall>
50. JOHNSON, A. M. F., OLEFSKY, J. M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*, 2013, 152(4), s. 673–684.

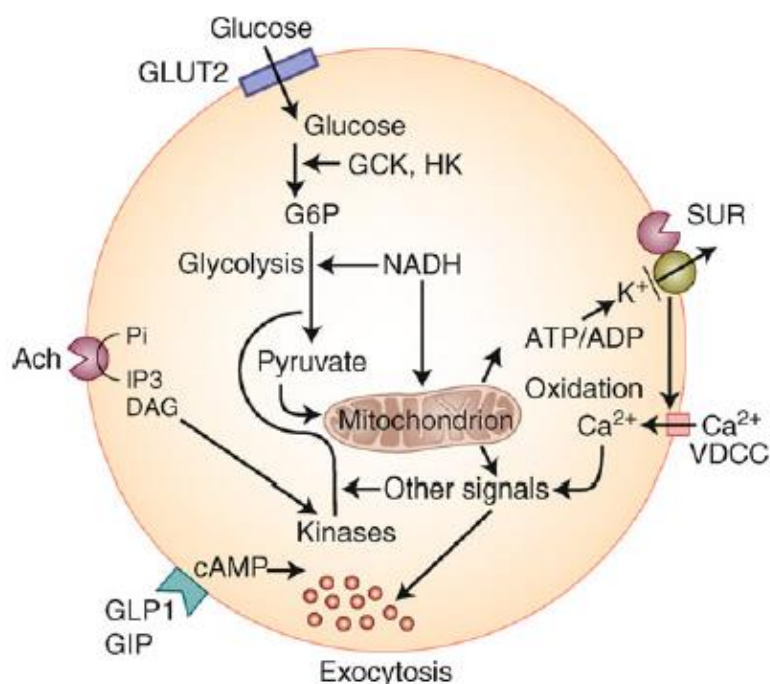
## 5 ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK

1. BUCHKOVICH, J. N., YU Y., ZAMPIERI, A. C., ALWINE, C. J. (2008). The TORrid affairs of viruses: effects of mammalian DNA viruses on the PI3K–Akt–mTOR signalling pathway. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6(4), s. 266–275.
2. PERUŠIČOVÁ, J. a kol. *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. 1. Praha: Maxdorf s.r.o., 2012. ISBN 978-80-7345-272-8.
3. SAINI, V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2010 1(3), s. 68–75.
4. POLÁK, M. J., KLIMČÁKOVÁ, M. E., KOVÁČIKOVÁ, M. M., VÍTKOVÁ, I. M., et al. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní medicína pro praxi*, 2006, 8 (10), s. 443–446.
5. PÍŤHOVÁ, P. Inzulinové režimy z klinického pohledu, *Remedia*, 2008, 7(7), s. 42–48.
6. PERUŠIČOVÁ, J. et al. *Diabetologie 2007: Perorální antidiabetika a jejich postavení v léčbě diabetu mellitu 2. typu*. 1. Praha: Triton, 2007. ISBN 978-80-7387-038-6.
7. SKYLER, S. J. *Atlas of diabetes*. 4. New York: Springer Science and Business Media, 2012. ISBN 978-1-4614-1027-0.
8. ESPEY, L. E. Pancreatic Hormones and Metabolic Regulation [online]. *Trinity University*, [cit. 1. 4. 2016]. Dostupné z: <http://www.trinity.edu/lespey/biol3449/lectures/lect10/fig.11.8.jpg>
9. KIM, B., FELDMAN L. E. Insulin resistance in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2012, 23(3), s. 133–141.
10. VOGT, M. C., BRÜNING, J. C. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism - from embryo to old age. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2013, 24(2), s. 76–84.
11. MUOIO, D. M., NEWGARD, C. B. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(3), s. 193–205.
12. PESCARMONA, G. Cholesterol Serum Influx/Efflux [online]. *Starting – flipper e novula*, 2007, [cit. 25. 4. 2016]. Dostupné z: <http://flipper.diff.org/app/pathways/473>

## 6 PŘÍLOHY

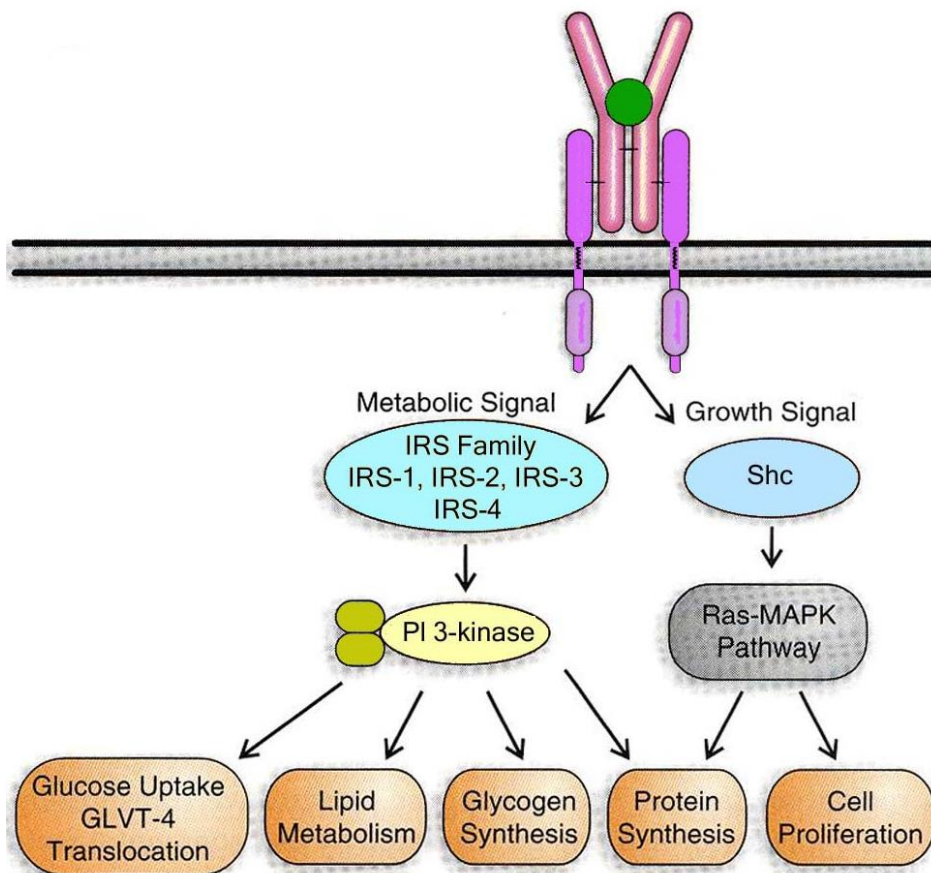
<b>Příloha 1</b> Mechanismus sekrece inzulínu z $\beta$ -buněk pankreatu.....	53
<b>Příloha 2</b> Schéma intracelulárního šíření účinku inzulínu.....	54
<b>Příloha 3</b> Signalizační kaskáda působení inzulínu v buňce.....	55
<b>Příloha 4</b> Molekulární podstata inzulínové rezistence.....	56
<b>Příloha 5</b> Mechanismus vzniku inzulínové rezistence ve svalu.....	57
<b>Příloha 6</b> Mechanismus vzniku inzulínové rezistence v játrech.....	58
<b>Příloha 7</b> Vliv inzulínové rezistence na množství lipoproteinů.....	60

**Příloha 1** Mechanismus sekrece inzulínu z  $\beta$ -buněk pankreatu. Převzato z [7].



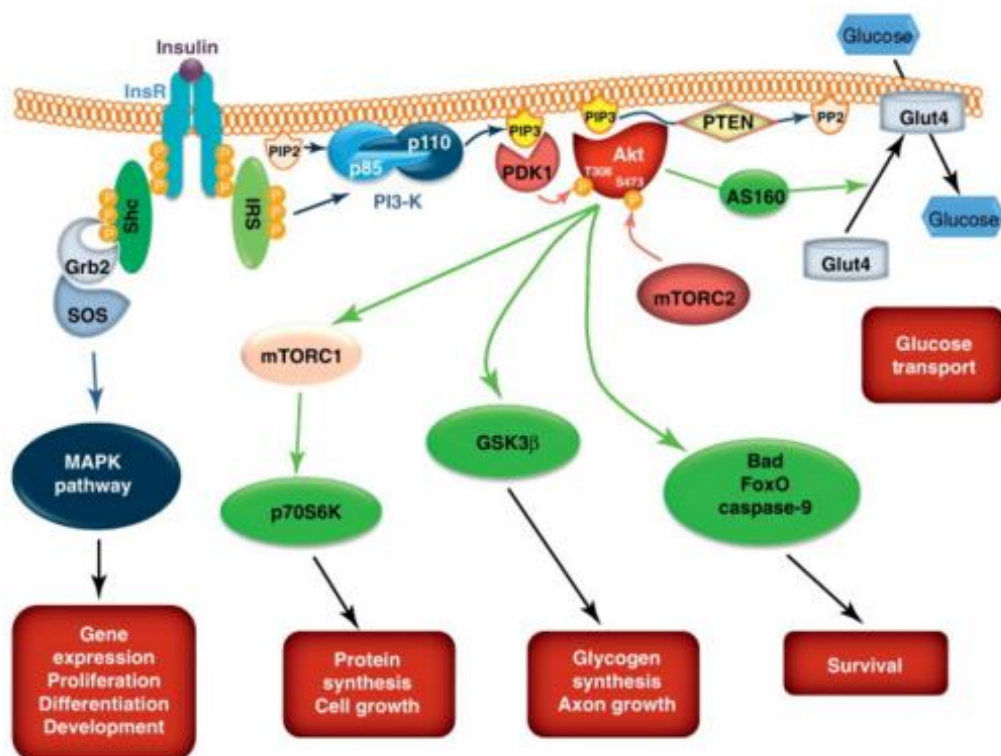
Ach – acetylcholine, ADP – adenosin diphosphate, ATP – adenosin triphosphate, cAMP – cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, DAG – diacylglycerol, G6P – glucose-6-phosphate, GCK – glucokinase, GIP – gastric inhibitory peptide, GLP 1 – glucose like peptide 1, GLUT2 – glucose transporter 2, HK – hexokinase, IP3 – 1,4, -triphosphate, NADP – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Pi – phosphate, SUR – sulfonylurea receptor, VDCC – voltage-dependent calcium channels

**Příloha 2** Schéma intracelulárního šíření účinku inzulínu. Převzato z [8].



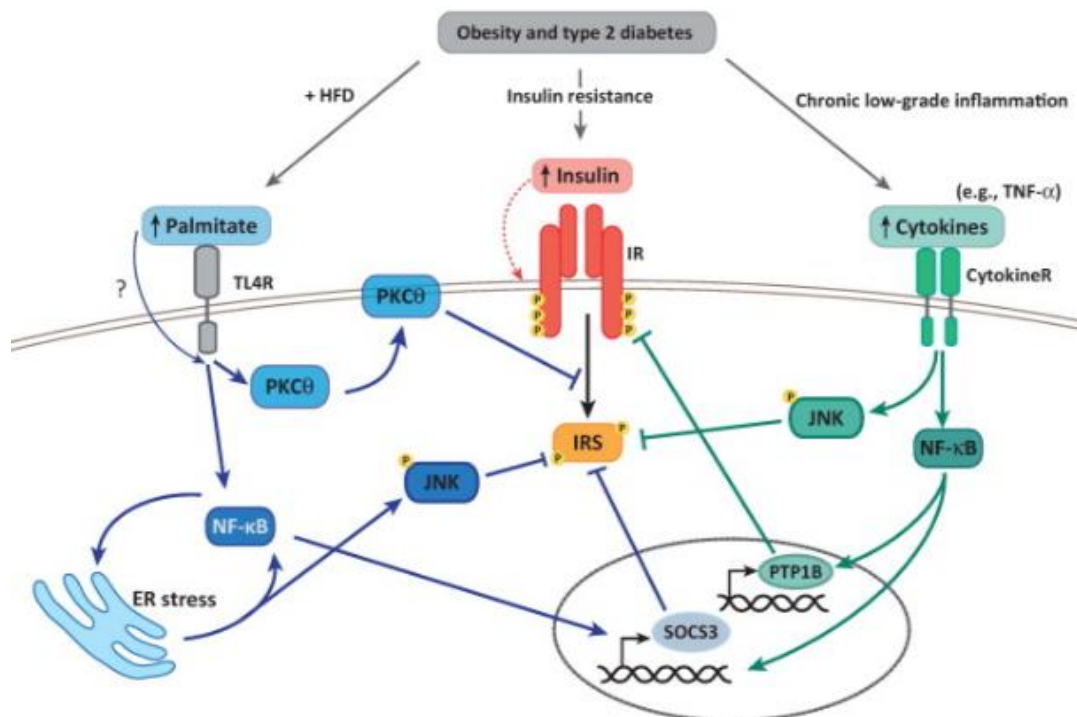
IRS – insulin receptor substrate, PI 3-kinase – fosfatidylinositol-3-kináza, MAPK - mitogen-activated protein kinases, Shc – Src homology 2 domain containing protein

**Příloha 3** Signalizační kaskáda působení inzulínu v buňce. Převzato z [9].



Akt – protein kinase B, Bad – BCL2-associated agonist of cell death, FoxO – fork-head/winged helix transcription factor O, GLUT4 – glucose transporter 4, Grb2 – grown factor receptor-bound protein 2, GSK3β – glycogen synthase kinase 3β, IRS – insulin receptor substrate, MAPK - mitogen-activated protein kinases, mTORC – mammalian target of rapamycin complex type 1 or 2, PDK1 – phosphoinositide-dependent kinase-1, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, PI 3-kinase – fosfatidylinositol-3-kináza, PIP2 – phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PIP3 – phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PTEN – phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3-phosphatases, Shc – Src homology 2 domain containing protein, SOS – son of sevenless

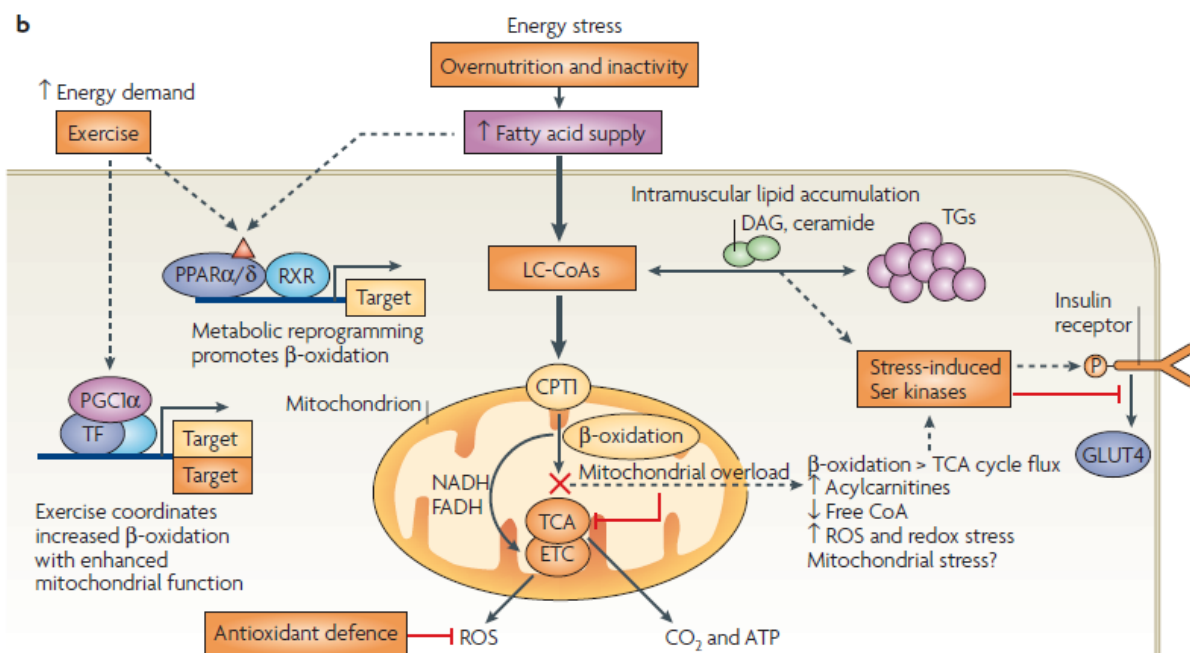
**Příloha 4** Molekulární podstata inzulínové rezistence. Převzato z [10].



CytokineR - cytokine receptor, ER - endoplasmic reticulum, HFD - high-fat diet, IR - insulin receptor, IRS - insulin receptor substrate, JNK - cJun N-terminal kinase, NF-κB - nuclear factor κ light-chain, p – phosphorylation, PKCθ - protein kinase Cθ, PTP1B - protein tyrosine phosphatase 1B, SOCS3 - suppressor of cytokine signaling, 3TL4R - toll-like receptor 4, TNF-α - tumor necrosis factor α

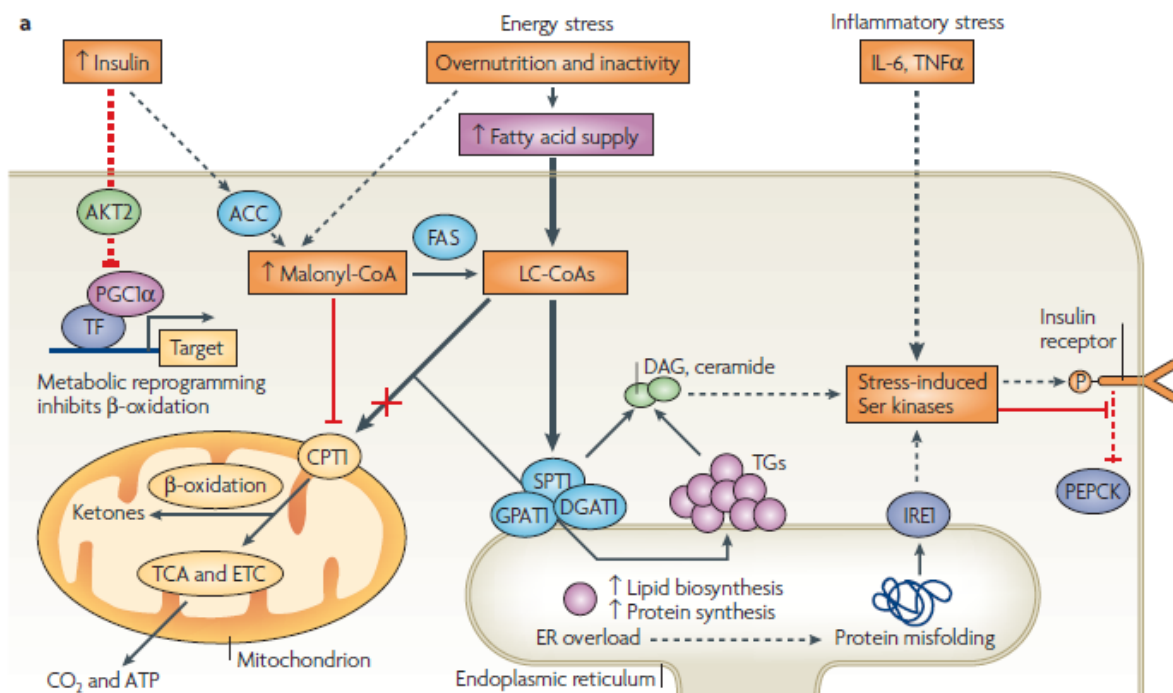


**Příloha 5** Mechanismus vzniku inzulínové rezistence ve svalu. Převzato z [11].



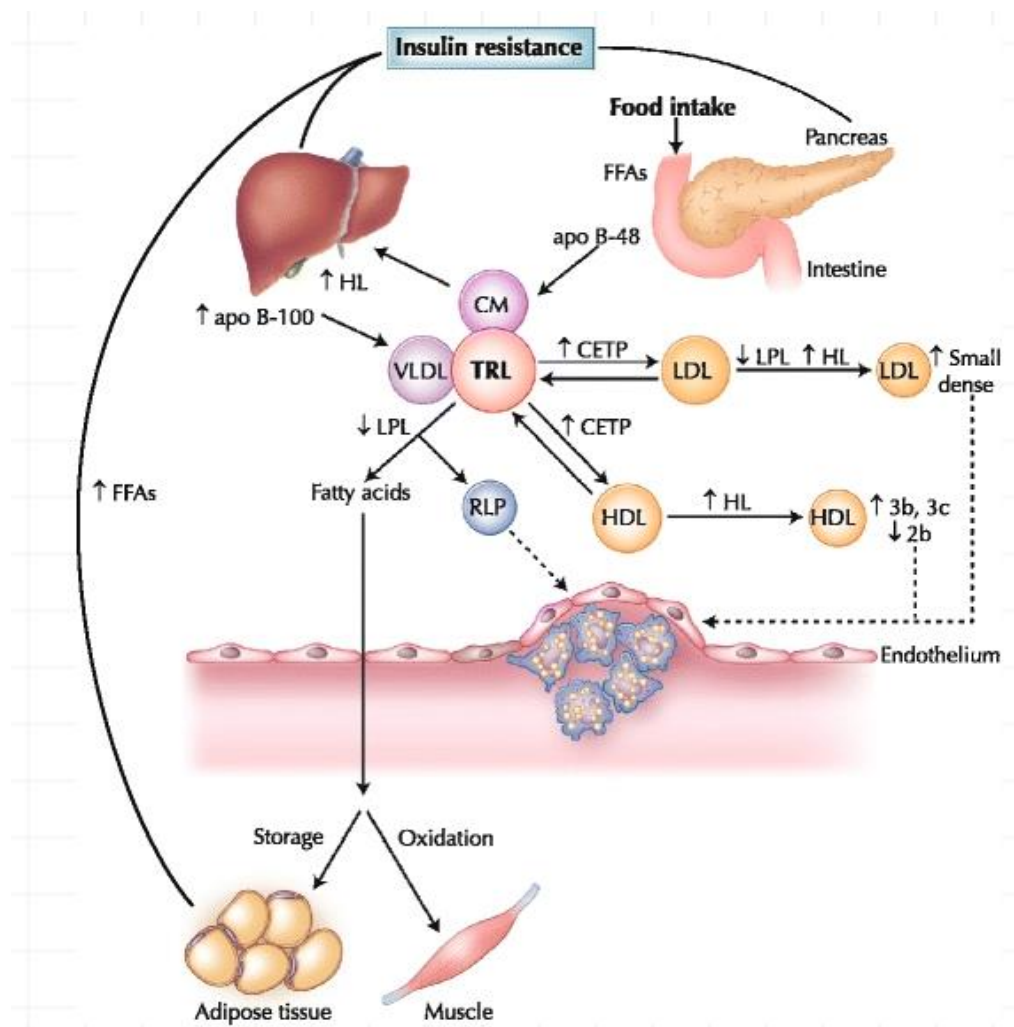
CPT1 - carnitine palmitoyltransferase-1, DAG – diacylglycerol, DGAT1, ETC - electron transport chain, GLUT4 - glucose transporter-4, LC-CoAs - long-chain acyl CoAs, PGC1α - PPARγ co-activator-1α; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ, ROS - reactive oxygen species, RXR - retinoid X receptor, TCA - tricarboxylic acid cycle, TF - transcription factor, TGs – triglycerides

**Příloha 6** Mechanismus vzniku inzulínové rezistence v játrech. Převzato z [11].



ACC - acetyl CoA carboxylase, AKT2 - Ser/Thr protein kinase; CPT1 - carnitine palmitoyltransferase-1, DAG - diacylglycerol, DGAT1 - diacylglycerol acyltransferase-1, ER - endoplasmic reticulum, ETC - electron transport chain, FAS - fatty acid synthase, GPAT1 - glycerol-3-phosphate acyltransferase-1, IL-6 - interleukin-6, IRE1 - inositol requiring kinase-1, LC-CoAs - long-chain acyl CoAs, PEPCCK - phosphoenolpyruvate carboxykinase, PGC1 $\alpha$  - PPAR $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$  - peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , SPT1 - serine palmitoyltransferase-1, TCA - tricarboxylic acid cycle, TF - transcription factor, TGs – triglycerides, TNF $\alpha$  - tumour necrosis factor- $\alpha$

**Příloha 7** Vliv inzulinové rezistence na množství lipoproteinů. Převzato z [12].



CETP – cholesterol ester transfer protein, CM – chylomikron, FFA – free fatty acid, HDL – high-density lipoprotein, HL – hepatic lipase, LPL – lipoprotein lipase, LDL – low-density lipoprotein, RLP – remnant lipoprotein, TRL – triglyceride-rich protein, VLDL – very low-density lipoprotein