

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

Inzulínová rezistence a její dopad na periferní nervy

Marta Jeřábková

Bakalářská práce

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marta Jeřábková**
Osobní číslo: **C16243**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Inzulínová rezistence a její dopad na periferní nervy**
Zadávající 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 :

Seznamte se s podstatou působení inzulínu, mechanismy vzniku inzulínové rezistence, metabolickými změnami, ke kterým vede se zaměřením na vliv na periferní nervy. Věnujte pozornost stavbě nervového vlákna a detailním mechanismům jeho poškození. Provedte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová**

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlášení

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 1. 7. 2020

.....

Marta Jeřábková

Poděkování

Mé poděkování patří především vedoucí bakalářské práce Ing. Martině Špryncové za odborné rady, trpělivost a ochotu, jež mi v průběhu zpracovávání práce věnovala. Chtěla bych také poděkovat svému snoubenci, rodině a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Inzulínová rezistence neboli odolnost vůči inzulínu je porucha účinku inzulínu. Normální hladiny inzulínu způsobí nízkou inzulínovou stimulaci cílových buněk (jaterní, svalová a tuková tkáň). Příčinou inzulínové rezistence je převážně obezita, nízká fyzická aktivita, špatný životní styl či sedavé zaměstnání. Odolnost vůči inzulínu může způsobit hyperglykémii a tím i další patologické stavy v organismu, jako je právě i porucha periferních nervů. Poškození nervů poté vede k rozvoji onemocnění diabetické neuropatie.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus 2. typu, diabetická neuropatie, inzulín, inzulínová rezistence, periferní nervy

TITLE

Insulin resistance and its effect on peripheral nerves

ANNOTATION

Insulin resistance or insulin resistance is a disorder of the action of insulin. Normal insulin levels cause low insulin stimulation of target cells (liver, muscle and adipose tissue). The cause of insulin resistance is mainly obesity, low physical activity, poor lifestyle or sedentary job. Insulin resistance can cause hyperglycemia and thus other pathological conditions in the body, such as peripheral nerve disorders. Nerve damage then leads to the development of diabetic neuropathy.

KEYWORDS

diabetes mellitus of type 2, diabetic neuropathy, insulin, insulin resistance, peripheral nerves

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
ÚVOD.....	12
1. DIABETES MELLITUS	13
1.1. Diabetes mellitus	13
1.2. Epidemiologie	13
1.3. Klasifikace.....	15
1.3.1. Diabetes mellitus 1. typu	15
1.3.2. Diabetes mellitus 2. typu	16
1.3.3. Gestační diabetes mellitus	16
1.3.4. Ostatní specifické typy diabetes mellitus	17
2. INZULÍN	18
2.1. Inzulín.....	18
2.2. Syntéza inzulínu	18
2.3. Sekrece inzulínu	19
2.4. Účinek inzulínu	21
2.4.1. Inzulínový receptor.....	21
2.4.2. Účinky inzulínu	23
3. INZULÍNOVÁ REZISTENCE	25
3.1. Mechanismus inzulínové rezistence a patofyziologie.....	25
3.1.1. Tuková tkáň.....	27
3.1.2. Svalová tkáň	27
3.1.3. Jaterní tkáň.....	28
3.2. Příčiny a projevy	28
3.3. Komplikace a diagnóza	30
3.4. Stanovení inzulínové rezistence	31
3.5. Prognóza a léčba.....	32
4. DIABETICKÁ NEUROPATIE.....	34
4.1. Periferní nervová soustava	35
4.1.1. Stavba a funkce periferního nervu.....	35
4.1.2. Poškození nervů při diabetické neuropatii	37
4.2. Patofyziologie diabetické neuropatie	38

4.2.1. Polyolová cesta	39
4.2.2. Hexosaminová cesta	40
4.2.3. Cesta proteinkinázy C	41
4.2.4. Pokročilé produkty glykace	42
4.2.5. Zánět a oxidační stres	42
4.3. Inzulínová rezistence a její vliv na periferní nervy	43
ZÁVĚR	45
POUŽITÁ LITERATURA	46

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Prevalence léčených pacientů	14
Obrázek 2: Indikace pacientů s DM	14
Obrázek 3: Úmrtí ve skupině pacientů s DM	15
Obrázek 4: Procentuální zastoupení jednotlivých typů DM (Česká republika, 2017)	15
Obrázek 5: Schéma Langerhansových ostrůvku.....	19
Obrázek 6: Schéma proinzulínu.....	19
Obrázek 7: Schéma C-peptidu a inzulínu	19
Obrázek 8: Schéma inzulínového receptoru	22
Obrázek 9: Účinky inzulínu.....	24
Obrázek 10: Mechanismus vzniku inzulínové rezistence.....	26
Obrázek 11: Schéma stavby periferního nervu.....	37
Obrázek 12: Cesty patogeneze DN.....	38
Obrázek 13: Schéma polyolové cesty	40
Obrázek 14: Schéma hexosaminové cesty	41
Tabulka 1: Nejdůležitější stimulatory a inhibitory sekrece inzulínu	20
Tabulka 2: Vrozené příčiny inzulínové rezistence	29

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Acetyl-CoA	Acetylkoenzym A
AGE	Konečné produkty pokročilé glykace
AMK	Aminokyseliny
ATP	Adenosintrifosfát
BMI	Index tělesné hmotnosti
CCK	Cholecystokinin
CNS	Centrální nervový systém
C-peptid	Connecting peptid
DAG	Diacylglycerol
DM	Diabetes mellitus
DN	Diabetická neuropatie
DPN	Diabetická periferní neuropatie
FADH ₂	Flavinadenindinukleotid
GDM	Gestační diabetes mellitus
GIP	Gastrický inhibiční polypeptid
GIR	Poměr glukózy k inzulínu
GLP-1	Glukagon-like peptid 1
GLUT-4	Glukózový transportér typu 4
HDL	High density lipoprotein = vysokodenzitní lipoprotein
IDDM	Inzulín-dependentní diabetes mellitus
Inhibitory SGLT2	Inhibitory ko-transportéru Na-Glu
IR	Inzulínová rezistence
JNK	Jun N-terminální kináza
LDL	Low density lipoprotein = nízkodenzitní lipoprotein
Malonyl-CoA	Malonylkoenzym A
MAPK	Mitogenem aktivovaná proteinkináza
MK	Mastné kyseliny
NAD ⁺	Nikotinamidadenindinukleotid (oxidovaná forma)
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid (redukována forma)
NADP	Nikotinamidadenindinukleotidfosfát (oxidovaná forma)
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidfosfát (redukována forma)
NF-KB	Jaderný faktor-kappa B

NIDDM	Non-inzulín-dependenční diabetes mellitus
OS	Oxidační stres
PKC	Proteinkináza C
PNS	Periferní nervový systém
PUFA	Polynenasycené mastné kyseliny
QUICKI	Kvantitativní index citlivosti inzulínu
RAGE	Receptor pro AGE
ROS	Reaktivní formy kyslíku
SB	Schwannovy buňky
SGB	Satelitní gliové buňky
TAG	Triacylglycerol
TCA	Cyklus trikarboxylových kyselin = citrátový cyklus
TNF- α adipocyty	Tumor necrosis factor α adipocyty
UDP-GlcNAc	Uridin 5-difosfát-N-acetylglukosamin
VMK	Volné mastné kyseliny

ÚVOD

Diabetes mellitus je v současné době jedno z nejrozšířenějších onemocnění jak ve světě, tak v České republice. Zhruba 200 miliard lidí se léčí s diabetem na celém světě a počet nových pacientů s diabetem stále přibývá. V České republice to je pak zhruba 900 tisíc pacientů s DM.

Nejčastějším typem diabetu je diabetes 2. typu, který zaujímá 84 % z celkového počtu diabetiků. Tento typ je způsobený zejména špatným životním stylem, obezitou a nízkou fyzickou aktivitou. V důsledku tohoto onemocnění se u pacientů vyskytují časté diabetické komplikace, a to jak mikrovaskulární, tak makrovaskulární. Mezi mikrovaskulární komplikace můžeme zařadit nefropatii, neuropatii, retinopatii či nemoc tzv. diabetické nohy. Mezi makrovaskulární komplikace pak patří kardiovaskulární onemocnění jako ischemická choroba srdeční či cévní mozková příhoda.

Jednou z příčin onemocnění diabetes mellitus se budeme v této práci zabývat a tou je inzulinová rezistence. Jedná se o poruchu účinku inzulinu. Konkrétně je to stav, při kterém normální hladiny inzulinu způsobí nízkou inzulinovou stimulaci cílových buněk (jaterní, svalová a tuková tkáň). Inzulinová rezistence následně vede k hyperglykémii a k dalším patologickým stavům v organismu.

Dále je tato práce zaměřená na diabetickou neuropatii jako jeden z důsledků inzulinové rezistence a konkrétně vlivem IR na periferní nervy. Diabetická neuropatie patří mezi jednu z nejčastějších komplikací diabetu. Jedná se o poškození funkce nervů, které má nezánettivý původ. Poškození periferních nervů je u diabetu 2. typu velmi typické. Projevuje se převážně na dolních končetinách a může vést až k rozvoji tzv. diabetické nohy. Léčba diabetické neuropatie není dosud objasněna, ale terapie je založena zejména na úlevě bolestí, které pacienty s diabetem 2. typu velmi sužují.

1. DIABETES MELLITUS

1.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM), lidově cukrovka, je chronické, etiopatogeneticky heterogenní onemocnění, jehož hlavním znakem je hyperglykémie. Toto onemocnění vzniká následkem absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu a je též spojeno s komplexní poruchou metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů. Tyto změny metabolismu poté způsobují dlouhodobé cévní komplikace buď specifické (retinopatie, neuropatie, nefropatie) nebo nespecifické (ateroskleróza). [1], [2], [3]

Nedostatek inzulínu může být způsoben z mnoha příčin:

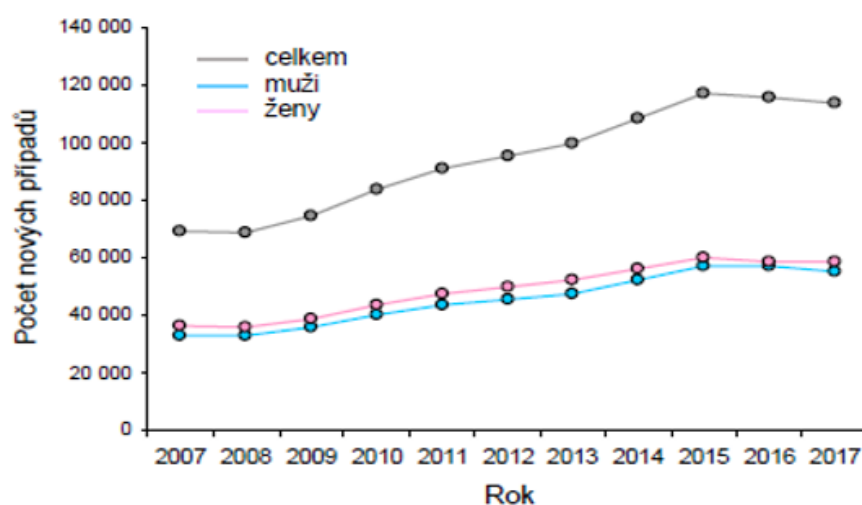
- ❖ Inzulín se netvoří v b-buňkách pankreatu
- ❖ Produkce inzulínu v b-buňkách pankreatu je snížena nebo dochází ke tvorbě poškozeného inzulínu
- ❖ Dochází k poruše uvolňování inzulínu z b-buněk pankreatu
- ❖ Dochází k poruše transportu inzulínu
- ❖ Dochází k poruše účinku inzulínu v cílovém orgánu
- ❖ Dochází k poruše odbourávání inzulínu [4], [5]

Vlivem nedostatku inzulínu dochází k narušení transportu glukózy z krve do buňky, což způsobuje hyperglykémii a intracelulární nedostatek glukózy. Tento nedostatek glukózy v těle následně vede ke stimulaci glukoneogeneze a glykogenolýzy, čímž se zvyšuje lipolytické štěpení triacylglycerolů (TAG) na mastné kyseliny (MK) a glycerol v tukových buňkách. Mastné kyseliny jsou dále odbourávány β -oxidací na acetylkoenzym A (Acetyl-CoA), z kterého v játrech vznikají ketolátky. Ty poté nahrazují glukózu ve svalech a v mozku. Pokud se tvorba ketolátek stále zvyšuje, dochází ke vzniku ketoacidózy a jelikož jsou ketolátky rozpustné ve vodě, můžeme je prokázat v moči (ketonurie). V moči nacházíme též nadbytek glukózy (glykosurie) a větší množství vody (polyurie). [4], [5]

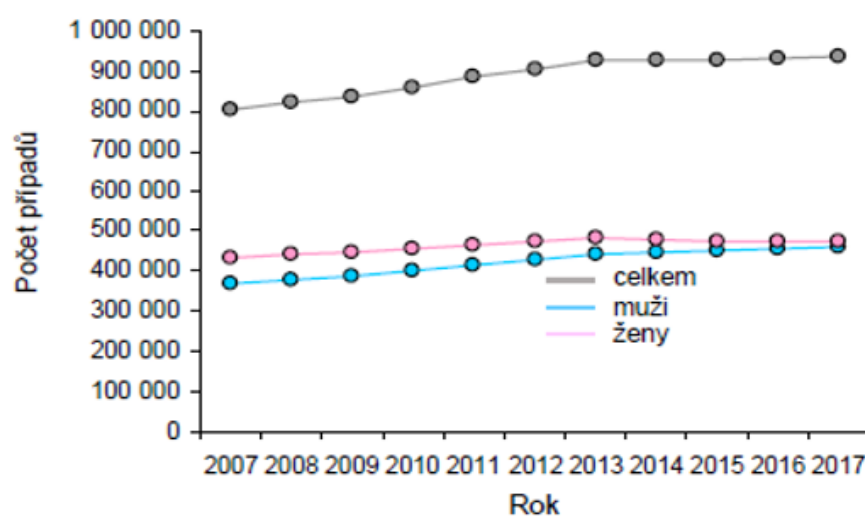
1.2. Epidemiologie

Diabetes mellitus je v dnešní době velmi častým onemocněním jak ve světě, tak i v České republice a jeho prevalence stále stoupá (viz Obrázek 1). Ve světě bylo v poslední době zaznamenáno cca 200 miliónů pacientů s diabetem. Konkrétně pak v České republice je v současné době zhruba 900 tisíc pacientů s onemocněním diabetes mellitus. Každý rok přibývá průměrně asi 13 tisíc diabetiků. Indikace nových případů DM též stále

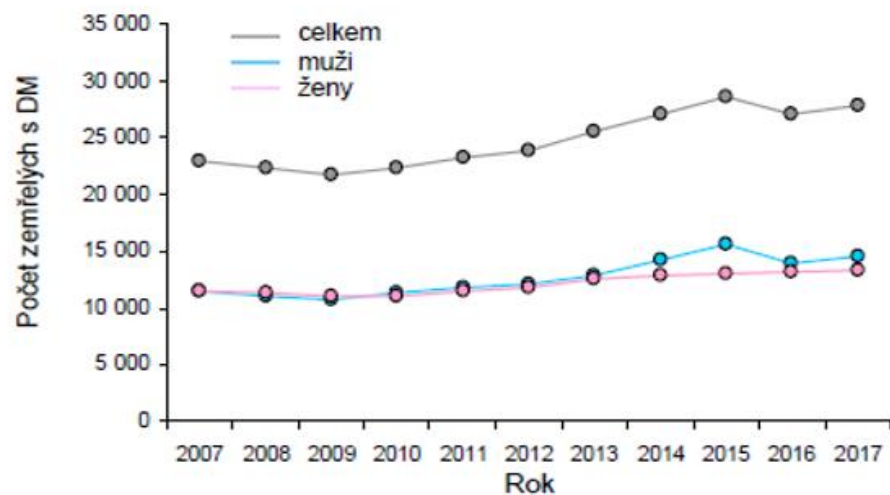
stoupá (viz Obrázek 2). Například v roce 2007 bylo zaznamenáno cca 70 tisíc nových případů, zatímco v roce 2017 jich bylo až 114 tisíc. Každoročně pak zemře zhruba 20 až 30 tisíc diabetiků, v roce 2017 to bylo konkrétně asi 28 tisíc (viz Obrázek 3). S narůstajícím věkem diabetiků přibývá, takže zhruba 20 % diabetiků jsou lidé nad 65 let. Jak je již znázorněno na Obrázku 4 ve světě i v České republice převládá DM 2. typu, který zaujímá 84 %, dále pak následuje porucha glukózové tolerance se 7,8 % a DM 1. typu s 6,8 % a nakonec zbytek (1,4 %), který tvoří tzv. sekundární diabetes (vše vztahováno k roku 2017 v České republice). [6]



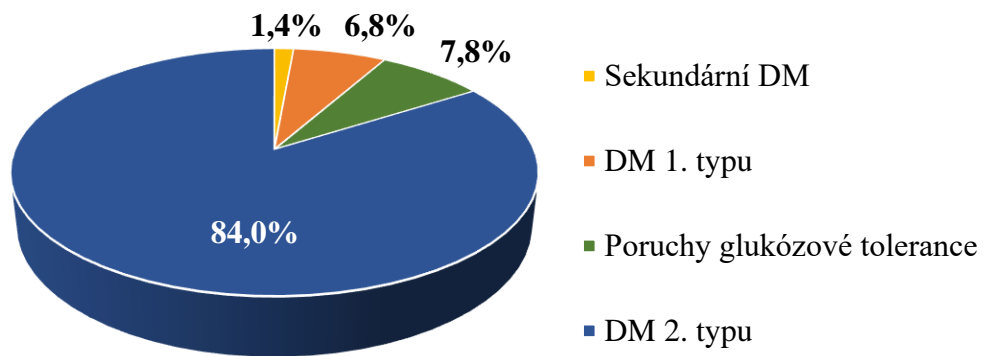
Obrázek 1: Prevalence léčených pacientů [6]



Obrázek 2: Indikace pacientů s DM [6]



Obrázek 3: Úmrtí ve skupině pacientů s DM [6]



Obrázek 4: Procentuální zastoupení jednotlivých typů DM (Česká republika, 2017) (převzato z [6])

1.3. Klasifikace

Diabetes mellitus se klasifikuje na 4 typy diabetu: DM 1. typu, DM 2. typu, gestační DM a ostatní specifické typy DM. Kromě těchto základních typů diabetu rozlišujeme ještě 2 skupiny, označovány jako poruchy glukózové homeostázy, mezi které patří tzv. zvýšená (hraniční) glykémie nalačno a porušená glukózová tolerance. [1], [2], [7], [8]

1.3.1. Diabetes mellitus 1. typu

Prvním typem diabetu je tzv. diabetes mellitus 1. typu neboli dle dřívějšího názvosloví inzulin-dependentní diabetes mellitus (zkráceně IDDM). Tento typ diabetu je většinou způsobený selektivní destrukcí B-buněk, a tudíž nedostatečnou až chybějící produkcí inzulinu

v těchto buňkách. Jak už vyplývá z názvu, pacient 1. typu diabetu se stává celoživotně závislý na exogenní dávce inzulínu. [1], [8]

Dále se diabetes 1. typu dělí na dvě podskupiny. Diabetes 1. typu A se vyskytuje u geneticky predisponovaných osob a dochází u něho k destrukci buněk autoimunitním procesem. Druhá podskupina, diabetes 1. typu B, byla popsána v Africe a v Asii. Příčina tohoto typu diabetu však nebyla neobjasněna. [8]

Mezi etiologické faktory patří jednak genetické faktory ale dále pak i faktory vnějšího prostředí. Diabetes mellitus 1. typu se může projevit v jakémkoliv věku a jeho projevy mohou být různého typu. K destrukci B-buněk dochází velmi rychle v dětství a v období dospívání, kdy se projevují typické příznaky, mezi které patří i rozvoj ketoacidózy. Destrukce B-buněk může probíhat pomalu a díky tomu se plná závislost na inzulínu projeví až později. Tento pomalejší proces je typický pro období dospělosti a bývá označován termínem LADA. [1], [8]

1.3.2. Diabetes mellitus 2. typu

Druhým typem diabetu je diabetes mellitus 2. typu neboli dle dřívějšího názvosloví non-inzulín-dependentní diabetes mellitus (zkráceně NIDDM). Diabetes mellitus 2. typu je převážně způsobený poruchou v sekreci inzulínu v kombinaci s inzulínovou rezistencí. V tomto případě dochází k poklesu sekrece inzulínu jiným mechanismem než u diabetu 1. typu a nedochází zde k absolutní ztrátě B-buněk. Příčinou vzniku diabetu 2. typu je jak genetická predispozice, tak velká řada vnějších faktorů, mezi které patří zejména obezita, fyzická inaktivita, kouření a stres. Pacient v tomto případě není závislý na dávce inzulínu, léčbou tohoto typu diabetu je spíše ztráta nadbytečné tělesné hmotnosti a úprava životosprávy. Diabetes mellitus 2. typu postihuje především lidi ve středním a vyšším věku života (obvykle po 40. roku věku). Začátek této nemoci není tak značný jako diabetes 1. typu, jelikož se zde nevyskytují typické symptomy, proto se na přesnou diagnózu, která značí diabetes 2. typu, přijde až později. Diabetes 2. typu se též od diabetu 1. typu odlišuje tím, že nemá sklon ke vzniku ketoacidózy. [1], [8]

1.3.3. Gestační diabetes mellitus

Dalším typem diabetu je tzv. gestační diabetes mellitus neboli těhotenský (zkráceně GDM). Tento typ diabetu je řazen do prediabetu, jelikož má stejné etiopatogenetické podmínky jako prediabetes a diabetes 2. typu, mezi které patří inzulínová rezistence

a neschopnost beta buněk vyrovnávat inzulínovou rezistenci vyšší sekrecí inzulínu. Gestační DM je definován jako porucha glukózové homeostázy ve 2. polovině těhotenství. Typickými příznaky tohoto typu diabetu je zvýšené BMI (index tělesné hmotnosti), rodinná anamnéza diabetu a sedavý způsob života. Mezi hlavní vedlejší nežádoucí účinky gestačního DM je fetální makrosomie a další poškození plodu. Těhotné ženy s tímto typem diabetu patří po porodu do rizikové skupiny nemocných s projevem prediabetu nebo diabetu. Anamnéza gestačního DM během těhotenství upozorňuje na velmi vysoké riziko vývoje poporodního prediabetu nebo DM 2. typu. Během těhotenství dochází u žen k mnoha fyziologickým změnám ovlivňující glukózovou homeostázu, což může vést k prediabetu či až k diabetu. Zhruba u 1 až 2 % těhotných žen se rozvine gestační diabetes mellitus, který hned po porodu vymizí a vychýlené hladiny glukózové tolerance se vrátí k normálu. [1], [7]

1.3.4. Ostatní specifické typy diabetes mellitus

Posledním typem diabetu je skupina tzv. ostatních specifických typů diabetu neboli dle dříve užívaného názvu „sekundární diabetes“. V praxi si můžeme pod touto skupinou představit přechodnou či trvalou hyperglykémii, která není vyvolána diabetem 1. ani 2. typu ani gestačním diabetem. [1]

Do této skupiny patří například typ diabetu MODY, který je způsoben geneticky podmíněnými defekty beta buněk. MODY se vyznačuje mírnou hyperglykemií a vyskytuje se převážně u lidí mladšího věku. Dalším typem, který spadá do této kategorie diabetu je tzv. typ A inzulínové rezistence. Ten je způsobený genetickými defekty účinku inzulínu a spočívá v neobvyklých inzulínových receptorech. Projevy tohoto typu mohou být hyperinzulinémie či mírná hyperglykémie nebo dokonce vážný diabetes. [1]

Nejčastěji se vyskytujícím důsledkem sekundárního diabetu jsou trvalé choroby exokrinního pankreatu. Dále jsou zde další onemocnění vyvolané sekundárním diabetem jako například endokrinopatie, akromegalie či chemikáliemi a léky indukovaný diabetes. [1]

2. INZULÍN

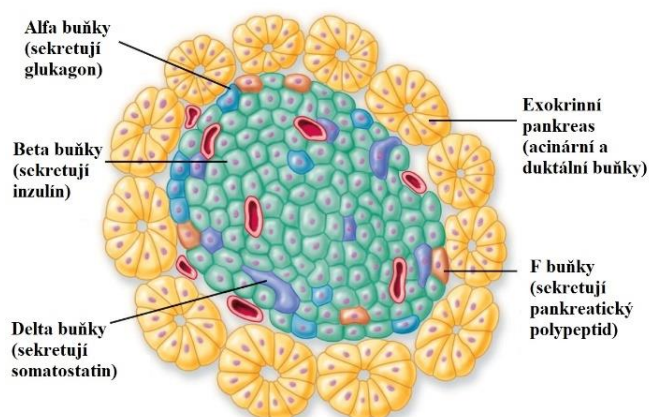
2.1. Inzulín

Inzulín, hormon slinivky břišní, má v organismu velmi důležitou úlohu, a to udržování glukózové homeostázy. Svou strukturou je inzulín specifický glykoprotein. Jeho molekula se skládá ze dvou polypeptidových řetězců, z řetězce A, který má 21 aminokyselin (AMK) a řetězce B, mající 30 aminokyselin. Oba tyto řetězce jsou pak spojeny dvěma disulfidickými můstky. Terciární struktura inzulínového monomeru je pak tvořena hydrofobním jádrem, které obklopuje hydrofilní povrch. [1], [3]

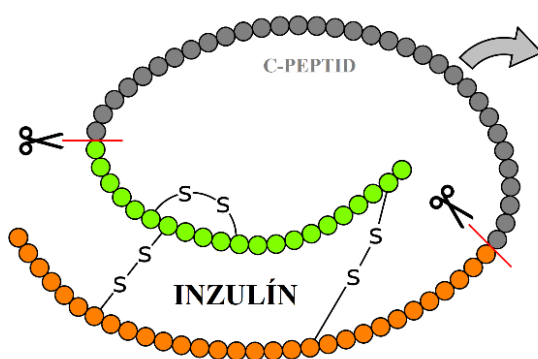
Inzulín se nachází v organismu v různých strukturách, ve zředěných roztocích, jako je například krev, se vyskytuje jako monomer, ale v sekrečních granulích B-buněk se vyskytuje jako hexamer. Ten se skládá ze 6 monomerů, které jsou spolu spojeny dvěma ionty zinku. Tento hormon produkují B-buňky, které jsou součástí Langerhansových ostrůvků ve dřeni pankreatu. [3]

2.2. Syntéza inzulínu

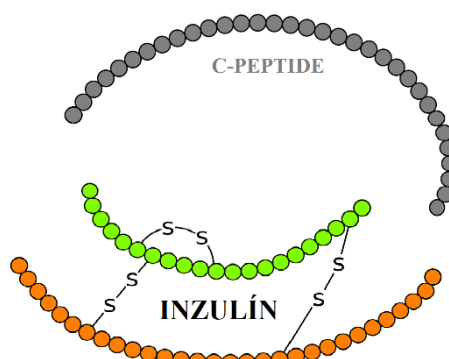
Jak už bylo řečeno inzulín vzniká v B-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu (schéma Langerhansových ostrůvků viz Obrázek 5). Syntéza inzulínu začíná nejprve tvorbou preproinzulínu v ribozomech. Ten je pomocí proteáz štěpen v endoplazmatickém retikulu na proinzulín (viz Obrázek 6), který je již tvořen řetězci A a B spojenými connecting peptidem (C-peptidem). Proinzulín je poté ve vezikulech transportován do Golgiho aparátu, kde je pomocí proteáz štěpen na C-peptid a inzulín (viz Obrázek 7). Po odštěpení C-peptidu má inzulín nižší rozpustnost a okamžitě tedy precipituje s ionty zinku. Takovýto inzulín je následně skladován v sekrečních granulech B-buněk Langerhansových ostrůvků. Tento celý proces trvá cca 30 až 120 minut. Stimulem pro syntézu inzulínu je nárůst adenosintrifosfátu (ATP), který je navozen glukózou a ostatními nutrienty. [1], [3]



Obrázek 5: Schéma Langerhansových ostrůvků (upraveno dle [54])



Obrázek 7: Schéma proinzulinu (upraveno dle [53])



Obrázek 6: Schéma C-peptidu a inzulínu (upraveno dle [53])

2.3. Sekrece inzulínu

Hormon inzulín je z B-buněk uvolňován pomocí exocytózy. Sekreční granula s inzulínem se přimknou k buněčné membráně, přes kterou se obsah sekrečních granul vyprázdní. Pohyb sekrečních granul je zajištěn pomocí mikrotubulů a mikrofilament, které jsou aktivovány buď přímo nebo nárůstem nitrobuněčného vápenatého iontu. Metabolismem glukózy dochází ke zvýšení ATP a tím i k nárůstu nitrobuněčného Ca^{2+} . Tvorbu ATP mohou zvyšovat též AMK a MK během glykolýzy a Krebsova cyklu. Sekrece inzulínu je mimo jiné ovládána především koncentrací glukózy v krvi. [1]

Nejdůležitější stimulatory a inhibitory sekrece inzulínu jsou vypsané v Tabulce 1. [1]

Tabulka 1: Nejdůležitější stimulatory a inhibitory sekrece inzulínu (upraveno dle [1])

STIMULÁTORY	INHIBITORY
Nutrienty	
Glukóza	-
Ketolátky	-
Mastné kyseliny	-
Aminokyseliny	-
Hormony	
Růstový hormon	Somatostatin
Glukagon	Galanin
Glukagon-like peptid 1	Neuropeptid Y
Glukózodependentní polypeptid	Adrenalin
Sekretin	Noradrenalin
Gastrin	Calcitonin-related peptide
Cholecystokinin	Prostaglandin E
Vazoaktivní intestinální polypeptid	Enkefaliny
Gastrin-releasing peptide	-
Nervové vlivy	
Parasympatikus	-
β -adrenergní	α -adrenergní
Farmaka	
Deriváty sulfonylurey	Diazoxid
Nesteroidní antirevmatika	Glukokortikoidy
α -sympatolytika	B-blokátory
Sulfoamidy	Ethanol, fenytoin, diuretika

Nutrienty patří pod tzv. primární stimulanty, jelikož vedou k sekreci inzulínu nezávisle na ostatních faktorech. Hormony a nervové vlivy jsou pak tzv. sekundární stimulanty neboli modulanty, jelikož působí stimulačně pouze v přítomnosti primárních stimulantů. [1]

U zdravého jedince je uvolňován každých 5 až 15 minut inzulín spolu s C-peptidem a proinzulínem do portálního oběhu. Zhruba 60 % inzulínu je vychytáno játry hned v první části a dalších 40 % je vychytáno ledvinami z krevního řečiště. [1]

Za den se vyloučí cca 20 - 40 jednotek inzulínu. Zhruba polovina této sekrece je vylučována z B-buněk nepřetržitě ve stejných dávkách. Jedinou výjimkou jsou časné ranní hodiny, kdy je sekrece inzulínu nižší než během zbytku dne. Tato sekrece v časných ranních hodinách je označována jako bazální sekrece inzulínu. Poté probíhá část, která je označována jako stimulovaná sekrece inzulínu, kdy je pomocí nutričního stimulu uvolněno dalších 10 - 20 jednotek inzulínu. Tato stimulovaná sekrece má 2 fáze. První fáze je velmi rychlá (5 - 10 minut) a je navozená pomocí hormonů, konkrétně pomocí gastrického inhibičního polypeptidu (GIP), glukagon-like peptidu (GLP-1) a cholecystokininem (CCK). Druhá fáze neboli prolongovaná stimulovaná sekrece je závislá na potravním podnětu a je podstatně delší než první část (2 - 3 hodiny). [1], [3]

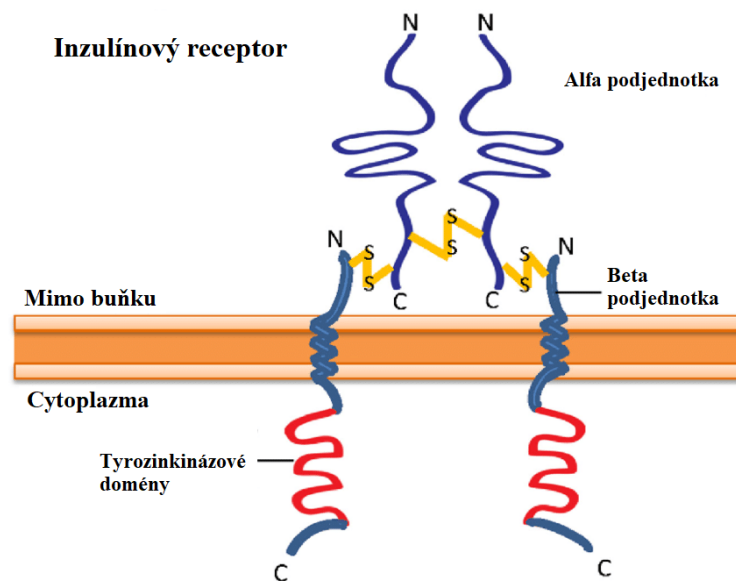
2.4. Účinek inzulínu

Inzulínový účinek v cílových tkáních je umožněn složitým buněčným mechanismem, jehož součástí jsou skoro ve všech buňkách těla. Inzulín se nejprve naváže na inzulínový receptor a poté probíhá kaskáda fosforylačně-defosforylačních reakcí. Při těchto reakcích je zaktivována řada nitrobuněčných proteinů, jejichž cílem je například syntéza a aktivace enzymů metabolických drah, vliv na nukleární transkripční faktory nebo aktivace transportérů glukózy a mnoho dalších. [1]

2.4.1. Inzulínový receptor

Chemickou strukturou je inzulínový receptor tetramerní glykoprotein. Jak znázorňuje Obrázek 8, inzulínový receptor se skládá ze dvou mimobuněčných podjednotek α a dvou β podjednotek spojených 3 disulfidickými můstky. Receptory pro inzulín jsou umístěny v plazmatické membráně cílových buněk. Uspořádáním je receptor podobný s receptory pro růstové faktory, nízkodenzitní lipoprotein (z angl. LDL, což znamená low density lipoprotein) a některé onkogenní produkty. Zatímco alfa podjednotka receptoru je čistě

extracelulární a obsahuje vazebné místo pro inzulín, β -podjednotka receptoru má svou extra i intracelulární část a obsahuje specifickou tyrozinkinázu. [1], [3]



Obrázek 8: Schéma inzulínového receptoru (upraveno dle [52])

V jednotlivých tkáních se počet receptorů na povrchu buněk liší. Počet receptorů závisí na syntéze, degradaci, internalizaci a recyklaci receptorů. Gen pro inzulínový receptor je umístěn na krátkém raménku 19. chromozomu a biologický poločas těchto receptorů se pohybuje mezi 7 až 12 hodinami. [1], [3]

Vazbou inzulínu na vazebné místo α -podjednotek receptoru se aktivuje enzym tyrozinkináza, který spustí kaskádu fosforylačně-defosforylačních reakcí, které představují vlastní metabolické účinky inzulínu potřebných k tvorbě signálu, který aktivuje transportéry glukózy a nitrobuněčné enzymy. Do nitra buňky je komplex receptor a inzulín přemístěn tak, že je obklopen buněčnou membránou, čímž se vytvoří endosom. V buňce je dále inzulín degradován v lyzosomech a receptory jsou zároveň recyklovány k použití na buněčnou membránu. [1], [3]

Strukturu i funkci inzulínového receptoru ovlivňuje mnoho fyziologických situací. Zatímco cvičení zvyšuje množství inzulínových receptorů, obezita spojená s hyperinzulinémií logicky snižuje počet inzulínových receptorů. U diabetiků 2. typu je kinázová aktivita receptorů snížena, nicméně uspořádání těchto receptorů je stejné. Aktivitu tyrozinkinázy snižuje řada faktorů, jako je např. zvýšená hladina TNF- α (tumor necrosis factor) produkované adipocyty. [3]

2.4.2. Účinky inzulínu

Mezi nejdůležitější nitrobuněčné účinky inzulínu patří zvýšení odběru živin z mimobuněčné tekutiny a biosyntetické děje. Řada účinků inzulínu je v oblasti energetického metabolismu, uplatňuje se ale i v buňkách, ve kterých neovlivňuje transport glukózy. [1], [3]

Zvýšený odběr glukózy zajišťuje zvýšený počet glukózových transportérů na povrchu buňky. Inzulín má zásadní vliv na glukózový transportér typu 4 (GLUT-4), který se nachází v buňkách srdečního a kosterního svalu a též v tukových buňkách. Proto je doprava glukózy do těchto buněk závislá na inzulínu. Na glukózové transportéry ostatních tkání má inzulín vliv jen málo. Jak už bylo řečeno, inzulínový receptor obsahuje tyrozinkinázu, která je schopna autofosforylovat β -jednotku receptoru. Právě aktivita tyrozinkinázy je zásadní pro řadu účinků inzulínu, jelikož ovlivňuje nejdůležitější enzymy metabolických dějů glykogenosyntézy, glykolýzy, lipogeneze, lipolýzy, proteosyntézy a proteolýzy. [1], [3]

Mezi další účinek inzulínu patří zvýšení citlivosti cévní stěny vůči katecholaminům. V ledvinách zvyšuje absorpci sodíkových iontů, čímž zvyšuje celkový rezervoár Na^+ . Zároveň inzulín zvyšuje transport draslíkových iontů K^+ z mimobuněčné do nitrobuněčné tekutiny a tím snižuje úroveň K^+ v plazmě. [3]

Inzulín dále zvyšuje anabolické děje, tedy děje, při kterých se spotřebovává energie. Zároveň má úlohu inhibovat katabolické děje neboli děje, které uvolňují energii. V případě anabolických dějů se jedná konkrétně o glykogenogenezi, lipogenezi a proteosyntézu. [1], [3]

V metabolismu sacharidů hrají hlavní roli játra, která jsou místem účinku inzulínu po příjmu sacharidů. Právě játra vychytávají 30 až 60 % glukózy z přijaté potravy a dále ji využívají pro syntézu glykogenu jaterních buněk a pro syntézu TAG. Transport glukózy do buňky zajišťuje GLUT-4, který je ovlivněný právě inzulínem. Též inzulín stimuluje produkci glykogenu a urychluje glykolýzu, jejichž produktem je acetyl-CoA a malonylkoenzym A (malonyl-CoA). Mezi další účinky inzulínu v játrech patří zvyšování oxidace glukózy pomocí aktivace pyruváthydrogenázy, inhibice glukogeneze, stimulace syntézy mastných kyselin pomocí aktivace acetyl-CoA-karboxylázy a zvýšením koncentrace malonyl-CoA. Mastné kyseliny jsou poté využity pro syntézu triglyceridů a lipogenezi. Inzulín též stimuluje syntézu proteinů a inhibuje proteolýzu. [1], [3]

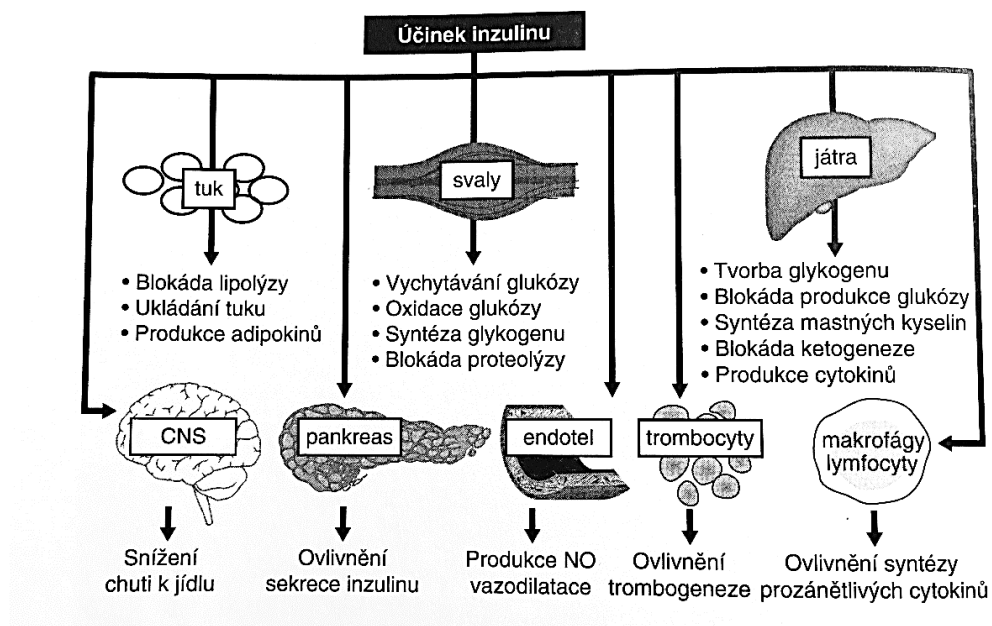
V tukové tkáni plní inzulín funkci stimulace transportu glukózy do tukových buněk, kde stimuluje proces glykogensyntázy. Současně zvyšuje lipogenezi, a to dvěma způsoby: za prvé stimulací absorpce glukózy a glykolýzy, při které vzniká glycerol-3-fosfát potřebný pro syntézu triglyceridů a za druhé aktivací heparinsenzitivní lipoproteinové lipázy,

jenž napadá triglyceridy v plazmě a štěpí je na glycerol a volné MK. Ty se poté vážou na protein, jenž usnadňuje průnik do adipocytů, ve kterých probíhá lipogeneze. Dalším úkolem inzulínu v metabolismu lipidů je inhibice hormon-senzitivní lipázy, čímž inhibuje lipolýzu. Tukové buňky, které vychtaly glukózu se vlivem inzulínu mění na glycerol-3-fosfát. Ten je potřebný k esterifikaci MK. [1], [3]

V poslední řadě u metabolismu aminokyselin a bílkovin inzulín zvyšuje odběr aminokyselin ve svalové tkáni. Těž ve svalech aktivuje GLUT-4 a zvyšuje vychtávání glukózy. Inzulín stimuluje enzym hexokinázu a pomocí ní i fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát. Inzulín i zde stejně jako v játrech stimuluje tvorbu glykogenu a inhibuje glykolýzu neboli odbourávání glykogenu. Mezi velmi důležitý účinek inzulínu patří proteosyntetický účinek, který se využívá při růstu a údržbě svalové hmoty. Inzulín též stimuluje vychtávání aminokyselin a též inhibuje proteolýzu. [1], [3]

Po jídle inzulín stimuluje odchod glukózy do tkání, kde stimuluje tvorbu glykogenu, lipogenezi a proteosyntézu. Na lačno zase inhibuje nadměrnou tvorbu glukózy v játrech a ledvinách a inhibuje ketogenezi. Inzulín též vede k tvorbě membránového potenciálu, který je tak velmi důležitý pro fungování informačních a kontraktilních buněk neboli svalových a nervových buněk. [1], [3]

Na Obrázku 9 je poté znázorněno shrnující schéma účinků inzulínu, a to, jak působí na určité tkáně a buňky v těle. [1]



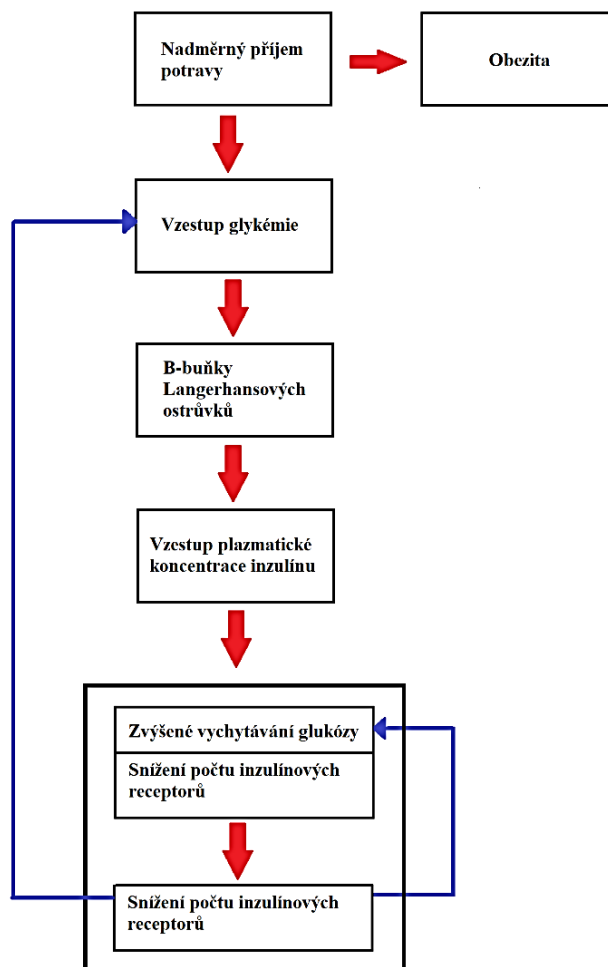
Obrázek 9: Účinky inzulínu [1]

3. INZULÍNOVÁ REZISTENCE

Inzulínová rezistence (IR) představuje poruchu v účinku inzulínu. Přesněji je to stav, při kterém normální plazmatické hladiny inzulínu způsobí nižší biologickou odpověď v organismu, konkrétně na inzulínovou stimulaci cílových buněk jako jsou játra, svaly či tuková tkáň. Inzulínová rezistence je charakteristickým znakem obezity, sedavého zaměstnání a je to předchůdce diabetu 2. typu, s kterým jsou spojeny komplikace jako je selhání ledvin, neuropatie, retinopatie či ischemická choroba srdeční. [9] - [12]

3.1. Mechanismus inzulínové rezistence a patofyziologie

Mezi prvotní místa inzulínové rezistence patří svalová, jaterní a tuková tkáň. Hlavním projevem rezistence na inzulín je porucha metabolismu glukózy, konkrétně narušení absorpce glukózy ve svalech a zvýšená produkce endogenní glukózy v játrech. Vývoj inzulínové rezistence má tedy za následek kompenzační zvýšení produkce endogenního inzulínu, která je spojena s inzulínovou rezistencí. Ta způsobuje zvýšení tělesné hmotnosti, jež následně zhoršuje inzulínovou rezistenci. Tento začarovaný kruh pokračuje do té doby, dokud činnost B-buňky pankreatu nemůže dále vyhovět potřebám inzulínu a dochází tím ke vzniku hyperglykémie nalačno i postprandiálně. Takto se hladina glukózy v krvi stále zvyšuje až dosáhne na úroveň odpovídající diabetu 2. typu. Na Obrázku 10 je zjednodušeně znázorněno, jak dochází ke vzniku inzulínové rezistence. Je zde znázorněný i bludný kruh dějů, které stále dokola zhoršují inzulínovou rezistenci. [9] - [11], [13]



Obrázek 10: Mechanismus vzniku inzulínové rezistence (upraveno dle [13])

Existují ale i další oblasti účinku inzulínu, ve kterých se rezistence projevuje, jako například metabolismus lipidů a proteinů, proliferační a mitogenní účinek či vliv na sekreci vazoaktivních působků. Rezistence na inzulín dále ovlivňuje i cévy, mozek, pankreat či kostní tkáň. [9], [11]

Inzulínová rezistence znemožňuje likvidaci glukózy, čímž způsobuje kompenzační zvýšení produkce inzulínu beta buňkami a tím i vznik hyperinzulinémie. Tento metabolický dopad může mít za následek hyperglykémii, hypertenzi, dyslipidémii, viscerální adipozitu, zvýšené zánětlivé markery, hyperurikémii, endotelovou dysfunkci a protrombický stav. Podle experimentů prováděných na myších je dokázáno, že inzulínová rezistence, kterou je narušena inzulínová signalizace v jaterní, svalové či tukové tkáni, způsobuje hyperinzulinémii, která může vést až ke vzniku diabetu. Podobně to prokázaly i studie na lidských subjektech s monogenními mutacemi v inzulínových signalizačních složkách. Tyto studie vedou k inzulínové rezistenci a vykazují obdobně vysoký inzulín v krevním oběhu a též diabetes mellitus. Oba tyto výzkumy, jak na myších, tak na lidských subjektech poukazují

na to, že jakákoliv forma obezity způsobuje rezistenci na inzulín, která vede k hyperinzulinémii. [10], [12]

Odborníci se domnívají, že inzulínová rezistence začíná ve svalové tkáni, kde způsobuje zánětlivou změnu a nadbytek volných mastných kyselin. To následně vyvolá ukládání ektopických lipidů ve svalech. Svalová hmota je velmi důležitou a nedílnou součástí při odstraňování glukózy, konkrétně tvoří až 70 % její likvidace. Vyskytuje-li se tedy u svalů porucha vychytávání glukózy, její nadbytek se vrací do jater, což zvyšuje lipogenezi a volné mastné kyseliny (VMK) se objevují v cirkulaci. Toto všechno nakonec přispívá k ukládání ektopického tuku a k inzulínové rezistenci. [10]

3.1.1. Tuková tkáň

Tuková tkáň a tukové buňky stejně jako játra hrají zásadní roli v rozvoji inzulínové rezistence. Z fyziologického hlediska působí totiž volné mastné kyseliny spolu s glukózou jako stimulator sekrece inzulínu v B-buňce. Z toho důvodu je zřejmé, že z hlediska krátkodobého zvýšení volných mastných kyselin dochází ke zvýšení sekrece inzulínu. [11]

Mezi nejvýznamnější adipocyty patří tzv. hypertrofické dysfunkční adipocyty, které jsou vysoce lipolytické, tudíž do oběhu uvolňují volné mastné kyseliny a zároveň přispívají k poklesu vylučování adipokinů. Zvýšení tukové tkáně v břiše vede ke většímu počtu volných mastných kyselin, které jsou dodávány do jater pomocí drenáže portálních žil. Vlivem toho všeho vzniká hepatická rezistence na inzulín a dochází tak k nadměrné tvorbě glukózy. Vědci také přišli na to, že též zánětlivé cytokiny, uvolňované viscerálním tukem do portální žíly, způsobují hepatickou inzulínovou rezistenci. Dále pomocí speciální techniky zjistili, že nejcitlivější na inzulín je lipolýza, kdy se odbourávají tuky uložené v tukových buňkách na jednodušší látky (většinou mastné kyseliny). Dojde-li tedy pomocí inzulínu k potlačení lipolýzy ve viscerální tukové tkáni, zvyšuje se počet cirkulujících volných mastných kyselin v těle. Tato vyšší hladina poté ovlivňuje jaterní metabolismus a metabolismus svalů a zvyšuje inzulínovou rezistenci. [10], [11], [14]

3.1.2. Svalová tkáň

Jak už bylo řečeno, svalová tkáň je prvotním místem v odbourávání glukózy, a to až ze 70 %. Vlivem nadměrného množství kalorií svalová tkáň překročí kapacitu v absorpci glukózy a toto nadměrné množství se vrací zpět do jater, kde vyvolá proces lipogeneze. Zvýšená tvorba tuků způsobuje vyšší produkci triglyceridů a volných mastných kyselin

a vyvolá ukládání ektopického tuku do jaterní, svalové a tukové tkáně. Důsledkem toho všeho je inzulínová rezistence a tvorba zánětlivých markerů. [10]

3.1.3. Jaterní tkáň

Vlivem inzulínové rezistence ve svalectech je oproti fyziologickému stavu dodávání glukózy do jater zvýšené. Játra proto okamžitě spouští proces lipogeneze spolu se zánětem a ektopickým vylučováním lipidů. Inzulínová rezistence v tukové tkáni způsobuje naopak lipolýzu v tukových buňkách, která má za následek zvýšené množství volných mastných kyselin v cirkulaci, hromadění tuků v parenchymových orgánech a inzulínovou rezistenci ve svalové tkáni. V případě kalorického příjmu snižuje inzulín tvorbu glukózy v játrech pomocí glykogenolýzy, čímž je omezený vzestup glukózy postprandiálně. Pokud je tedy přítomná inzulínová rezistence je tento proces zpětné vazby narušen. Játra nedokážou potlačit glukoneogenezi, čímž dochází ke zvýšené produkci glukózy z jater, přestože stále vzrůstá postprandiální glukóza. Též glukotoxicita spolu se zvýšenými hladinami glukózy vede k inzulínové rezistenci. [10], [15]

3.2. Příčiny a projevy

Dle příčin se inzulínová rezistence dělí na vrozenou a získanou. Vrozená forma inzulínové rezistence se poté dělí na příčiny prereceptorové, receptorové a postreceptorové (viz Tabulka 2). Avšak získané příčiny jsou z klinického hlediska mnohem důležitější. V tomto případě inzulínovou rezistenci mohou způsobit složky obezitogenního prostředí nebo životního stylu, do kterých patří nedostatečná fyzická aktivita či její naprostá nepřítomnost, strava bohatá na tuky a jednoduché sacharidy, hyperglykémie nebo zvýšená hladina volných MK. Pravděpodobně se jedná o defekty mitochondriální DNA, které způsobují inzulínovou rezistenci, jelikož mitochondrie jsou právě hlavním místem energetického-substrátového metabolismu. Regulace inzulínové sekrece je kontrolována mnoha mechanismy. Konkrétně existují signální molekuly přizpůsobující činnost B-buňky v odpovědi na IR. Porucha v tomto procesu způsobí to, že B-buňka přestane reagovat a vyvažovat IR, čímž dochází k rozvoji hraniční glykémie nalačno, porušené glukózové toleranci a následně k diabetu 2. typu. Mezi tyto signální molekuly patří glukóza, volné MK, hormony tukové tkáně a glukagon-like peptid 1. Inzulínovou senzitivitu nebo rezistenci mohou ovlivnit i další

hormony tukové tkáně, konkrétně leptin a ghrelin. Dále bylo zjištěno, že dalším ovlivňujícím faktorem inzulínové senzitivity je chronický systémový zánět o nízké intenzitě. [7], [10]

Tabulka 2: Vrozené příčiny inzulínové rezistence (upraveno dle [7])

Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Abnormální ❖ Protilátky proti inzulínu ❖ Akcelerovaná degradace inzulínu 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Snížené množství receptorů ❖ Snížená vazba inzulínu na receptor ❖ Receptor-blokující protilátky ❖ Mutace genů pro inzulínový receptor 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Defekty v transdukci signálu ❖ Mutace GLUT-4

Získaná inzulínová rezistence má mnoho příčin:

- ❖ Nadbytek dysfunkční tukové tkáně
- ❖ Stárnutí
- ❖ Nízká fyzická činnost / fyzická nečinnost
- ❖ Nutriční nerovnováha
- ❖ Léky
- ❖ Zvýšená sodíková dieta
- ❖ Glukózová toxicita
- ❖ Lipotoxicita z nadbytku volných mastných kyselin [10]

Mezi příčiny dědičné inzulínové rezistence pak patří:

- ❖ Myotonická dystrofie
- ❖ Ataxie-teleangiectázie
- ❖ Alstomův syndrom
- ❖ Rabson-Mendenhallův syndrom
- ❖ Wernerův syndrom
- ❖ Lipodystrofie
- ❖ PCOS
- ❖ Inzulínová rezistence typu A (těžká inzulínová rezistence v nepřítomnosti protilátek proti inzulínu, ke které dochází před středním věkem)

- ❖ Inzulínová rezistence typu B (vyvíjejí se zde protilátky proti inzulínu) [10]

Jiné členění inzulínové rezistence je dle místa dysfunkce, které se týká samotného inzulínového receptoru. Tato skupina zahrnuje:

- ❖ Pre-receptor
- ❖ Receptor
- ❖ Post-receptor [10]

3.3. Komplikace a diagnóza

Inzulínová rezistence je především získaný stav, který souvisí s nadbytkem tělesného tuku. Zcela nejčastějším důsledkem inzulínové rezistence je diabetes 2. typu. Rozvoj a postup inzulínové rezistence může mít také za následek vznik metabolického syndromu, který následně směřuje ke zvýšenému riziku aterosklerózy, k rozvoji kardiovaskulárních komplikací a ke vzniku některých nádorů. Kromě diabetu 2. typu a metabolického syndromu lze do onemocnění spojených s inzulínovou rezistencí též zařadit obezitu, kardiovaskulární onemocnění, nealkoholické jaterní onemocnění a syndrom polycystických vaječníků. [9], [10]

Důsledkem inzulínové rezistence jsou převážně cévní komplikace. Mikrovaskulární komplikace neboli komplikace drobných cév se projevují jako retinopatie, nefropatie a periferní neuropatie. V centrálním nervovém systému pak může dojít k demenci, mrtvici, narušení nálady a rovnováhy. V případě srdečního mikrovaskulárního onemocnění může nastat angina pectoris, ischemická choroba srdeční či kardiomyopatie. U renálních mikrovaskulárních onemocnění je hlavní příčinou chronické selhání ledvin a dialýzy. Důvodem ztráty zrakové ostrosti je oftalmologické onemocnění malých cév, způsobené inzulínovou rezistencí. Makrovaskulární komplikace neboli komplikace velkých cév se projevují jako onemocnění koronárních tepen, periferní cévní onemocnění či cévní mozková příhoda. [10]

Diagnóza:

- ❖ Obezita: Nadměrná tělesná hmotnost se klasifikuje na 4 kategorie. První kategorie je nadváha, která má hodnotu BMI v intervalu 25 až 29,9. Druhá kategorie je obezita třídy I s BMI 30 až 34,9. Třetí kategorie je poté kategorie obezita třídy II s BMI 35 až 39,9. Čtvrtou a též poslední kategorií je obezita třídy IV, která má hodnotu BMI větší než 40.
- ❖ Hypertenze: Systolický krevní tlak je rovný nebo větší než 130 mmHg a diastolický je rovný nebo větší než 80 mmHg

- ❖ Hypertriglyceridémie: Zvýšená hladina triglyceridů (rovný nebo větší než 150 mg/dl)
- ❖ Diabetes 1. typu
- ❖ Diabetes 2. typu
- ❖ Glukózová intolerance
- ❖ Zhoršená glukóza na lačno
- ❖ Snížená glukózová tolerance
- ❖ Gestační diabetes
- ❖ Diabetes 1. a 2. typu
- ❖ Lipodystrofie: úbytek tukové tkáně, který vede k ektopickému ukládání tuku v játrech či svalech
- ❖ Syndrom polycystických vaječníků [10]

3.4. Stanovení inzulínové rezistence

Inzulínová rezistence je standardně měřena pomocí hyperinzulínemicko-euglykemickou glukózovou svorkou, což je technika, během které je pacient, nediabetikovi, nalačno dána vysokorychlostní konstantní infuze inzulínu, která potlačí produkci glukózy v jaterní tkáni. Mezitím je stále monitorovaná hladina glukózy v krvi a pomocí 20% roztoku dextrózy, který je podáván různou rychlostí, je glukóza v krvi zachovávána v euglykemickém intervalu. Důležitým parametrem je poté množství glukózy, která je potřeba k dosažení rovnovážného stavu, jelikož odráží exogenní likvidaci glukózy, která je potřebná k vyrovnání hyperinzulinémie. Závěrečný výpočet inzulínové rezistence je postaven na likvidaci glukózy celého těla a jeho velikosti. [10]

Tato metoda je však velmi složitá a tím tedy není klinicky efektivní. Z tohoto důvodu byly vyvinuty a otestovány i jiné markery pro inzulínovou rezistenci, jako jsou například HOMA IR nebo HOMA2, které jsou založeny na hladinách glukózy či inzulínu nalačno. Tyto dvě metody jsou v klinické praxi velmi často využívány k měření inzulínové rezistence. Mezi další metody, založené na hladině inzulínu nalačno, patří GIR neboli poměr glukózy k inzulínu a QUICKI, což znamená kvantitativní index citlivosti inzulínu. Dalším markerem jsou buď samotné triglyceridy nebo triglyceridy spojené s HDL (vysokodenzitní lipoprotein) cholesterolem. Pokud je poměr triglyceridů a HDL vyšší než 3, jedná se o známku inzulínové rezistence. Tato riziková hodnota se u mužů a u žen liší, u mužů je to 3,5 a u žen 2,5. Pokud je tedy poměr rovný nebo vyšší těmto hodnotám, jedná se o inzulínovou rezistenci.

Přítomnost inzulínové rezistence se v praxi, spíše než těmito metodami, určuje obecně z klinických příznaků, mezi které patří metabolický syndrom a inzulínový rezistenční syndrom. Zde je několik rysů metabolického syndromu:

- ❖ Obvod pasu 32" až 40"
- ❖ Triglyceridy rovné nebo vyšší než 150 mg/dl
- ❖ Nižší hladina HDL: u mužů < 40 mg/dl
u žen < 50 mg/dl
- ❖ Systolický krevní tlak rovný nebo vyšší než 130 mmHg
- ❖ Diastolický krevní tlak rovný nebo vyšší než 85 mmHg
- ❖ Hladina glukózy na lačno rovna nebo vyšší než 100 mg/dl [10]

Mezi další faktory poté může patřit například BMI rovný nebo vyšší než 25 kg/m², rodinná anamnéza DM 2. typu, hypertenze, sedavý životní styl, věk vyšší než 40 let a mnoho dalších. [10]

3.5. Prognóza a léčba

Prognóza závisí na mnoha aspektech, jako jsou například závažnost onemocnění, funkce B-buněk slinivky břišní, reakcí pacienta na vhodnou terapii atd. Důsledky u pacientů mohou být mírné, bezpříznakové ale i velmi závažné s kardiovaskulárními či cerebrovaskulárními příhodami, které mohou skončit i smrtí. Ve Spojených státech je hlavní příčinou úmrtnosti ischemická choroba srdeční. Diabetes mellitus poté zaujímá sedmé místo v žebříčku příčin úmrtnosti. Vaskulární onemocnění a DM mají společný základ a tím je inzulínová rezistence. Další úmrtnost na inzulínovou rezistenci se vyskytuje u méně obvyklých projevů onemocnění, včetně genetických syndromů a onemocnění ukládání tuků. Nakonec se projevuje podstatná morbidita se ztrátou reprodukční funkce a přidruženými stigmaty PCOS. [10]

Vzhledem k závažným důsledkům, které může inzulínová rezistence způsobit, je důležitá včasná diagnóza a nastolení vhodné léčby. Lepším příjmem potravy, který vede k dosažení zdravé váhy a zvýšenou fyzickou aktivitou lze přímo ovlivnit inzulínovou rezistenci a předejít tak všem nepříznivým a závažným stavům. [9], [10]

Inzulínová rezistence je většinou způsobená přejídáním a spolu s omezením fyzické aktivity vede k nadbytku tělesné hmotnosti. Jedná se o reverzibilní děj, to znamená, že léčbou neboli řešením inzulínové rezistence může být změna stávajícího špatného životního stylu. Tato změna by měla zahrnovat kombinaci kalorií a snížení sacharidů s vysokým glykemickým indexem. Dále pak by tato změna měla zahrnovat fyzickou aktivitu, která zlepšuje jak kalorie,

tak inzulínovou senzitivitu ve svalech. Jak už bylo několikrát řečeno inzulínová rezistence a diabetes 2. typu jsou spolu velmi úzce spojené, což znamená, že jedinci s inzulínovou rezistencí jsou podrobena vysokému riziku rozvoje diabetu 2. typu. [10]

Přestože nejsou pro léčbu inzulínové rezistence schváleny žádné léky, řešením inzulínové rezistence jsou specifické farmakologické intervence jako jsou například metformin, inhibitory peptidu typu glukagonu, inhibitory ko-transportéru Na-Glu a další. Metformin se používá jako terapie první linie pro léčbu diabetu 2. typu. Studie prokázala, že podávání metforminu spolu se změnou životního stylu bylo velmi efektivní a užitečné vzhledem k inzulínové rezistenci. Inhibitory peptidu typu glukagonu neboli agonisté receptoru GLP-1 povzbuzují receptory GLP-1 ve slinivce břišní a tím zvyšují uvolňování inzulínu a potlačují vylučování glukagonu. Agonisté GLP-1 jsou spojeni s úbytkem tělesné hmotnosti a tím i se snížením inzulínové rezistence. Stejněho výsledku dosahují též dva inhibitory ko-transportéru Na-Glu, tzv. inhibitory SGLT2, které zvyšují sekreci glukózy v moči a tím snižují její hladinu v plazmě. [10]

Posledním řešením problému s inzulínovou rezistencí je chirurgická operace. Pacienti s obezitou podstoupí chirurgický zákrok v podobě žaludečního rukávu, bandáže či bypassu, který má za následek ztrátu nadměrného tuku, čímž se zvýší inzulínová senzitivita. [10]

U pacientů s metabolickým syndromem nebo syndromem inzulínové rezistence by měl být první možností léčby intenzivní zásah do životního stylu. [10]

Zatímco u pacientů s diabetem 2. typu, rezistencí na inzulín a hyperinzulinémií je třeba zvážit léčbu látkami ke zlepšení citlivosti na inzulín a ke snížení hmotnosti, jako je metformin, agonisté GLP-1 a inhibitory SGLT2. [10]

4. DIABETICKÁ NEUROPATIE

Dlouhodobá hyperglykémie vede k funkčním i morfologickým poruchám mnoha tkání a orgánů. Nejvíce závažné jsou poruchy v cirkulaci krve, konkrétně se jedná o mikroangiopatie. Na poškození stěny cév se též podílí dyslipidémie a hypertenze. Hyperglykémie v endotelu cév způsobí ztluštění bazální membrány, její větší propustnost a snížení schopnosti napomáhat vazodilataci. Do mikroangiopatických komplikací můžeme zařadit diabetickou retinopatii, diabetickou nefropatii a diabetickou neuropatii. A právě diabetickou neuropatii se budeme v této kapitole zabývat, konkrétně její patogenezi a vlivem IR na poškození periferních nervů. [7]

Diabetická neuropatie (DN) je komplikace, která je u pacientů s DM celkem častá. Jedná se o poškození nervové tkáně, konkrétně o poškození funkce nervů nezánnětlivého původu, které postihuje jak periferní, tak autonomní nervy. U pacientů s DM 2. typu je periferní neuropatie na dolních končetinách nejčastějším projevem a obtíže se objevují jak senzitivní, tak motorické. Tyto projevy periferní neuropatie na spodních končetinách mohou vést až k rozvoji tzv. diabetické nohy. Naopak autonomní projevy diabetické neuropatie mohou mít dopad na jakýkoliv systém orgánů, a to gastrointestinální, kardiovaskulární, urogenitální a mnoho dalších. [7]

Diabetická neuropatie patří mezi nejčastější komplikace diabetu 1. i 2. typu a objevuje se i u ostatních specifických typů diabetu. Prevalence neuropatie se pohybuje v intervalu 10 – 80 % podle typu a podle určitých kritérií. Během studie Diabetes Control and Complications Trial se diabetická neuropatie hodnotila dle poruchy rychlosti nervového vedení a jejím výsledkem byl výskyt diabetické neuropatie u 50 % pacientů s diabetem 1. typu. S diabetem 2. typu je to složitější, zde se výskyt diabetické neuropatie odhaduje zhruba mezi 28 – 40 %. Na tom, zda se diabetická neuropatie projeví, závisí ještě další faktory, které budou vypsány níže. Ve srovnání s nediabetickou populací je prevalence neuropatických bolestí u pacientů s prediabetem či diabetem dvakrát až třikrát vyšší. Diabetes mellitus je považován za nejčastější příčinu periferní neuropatie a to v 50 % případů. Nejvyšší je prevalence u pacientů s diabetem 2. typu, nižší prevalence je poté u prediabetiků a nejnižší je u osob s normální glukózovou tolerancí. Jak již bylo řečeno, nejčastější formou u diabetu 2. typu je právě periferní neuropatie, která momentálně postihuje přes 8 % běžné populace a u osob ve věku 40 let a více se toto číslo zvyšuje až na 15 %. [1], [7], [16], [17]

V léčbě neuropatie je spíše než hypoglykemizující farmakoterapie efektivnější profesionálně stanovená dieta, fyzická aktivita. Účelem léčby je tedy snaha snížit původní

hmotnost zhruba o 5 až 7 %. Neuropatické bolesti postihují skoro všechny pacienty s polyneuropatií a limitují je v jejich doporučené fyzické aktivitě. Tato bolest se proto tlumí podáváním léků jako jsou běžná analgetika nebo antiepileptika (gabapentin, pregabalin a další). Studie ukázaly, že kontrola cukrovky jako léčba diabetické neuropatie, je účinná a smysluplná pouze u diabetu 1. typu. U diabetiků 2. typu cukrovky má jen malý či žádný účinek, a to i přes dlouhodobou kontrolu glukózy v krvi. [7], [16], [18]

Mezi rizikové faktory diabetické neuropatie patří hyperglykémie, věk pacienta, délka trvání diabetu, prediabetes, hypertenze, obezita, dyslipidémie, dále též výška pacienta, kouření, inzulinová rezistence či hypoinzulinémie. Poznatky o rizikových faktorech DN a komorbiditách jsou správnou cestou k nalezení léčby a k pomoci pacientům s neuropatií. [18]

4.1. Periferní nervová soustava

4.1.1. Stavba a funkce periferního nervu

Periferní nervový systém (PNS) se dělí na nervy mozkomíšní a vegetativní. Soustava mozkomíšních nervů se poté skládá z 12 párů hlavových nervů a 31 párů míšních nervů. PNS obsahuje neurony a podpůrné glie, přesněji se jedná o Schwannovy buňky (SB) a amficyty neboli satelitní gliové buňky. [16], [19], [20]

Schwannovy buňky jsou nejpočetnější podpůrné glie periferních nervů a díky myelinizaci axonů poskytují zásadní ochranu na přelomu mezi axony a okolním mikroprostředím. Díky svému vysokému počtu jsou SB hlavní složkou nervové funkce a udržování endoneuriálního mikroprostředí. Nezralé SB prochází změnou na dva typy buněk, na myelinizující a nemyelinizující buňky. Zda se z nezralých SB stanou buňky myelinizující či nemyelinizující rozhoduje axon. Je již známo, že myelinizované jsou pouze axony o průměru větším než 1 μm a že předpokladem je signalizace neuregulinem-1. Dosud ale není přesně známo, co je spouštěčem a jak k tomu dochází. Oba druhy Schwannových buněk jsou ale velmi důležité pro údržbu PNS. Tvorba myelinu a jeho obalení kolem axonů zprostředkovává rychlé vedení signálu. Kromě poskytování obalů pro nemyelinizovaná vlákna je též úlohou SB poskytování sekvenčních myelinových segmentů pro myelinizovaná vlákna, která usnadňují šíření nervových impulsů a mnoho dalších úkolů důležitých pro vývoj, přežití, ochranu a regeneraci periferního nervového systému. [21] - [25]

Satelitní gliové buňky (SGB), umístěné v autonomních a smyslových gangliích periferního nervového systému, tvoří tenkou a pevnou vrstvu okolo těl jednotlivých neuronů. SGB jsou homeostatické buňky, které podporují a obměňují senzoričné neurony. Tyto buňky

též vytlačují různé receptory, iontové kanály a transportéry a neurotransmitery, a to jim pomáhá sledovat aktivitu neuronů a homeostázi. Mimo to také satelitní gliové buňky uvolňují neurotransmitery a neurální látky jako například cytokiny a ATP jakožto komponent signalizace mezi gliemi a neurony. Za fyziologických podmínek se SGB aktivují při neuronálním stresu. [26]

Neurony plní funkci přenosu signálu na ostatní buňky jako jsou neurony, efekторы či receptory. Dle směru přenosu signálu, informace, se nervy dělí na eferentní (motorické) a aferentní (senzitivní). Eferentní nervy vedou signál, informaci, z centrálního nervového systému (CNS) do svalů a žláz, kdežto aferentní nervy vedou tento signál, informaci, z periferních sensorických receptorů do CNS. [16], [27]

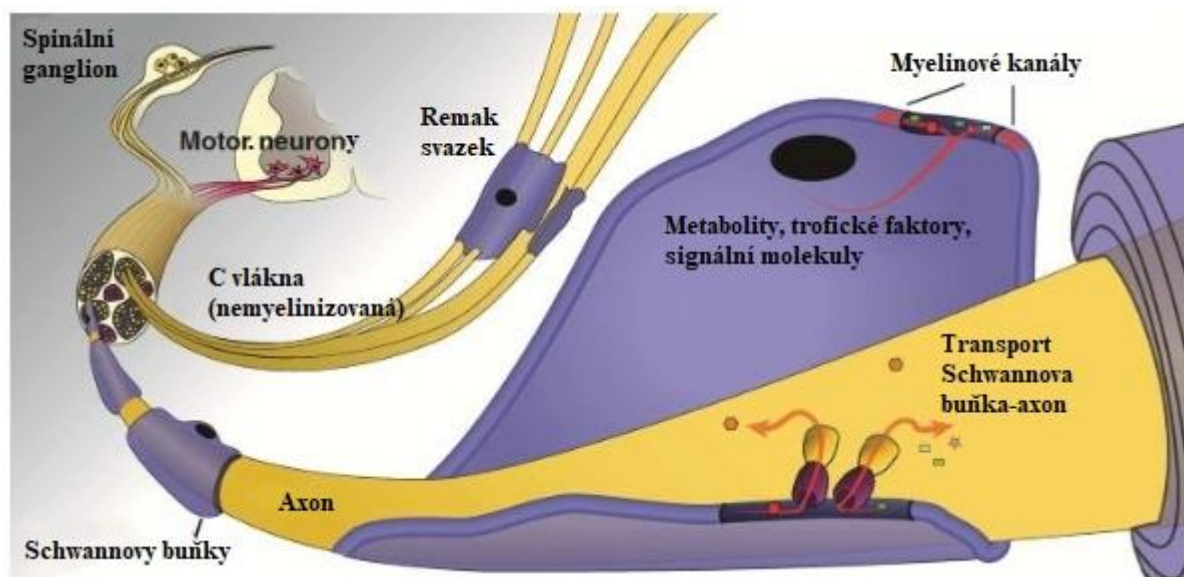
Důležitou roli hraje též umístění těla neuronů. Sensorické receptory stejně jako smyslové neurony se nacházejí mimo bariéru nervového systému, konkrétně v dorzální kořenové ganglii, kdežto motorické neurony leží uvnitř ventrálního rohu míchy, kde jsou chráněny hematoencefalickou bariérou. Tento rozdíl poté vysvětluje značnou zranitelnost sensorických neuronů při DM. Tím, že nejsou sensorické neurony chráněny žádnou bariérou, jsou vystaveny systémovým metabolickým a hypoxickým stresorům, čímž jsou velmi zranitelné. [16]

Nemyelinizované axony, též známé jako C-vlákna či malá vlákna jsou propojena s nemyelinizovanými Schwannovými buňkami a spolu tvoří Remak svazky. C-vlákna jsou důležitá tím, že vedou informaci do autonomního nervového systému a též vedou aferentní impulsy v odpovědi na škodlivé chemikálie, extrémní teploty a mechanické síly. Vyjma C vláken existují i malá myelinizovaná vlákna A5, které mají za úkol detekovat chlad a dále pak vysokofrekvenční mechanoreceptory, které jsou důležité pro schopnost vnímat bolest. [16]

Myelinizované axony obsahují myelinové pochvy z SB a představují odlišné uzlové domény uzly Ranviera, paranody a juxtapanody. Tyto uzlové domény jsou významné pro rychlé vedení a tubulární síť myelinických kanálů. Ty spojují cytoplazmu Schwannových buněk a periaxonální prostor, čímž poskytují zdroj energie axonálnímu kompartmentu. [16]

Schéma stavby periferního nervu se všemi komponenty je znázorněna na Obrázku 11.

[16]



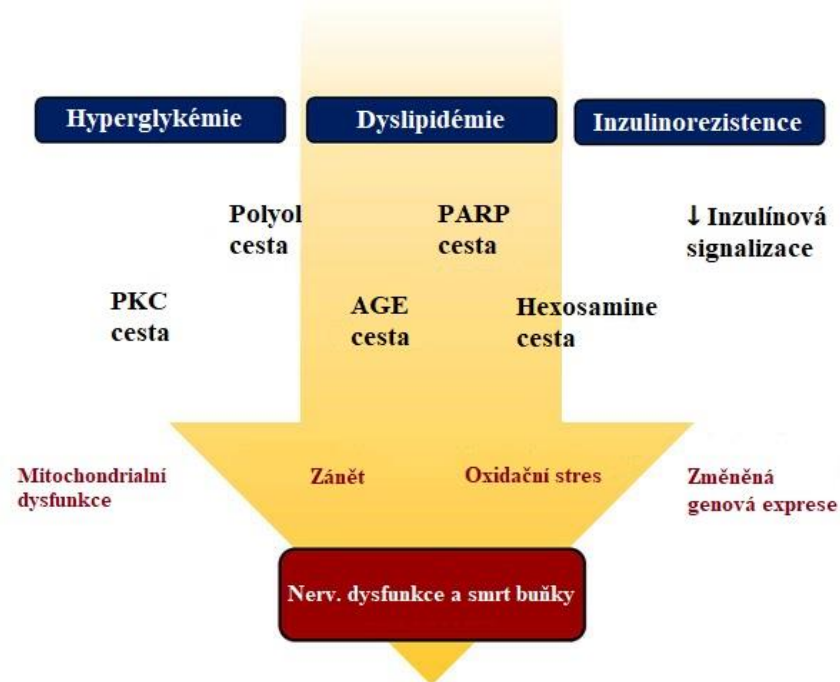
Obrázek 11: Schéma stavby periferního nervu (upraveno dle [16])

4.1.2. Poškození nervů při diabetické neuropatii

Diabetes i pre-diabetes mají negativní vliv jak na nemyelinizovaná, tak na myelinizovaná vlákna, jelikož mění jejich strukturu. První zmínky o negativní změně ve struktuře PNS byly popsány již v roce 1890, avšak teprve s příchodem elektronového mikroskopu v 60. letech 20. století byly zahájeny studie biopsie nervů u pacientů s diabetickou neuropatií. Tyto studie odhalily, že nejčastějšími změnami ve struktuře nervových vláken jsou změny na úrovni nemyelinizovaných C-vláken s počáteční degenerací a regenerací C-vláken. Důsledkem toho je poté bolest, alodynies (nadměrná citlivost a reakce bolestivosti na podněty, které nevyvolávají bolest) a hyperestézie (zvýšená citlivost, zesílené vnímání). Postupem času začne převažovat degenerace, což má za následek úplné ztráty C-vláken. Jak již bylo řečeno výše, C-vlákna jsou vlákna nemyelinizovaná. Neobsahují tedy Schwannovy buňky, které by jim zajišťovaly ochranu a dodávání živin, a tudíž jsou velmi zranitelné a citlivé na mechanické poškození. Následkem poškození malých vláken začíná též mírná segmentální axonální demyelinizace a remyelinizace. V dalším průběhu nemoci je stále prokázána demyelinizace s axonální degenerací myelinizovaných vláken, což vede ke ztrátě toku z SB do myelinových axonů a k případné ztrátě axonů. [16], [21], [28] - [31]

4.2. Patofyziologie diabetické neuropatie

Důsledkem nervové dysfunkce a DN je komplexní množství událostí. Ty jsou vyvolané metabolickou nerovnováhou v důsledku diabetu. Mezi příčiny vyvolávající DN patří hyperglykémie, dyslipidémie či inzulinová rezistence. Výzkum se tedy zaměřil hlavně na metabolismus glukózy. V průběhu posledních 25 let pokusy na zvířatech a studie in vitro určily několik biochemických drah, které stojí za diabetickými komplikacemi a mohly by být správnou cestou při hledání léčby. Všechny tyto dráhy souvisí buď s metabolickým či redoxním stavem buňky. V současné době existuje několik cest patofyziologie DN související s metabolickým a /nebo redoxním stavem Schwannových buněk a hřbetních kořenových ganglií. Mezi tyto cesty patologie patří aktivace polyolu, proteinové kinázy C (PKC), konečného produktu pokročilé glykace (AGE), polymerázy, hexosaminových drah či ztráta inzulinové signalizace (viz Obrázek 12). Každá z cest, které budou dále konkrétně popsány, nemusí být škodlivé, ale společně s ostatními cestami zapříčiní mitochondriální dysfunkci, a tudíž přílišnou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS). Dále následuje genová exprese společně se zánětem a oxidačním stresem (OS). Tento vysoký OS poté vyvolá aktivaci poly(A) polymerázové dráhy, která reguluje na expresi genů pro pomoc zánětlivých reakcí a dysfunkci neuronů. [16], [32] - [34]



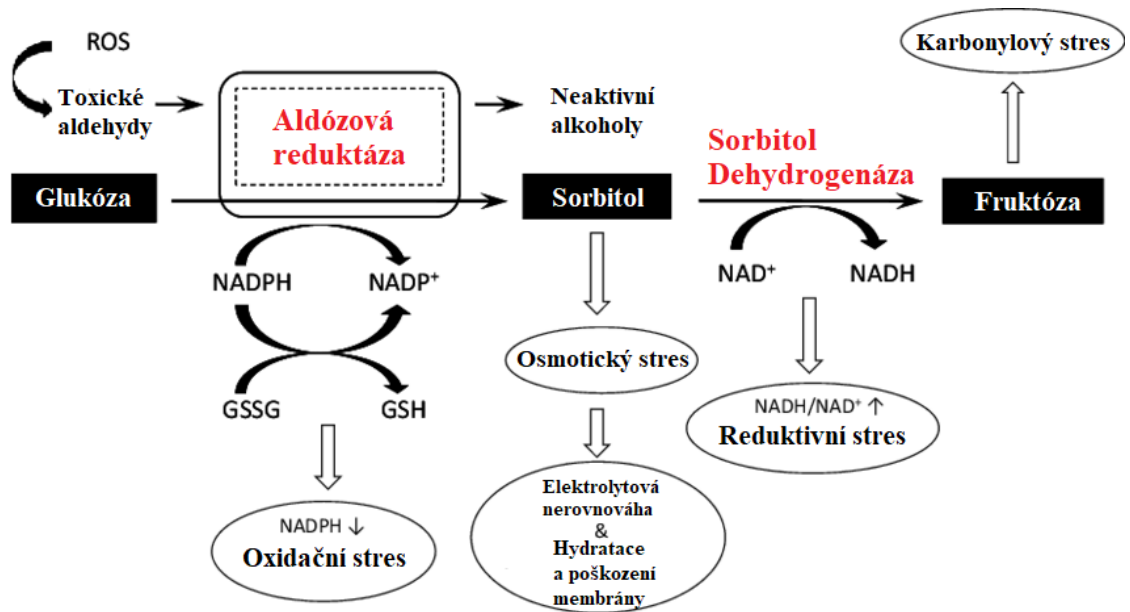
Obrázek 12: Cesty patogeneze DN (upraveno dle [16])

4.2.1. Polyolová cesta

Polyolová cesta je nejvíce prozkoumanou cestou a považuje se za základ DN. Tato dráha se skládá ze 2 kroků. Schéma polyolové cesty je znázorněno na Obrázku 13. [16], [32], [35]

V prvním kroku je nadbytek glukózy převáděný na sorbitol pomocí aldózové reduktázy a tím způsobí osmotickou nerovnováhu v buňce. Výsledkem je osmotický stres a tok myoinositolu a taurinu k vyrovnaní nerovnováhy. Avšak ztráta myoinositolu, která je výchozí složkou sodné či draselné ATPázy, způsobí negativní zásah do normálního fungování nervů. Dalším úskalím je to, že během aldózové reduktázy je spotřebováno velké množství redukované formy nikotinamidadeninukleotidfosfátu (NADPH), které je důležité pro tvorbu oxidu dusnatého a regeneraci esenciálního antioxidačního glutathionu. Glutathion má velmi důležitou roli v tom, že díky glutathion peroxidáze a kataláze přeměňuje peroxid vodíku na vodu a likviduje tak reaktivní formy kyslíku z mitochondrií. Důsledkem je nedostatek glutathionu a tím i nízká obranyschopnost organismu vůči oxidačnímu stresu. Produkce cytoplazmatického ROS poté vede k nitrobuněčnému poškození a k dysfunkci buňky. [16], [32], [35], [36]

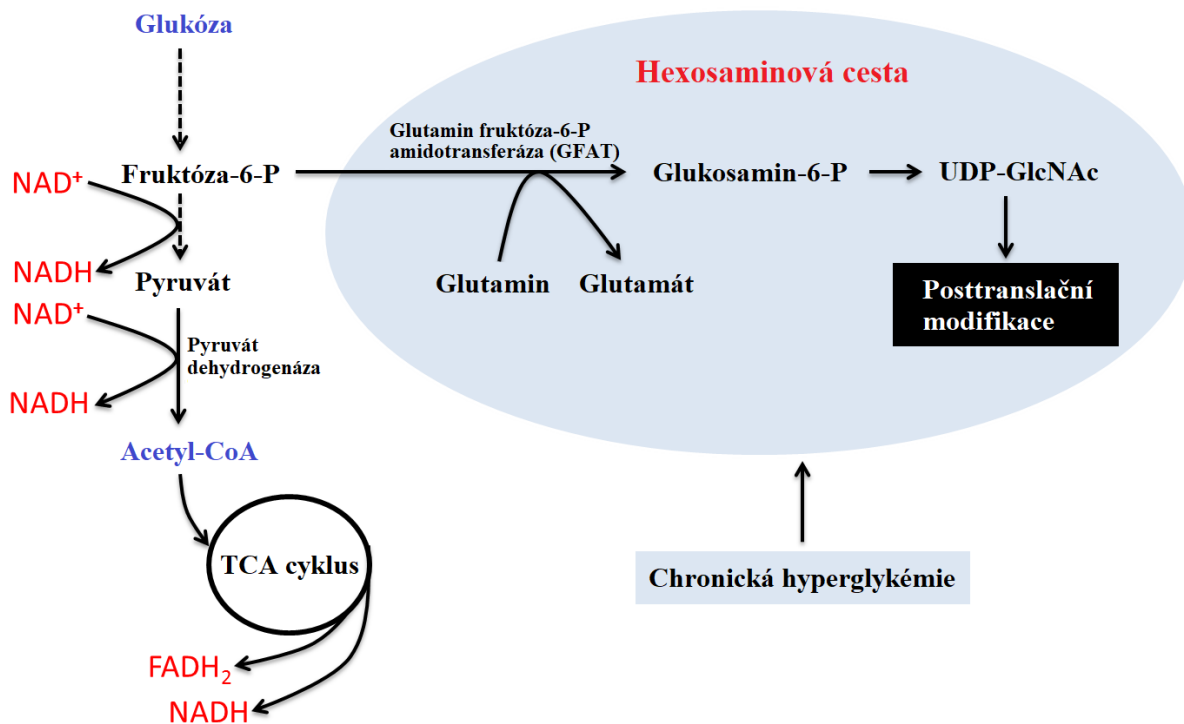
Druhý krok polyolové cesty zahrnuje oxidaci sorbitolu na fruktózu pomocí enzymu sorbitol dehydrogenázy. Kofaktorem této reakce je oxidovaná forma nikotinamidadeninukleotidu NAD^+ , který se mění na redukovanou formu nikotinamidadeninukleotidu NADH. Produkce fruktózy přispívá ke glykaci a též ke spotřebě NADPH, čímž se více a více zvyšuje redoxní nerovnováha. Při oxidaci sorbitolu na fruktózu současně vzniká i superoxid, což je základní reaktivní forma kyslíku. Tento druhý krok vede tedy kromě spotřeby NADPH i ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku. Nakonec tedy snížená obranyschopnost organismu v důsledku velké spotřeby oxidované formy nikotinamidadeninukleotidfosfátu NADP, a naopak zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku vedou ke vzniku oxidačního stresu a následně k nefunkčnosti nervu a jeho poškození. Aldózová reduktáza a její aktivace může též zvýšit produkci diacylglycerolu. Ten poté aktivuje negativní cestu PKC. [32], [35] - [38]



Obrázek 13: Schéma polyolové cesty (upraveno dle [55])

4.2.2. Hexosaminová cesta

Cesta hexosaminu, která je znázorněna na Obrázku 14, je další metabolickou dráhou, která v důsledku nadbytku glukózy a zvýšené glykolýzy, může způsobit neuronální poškození. Metabolickým meziproduktem glykolýzy je fruktóza-6-fosfát, který se během metabolismu glukózy může vychýlit z glykolytické dráhy právě na cestu hexosaminovou. Fruktóza-6-fosfát se prostřednictvím glutamin-fruktosy-6-fosfát amidotransferázy mění na glukosamin-6-fosfát a následně je převeden na uridin 5-difosfát-N-acetylglukosamin (UDP-GlcNAc). Ten váže serinové či threoninové zbytky na transkripční faktory (například Sp-1), které přispívají k lipidové dyshomeostáze, zánětu a defektu tkání, mezi které patří i periferní nervy. Hyperglykémie napomáhá toku hexosaminovou cestou, a to vede k nadbytku GlcNAc a k neobvyklé modifikaci genové exprese. [16], [32], [39] - [41]



Obrázek 14: Schéma hexosaminové cesty (upraveno dle [56])

4.2.3. Cesta proteinkinázy C

Další cesta, kterou hyperglykémie způsobuje poškození tkáně náchylných ke komplikacím jako jsou právě periferní nervy, je cesta proteinkinázy C. Proteinkináza C se řadí do skupiny strukturálně homogenních enzymů, jenž působí na signální transdukcii. Aktivovaná PKC též vyvolává postupné reakce uvnitř buňky, které vedou k regulaci intracelulárních dějů. Proteinkináza C má velký vliv na permeabilitu cév, průtok krve a angiogenezi. Též působí na cytokiny a nitrobuňčné adhezivní molekuly, jako jsou transformační růstový faktor β či cévní endotelový růstový faktor. V tomto případě má zvýšená glykolýza za následek kumulaci meziprojektu, dihydroxyacetonfosfátu, který je přeměněn na diacylglycerol (DAG). Zvýšené množství DAG má negativní vliv na tkáň, především na nervy, ve kterých způsobuje aktivaci neuronální PKC. Aktivace PKC má za následek mnoho metabolických poškození (inzulinová rezistence, narušení funkce Na/K ATPázy, transformace růstového faktoru beta atd.), které vedou až k vazokonstrikci, hypoxii, angiogenezi, zesílení bazální membrány, proliferaci endotelu a k poškození nervů. [16], [32], [35], [42] - [44]

4.2.4. Pokročilé produkty glykace

Během Maillardovy reakce glukóza reaguje s AMK na bílkovinách a vznikají časné produkty glykace (Amadoriho a Schiffovy produkty). Ty se po čase mění na nevratné produkty glykace, tzv. AGE. Tyto produkty AGE poté kříží esenciální buněčné a extracelulární bílkoviny (tubulin, aktin, laminin), mění jejich funkci a vyvolají poškození buněk. AGE též váží receptory celulárního povrchu, především receptor pro AGE (RAGE), který vyvolá negativní downstream signalizační kaskádu pomocí aktivace jaderného faktoru-kappa B (NF-KB). Tento faktor poté vede ke vzniku endotelinu 1 spolu s vazokonstrikcí, dále pak ke vzniku tkáňového faktoru a trombodulinu spolu s prokoagulační situací a závěrem zvyšuje vytlačování adhezivní molekuly VCAM 1. Nahromadění AGE zároveň způsobí anatomické změny v malých cévách vyživujících nervy, jako například ztlustění stěny cévy. Důsledkem těchto všech dějů je okluze a nedokrevnost v periferním nervu. Navíc studie odhalily, že glykace axonálních vytoskeletálních bílkovin (tubulin, aktin, neurofilamenta) způsobuje zpomalení axonálního přenosu, atrofii a degeneraci. Aktivace receptoru RAGE poté vyvolá v periferních nervech prozánětlivé prooxidační transkripční program. U pacientů s DN a diabetem 2. typu se objevuje akumulace těchto produktů glykace AGE. [16], [35], [36], [45]

4.2.5. Zánět a oxidační stres

Vysoké hodnoty glukózy a mastných kyselin vyrábí v primárních neuronech hřbetních kořenových ganglií a v axonech donory elektronů NADH a flavinadenindinukleotidu FADH₂. Ty jsou přesunuty prostřednictvím oxidační fosforylace přes komplex I až IV do té doby, dokud jsou zásobovány molekulárním kyslíkem. Výsledným produktem této oxidační fosforylace je voda. Přenos elektronů vytváří protonový gradient na externí mitochondriální membráně. Mezi vnější a vnitřní mitochondriální membránou vytvoří tento protonový gradient potenciál, který řídí ATP syntézu a je velmi důležitý pro mitochondriální životnost a správnou funkci a metabolismus neuronů. Přesunem elektronů z komplexu II do komplexu III vzniká jako vedlejší produkt malé množství ROS, které je detoxikováno v nervu pomocí buněčných antioxidantů. Schwannovy buňky mají vysokou antioxidační schopnost, a tak snadno detoxikují ROS, které se hromadí v nervu. [16], [46]

Za předpokladu nadbytku glukózy a vysokého množství mastných kyselin je přebytný substrát zpracováván pomocí cyklu trikarboxylových kyselin (TCA) neboli citrátového cyklu. Ty však poskytují neuronům spinálního ganglionu nadbytečný počet donorů elektronů NADH a FADH₂, což vytváří mnohem větší protonový gradient, který narušuje oxidační fosforylaci,

snižuje tvorbu ATP a zároveň zvyšuje tvorbu ROS. Všechny tyto okolnosti jsou příčinou vzniku silné antioxidační reakce. Nadbytek ROS způsobí kaskádu zranění spolu s úbytkem tvorby ATP a dysfunkcí neuronů. [16], [47]

Oxidační stres neuronů může také způsobit aktivaci downstream kináz jako je například PKC, mitogenem aktivovaná proteinová kináza (MAPK), jun N-terminální kináza (JNK) a další. Aktivaci downstream kináz se spustí zpětná smyčka zranění. Tyto všechny okolnosti mají důležitou roli při spouštění kaskády tvorby cytokinů a chemokinů, které zvyšují zánětlivé a imunitní odpovědi a tím zvyšují ještě více oxidační stres a tím i poškození nervů. U myších modelů DN je v axonech přítomné zvýšené množství hustých depolarizovaných mitochondrií, které jsou podrobeny metabolickému štěpení. Zároveň ale Schwannovy buňky nevykazují známky jakéhokoliv poškození, právě naopak mají ještě vyšší antioxidační reakci a jsou aspoň z části chráněny před nepříznivými reaktivními formami kyslíku. K jejich ochraně přispívá i skutečnost, že mají SB schopnost přežít jen s anaerobní glykolýzou. [16], [48] - [51]

4.3. Inzulínová rezistence a její vliv na periferní nervy

I když je vstřebávání glukózy v nervovém systému v podstatě nezávislé na inzulínu, je v periferních nervech dokázána inzulínová signalizace. Tato signalizace probíhá podobně jako v ostatních buňkách, a to pomocí fosforylace inzulínového receptoru, následně substrátem 2 inzulínového receptoru, fosfoinositid 3-kinázy, fosfoinositid-dependentní kinázy 1 a na závěr proteinkinázy B. Hyperglykémie má přímý vliv na nervovou odpověď na inzulín a to tak, že prodlužuje akční potenciál. Studie dále potvrdily, že stálé vysoké koncentrace inzulínu narušují schopnost bezprostřední expozice inzulínu spustit signální cestu Akt v neuronech ganglií dorzálních kořenů. V nervové tkáni tedy existují projevy molekulární rezistence vůči účinku inzulínu v jiných tkáních jako je tuková tkáň a játra. Při testování inzulínové rezistence u pacientů s metabolickým syndromem bylo prokázáno, že inzulínová rezistence má negativní vliv na periferní nervy, a že je úzce spojena s klinickými výsledky periferní neuropatie. [36]

Jak již bylo řečeno, vysoké hladiny volných mastných kyselin jsou typickým znakem inzulínové rezistence. V důsledku rezistence na inzulín je snížena inhibice lipázy, což vede ke stálému uvolňování volných mastných kyselin. Velké množství VMK poté přispívá k udržení a zhoršení IR v tukových a ostatních tkáních, a to prostřednictvím nitrobuněčné produkce diacylglycerolu a ceramidů. Ty aktivují izoformy PKC-theta, PKC-delta a serin-threonin kinázy, které fosforylují substráty inzulínového receptoru a tím sníží jejich

signalizační výkonnost. Vyšší množství VMK též vede ke zvýšení cytoplazmatického nasyceného mastného acyl-CoA, který potlačuje desaturázy MK a snižuje syntézu polynenasycených mastných kyselin (PUFA). To má za následek snížení pružnosti membrány a možné negativní ovlivnění funkcí spojených s elektrickým vedením a přenosem informace. Nepružná membrána též zvyšuje oxidační stres a vyvolává ještě větší IR prostřednictvím exprese glukózového transportéru, který má sníženou funkci. Vysoká hladina nasycených VMK uvnitř buňky také aktivuje signalizaci jaderného faktoru kappa-B, což zvyšuje tvorbu reaktivních forem kyslíku, a tedy oxidační stres, který patří mezi hlavní faktory diabetické periferní neuropatie (DPN). [36]

ZÁVĚR

Diabetes mellitus 2. typu je jedno z nejrozšířenějších onemocnění ve světě způsobené převážně špatným životním stylem, obezitou a nízkou fyzickou aktivitou. S onemocněním diabetes mellitus 2. typu souvisí převážně inzulínová rezistence, která způsobuje mnoho patologických stavů v organismu jako je například hyperglykémie a dyslipidémie, ale i mnoho dalších. Prvotními místy inzulínové rezistence je svalová, jaterní a tuková tkáň. Mechanismus inzulínové rezistence je takový začarovaný kruh. S vývojem inzulínové rezistence je spojena nadbytečná produkce endogenního inzulínu, ta zvyšuje tělesnou hmotnost, která následně ještě více zhoršuje IR.

Inzulínová rezistence a hyperglykémie může vést až k rozvoji diabetu 2. typu ale způsobuje i mnoho dalších komplikací. Jedná se převážně o cévní komplikace jak mikrovaskulární, tak makrovaskulární. Mezi mikrovaskulární komplikace můžeme zařadit retinopatii, nefropatii a periferní neuropatii. Komplikace velkých cév se pak projevují jako cévní mozková příhoda, onemocnění koronárních tepen či periferní cévní onemocnění.

Jak již bylo řečeno v úvodu, inzulínová rezistence je způsobena většinou obezitou, špatným životním stylem, nízkou fyzickou aktivitou a sedavým zaměstnáním. Je to však reverzibilní děj, což znamená, že terapií rezistence na inzulín je změna životního stylu, redukce nadbytečné tělesné hmotnosti a větší fyzická aktivita. K léčbě inzulínové rezistence též napomáhají specifické farmakologické intervence jako jsou metaforami, inhibitory peptidu typu glukagonu či inhibitory SGLT2.

Důsledkem inzulínové rezistence je i periferní diabetická neuropatie, kdy IR zásadně ovlivňuje periferní nervy. Hyperglykémie způsobená IR má přímý vliv na nervovou odpověď na inzulín, tím že prodlužuje akční potenciál. Vysoké koncentrace inzulínu též narušují způsobilost expozice inzulínu zahájit cestu Akt v neuronech ganglií dorzálních kořenů. Zvýšené množství volných mastných kyselin, které přispívá k udržování IR, má též negativní vliv na periferní nervy a to tím, že snižují pružnost membrány a tím působí negativně na elektrické vedení a přenos signálu. Nepružná membrána zvyšuje též oxidační stres a vyvolává těžší formu IR.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2011. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.
- [2] KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. *Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. 1. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. ISBN 978-80-86998-99-2.
- [3] ANDĚL, Michal. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vydání. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-726-2047-9.
- [4] ČEŠKA, Richard, Vladimír TESAŘ a Petr DÍTĚ, ed., Tomáš ŠTULC. *Interna*. 1. Praha: Triton, 2010. ISBN 978-80-7387-423-0.
- [5] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [online]. 1997, **20**(7), 1183-1197 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.20.7.1183>
- [6] Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [cit. 2019-03-25]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/rychle-informace/strucny-prehled-cinnosti-oboru-diabetologie-endokrinologie-za-obdobi-2007-2017>
- [7] PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-272-8.
- [8] RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. vydání. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.
- [9] *Remedia: Inzulinová rezistence a možnosti jejího ovlivnění* [online]. 2008, **2008**(2008) [cit. 2019-03-21]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Inzulinova-rezistence-a-moznosti-jejeho-ovlivneni/8-V-wG.magarticle.aspx>
- [10] FREEMAN, Andrew a Nicholas PENNING. Insulin resistance. *StatPearls* [online]. 2019 [cit. 2020-03-21]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

- [11] CASTRO, Ana, Cathryn KOLKA, Stella KIM a Richard BERGMAN. Obesity, insulin resistance and comorbidities - Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [online]. 2014, **58**(6), 600-609 [cit. 2020-05-17]. PMID: 25211442. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423826/>
- [12] CZECH, Michael. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine* [online]. 2017, **23**(7), 804-814 [cit. 2020-05-17]. DOI: 10.1038/nm.4350. ISSN 1078-8956. PMID: 28697184. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nm.4350>
- [13] KITTNAR, Otomar. *Fyziologické regulace ve schématech*. 1. Praha: Grada, 2000. ISBN 80-716-9782-6.
- [14] Lipolýza. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, s. r. o., c1998-2020 [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/lexikon-pojem/lipolyza>
- [15] Steatóza. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, s. r. o., c1998-2020 [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/lexikon-pojem/steatoza-1>
- [16] FELDMAN, Eva, Klaus-Armin NAVE, Troels JENSEN a David BENNETT. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* [online]. 2017, **93**(6), 1296-1313 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005. ISSN 08966273. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627317300892>
- [17] GREGG, E., P. SORLIE, R. PAULOSE-RAM et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U.S. Adult Population ≥ 40 Years of Age With and Without Diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* [online]. 2004, **27**(7), 1591-1597 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.2337/diacare.27.7.1591. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.27.7.1591>
- [18] PAPANAS, Nikolaos a Dan ZIEGLER. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The Review of Diabetic Studies* [online]. 2015, **12**(1-2), 48-62 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.48. ISSN 1613-6071. Dostupné z: <http://www.soc-bdr.org/content/e4/e887/volRdsVolumes17003/issRdsIssues17109/chpRdsChapters17110/strRdsArticles17124/?preview=preview>

- [19] Periferní nervová soustava. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit.m 2020-04-28]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Perifern%C3%AD_nervov%C3%A1_soustava
- [20] Neuroglie. *WikiSkripta* [online]. Praha: 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, 2019 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Neuroglie>
- [21] MIZISIN, Andrew. Mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes and the Nervous System* [online]. Elsevier, 2014, , 401-428 [cit. 2020-04-28]. Handbook of Clinical Neurology. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00029-1. ISBN 9780444534804. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534804000291>
- [22] JESSEN, Kristjan a Rhona MIRSKY. Schwann cells and their precursors emerge as major regulators of nerve development. *Trends in Neurosciences* [online]. 1999, **22**(9), 402-410 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01391-5. ISSN 01662236. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223698013915>
- [23] ROSSO, Gonzalo, Peter YOUNG a Victor SHAHIN. Implications of Schwann Cells Biomechanics and Mechanosensitivity for Peripheral Nervous System Physiology and Pathophysiology. *Frontiers in Molecular Neuroscience* [online]. 2017, **10** [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00345. ISSN 1662-5099. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2017.00345/full>
- [24] PEREIRA, Jorge, Frédéric LEBRUN-JULIEN a Ueli SUTER. Molecular mechanisms regulating myelination in the peripheral nervous system. *Trends in Neurosciences* [online]. 2012, **35**(2), 123-134 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1016/j.tins.2011.11.006. ISSN 01662236. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223611001937>
- [25] JESSEN, Kristjan a Rhona MIRSKY. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2005, **6**(9), 671-682 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1038/nrn1746. ISSN 1471-003X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrn1746>
- [26] GONÇALVES, Nádia, Christian VægTER a Lone PALLESEN. Peripheral Glial Cells in the Development of Diabetic Neuropathy. *Frontiers in Neurology* [online]. 2018, **9** [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.3389/fneur.2018.00268. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00268/full>

- [27] FÍŠAR, Zdeněk a Roman JIRÁK. Úvod do biologické psychiatrie. *Portál 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity v Praze* [online]. 2006 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: <https://psych.lf1.cuni.cz/bp/default.htm>
- [28] GREEN, A., S. KRISHNAN, F. FINUCANE a G. RAYMAN. Altered C-Fiber Function as an Indicator of Early Peripheral Neuropathy in Individuals With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* [online]. 2009, **33**(1), 174-176 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.2337/dc09-0101. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-0101>
- [29] MALIK, R., S. TEFAYE, P. NEWRICK et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* [online]. 2005, **48**(3), 578-585 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1007/s00125-004-1663-5. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-004-1663-5>
- [30] Alodynie. *ABZ.cz: slovník cizích slov* [online]. c2005-2020 [cit. 2020-05-06]. Dostupné z: <https://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/alodynie>
- [31] Hyperestezie. *ABZ.cz: slovník cizích slov* [online]. c2005-2020 [cit. 2020-05-06]. Dostupné z: <https://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/hyperestezie>
- [32] EDWARDS, James, Andrea VINCENT, Hsinlin CHENG a Eva FELDMAN. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *ScienceDirect* [online]. 2008, **120**(1), 1-34 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725808001022>
- [33] KONG, M., M. HOROWITZ, K. JONES, J. WISHART a P. HARDING. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* [online]. 1999, **22**(3), 503-507 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.2337/diacare.22.3.503. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.22.3.503>
- [34] VINIK, A., R. MASER, B. MITCHELL a R. FREEMAN. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* [online]. 2003, **26**(5), 1553-1579 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1553. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.26.5.1553>
- [35] KOTAS, Rudolf a Zdeněk AMBLER. Patofyziologie diabetické neuropatie. *Neurologie pro praxi* [online]. (13), 7-11 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2012/90/03.pdf>

- [36] PEREZ-MATOS, M., M. MORALES-ALVAREZ a C. MENDIVIL. Lipids: A Suitable Therapeutic Target in Diabetic Neuropathy?. *Journal of Diabetes Research* [online]. 2017, **2017**, 1-9 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1155/2017/6943851. ISSN 2314-6745. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/6943851/>
- [37] YAMAGISHI, Shin-Ichiro, Kenji UEHARA, Saori OTSUKI a Soroku YAGIHASHI. Differential influence of increased polyol pathway on protein kinase C expressions between endoneurial and epineurial tissues in diabetic mice. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2003, **87**(2), 497-507 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.02011.x. ISSN 0022-3042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1471-4159.2003.02011.x>
- [38] UEHARA, K., S.-I. YAMAGISHI, S. OTSUKI, S. CHIN a S. YAGIHASHI. Effects of Polyol Pathway Hyperactivity on Protein Kinase C Activity, Nociceptive Peptide Expression, and Neuronal Structure in Dorsal Root Ganglia in Diabetic Mice. *Diabetes* [online]. 2004, **53**(12), 3239-3247 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.2337/diabetes.53.12.3239. ISSN 0012-1797. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.53.12.3239>
- [39] THORNALLEY, Paul. The Potential Role of Thiamine (Vitamin B1) in Diabetic Complications. *Current Diabetes Reviews* [online]. 2005, **1**(3), 287-298 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: [https://tahomaclinic.com/Private/Articles3/Benfotiamine/Thornalley%202005%20-%20The%20potential%20role%20of%20thiamine%20\(vitamin%20B1\)%20in%20diabetic%20complications.pdf](https://tahomaclinic.com/Private/Articles3/Benfotiamine/Thornalley%202005%20-%20The%20potential%20role%20of%20thiamine%20(vitamin%20B1)%20in%20diabetic%20complications.pdf)
- [40] BROWNLEE, Michael. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* [online]. 2001, **414**(6865), 813-820 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1038/414813a. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/414813a>
- [41] KOLM-LITTY, V, U SAUER, A NERLICH, R LEHMANN a E SCHLEICHER. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 1998, **101**(1), 160-169 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1172/JCI119875. ISSN 0021-9738. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/119875>

- [42] EICHBERG, Joseph. Protein kinase C changes in diabetes: Is the concept relevant to neuropathy?. *Neurobiology of Diabetic Neuropathy* [online]. Elsevier, 2002, **50**, 61-82 [cit. 2020-04-28]. International Review of Neurobiology. DOI: 10.1016/S0074-7742(02)50073-8. ISBN 9780123668509. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774202500738>
- [43] WILLIAMS, B., B. GALLACHER, H. PATEL a C. ORME. Glucose-Induced Protein Kinase C Activation Regulates Vascular Permeability Factor mRNA Expression and Peptide Production by Human Vascular Smooth Muscle Cells In Vitro. *Diabetes* [online]. 1997, **46**(9), 1497-1503 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.2337/diab.46.9.1497. ISSN 0012-1797. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.46.9.1497>
- [44] GERALDES, Pedro a George KING. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research* [online]. 2010, **106**(8), 1319-1331 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117. ISSN 0009-7330. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.110.217117>
- [45] Vasa nervorum. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, s. r. o., c1998-2020 [cit. 2020-05-03]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/vasa-nervorum>
- [46] VINCENT, Andrea, Brian CALLAGHAN, Andrea SMITH a Eva FELDMAN. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology* [online]. 2011, **7**(10), 573-583 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137. ISSN 1759-4758. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2011.137>
- [47] FERNYHOUGH, Paul. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Neuropathy: a Series of Unfortunate Metabolic Events. *Current Diabetes Reports* [online]. 2015, **15**(11) [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1007/s11892-015-0671-9. ISSN 1534-4827. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-015-0671-9>
- [48] STAVNIICHUK, Roman, Hanna SHEVALYE, Sergey LUPACHYK, Alexander OBROSOV, John GROVES, Irina OBROSOVA a Mark YOREK. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [online]. 2014, **30**(8), 669-678 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1002/dmrr.2549. ISSN 15207552. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2549>

- [49] VINCENT, Andrea, Bernadette CALABEK, Laurel ROBERTS a Eva FELDMAN. Biology of diabetic neuropathy. *Peripheral Nerve Disorders* [online]. Elsevier, 2013, **115**, 591-606 [cit. 2020-04-28]. Handbook of Clinical Neurology. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5. ISBN 9780444529022. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529022000345>
- [50] EDWARDS, J., A. QUATTRINI, S. LENTZ, C. FIGUEROA-ROMERO, F. CERRI, C. BACKUS, Y. HONG a E. FELDMAN. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia* [online]. 2010, **53**(1), 160-169 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1007/s00125-009-1553-y. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-009-1553-y>
- [51] VINCENT, Andrea, James EDWARDS, Lisa MCLEAN, Yu HONG, Federica CERRI, Ignazio LOPEZ, Angelo QUATTRINI a Eva FELDMAN. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathologica* [online]. 2010, **120**(4), 477-489 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1007/s00401-010-0697-7. ISSN 0001-6322. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-010-0697-7>
- [52] Insulin Receptor. In: *ResearchGate* [online]. ResearchGate GmbH, c2008-2020 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-insulin-receptor-Insulin-receptor-is-a-heterotetrameric-receptor-that_fig3_311994370
- [53] Insulin. In: *WikiSkripta* [online]. Praha: 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, 2019 [cit. 2020-03-22]. Dostupné z: wikiskripta.eu/w/Inzulin
- [54] BARTOŠ, Emil. Endokrinní systém. In: *SlidePlayer* [online]. SlidePlayer.cz Inc., 2020 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://slideplayer.cz/slide/11130225/>
- [55] Polyol pathway. *ResearchGate* [online]. ResearchGate GmbH, c2008-2020 [cit. 2020-05-03]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Fig-3-Role-of-AR-in-diabetic-complications-Polyol-pathway-and-various-pathogenic_fig3_281472166
- [56] LUO, Xiaoting, Jinzi WU, Siqun JING a Liang-Jun YAN. Hyperglycemic Stress and Carbon Stress in Diabetic Glucotoxicity. *Aging and Disease* [online]. 2016, **7**(1), 90-110 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.14336/AD.2015.0702. ISSN 2152-5250. Dostupné z: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2015.0702>