

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Denisa Chocholová

Variabilita genu pro melatoninový receptor *MTNR1B* ve vztahu k diabetes mellitus 2. typu

Variability of the *MTNR1B* Melatonin Receptor Gene in Relation to Type 2 Diabetes Mellitus

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Daniela Vejražková, Ph.D.

Praha 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 4.5.2022

Denisa Chocholová

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat mé školitelce RNDr. Daniele Vejražkové, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, za její trpělivost, čas a cenné poznámky. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu a pochopení při zpracování bakalářské práce.

Abstrakt

Lidský gen *MTNR1B* byl identifikován jako kandidátní gen asociovaný s rozvojem diabetes mellitus 2. typu, což je rapidně se rozšiřující onemocnění charakterizované hyperglykemií a inzulínovou rezistencí. Nejsilnější asociaci s poruchami glukózového metabolismu vykazuje jednonukleotidový polymorfismus tohoto genu rs10830963. *MTNR1B* kóduje melatoninový receptor 1B nacházející se v různých tkáních včetně lidských beta buněk pankreatu. Podílí se na regulaci homeostázy glukózy, a to zejména působením na lačnou glykémii a glukózou stimulovanou sekreci inzulínu. Jeho ligand, hormon melatonin, inhibuje produkci inzulínu z beta buněk pankreatu, což přispívá ke vzniku hyperglykémie. Melatonin řídí regulaci cirkadiálního rytmu. U nositelů minoritní alely G dochází k posunu sekrece melatoninu směrem k pozdějšímu vzestupu večer a pomalejšímu poklesu ráno. Pokud jsou tyto jedinci nuceni např. pracovní dobou k časně snídani, pozdní večeři, popř. v důsledku směnného provozu k jídlu v noci, souběh vysoké hladiny melatoninu a příjmu potravy u nich významně zvyšuje riziko snížené glukózové tolerance. Bakalářská práce předkládá nejnovější poznatky osvětlující problematiku rozvoje poruch glukózového metabolismu v souvislosti s variabilitou genu pro melatoninový receptor *MTNR1B*.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, *MTNR1B*, rs10830963, cirkadiální rytmus, melatonin

Abstract

The human *MTNR1B* gene has been identified as a candidate gene associated with the development of type 2 diabetes mellitus, a rapidly spreading disease characterised by hyperglycemia and insulin resistance. The strongest association with impaired glucose metabolism shows a single nucleotide polymorphism of this gene rs10830963. *MTNR1B* encodes the melatonin receptor 1B found in a variety of tissues, including human pancreatic beta cells. It is involved in the regulation of glucose homeostasis, especially affecting fasting glycemia and glucose-stimulated insulin secretion. Its ligand, the hormone melatonin, inhibits insulin production from the pancreatic beta cells, which contributes to hyperglycemia. Melatonin controls the regulation of circadian rhythm. In carriers of the minor G allele, the secretion of melatonin shifts towards a delayed rise in the evening and a slower decline in the morning. If these individuals are forced, for example by working hours, to have early breakfast, late dinner or they have to eat at night due to night-time shifts, the concurrence of high melatonin levels and food intake significantly increases their risk of glucose tolerance disorders. This bachelor thesis presents the latest findings explaining disorders of glucose metabolism in connection with the variability of the gene for the melatonin receptor 1B.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *MTNR1B*, rs10830963, circadian rhythm, melatonin

Seznam zkratek

ATP	Adenosine triphosphate
AUC	Area Under the Curve
BMAIL1	Brain and muscle aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
CLOCK	Circadian locomotor output cycles kaput
Cry	Cryptochrome
DGI	Diabetes Genetics Initiative
DIAGRAM	Diabetes Genetics Replication and Metaanalysis
DM1	Diabetes mellitus 1. typu
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
E-typ	Evening-type
FOXA2	Forkhead box protein A2
FUSION	Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics
GDM	Gestační diabetes mellitus
GPCR	G protein-coupled receptor
GWAS	Genome-wide association studies
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HuGo	Human Genome
miRNA	Mikro ribonukleová kyselina
MODY	Maturity-onset diabetes of the young
MTNR1A	The Melatonin receptor 1A gene
MTNR1B	The Melatonin receptor 1B gene
M-typ	Morning-type
NEUROD1	Neuronal Differentiation 1
N-typ	Neither type
PDX1	Pancreatic and duodenal homeobox 1
Per	Period
SCN	The suprachiasmatic nucleus
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
TF	Transkripční faktor
WTCCC	Wellcome Trust Case Control Consortium

Obsah

1	Úvod	1
2	Diabetes mellitus 2. typu	2
2.1.	Obecné poznatky.....	2
2.2.	Rozvoj DM2	3
2.3.	Inzulín	4
2.4.	Narušení funkce inzulínu	5
3	Genetika DM2	5
3.1.	Genetické pozadí DM2	5
3.2.	GWAS.....	6
3.3.	Gen <i>MTNR1B</i>	7
3.4.	Polymorfismus rs10830963 genu <i>MTNR1B</i>	8
4	Mechanismus účinku rizikové alely G na molekulární úrovni	9
5	<i>MTNR1B</i> a melatonin	10
5.1.	Melatonin.....	10
5.2.	Melatoninový receptor v pankreatu	11
5.3.	Vliv melatoninu na DM2	12
5.4.	Melatonin a vliv rs10830963	13
6	Cirkadiánní rytmus a chronotyp	15
6.1.	Chronotyp	15
6.2.	Cirkadiánní rytmus	17
6.3.	Hodinové geny.....	19
6.4.	Desynchronizace cirkadiánního rytmu	20
7	Závěr	24
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	26

1 Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které se rozšiřuje po celém světě a postihuje tak velkou část lidské populace (Zheng et al., 2018). Na rozvoji diabetes mellitus se podílí environmentální i genetické faktory, které spolu mohou interagovat. Jedná se o polygenní onemocnění, což znamená, že se na rozvoji podílí mnoho genů (Kota et al., 2012). Z environmentálních faktorů má největší podíl především snížená pohybová aktivita, vysoký kalorický příjem a z toho plynoucí viscerální obezita (Lyssenko et al., 2008).

Asociace s diabetes mellitus 2. typu byla potvrzena u genu *MTNR1B*, konkrétně u polymorfismu genu rs10830963, který byl kvůli svému vlivu na lačnou glykémii zařazen mezi kandidátní geny diabetu (Billings a Florez, 2010). *MTNR1B* je gen kódující melatoninový receptor 1B, na který se váže melatonin, což je hormon produkováný epifýzou (Tan et al., 2020). Melatoninový receptor 1B je exprimován v mozku a sítnici, kde melatonin ovlivňuje cirkadiánní systém (Staiger et al., 2008), a také v beta pankreatických buňkách, kde se podílí na regulaci hladiny glukózy a inzulinu (Peschke et al., 2007).

Tato bakalářská práce je zaměřena na uvedený polymorfismus rs10830963 ve vztahu k onemocnění diabetes mellitus 2. typu a podrobně zpracován je i jeho vliv na biorytmus. Velká pozornost je věnována desynchronizaci cirkadiánního rytmu, která je úzce propojena s rytmicitou melatoninové sekrece a přímo se podílí na rozvoji diabetes mellitus 2. typu.

Začátek práce je věnován samotnému onemocnění diabetes mellitus, jeho prevalenci, příznakům a rozdělení na jednotlivé typy, přičemž dále se pojednává pouze o diabetes mellitus 2. typu. Následující kapitoly jsou zaměřeny na již zmíněný gen *MTNR1B* a jeho polymorfismus rs10830963, dále na melatoninový receptor a roli samotného hormonu. Závěr práce je věnován cirkadiánnímu rytmu a poruchám jeho synchronizace.

2 Diabetes mellitus 2. typu

2.1. Obecné poznatky

Diabetes mellitus neboli cukrovka představuje skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována hyperglykemií způsobenou poruchami sekrece či působení inzulínu. Hyperglykémie je následně v organismu spojena s poškozením, dysfunkcí či dokonce se selháním různých orgánů (American Diabetes Association, 2013).

V současné době toto onemocnění představuje velkou hrozbu. Za posledních 30 let se počet lidí s diabetes mellitus zvýšil téměř čtyřnásobně a budoucí vyhlídky jsou ještě horší a předpokládá se další nárůst prevalence, ale i smrtnosti. Můžeme tedy hovořit o globální epidemii, kdy je diabetes mellitus zařazen mezi nejrychleji se rozvíjející onemocnění (Zheng et al., 2018; World Health Organization, 2021). Důvodem zvyšující se prevalence je zejména změna životního stylu vedoucí ke zvýšenému kalorickému příjmu a snížení fyzické aktivity, jehož důsledkem je zvýšení výskytu obezity. Společně s faktory prostředí se na rozvoji diabetes mellitus podílí i genetické predispozice (Lyssenko et al., 2008). Netýká se to pouze dospělých, ale s rostoucí prevalencí dětské obezity můžeme pozorovat i nárůst incidence diabetu u dětí. U dětských pacientů také dochází k častějším komplikacím diabetu v rané dospělosti, podobně jako u lidí s neléčeným diabetem. Problémem je také skutečnost, že diabetes mellitus se objevuje a prohlubuje i roky před vlastní diagnózou (Zheng et al., 2018).

Před samotnou diagnózou onemocnění se u jedinců vyskytuje stav zvaný prediabetes, který je popisován jako dlouhotrvající stav zvýšené glykémie, která ovšem ještě nedosahuje diabetických hodnot, nebo dlouhodobé hyperinzulinémie (Francois a Oetsch, 2022). Stav zvýšené glykémie vede u diagnostikovaných jedinců s prediabetem v mnoha případech k rozvoji diabetes mellitus, ale je možné se vrátit zpět k normoglykémii (Tabák et al., 2012). Dosažení opětovné normoglykémie je možné díky úpravě životního stylu, především pravidelným pohybem, zdravou výživou a snížením hmotnosti (Gong et al., 2019).

Diabetes mellitus můžeme rozdělit na několik typů, obvykle rozlišujeme 4 typy – diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, gestační diabetes mellitus a specifické typy diabetu. Cukrovka 1. typu, známá též jako juvenilní diabetes či diabetes závislý na inzulínu (Prasad a Groop, 2015), je autoimunitní onemocnění, kdy dochází k destrukci beta buněk pankreatu působením imunitního systému. Destrukce těchto buněk způsobí

absolutní deficit inzulínu v těle pacienta. Dalším typem je diabetes mellitus 2. typu. Tento typ onemocnění je charakterizován inzulínovou rezistencí, která podněcuje slinivku břišní k hypersekreci inzulínu. I vysoká sekrece postupně přestává k dosažení normálních hladin glykémie stačit a rozvíjí se hyperglykémie. Diabetes mellitus, který se objeví u těhotných žen, obvykle ve druhém či třetím trimestru a po porodu odeznívá, se nazývá gestační (Schmidt, 2014). Ke specifickým typům diabetu se řadí například iatrogeně čili léky indukovaný diabetes mellitus, diabetes u novorozenců či monogenní typy diabetu rozvíjející se u mladých lidí, které jsou označovány jako MODY (Maturity-onset diabetes of the young) (American Diabetes Association, 2015).

Ačkoli můžeme onemocnění rozdělit na různé typy, které se mezi sebou liší klinickým obrazem i progresí, určení konkrétního typu u nemocného nemusí být vždy jednoduché. Záleží také na okolnostech, které jsou přítomné v době diagnózy. Tento problém se většinou vyřeší postupem času, tedy s progresí onemocnění a rozvinutím klinického obrazu (American Diabetes Association, 2015). Častým příkladem je osoba, která prodělala během těhotenství gestační diabetes mellitus (GDM). Pokud hyperglykémie přetrvává i po porodu, může se ve skutečnosti jednat o diabetes mellitus 2. typu (DM2) diagnostikovaný až v průběhu těhotenství (American Diabetes Association, 2013).

Já se v této práci budu dále věnovat pouze onemocnění diabetes mellitus 2. typu, dále jen DM2.

2.2. Rozvoj DM2

Diabetes mellitus 2. typu je ze všech typů nejrozšířenější a tvoří 80-90 % ze všech diagnostikovaných případů (Prasad a Groop, 2015). Toto onemocnění vzniká kombinací inzulínové rezistence, což je snížená schopnost reakce tkání, především svalové a tukové, na inzulín, a nedostatečné sekreční kapacity slinivky (American Diabetes Association, 2013). U zdravých jedinců platí, že pokud je v těle vyšší hladina glukózy, dojde ke zvýšené sekreci inzulínu slinivkou břišní, avšak u pacientů s DM2 k tomu nedochází v míře dostatečné pro snížení hyperglykémie. Inzulínová rezistence zvyšuje nároky na produkci inzulínu, jimž slinivka postupně přestává svou sekreční kapacitou stačit (American Diabetes Association, 2015).

Na rozvoji DM2 se podílejí jak environmentální a epigenetické, tak i genetické faktory. Z environmentálních je nejvýznamnější snížená fyzická aktivita, celkově sedavý způsob života, zvýšený kalorický příjem a vysoký věk (Schmidt, 2014). Tyto okolnosti

totiž přispívají k rozvoji obezity, kdy především její viscerální typ může již sám o sobě vést k inzulínové rezistenci (American Diabetes Association, 2015). Pokud se podíváme na genetické faktory, mohou se nepříznivě projevit genetické abnormality, ať inzulínového receptoru, či jakéhokoli enzymu, který je v kaskádě inzulínové signalizace zapojen (Guthrie a Guthrie, 2004). Dále mohou k onemocnění predisponovat četné a v populaci běžné genetické polymorfismy, kterým je věnována kapitola 3.2.

2.3. Inzulín

Důležitou roli v onemocnění DM2 tedy hraje proteinový hormon nazývaný se inzulín (Guthrie a Guthrie, 2004). Tento hormon je produkován beta buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu neboli slinivky břišní. Beta buňky tvoří 50-60 % tkáně Langerhansových ostrůvků (Kim et al., 2009). Společně s beta buňkami se v ostrůvcích vyskytují i alfa buňky produkující hormon glukagon a delta buňky produkující hormon somatostatin (Amisten et al., 2013).

Produkce inzulínu je řízena hladinou glukózy, jakmile dojde k jejímu zvýšení, změnu registrují beta buňky slinivky a inzulín se začne vyplavovat. Po vyplavení z beta buněk se inzulín dostává přes intracelulární prostor do krevního řečiště a pomocí cirkulace následně k cílovým buňkám. Do těchto buněk se dostává pomocí interakce s povrchovým proteinem, který se nazývá inzulínový receptor. Vzájemná interakce vyústí v kaskádu intracelulárních reakcí, jejichž výsledkem je tvorba dalšího proteinu, jímž je transportér glukózy. Tento protein putuje na povrch buňky a zprostředkovává jak vstup glukózy, tak i větších biologických makromolekul, jako jsou proteiny kooperující při zpracování glukózy (Guthrie a Guthrie, 2004; Amisten et al., 2013).

Hlavní funkcí inzulínu je tedy přenos glukózy do buněk, kde je následně využita jako palivo či je v buňkách skladována pro pozdější využití. Ovšem inzulín dále usnadňuje také příjem aminokyselin buňkami a také příjem a ukládání mastných kyselin do tukových buněk. Inzulín tak stimuluje tvorbu glykogenu a tuku, a naopak potlačuje jejich zpětné štěpení (Guthrie a Guthrie, 2004).

Jak bylo zmíněno výše, u pacientů s DM2 dochází k narušení funkce inzulínu a nastává u nich situace, kdy je slinivka v důsledku toho nucena ke stále vyšší sekreci. Ta je přesto v důsledku horší citlivosti na inzulín k udržení normálních hladin glykémie nedostatečná a tento relativní nedostatek inzulínu se odrazí v narůstající hyperglykémii. K tomu se dále prohlubuje inzulínová rezistence a situace se postupně zhoršuje. Není

ještě zřejmé, z jaké části se na rozvoji onemocnění podílí genetické a z jaké environmentální příčiny (Guthrie a Guthrie, 2004).

2.4. Narušení funkce inzulínu

Normální hladina glukózy, tedy normoglykémie, je udržována díky rovnováze mezi sekrecí inzulínu a jeho působením. Normoglykémie je definována jako hladina glukózy v krvi nalačno nižší než 5,6 mmol/l, při narušení glykémie se glukóza v krvi pohybuje v rozmezí 5,6 mmol/l až 6,9 mmol/l a rozvinutý DM2 je definovaný hladinou glukózy 7,0 mmol/l a vyšší (Friedecký et al., 2019). K udržení normoglykémie jsou nezbytné zdravé beta buňky pankreatu, které tuto rovnováhu regulují, tedy reagují na změny glykémie změnou sekrece inzulínu (Bergman, 1989). U obézních pacientů dochází ke sníženému působení inzulínu, a tedy ke zvýšení hladiny glukózy, na což by měly správně reagovat beta buňky zvýšením vlastní sekrece. Zvýšená hladina glukózy je z dlouhodobého hlediska nebezpečná kvůli glukózové toxicitě vůči cévnímu systému a dalším tkáním a zároveň se podílí na samotné poruše beta buněk. Právě porucha ve funkci beta buněk hraje velkou roli v patogenezi diabetu (Stumvoll et al., 2005).

Snížené působení inzulínu v tkáních se nazývá inzulínová rezistence. Dochází k ní v periferních buňkách, jako jsou buňky svalové a tukové, a rozvíjí se po řadu let. Rezistentní k inzulínu se stávají buňky v necvičené svalové hmotě a také buňky v nahromaděné tukové hmotě, konkrétně v oblasti břicha. Při vývoji inzulínové rezistence jsou důležité aktivní beta buňky, které rezistenci kompenzují, aby udržely hladinu glukózy v úzkém fyziologickém rozmezí. Tento stav však není dlouhodobě udržitelný a beta buňky začnou postupně selhávat, což se projeví snížením hladiny inzulínu a zvýšením hladiny glukózy. Takový stav se označuje jako zjevný či manifestní DM2 (Guthrie a Guthrie, 2004).

3 Genetika DM2

3.1. Genetické pozadí DM2

DM2 je polygenní onemocnění, což znamená, že se na jeho rozvoji podílí mnoho genů, které jsou rozmístěny na různých chromozomech (Kota et al., 2012). Každý z těchto genů určitým dílem přispívá k náchylnosti k DM2, vzájemně mají kumulativní účinky. Nalezení konkrétního genu má tedy malé klinické využití, pokud jde o možnost predikce či prevence tohoto onemocnění, důležitá je ale souhra mezi geny a dalšími faktory. Čím více rizikových genů s malým účinkem bude vzájemně nepříznivě

interagovat, tím vyšší bude pravděpodobnost rozvoje DM2 (Langenberg a Lotta, 2018). Analýza samotných genů je komplikována faktem, že řada environmentálních faktorů interaguje přímo s těmito geny (Kota et al., 2012). Při této interakci může docházet k epigenetickým změnám, které nemění sekvenci DNA, ale mění genovou expresi, čímž mohou též predisponovat k DM2. K těmto epigenetickým mechanismům patří methylace DNA, regulace prostřednictvím miRNA či modifikace histonů. Je podstatné, že se jedná o reverzibilní, tedy vratné, a modifikovatelné změny, což znamená, že je možné se na ně zaměřit v terapii (Kwak a Park, 2016). Změna fenotypu se tímto mechanismem může odehrávat na úrovních buňky, tkáně nebo celého organismu (Prasad a Groop, 2015).

Ačkoli má diabetes mellitus 1. a 2. typu mnoho podobných projevů, např. hyperglykémii, poruchu beta buněk pankreatu a vznik dalších komplikací, jejich genetické pozadí se velmi liší a existuje malé množství genů, které hrají roli v patogenezi obou forem (Prasad a Groop, 2015). Mezi geny spadající do této výjimky patří i *MTNR1B* (Andersen et al., 2014), o kterém bude pojednáno v dalších kapitolách této práce. U diabetu 1. typu (DM1) byly zjištěny zvýšené hladiny melatoninu během dne i noci. Stejně jako u onemocnění diabetes mellitus 2. typu melatonin inhibuje produkci inzulínu z beta buněk pankreatu a melatonin s inzulínem tím mají antagonistický vztah (Peschke et al., 2012). Bylo zjištěno, že jedinci s DM1 mají narušený cirkadiánní rytmus a mají tím narušenou sekreci melatoninu (O'Brien et al., 1986).

Z genetického hlediska má DM2 těsnější spojitost s nádorovými onemocněními než s cukrovkou 1. typu. Určité geny hrají roli v obou onemocněních a mohou zvyšovat pravděpodobnost rozvoje diabetes mellitus 2. typu, a naopak chránit daného jedince před rakovinou, což je dáno protichůdným principem rozvoje obou onemocnění. Totiž v případě nedostatečné proliferace pankreatických ostrůvků slinivky břišní může dojít k rozvoji diabetes mellitus, naopak nekontrolovaná proliferace dané tkáně může vést k rozvoji určitého typu rakoviny (Frayling et al., 2008; Prasad a Groop, 2015).

3.2. GWAS

Významnou roli v mapování konkrétních genových oblastí mají celo-genomové asociační studie nazývané GWAS (genome-wide association studies). Díky současnému pokroku ve vědě došlo v nedávné době k obrovskému posunu a dochází k dalším objevům genetických variant. Nachází se jak běžné alely s malými efekty, tak i vzácné, které mají větší účinek. Je zajímavé, že genetické pozadí DM2 se může lišit jak mezi populacemi, tak dokonce i v rámci jedné populace. Záleží na frekvencích alel, geny

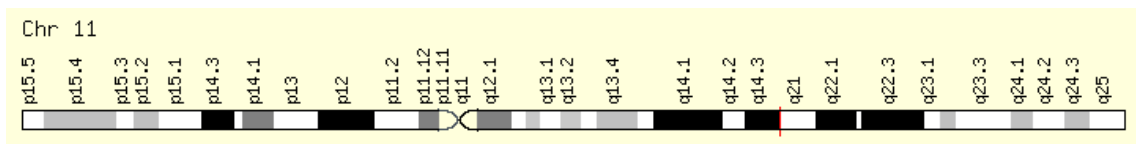
mohou být mezi sebou jinak vázané a velkou roli také hraje vnější prostředí (Langenberg a Lotta, 2018).

Možnost zkoumat lidský genom a hledat zde příčiny různých genetických onemocnění se otevřela díky dvěma zásadním projektům: projektu lidského genomu HuGo (Human Genome) a mezinárodnímu projektu HapMap. Po jejich dokončení začalo pátrání v genomu a hledaly se odpovědi vysvětlující fenotypovou rozmanitost projevů chorob u různých lidí a objasňující různé příčiny, které k dané chorobě vedou. Zájem GWAS se primárně soustředil na testování jednonukleotidových polymorfismů čili single nucleotide polymorphisms (SNPs). SNP je variace nukleotidů na určité pozici v genomu, která se liší od většiny ostatních jedinců v populaci, přičemž taková varianta je přítomna v míře přesahující 1 % (Billings a Florez, 2010). Příklad SNP můžeme demonstrovat na populaci, která má v genomu na určitém místě bázi G (guanin), ale menší skupinka jedinců má na tomto místě bázi T (thymin). Tento rozdíl poté může vyústit v rozdílnou náchylnost k chorobám či k jiným fenotypovým znakům.

V rámci mapování genomu a hledání genů zapojených do etiopatogeneze DM2 spolu začaly spolupracovat vědecké skupiny WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium), FUSION (Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics) a DGI (Diabetes Genetics Initiative) a všechna svá data shrnuly do konsorcia DIAGRAM (Diabetes Genetics Replication and Metaanalysis) (Zeggini et al., 2008; Voight et al., 2010). Díky tomu bylo objeveno 38 SNPs, které jsou spojené s onemocněním DM2 a k tomu další dvě desítky SNPs, které jsou spřážené s glykemickými znaky. Došlo tak ke zlepšení detekce všech genetických variant a také ke zvětšení velikosti zkoumaných souborů. Metaanalýza DIAGRAM slouží k potvrzení a nalézání nových lokusů, které mohou být spojené s patogenezí DM2. Mezi potvrzené lokusy patří *MTNR1B*, konkrétně se jedná o SNP rs10830963, který byl kvůli svému vlivu na lačnou glykémii a na sekreci inzulínu stimulovaného glukózou zařazen mezi kandidátní lokusy asociované s DM2 a kterému se budeme dále věnovat (Billings a Florez, 2010; Jonsson et al., 2013).

3.3. Gen *MTNR1B*

MTNR1B je gen kódující melatoninový receptor 1B (MT2) spřážený s G proteinem, který má afinitu k neurohormonu melatoninu produkovanému epifýzou a zprostředkovává jeho působení (Tan et al., 2020). Jedná se o poměrně malý gen, který obsahuje pouze 2 exony a nachází se na chromozomu 11, v oblasti dlouhého raménka, viz obr. 1.



Obrázek 1: Umístění genu *MTNR1B* na dlouhém raménku chromozomu 11 (přesná lokalizace 11q14.3) (Zdroj: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTNR1B>).

Melatoninový receptor 1B je exprimován především v mozku a na sítnici, kde je zprostředkovatelem reakce na světlo a tím neuronální regulace cirkadiálních rytmů a spánkových cyklů melatoninu (Staiger et al., 2008). Exprimován je i v lidských beta buňkách pankreatu, kde má vliv na sekreci inzulínu a hladinu glukózy (Peschke et al., 2007).

Dle výskytu melatoninového receptoru může tedy být jeho vliv na hladinu glukózy zprostředkován dvěma cestami: přímo a nepřímo. Výskytem melatoninového receptoru v mozku a sítnici může k ovlivnění hladin glukózy dojít nepřímo vlivem na cirkadiální rytmus a jeho případnou desynchronizaci, jak bude diskutováno v kapitole 5.3. Přímé ovlivnění glykémie je možné přítomností melatoninových receptorů v pankreatických buňkách, v nichž dochází k přímému ovlivnění sekrece inzulínu (Sparsø et al., 2009).

3.4. Polymorfismus rs10830963 genu *MTNR1B*

Jak bylo zmíněno výše, v genu *MTNR1B* byl nalezen jednonukleotidový polymorfismus rs10830963, který je lokalizován v intronu tohoto genu a je spojen s vyšším rizikem vzniku DM2 (Kwak a Park, 2016). Konkrétně se jedná o rizikovou minoritní alelu G, běžná je na tomto místě alela C. Riziková alela G je zastoupena ve vysoké míře, nachází se u přibližně 51 % jedinců evropského původu (Lopez-Minguez et al., 2018). Výskyt polymorfismu v intronové oblasti umožňuje ovlivnění genové exprese (Taneera et al., 2012). U jedinců, kteří jsou v tomto SNP nositeli alely G, byla zjištěna zhoršená inzulínová odpověď na glukózu a tím dochází snáze ke zvyšování hladiny glykémie, s největší pravděpodobností v důsledku snížené funkce beta buněk (Lyssenko et al., 2009; Prokopenko et al., 2009). To vede k častějším poruchám glukózové tolerance, které se mohou rozvinout v manifestní DM2 (Lyssenko et al., 2009). S tím koresponduje vyšší frekvence rizikové minoritní alely G pozorovaná u pacientů s již rozvinutým DM2 (Rönn et al., 2009).

Polymorfismus genu *MTNR1B* zvyšuje pravděpodobnost rozvoje onemocnění DM2 zejména působením na lačnou glykémii. Riziková alela G má vliv především na

přechod ze stavu normoglykémie do stavu zvýšené lačné glykémie. V této fázi rozvoje onemocnění je její efekt výraznější, nežli u přechodu ze stavu zvýšené lačné glykémie do DM2. Každá přítomná riziková alela G byla spojena se zvýšením hladiny glukózy o 0,29 mmol/l (Semiz et al., 2014).

U nediabetických jedinců byl nalezen také vztah mezi polymorfismem rs10830963 a zvýšenou hladinou HbA1c (Semiz et al., 2014). HbA1c je glykovaný hemoglobin sloužící jako důležitý a vysoce spolehlivý parametr při určování dlouhodobé hladiny glukózy v krvi. U člověka je 6 % veškerého hemoglobinu v glykované formě, která se vytváří ireverzibilní vazbou glukózy na N-konec hemoglobinu (Lenters-Westra et al., 2013). Diagnostika poruch glukózové tolerance prostřednictvím HbA1c má řadu výhod oproti klasickému tolerančnímu glukózovému testu. Jde např. o vyšší stabilitu, větší pohodlí odběru a hladiny HbA1c na rozdíl od prosté glykémie v čase tolik nekolísají vlivem každodenního stresu či námahy (American Diabetes Association, 2015).

Negativní dopad minoritní alely polymorfismu rs10830963 na hladinu glukózy je natolik silný, že jeho účinek se projevuje již v útlém věku u zdravých dětí a adolescentů (Kelliny et al., 2009), a také u dětí a dospívajících s obezitou. Účinek rizikové alely G je nezávislý na BMI, k oslabení jeho působení na glykémii nedochází ani v případě snížení BMI dětí (Reinehr et al., 2011). Mnohem silněji gen *MTNR1B* působil ve skupině starších dětí v porovnání s dětmi mladšími, a i v rámci skupiny adolescentů byly patrné určité rozdíly, kdy silnější účinek byl pozorován u dětí s pokročilejší fází puberty (Kelliny et al., 2009).

Gestační diabetes mellitus se patologií velmi podobá onemocnění DM2, kdy také dochází ke zvýšení inzulínové rezistence, což je doprovázeno narušenou funkcí beta buněk (Buchanan, 2001). Bylo zjištěno, že riziková alela G má značný vliv i na rozvoj GDM, zejména pokud jde o dopad na hladiny lačné glykémie, citlivost na inzulín a jeho sekreci. Ženy, u kterých se během těhotenství rozvine GDM, mají zvýšenou pravděpodobnost následného rozvoje DM2 (Huopio et al., 2013).

4 Mechanismus účinku rizikové alely G na molekulární úrovni

FOXA2 je transkripční faktor produkovaný stejnojmenným genem *Foxa2* a nachází se v mnoha tkáních včetně pankreatických beta buněk. Předpokládá se, že se

tento faktor podílí na vývoji beta buněk, a to pomocí vazby a aktivace transkripčního faktoru PDX1, který je pro vznik tkáně pankreatu zásadní. FOXA2 dále hraje roli i v regulaci hladin glukózy a inzulínu (Lee et al., 2002; Lantz et al., 2004).

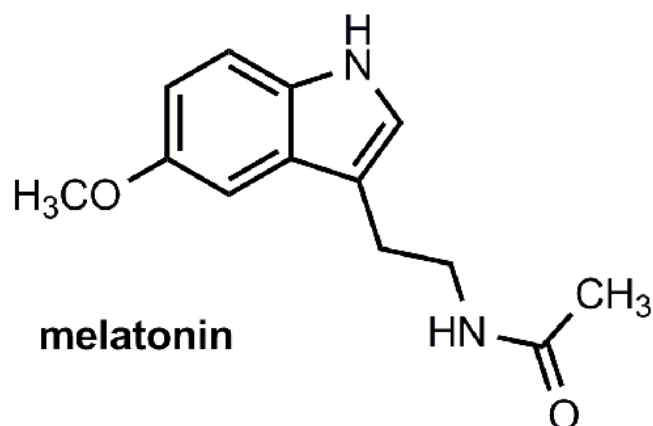
Bylo zjištěno, že v bezprostřední blízkosti genů, které přispívají k rozvoji DM2, včetně genu *MTNR1B* nacházejícího se v beta buňkách pankreatu, se nachází vazebná místa transkripčního faktoru FOXA2 (Gaulton et al., 2015).

Riziková alela G genu *MTNR1B* způsobuje zvýšenou expresi melatoninového receptoru v lidských beta buňkách pankreatu. Předpokládá se, že riziková alela G zasahuje vazebné místo pro transkripční faktor (TF) FOXA2 a vytváří v beta buňkách vazebné místo pro aktivační TF NEUROD1. Vazbou NEUROD1 se následně potencuje transkripce genu *MTNR1B*, což vysvětluje u nositelů rizikové alely G vyšší aktivitu melatoninového receptoru oproti nositelům výhradně běžné alely C (Thomsen et al., 2016; Gaulton et al., 2015). Celkově lze shrnout, že alela G SNP rs10830963 zvyšuje pravděpodobnost rozvoje DM2 zvýšenou aktivitou zesilovače genové transkripce *MTNR1B* zprostředkovanou vazbou TF NEUROD1, která následně vede ke zvýšené expresi melatoninového receptoru v pankreatické tkáni (Gaulton et al., 2015). Tato vyšší aktivita receptoru posiluje antagonistické působení melatoninu na produkci inzulínu, jak bude vysvětleno v následující kapitole 5, což zvyšuje riziko rozvoje hyperglykémie.

5 *MTNR1B* a melatonin

5.1. Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) je cirkulující hormon odvozený od aminokyseliny tryptofanu (Bonfond a Froguel, 2017), viz obr. 2. Je produkován především epifýzou, která se nachází v mezimozku (Mulder et al., 2009), ale dále je tvořen i buňkami sítnice, slinivky, gastrointestinálního traktu (Kvetnoy, 1999) a imunitního systému (Mulder et al., 2009). Jeho sekrece je řízena světlem a cirkadiálním rytmem, tedy vnitřními hodinami organismu, a je podřízena dennímu režimu. Zvyšuje se s příchodem spánku, v noci je jeho koncentrace nejvyšší a s příchodem světla se koncentrace snižuje (Lane et al., 2016; Mulder et al., 2009).



Obrázek 2: Struktura melatoninu (Zdroj: Wai et al., 2014).

Mezi hlavní funkce melatoninu patří zejména jeho vliv na spánek, ale významný je i při regulaci hladin glukózy a inzulínu v pankreatických buňkách (Garaulet et al., 2020). Sekrece inzulínu a melatoninu je ovlivněna cirkadiánním rytmem a během 24 hodin se vzájemně střídá, tedy při nízké hladině melatoninu je hladina inzulínu vysoká a naopak (Boden et al., 1996).

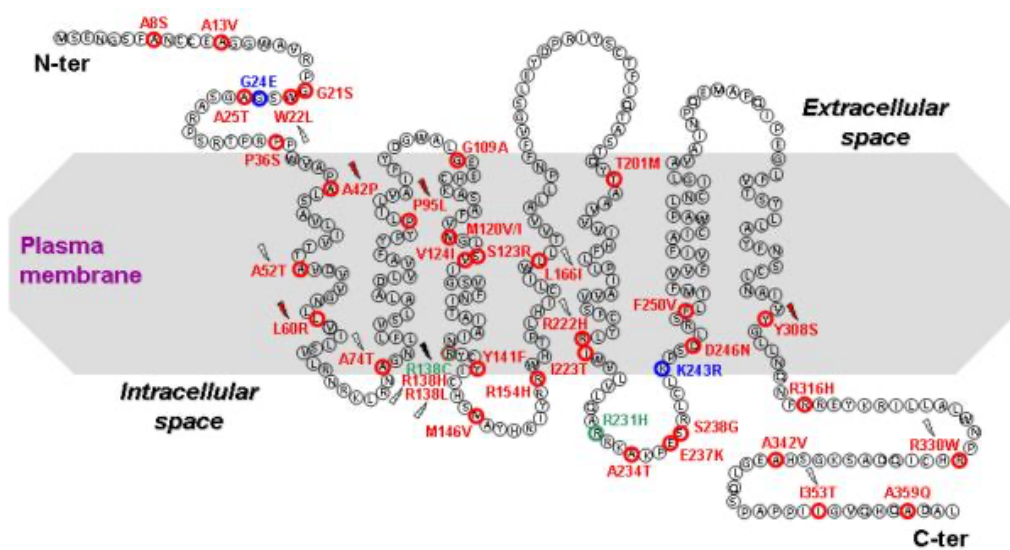
Jak ukazují výsledky studií provedených v posledních letech, jimž je věnována kapitola 5.3., vyšší hladina melatoninu vede v časovém souběhu s příjmem potravy ke snížení glukózové tolerance, a naopak během půstu přispívá vysoká hladina melatoninu k obnově beta buněk (Garaulet et al., 2020).

5.2. Melatoninový receptor v pankreatu

Uvolněný melatonin se může vázat na dva receptory nacházející se v pankreatických ostrůvcích: melatoninový receptor 1A (MT1) a melatoninový receptor 1B (MT2), které jsou kódované geny *MTNR1A* a *MTNR1B* (Bonfond a Froguel, 2017), viz obr. 3. V pankreatické tkáni je receptor 1B zastoupen v mnohem menší míře než 1A (Peschke et al., 2007). Receptor 1A je exprimován spíše v pankreatických alfa buňkách produkujících glukagon, zatímco 1B především v beta buňkách tkáně, což naznačuje určitou roli v regulaci hladin inzulínu (Ramracheya et al., 2008). U pacientů s DM2 a nediabetických jedinců nesoucích rizikovou alelu G v genu *MTNR1B* je exprese obou receptorů mnohonásobně zvýšena oproti nediabetickým jedincům bez varianty G, přesněji exprese receptoru 1A je 12,4krát vyšší a exprese receptoru 1B 28,8krát vyšší, což je spojeno s horším uvolňováním inzulínu (Peschke et al., 2007; Lyssenko et al., 2009).

Ačkoli u genu *MTNR1B* byla prokázána kauzalita se zvýšenou hladinou glukózy a sníženou inzulínovou odpovědí, u genu *MTNR1A* kauzalita s rozvojem DM2 prokázána nebyla (Jonsson et al., 2013).

Oba typy receptorů patří do superrodiny GPCR, které jsou spřažené se 7-transmembránovými inhibičními G-proteiny (Lyssenko et al., 2009), a tyto receptory mohou signalizovat různými kaskádami a ovlivňovat určité funkce či parametry, které následně vedou k rozvoji onemocnění (Karamitri et al., 2018). Např. prostřednictvím vlivu na tvorbu cAMP či cGMP dochází k inhibici produkce inzulínu (Peschke et al., 2006).



Obrázek 3: Produkt genu *MTNR1B* – receptor pro hormon melatonin vyskytující se v lidských beta buňkách pankreatu (Zdroj: Bonnefond et al., 2012).

5.3. Vliv melatoninu na DM2

Názory ohledně vlivu melatoninu na riziko vzniku DM2 se různí. V určitých genetických i klinických studiích nebyl zjištěn škodlivý vliv melatoninu, naopak po jeho expozici docházelo ke zvýšení sekrece inzulínu i glukagonu v lidských kultivovaných pankreatických ostrůvcích (Ramracheya et al., 2008). Dále bylo zjištěno, že nízké hladiny 6-sulfoxy melatoninu, což je metabolit melatoninu, byly spojeny se zvýšenou inzulínovou rezistencí a rizikem rozvoje DM2 (McMullan et al., 2013). Další genetická studie objevila určité varianty genu *MTNR1B*, které inhibují vazbu melatoninu či snižují jeho signalizaci, což bylo opět spojeno s vyšším rizikem pro rozvoj DM2 (Bonnefond a Froguel, 2017).

Studie GWAS (Lyssenko et al., 2009) ukázala, že v případě polymorfismu rs10830963 dochází u nositelů minoritní alely ke zvýšené expresi receptoru pro

melatonin v pankreatických ostrůvcích. Tento stav je asociován s nižšími hodnotami uvolňovaného inzulínu stimulovaného glukózou, což následně vede k vyšším plazmatickým hodnotám glukózy nalačno (Tuomi et al., 2016). Nižší produkce inzulínu může vyústit v hyperglykémii a DM2 (Staiger et al., 2008). Jedním z vysvětlujících mechanismů by mohlo být pozorování, že zvýšením hladiny melatoninu in vitro dochází v pankreatických ostrůvcích ke stimulaci sekrece somatostatinu, tedy hormonu inhibujícího inzulín, a tím ke zhoršení tolerance glukózy (Zibolka et al., 2018).

Ačkoli se názory na působení melatoninu mohou zdát protichůdné, klíčem k vysvětlení těchto diskrepancí a k pochopení účinků melatoninu je načasování. Studie ukazující pozitivní vliv melatoninu byly zaměřené na jeho působení při spánku, kdy opravdu přispívá k zotavení beta buněk a také je prospěšný pro samotný spánek (Costes et al., 2015). Předpokládá se, že k narušení glukózové tolerance dochází v případě souběhu vysokých hladin melatoninu a příjmu potravy, kdy vysoké hladiny melatoninu způsobí potlačení sekrece inzulínu (Lyssenko et al., 2009) nebo sníží citlivost cílových tkání na inzulín. K této situaci může docházet v noci, a dokonce i ve dne, pokud vysoká hladina melatoninu přetrvává. Dlouhodobé vystavení takovému působení vede k dysregulaci metabolismu glukózy a vzniká zvýšené riziko rozvoje DM2 (Garaulet et al., 2020).

V případě exogenního příjmu melatoninu bylo zjištěno, že dochází ke zhoršení glukózové tolerance nehledě na to, zda je přijímán v ranních či večerních hodinách. V obou případech došlo k významnému zvýšení plochy pod glukózovou křivkou (AUC) během glukózového tolerančního testu. Toto zvýšení koncentrace glukózy v ranních hodinách nebylo spojeno s významnou změnou hladiny inzulínu, ale ve večerních hodinách došlo v průběhu glukózového testu ke zvýšení inzulínové sekrece. Působením melatoninu tedy došlo ke snížení citlivosti na inzulín, což se při nedostatečné kompenzatorní funkci beta buněk projevilo zvýšením hladin glukózy (Rubio-Sastre et al., 2014).

5.4. Melatonin a vliv rs10830963

Produkce melatoninu začíná v mozku večer po setmění, obvykle 2-3 hodiny před ulehnutím, vysoké hladiny se udržují během prvních hodin spánku a následně dochází k postupnému snižování během prvních hodin po probuzení až na úroveň, která se poté udržuje po zbytek dne, viz obr. 4. V případě SNP rs10830963 byl u nositelů minoritní alely G zjištěn posun sekreční křivky melatoninu, která se o 1,37

hodiny zpožďuje, což znamená, že vysoká hladina melatoninu zasahuje až do pozdějších ranních hodin (Tan et al., 2020). Tato skutečnost spolu s antagonistickým vztahem mezi melatoninem a inzulínem a s přispěním inhibičního účinku alely G na produkci inzulínu vede u osob s tímto genotypem k vyšší náchylnosti k hyperglykémii. Problematika je v následujícím textu podrobněji rozvedena, neboť nositelství minoritní alely G může představovat závažnou zdravotní hrozbu především pro pracovníky směnných provozů, noční jedlíky a pro lidi, kteří snídají velmi brzy ráno, kdy je hladina melatoninu stále vysoko a dochází tím k souběhu příjmu potravy a vysoké hladiny melatoninu (Tan et al., 2020; Garaulet et al., 2020).



Obrázek 4: Křivka sekrece melatoninu závislá na denní době (Zdroj: <http://www.remedia.cz/Clanky/Aktuality/Melatonin-a-lecba-nespavosti/6-E-jA.magarticle.aspx>).

Riziko zhoršení glukózové tolerance vlivem souběhu příjmu potravy a vysoké hladiny melatoninu je tedy u nositelů rizikové alely polymorfismu rs10830963 genu *MTNR1B* vyšší. Obzvláště významné zhoršení glukózové tolerance se u těchto jedinců objevilo při příjmu pozdní večeře, což nebylo pozorováno u nositelů nerizikového genotypu CC. Objasněním může být fakt, že melatonin se v noci, kdy je ho v organismu nejvíce, váže na receptory 1B v beta pankreatických buňkách, kde svým působením snižuje tvorbu cAMP, jak bylo zmíněno již výše, a v důsledku toho dochází ke snížení tvorby inzulínu stimulovaného glukózou. U nositelů rizikové alely G je zvýšená funkce receptorů a v pankreatické tkáni se jich nachází více, čímž dochází k výraznější inhibici

sekrece inzulínu způsobené snížením produkce cAMP, přímo úměrně ke zvýšeným hladinám cirkulujícího melatoninu (Lopez-Minguez et al., 2018; Tuomi et al., 2016). Snížená produkce cAMP je dosažena působením melatoninu, který inhibuje aktivitu adenylátcyklázy, což je enzym zodpovědný za přeměnu ATP na cAMP. Nižší koncentrace cAMP vede ke snížené aktivaci proteinkinázy A, což je kináza aktivovaná cAMP, a také proteinu vázající cAMP (CREB) (von Gall et al., 2002).

Z výše uvedeného tedy vyplývá, že kromě posunu sekreční křivky melatoninu dochází u nositelů minoritní alely G také ke zvýšené expresi mRNA genu *MTNR1B* v pankreatických ostrůvcích, což vede ke zvýšené signalizaci, a tedy i účinkům melatoninu. Platí, že čím více rizikových alel G člověk nese, tím je větší exprese melatoninového receptoru (Tuomi et al., 2016; Lyssenko et al., 2009). Oba faktory působí u nositelů alely G vyšší metabolickou zranitelnost a náchylnost k rozvoji DM2.

O to důležitější roli u těchto jedinců hraje správné načasování spánku a předcházení souběhu vysoké hladiny melatoninu a příjmu potravy. Riziko se nezvyšuje u lidí, kteří sice chodí spát později, ale zároveň také později vstávají a konzumaci snídaně tak nechávají na dobu, kdy je hladina melatoninu již nízká (Lane et al., 2016).

Vzhledem k důležité funkci melatoninu ve spánku byla testována hypotéza, zda polymorfismus v genu *MTNR1B* neovlivňuje kvalitu a délku spánku a nepůsobuje jeho poruchu. Tato hypotéza však potvrzena nebyla a přítomnost rizikové alely G s poruchami spánku nesouvisela (Olsson et al., 2011).

6 Cirkadiánní rytmus a chronotyp

6.1. Chronotyp

Ačkoli se endogenní cirkadiánní hodiny všech organismů vyvíjely ve stejném 24hodinovém rytmu, mohou se v jejich nastavení vyskytnout individuální rozdíly, které se značí pojmem chronotyp. Určuje se na základě sebehodnotících dotazníků obsahujících otázky na posouzení především délky spánku a bdělosti, dále chuti k jídlu, fyzické aktivity a mnoha dalších faktorů (Montaruli et al., 2017).

Rozeznávají se 3 chronotypy: ranní (M-typ), večerní (E-typ) a chronotyp nevyhraněný (N-typ). Lidský chronotyp se pohybuje na škále mezi ranním a večerním chronotypem a konkrétní jedinci mohou mít k určitému typu větší či menší afinitu, zatímco jedinci bez preference spadají do N-typu (Montaruli et al., 2021). Až 60 % lidské populace spadá do kategorie N-typu, zatímco zbylých 40 % patří buď do M či E-

typu, přičemž v jejich rozlišení hraje roli melatonin (Montaruli et al., 2017). Rozdíl mezi ranním a večerním chronotypem spočívá zejména v načasování doby spánku/bdění a fyzické aktivity během 24 hodin (Montaruli et al., 2021).

Jedinci, kteří se řadí k M-typu, vstávají brzy ráno a po probuzení se cítí svěží a odpočinutí a nemají potřebu znovu usnout. Svou fyzickou aktivitu plánují spíše do ranních či dopoledních hodin a v této době se cítí i duševně nejvíce produktivní (Taillard et al., 2004).

Příslušnost k večernímu chronotypu (E-typu) mají naopak jedinci, pro které je brzké vstávání náročné, protože usínají velmi pozdě (mezi 1:30-1:45). Nejvíce produktivní se cítí v odpoledních či večerních hodinách, kdy plánují i fyzickou či duševní aktivitu (Taillard et al., 2004).

Chronotyp je ovlivňován mnoha faktory, včetně věku, pohlaví, prostředí a fotoperiody (Adan et al., 2012), ale obecně lze konstatovat, že ranní chronotyp preferují děti a starší lidé, naopak do večerního chronotypu spadají spíše mladí dospělí (Montaruli et al., 2017).

Určité studie se shodují, že u večerních chronotypů (E-typů) je větší riziko rozvoje DM2. Riziko je u nich zvýšeno konkrétně 2,5x oproti ostatním jedincům spadajícím do kategorií M či N-typů (Merikanto et al., 2013). Jedinci, u kterých byl diagnostikován DM2 a řadí se spíše k večernímu chronotypu, vykazují vyšší glykémii oproti jedincům, u kterých je DM2 také rozvinutý a řadí se k M-typům. To může být způsobeno posunutím doby večeře u E-typů do pozdějších hodin a většímu kalorickému příjmu při večeři než při snídani, což je rozdílné oproti M-typům. Nevhodný příjem potravy ve večerních hodinách je spojen s významným zvýšením hladin HbA1c (glykovaný hemoglobin) (Reutrakul et al., 2013), což je důležitý marker nepříznivého stavu metabolismu, jak bylo zmíněno výše. S E-typem je dále spojena vyšší hmotnost, vyšší klidová tepová frekvence a větší obvod pasu (Merikanto et al., 2013). Vlivem večerního chronotypu dochází u jedinců také k většímu nesouladu mezi sociálním a cirkadiánním rytmem a tento stav se nazývá sociální jet lag. Jedinci jsou nuceni působením společenských závazků, např. brzkým vstáváním do práce, upravit svůj denní rytmus, čímž dojde k narušení cirkadiánně nastaveného režimu spánku, což se může projevat narůstajícím spánkovým dluhem během pracovního týdne, který je následně kompenzován během víkendu či volného dne (Wittmann et al., 2006).

I samotné omezení spánku má negativní vliv na metabolismus glukózy a může přispívat k rozvoji DM2. Ve studii zkoumající tuto problematiku bylo dlouhodobé

omezení spánku (5 hodin za noc po dobu 7 dní) spojeno se zhoršenou glukózovou tolerancí a také se sníženou citlivostí na inzulín, a to až o 20 %. Výsledkem chronického nedostatku spánku může být rozvoj chronického onemocnění spojeného s inzulínovou rezistencí, jako je DM2 (Buxton et al., 2010).

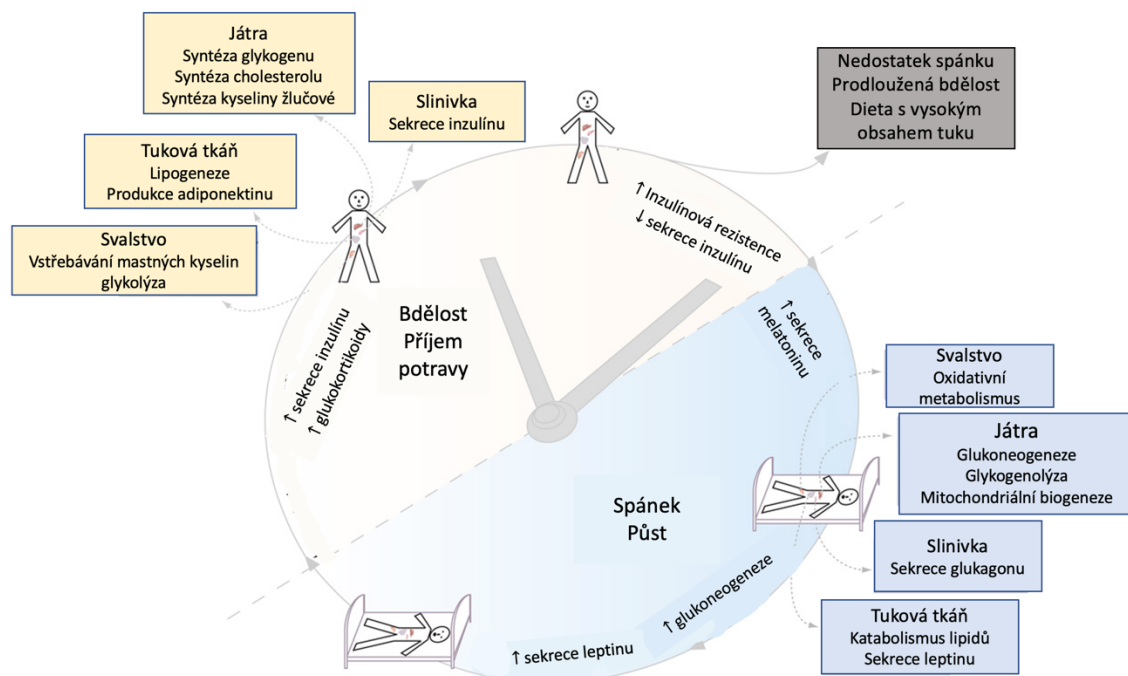
6.2. Cirkadiánní rytmus

Cirkadiánní systém je složitý geneticky kódovaný mechanismus, na jehož základě se uskutečňují veškeré interakce mezi geny a prostředím i veškeré neuro-behaviorální interakce. Pochopení cirkadiánních hodin umožňuje hlubší vhled do genomu organismu a osvětluje jeho propojení s fyziologií (Bass a Lazar, 2016).

V organismu člověka se nachází centrální a periferní (tkáňové) cirkadiánní hodiny. Centrální hodiny umístěné v hypotalamu mozku jsou exprimovány v kardiostimulačních neuronech suprachiasmatického jádra (SCN) (Bass a Lazar, 2016). SCN představuje síť tvořenou přibližně 20 000 neurony, které obsahují cirkadiánní oscilátor s určitou periodou a společně interagují (Herzog, 2007). Nastavují „hlavní“ čas organismu, podle kterého se řídí všechny periferní hodiny nacházející se v dalších částech mozku a téměř ve všech buňkách tkání, včetně svalové i tukové tkáně a jater (Bass a Takahashi, 2010; Stenvers et al., 2019). Centrální cirkadiánní rytmus organismu je prostřednictvím světelných signálů ze sítnice (Stenvers et al., 2019) nastaven na přibližně 24 hodin a prostřednictvím různých signálů (autonomních, endokrinních) jsou informace o nastavení přenášeny z hypotalamických do dalších částí mozku a následně dochází k synchronizaci hodin v periferních tkáních (Hastings et al., 2007). Ačkoli se SCN řídí především světelnými signály, díky organizované vazbě mezi neurony zůstává SCN organizováno a synchronizováno i během tmy (Aton a Herzog, 2005). Přenos informací mezi SCN a periferními hodinami je na molekulární úrovni zprostředkován transkripčně-translačními zpětnovazebnými smyčkami, které se nacházejí prakticky ve všech buňkách organismu (Stenvers et al., 2019) a zahrnují tzv. hodinové geny, o kterých bude pojednáno v další kapitole. Signály šířící se z hypotalamu zajišťují také rytmické uvolňování hormonů, tedy podílejí se i na ovlivnění sekrece melatoninu z epifyzy (West a Bechtold, 2015).

Pro cirkadiánní rytmus je důležité propojení s vnějším prostředím, aby organismus mohl předpovídat výkyvy z vnějšího prostředí a mohl se na ně adaptovat (West a Bechtold, 2015). K synchronizaci dochází pomocí různých faktorů nazývaných zeitgebers, mezi které patří zejména jasné světlo, ale i další jako cvičení, načasování

stravování i samotný melatonin (Mulder et al., 2009; Youngstedt, 2016), přičemž množství a typ zeitgebers je individuální pro různé organismy, ale i tkáně a buňky (West a Bechtold, 2015), viz obr. 5. Jelikož sekrece melatoninu je řízena prostřednictvím molekulárních SCN hodin, představuje melatonin v organismu spolehlivý marker fáze cirkadiálních hodin (Wehrens et al., 2017). Velmi často dochází k desynchronizaci mezi vnitřním nastavením organismu a požadavky vnějšího prostředí plynoucími např. z pracovních a dalších společenských povinností, což má mnoho negativních následků jako chronické narušení spánku či zvýšené riziko vzniku různých chorob včetně DM2 (Youngstedt, 2016). Konkrétně narušení cirkadiálního rytmu přispívá 10-40 % k možnosti rozvoje DM2 (Vetter et al., 2018).



Obrázek 5: Cirkadiální rytmus se synchronizuje s vnějším prostředím pomocí zeitgebers, jako je např. světlo. Podle toho jsou následně řízeny metabolické procesy v periferních tkáních. Např. v játrech během biologické noci probíhá glukoneogeneze, zatímco během biologického dne se syntetizuje glykogen či cholesterol. Narušením cirkadiálního rytmu vlivem např. práce na směny dochází k ovlivnění procesů ve všech tkáních. (Upraveno podle: Bass a Takahashi, 2010).

Vedle synchronizace vnitřního a vnějšího prostředí SCN řídí a reguluje mnoho různých fyziologických procesů jako je např. termoregulace (Reppert a Weaver, 2002) a tkáňových systémů, o nichž bude pojednáno v kapitole 6.4.

6.3. Hodinové geny

Cirkadiánní hodiny jsou řízené geneticky prostřednictvím tzv. hodinových genů (Young a Kay, 2001). Základním principem je transkripčně-translační zpětnovazebná smyčka složená právě z hodinových genů, jejíž cyklus se pohybuje okolo 24 hodin (Patke et al., 2020) a řídí konstantní a rytmickou transkripci hodinových komponent, jak na úrovni RNA, tak i proteinů (Reppert a Weaver, 2002).

Cirkadiánní hodiny jsou u savců složeny z primární smyčky negativní zpětné vazby, která zahrnuje hodinové geny *Period1* (*Per1*), *Period2* (*per2*), *Cryptochrome1* (*Cry1*) a *Cryptochrome2* (*Cry2*) a transkripční faktory CLOCK a BMAIL1 (Takahashi et al., 2008).

Kromě primární smyčky existuje ještě mnoho dalších genů, které se na chodu cirkadiánního rytmu podílejí, včetně sekundární smyčky negativní zpětné vazby, která zahrnuje jaderný hormonální receptor Rev-erba (Preitner et al., 2002; Takahashi et al., 2008). Rev-erba reguluje expresi transkripčního faktoru BMAIL1 v SCN a je negativně regulován proteiny Per (Preitner et al., 2002).

Základním principem je interakce mezi faktory CLOCK a BMAIL1, která probíhá během dne, a dochází ke tvorbě heterodimeru, který působí jako pozitivní transkripční faktor. To vyúsťuje v aktivaci transkripce genů *Per* a *Cry*. Vzniklé proteiny následně působí jako negativní složka a jsou přemístěny do jádra, kde pomocí negativní zpětné vazby protein Cry inhibuje transkripci interakcí s komplexem CLOCK-BMAIL1, čímž se uzavírá transkripčně-translační smyčka (Lee et al., 2001; Reick et al., 2001). Během noci dochází k degradaci těchto proteinů a celý cyklus, který probíhá přibližně 24 hodin, se opakuje (Takahashi et al., 2008). Během aktivace transkripce genů *Cry* a *Per* dochází prostřednictvím heterodimeru CLOCK-BMAIL1 také k aktivaci transkripce již zmíněného receptoru Rev-erba (Preitner et al., 2002). Sekrece BMAIL1 a produktů genů *Per* a *Cry* je rytmická, vysoké hladiny BMAIL1 jsou spojeny s nízkou hladinou vzniklých proteinů a naopak (Shearman et al., 2000).

Na dysregulaci cirkadiánního rytmu se vedle desynchronizace s vnějším prostředím může podílet samotná mutace hodinových genů. Stejně jako *MTNR1B*, i hodinový gen *Cry2* je u člověka ve vysoké míře exprimován v beta buňkách pankreatu a má tedy vliv na homeostázu glukózy, avšak nachází se i v dalších tkáních zapojených do metabolismu glukózy (Dupuis et al., 2010). Určité jednonukleotidové genetické varianty genu *Cry2* jsou podobné jako v případě SNP rs10830963 genu *MTNR1B*

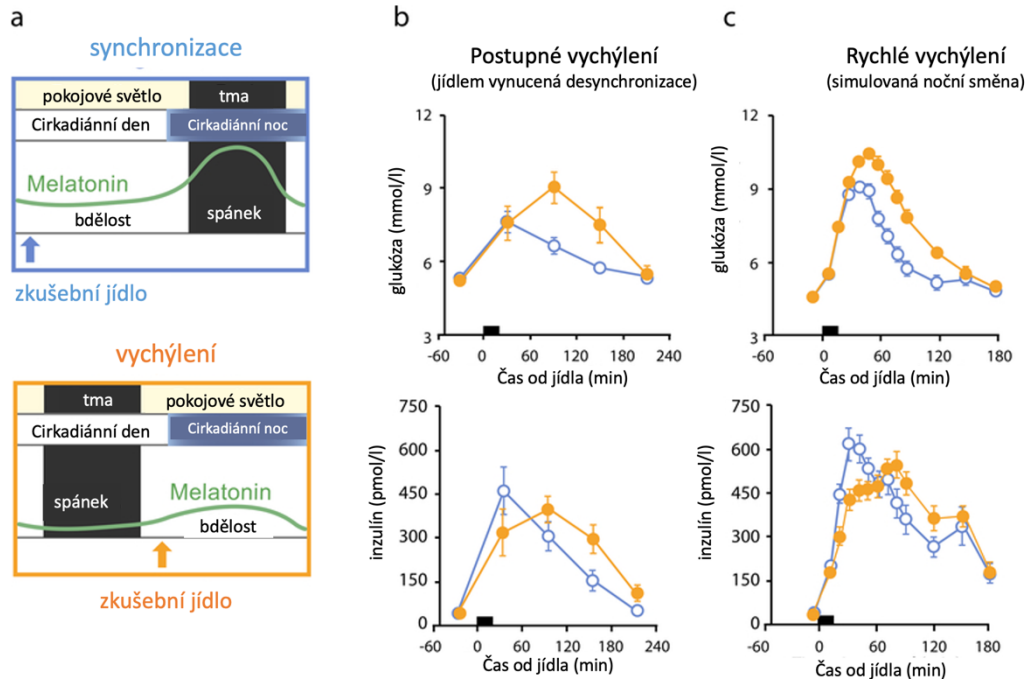
spojeny se zvýšením glukózové tolerance, což vede ke zvýšení hladin glukózy (Hu et al., 2010; Dupuis et al., 2010).

Mnoho metabolických procesů podléhá kontrole cirkadiálních hodin a jednotlivé metabolické geny vykazují 24hodinové rytmy v hladinách jejich mRNA v oblasti SCN, ale i periferní tkáně. Jejich exprese je vysoce variabilní i mezi různými tkáněmi, což ukazuje na specifickou fyziologickou funkci každé tkáně (Marcheva et al., 2009). Hypotézu propojení metabolických procesů a cirkadiálních hodin podporuje objev tzv. jaderných hormonálních receptorů (NHR), které detekují hormony, vitamíny a další látky v organismu a regulují tím expresi genů zodpovědných za metabolické procesy a jejich rytmicitu (Chawla et al., 2001).

Na cirkadiální rytmus může působit zpětně i samotný metabolismus (Rutter et al., 2002). Cirkadiální rytmus lze ovlivnit např. metabolickými drahami, které jsou spojené s příjmem potravy (Damiola et al., 2000), jak bude vysvětleno v další kapitole.

6.4. Desynchronizace cirkadiálního rytmu

Jak bylo zmíněno výše, SCN ovlivňuje fyziologické procesy, např. tělesnou teplotu, a synchronizuje celý organismus, tedy periferní hodiny umístěné v různých tkáních, aby byly v souladu se signály přicházejícími z vnějšího prostředí (West a Bechtold, 2015). Cirkadiální oscilátory přítomné v různých tkáních mohou nezávisle na ostatních reagovat na odlišné stimuly (Rutter et al., 2002). Prostřednictvím silného stimulu, jímž je např. příjem potravy, který není v souladu s cirkadiálním rytmem (příjem potravy v nočních hodinách u směnných pracovníků), může dojít k desynchronizaci organismu. Tento stimul strhává periferní hodiny v jaterní tkáni a odděluje je od hlavních molekulárních SCN hodin, které však zůstávají příjmem potravy neovlivněny, jelikož přijímají především světelné signály ze sítnice. Tím dochází k určitému fázovému posunu tkáňových hodin oproti hlavním hodinám, dalším tkáním i vnějšímu prostředí (Damiola et al., 2000; West a Bechtold, 2015), viz obr. 6. Jednotlivé tkáně se mezi sebou mohou lišit dobou, která je od přijetí stimulu k fázovému posunu potřebná, ale výsledkem je vždy desynchronizace (West a Bechtold, 2015).



Obrázek 6: Vliv desynchronizace mezi cirkadiánním rytmem a vnějším prostředím na glukózovou toleranci. K desynchronizaci zde došlo prostřednictvím podaného jídla (b) a simulované noční směny spojené s konzumací jídla (c). Při nenarušeném cirkadiánním rytmu (modrá barva grafů) je během biologického dne, kdy je hladina melatoninu nízká, jedinec vzhůru a v této době dochází také k příjmu potravy, naopak během vychýleného cirkadiánního rytmu (žlutá barva grafů) je jedinec během biologické noci, kdy je hladina melatoninu vysoká, vzhůru a v té době také přijímá potravu. Nevhodně nastavený příjem potravy (b) zkombinovaný ještě se simulací noční směny (c) způsobil desynchronizaci rytmu a zhoršení glukózové tolerance (Upraveno podle: Mason et al., 2020).

Homeostáza glukózy je v organismech přísně regulovaný proces, který zahrnuje mnoho tkání a jejich vzájemnou funkční propojenost a kooperaci. Jedná se o slinivku břišní produkující hormony glukagon a inzulín, dále játra, ve kterých probíhají důležité biochemické cykly jako je glykolýza a glukoneogeneze, a také svaly a tukovou tkáň, které glukózu přijímají přímo z krve za pomoci inzulinu. Tento koloběh je kontrolován vnitřními hodinami organismu (Oosterman et al., 2020). Hormony ovlivňující homeostázu glukózy jsou ze tkání uvolňovány pod vlivem cirkadiánního rytmu, řízeného periferními i SCN hodinami. Svým vlivem přispívá i doba půstu a příjmu potravy. Během dne, kdy dochází většinou k příjmu potravy, zajišťují hormony efektivní clearance glukózy inzulinem, naopak během půstu udržují konstantní hladinu glukózy pomocí zvýšení mitochondriálního oxidačního metabolismu a produkce glukózy jaterní tkání (Perelis et al., 2016).

Pro sladění cirkadiálního rytmu je zásadní sekrece hormonů, představujících signální molekuly molekulárních hodin. Hormonální sekrece je řízena jak hlavními molekulárními hodinami SCN, tak hodinami v periferní tkáni, ze které je daný hormon produkován. Uvolněné hormony dokáží následně zpětně ovlivňovat molekulární hodiny, nehledě na tkáň, ze které byly secernovány (West a Bechtold, 2015).

Cirkadiální rytmus má vliv na beta buňky a jejich funkci a na glukózovou toleranci a je nedílnou součástí systému sloužícího k udržování fyziologických hladin glukózy a inzulínu (Morris et al., 2015). U zdravých jedinců je glukózová tolerance maximální v ranních hodinách, během dne postupně klesá, až do večera, kdy je nejnižší (Carroll a Nestel, 1973). K postupnému snižování tolerance dochází vlivem endogenního cirkadiálního rytmu, ale vliv má také doba příjmu potravy (Morris et al., 2015). To však neplatí pro jedince s DM2, u nichž může v průběhu dne naopak docházet i ke zvyšování glukózové tolerance (Boden et al., 1996).

Opakované narušování cirkadiálního rytmu působí snížení glukózové tolerance, což přispívá k rozvoji DM2. Hodnoty glukózy a inzulínu mohou být za těchto zdravotně nepříznivých okolností v organismu po požití jídla zvýšeny a mohou dosahovat hodnot charakteristických pro prediabetes. Mezi mechanismy způsobující snížení glukózové tolerance patří jednak snížená funkce beta buněk, což vede k nižší inzulínové odezvě na přijatou glukózu, a dále snížená citlivost na inzulín (Morris et al., 2015; Scheer et al., 2009).

Ačkoli k narušení cirkadiálního rytmu a následné desynchronizaci rytmů v organismu či mezi organismem a prostředím může docházet různými způsoby, jako je již zmiňovaná práce na směny, nevhodně načasovaný příjem potravy, vystavování se umělému světlu apod., společným důsledkem může být narušení metabolismu glukózy (Hampton et al., 1996), což se projeví postupným zvyšováním glykémie a hladin inzulínu v organismu a postupně se rozvíjí stav hyperglykémie (Morris et al., 2015). Během analýzy osob zaměstnaných ve směnném provozu byl nalezen zřetelný rozdíl v postprandiálních koncentracích (po pozření jídla) glukózy, inzulínu a C-peptidu v průběhu denní a noční směny. Hladina postprandiální glukózy byla u pracovníků na noční směně výrazně zvýšena a hladina inzulínu i C-peptidu byla naopak výrazně nižší a pík maximální koncentrace inzulínu byl opožděn oproti pracovníkům na denní směně. Je zřejmé, že funkce beta buněk byla v průběhu noční směny narušena a jejich celková citlivost snížena (Sharma et al., 2017).

Na melatonin má narušení cirkadiálního rytmu velice výrazný vliv, dochází ke snížení jeho sekrece ve večerních hodinách, a to až o 56 %. Při dlouhodobém narušení cirkadiálního rytmu, tedy např. při práci na směny, může dojít i ke změně načasování sekrečního vrcholu melatoninu a maxima je pak dosaženo během dne (Morris et al., 2015).

Melatonin patří mezi časové signály, tzv. zeitgebers, podle kterých se řídí vnitřní cirkadiální rytmus, a v případě jeho exogenního příjmu (např. formou tablet) je možné dosáhnout určitého fázového posunu (Burgess et al., 2010). Melatonin lze zakoupit i bez lékařského předpisu, proto může snadno docházet, obvykle ve snaze zlepšit kvalitu spánku, k jeho špatnému užívání. Melatonin se využívá zejména pro řešení problémů se spánkem a jeho spotřeba se u dospělých neustále zvyšuje (Clarke et al., 2015). Pro určitou dávku melatoninu existuje optimální doba jeho příjmu, proto záleží na množství přijatého melatoninu a jeho načasování. Při příjmu několik hodin před samotným spánkem může organismu signalizovat dřívější soumrak, naopak ráno simuluje pozdější svítání (Burgess et al., 2010). Fázový posun je možné zesílit načasováním příjmu exogenního melatoninu na dobu, kdy dochází k přirozenému zvýšení hladin endogenního melatoninu, tedy při nástupu tmy, čímž docílíme fázového urychlení, nebo na dobu svítání, kdy hladina endogenního melatoninu přirozeně klesá, čímž docílíme fázového zpoždění (Lewy et al., 1998).

Nejsilnějším zeitgebers je pro cirkadiální rytmus světlo, které organismu signalizuje, kdy je noc a kdy den. Zásadní funkcí melatoninu je určovat biologickou noc. Díky jeho spolehlivé signalizaci se nemůže stát, že by případné krátké zdřímnutí během dne organismus interpretoval jako noc. Během denního zdřímnutí nedochází v organismu k fázovým posunům, jelikož hladina melatoninu zůstává nízká a samotný krátký spánek během dne jeho endogenní produkci nestimuluje (Lewy et al., 1998).

7 Závěr

Cílem této práce bylo zhodnotit rizika, která představuje polymorfismus rs10830963 genu *MTNR1B* ve vztahu k rozvoji diabetes mellitus 2. typu.

Z předloženého textu vyplývá, že riziko plynoucí z nositelství minoritní alely G daného polymorfismu bylo mnoha studiemi potvrzeno a tato alela zvyšuje pravděpodobnost rozvoje DM2 hned několika mechanismy.

Vzhledem k výskytu melatoninového receptoru 1B kódovaného právě genem *MTNR1B* v beta buňkách pankreatu, kde se tvoří hormon inzulín zásadní pro regulaci glykémie, má tento gen vliv na glukózou stimulovanou inzulínovou sekreci. Její narušení pozorované u nositelů minoritní alely G může přispívat ke vzniku hyperglykémie a postupnému rozvoji inzulínové rezistence. Stav není dlouhodobě udržitelný a dochází k poruchám beta buněk, které nestačí produkovat dostatek inzulínu, aby došlo k normalizaci glykémie.

Ligandem melatoninového receptoru je melatonin, což je hormon, který má sám o sobě také inhibiční vliv na sekreci inzulínu, a jeho působení je umocněno polymorfismem rs10830963. U nositelů rizikové alely G totiž dochází ke zvýšené expresi melatoninového receptoru v tkáních a receptor v důsledku toho vykazuje oproti nositelům nerizikového genotypu CC mnohem větší aktivitu. Negativní vliv melatoninu na sekreci inzulínu je zřejmý zejména v době, kdy je vysoká koncentrace melatoninu spojena s příjmem potravy, což se děje zejména u pracovníků na nočních směnách, ale i u nočních jedlíků. U nositelů rizikové alely G navíc dochází k posunu sekrece melatoninu a jeho vysoká hladina zasahuje až do pozdnějších ranních hodin, kdy je u nositelů nerizikového genotypu CC sekrece melatoninu již potlačena světlem. U nositelů rizikového genotypu se proto zvyšuje pravděpodobnost souběhu příjmu potravy se sekrecí melatoninu, což představuje pro metabolismus glukózy značné riziko.

Velkou roli také hraje rozdíl v nastavení vnitřního cirkadiánního rytmu, který se označuje pojmem chronotyp. U večerního E-typu byla prokázána souvislost s vyšší pravděpodobností rozvoje DM2 a jedinci diagnostikovaní s tímto onemocněním, kteří zároveň spadali do kategorie E-typu, vykazovali vyšší glykémii oproti jedincům zařazeným do ranního M-typu. To je zřejmě způsobené častějším souběhem vysokých hladin melatoninu a příjmu potravy u E-typů, ale i častější desynchronizací jejich cirkadiánního rytmu. Desynchronizace cirkadiánního rytmu může být způsobená nesouladem mezi vnitřním nastavením organismu a nároky vnějšího prostředí. Tento

stav je označován termínem sociální jet lag. K tomuto stavu přispívá např. vystavování se světlu ve večerních hodinách, nevhodně nastavená doba příjmu potravy, volba fyzické aktivity v době, která je pro organismus nepřírozená a mnoho dalších faktorů.

Poznatky zpracované v předkládané bakalářské práci mají velký klinický význam, jelikož riziková alela G genu *MTNR1B* je s alelickou frekvencí přesahující 30 % v populaci značně zastoupena a byl u ní prokázán nejsilnější účinek na lačnou glykémii a sekreci inzulínu ze všech genů asociovaných s DM2. Diagnostikovaní nositelé rizikové alely by mohli zdravotně velmi profitovat z pouhé úpravy životního režimu tak, aby nesnídali příliš brzy ráno a nevečeřeli příliš pozdě večer, kdy je jejich hladina melatoninu vysoká a interferuje nepříznivě se sekrecí inzulínu a tedy i se zpracováním v potravě přijímané glukózy. Seznámení těchto lidí s uvedenými souvislostmi by jim otevřelo cestu k té nejvhodnější prevenci poruch glukózové tolerance a DM2.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Adan, A., Archer S. N., Hidalgo M. P. a et al., 2012. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International* [online]. **29**(9), 1153–1175. ISSN 0742-0528, 1525-6073. Dostupné z: doi:10.3109/07420528.2012.719971

American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [online]. **36**(Supplement_1), S67–S74. ISSN 0149-5992, 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc13-S067

American Diabetes Association, 2015. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [online]. **38**(Supplement_1), S8–S16. ISSN 0149-5992, 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc15-S005

Amisten, S., Salehi A., Rorsman P. a et al., 2013. An atlas and functional analysis of G-protein coupled receptors in human islets of Langerhans. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. **139**(3), 359–391. ISSN 01637258. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2013.05.004

Andersen, M. K., Sterner M., Forsén T. a et al., 2014. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* [online]. **57**(9), 1859–1868. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-014-3287-8

Aton, S. J. a Herzog E. D., 2005. Come Together, Right...Now: Synchronization of Rhythms in a Mammalian Circadian Clock. *Neuron* [online]. **48**(4), 531–534. ISSN 08966273. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2005.11.001

Bass, J. a Takahashi J. S., 2010. Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science* [online]. **330**(6009), 1349–1354. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1195027

Bass, J. a Lazar M. A., 2016. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science* [online]. **354**(6315), 994–999. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.aah4965

Bergman, R. N., 1989. Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance: Minimal-Model Approach. *Diabetes* [online]. **38**(12), 1512–1527. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/diab.38.12.1512

Billings, L. K. a Florez J. C., 2010. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?: Genetics of type 2 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. **1212**(1), 59–77. ISSN 00778923. Dostupné z: doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x

- Boden, G., Chen X. a Urbain J. L., 1996. Evidence for a Circadian Rhythm of Insulin Sensitivity in Patients With NIDDM Caused by Cyclic Changes in Hepatic Glucose Production. *Diabetes* [online]. **45**(8), 1044–1050. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/diab.45.8.1044
- Bonnefond, A., Clément N., Fawcett K. a et al., 2012. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nature Genetics* [online]. **44**(3), 297–301. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.1053
- Bonnefond, A. a Froguel P., 2017. Disentangling the Role of Melatonin and its Receptor MTNR1B in Type 2 Diabetes: Still a Long Way to Go? *Current Diabetes Reports* [online]. **17**(12), 122. ISSN 1534-4827, 1539-0829. Dostupné z: doi:10.1007/s11892-017-0957-1
- Buchanan, T. A., 2001. Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **86**(3), 989–993. ISSN 0021-972X, 1945-7197. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.86.3.7339
- Burgess, H. J., Revell V. L., Molina T. A. a et al., 2010. Human Phase Response Curves to Three Days of Daily Melatonin: 0.5 mg Versus 3.0 mg. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **95**(7), 3325–3331. ISSN 0021-972X, 1945-7197. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2009-2590
- Buxton, O. M., Pavlova M., Reid E. W. a et al., 2010. Sleep Restriction for 1 Week Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes* [online]. **59**(9), 2126–2133. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/db09-0699
- Carroll, K. F. a Nestel P. J., 1973. Diurnal Variation in Glucose Tolerance and in Insulin Secretion in Man. *Diabetes* [online]. **22**(5), 333–348. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/diab.22.5.333
- Clarke, T. C., Black L. I., Stussman B. J. a et al., 2015. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *National Health Statistics Reports*. (79), 1–16. ISSN 2164-8344.
- Costes, S., Boss M., Thomas A. P. a et al., 2015. Activation of Melatonin Signaling Promotes β -Cell Survival and Function. *Molecular Endocrinology* [online]. **29**(5), 682–692. ISSN 0888-8809, 1944-9917. Dostupné z: doi:10.1210/me.2014-1293
- Damiola, F., Le Minh N., Preitner N. a et al., 2000. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development* [online]. **14**(23), 2950–2961. ISSN 0890-9369, 1549-5477. Dostupné z: doi:10.1101/gad.183500
- Dupuis, J., Langenberg C., Prokopenko I. a et al., 2010. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature Genetics* [online]. **42**(2), 105–116. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.520

- Francois, M. E. a Oetsch K. M., 2022. Prediabetes: Challenges, Novel Solutions, and Future Directions. *European Medical Journal* [online]. [vid. 2022-04-01]. ISSN 2397-6764. Dostupné z: doi:10.33590/emj/21-00148
- Frayling, T. M., Colhoun H. a Florez J. C., 2008. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* [online]. **51**(10), 1757–1760. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-008-1114-9
- Friedecký, B., Kratochvíl J., Springer D. a et al., 2019. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České diabetologické společnosti ČLS JEP pro rok 2020. *Klinická biochemie a metabolismus*. **27**(48), 32–47.
- Garaulet, M., Qian J., Florez J. C. a et al., 2020. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [online]. **31**(3), 192–204. ISSN 10432760. Dostupné z: doi:10.1016/j.tem.2019.11.011
- Gaulton, K. J., Ferreira T., Lee Y. a et al., 2015. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature Genetics* [online]. **47**(12), 1415–1425. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.3437
- Gong, Q., Zhang P., Wang J. a et al., 2019. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [online]. **7**(6), 452–461. ISSN 22138587. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(19)30093-2
- Guthrie, R. A. a Guthrie D. W., 2004. Pathophysiology of Diabetes Mellitus: *Critical Care Nursing Quarterly* [online]. **27**(2), 113–125. ISSN 0887-9303. Dostupné z: doi:10.1097/00002727-200404000-00003
- Hampton, S. M., Morgan L. M., Lawrence N. a et al., 1996. Postprandial hormone and metabolic responses in simulated shift work. *Journal of Endocrinology* [online]. **151**(2), 259–267. ISSN 0022-0795, 1479-6805. Dostupné z: doi:10.1677/joe.0.1510259
- Hastings, M., O'Neill J. S. a Maywood E. S., 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology* [online]. **195**(2), 187–198. ISSN 0022-0795, 1479-6805. Dostupné z: doi:10.1677/JOE-07-0378
- Herzog, E. D., 2007. Neurons and networks in daily rhythms. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. **8**(10), 790–802. ISSN 1471-003X, 1471-0048. Dostupné z: doi:10.1038/nrn2215
- Hu, C., Zhang R., Wang C. a et al., 2010. Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 Are Associated with Glucose Metabolism in the Chinese. *PLoS ONE* [online]. **5**(11), e15542. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0015542

- Huopio, H., Cederberg H., Vangipurapu J. a et al., 2013. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *European Journal of Endocrinology* [online]. **169**(3), 291–297. ISSN 0804-4643, 1479-683X. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-13-0286
- Chawla, A., Repa J. J., Evans R. M. a et al., 2001. Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files. *Science* [online]. **294**(5548), 1866–1870. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.294.5548.1866
- Jonsson, A., Ladenvall C., Ahluwalia T. S. a et al., 2013. Effects of Common Genetic Variants Associated With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits on α - and β -Cell Function and Insulin Action in Humans. *Diabetes* [online]. **62**(8), 2978–2983. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/db12-1627
- Karamitri, A., Plouffe B., Bonnefond A. a et al., 2018. Type 2 diabetes–associated variants of the MT₂ melatonin receptor affect distinct modes of signaling. *Science Signaling* [online]. **11**(545), ean6622. ISSN 1945-0877, 1937-9145. Dostupné z: doi:10.1126/scisignal.aan6622
- Kelliny, C., Ekelund U., Andersen L. B. a et al., 2009. Common Genetic Determinants of Glucose Homeostasis in Healthy Children. *Diabetes* [online]. **58**(12), 2939–2945. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/db09-0374
- Kim, A., Miller K., Jo J. a et al., 2009. Islet architecture: A comparative study. *Islets* [online]. **1**(2), 129–136. ISSN 1938-2014, 1938-2022. Dostupné z: doi:10.4161/isl.1.2.9480
- Kota, S. K., Meher L. K., Jammula S. a et al., 2012. Genetics of type 2 diabetes mellitus and other specific types of diabetes; its role in treatment modalities. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [online]. **6**(1), 54–58. ISSN 18714021. Dostupné z: doi:10.1016/j.dsx.2012.05.014
- Kvetnoy, I. M., 1999. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochemical Journal* [online]. **31**(1), 1–12. ISSN 00182214. Dostupné z: doi:10.1023/A:1003431122334
- Kwak, S. H. a Park K. S., 2016. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & Molecular Medicine* [online]. **48**(3), e220–e220. ISSN 2092-6413. Dostupné z: doi:10.1038/emm.2016.7
- Lane, J. M., Chang A.-M., Bjonnes A. C. a et al., 2016. Impact of Common Diabetes Risk Variant in *MTNR1B* on Sleep, Circadian, and Melatonin Physiology. *Diabetes* [online]. **65**(6), 1741–1751. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/db15-0999
- Langenberg, C. a Lotta L. A., 2018. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *The Lancet* [online]. **391**(10138), 2463–2474. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)31132-2

- Lantz, K. A., Vatamaniuk M. Z., Brestelli J. E. a et al., 2004. Foxa2 regulates multiple pathways of insulin secretion. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **114**(4), 512–520. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI21149
- Lee, C., Etchegaray J.-P., Cagampang F. R. A. a et al., 2001. Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. *Cell* [online]. **107**(7), 855–867. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(01)00610-9
- Lee, C. S., Sund N. J., Vatamaniuk M. Z. a et al., 2002. Foxa 2 Controls Pdx1 Gene Expression in Pancreatic β -Cells In Vivo. *Diabetes* [online]. **51**(8), 2546–2551. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/diabetes.51.8.2546
- Lenters-Westra, E., Schindhelm R. K., Bilo H. J. a et al., 2013. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. **99**(2), 75–84. ISSN 01688227. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabres.2012.10.007
- Lewy, A. J., Bauer V. K., Ahmed S. a et al., 1998. The Human Phase Response Curve (Prc) to Melatonin is About 12 Hours out of Phase with the Prc to Light. *Chronobiology International* [online]. **15**(1), 71–83. ISSN 0742-0528, 1525-6073. Dostupné z: doi:10.3109/07420529808998671
- Lopez-Minguez, J., Saxena R., Bandín C. a et al., 2018. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clinical Nutrition* [online]. **37**(4), 1133–1140. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2017.04.003
- Lyssenko, V., Jonsson A., Almgren P. a et al., 2008. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [online]. **359**(21), 2220–2232. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0801869
- Lyssenko, V., Nagorny C. L. F., Erdos M. R. a et al., 2009. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics* [online]. **41**(1), 82–88. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.288
- Marcheva, B., Ramsey K. M., Affinati A. a et al., 2009. Clock genes and metabolic disease. *Journal of Applied Physiology* [online]. **107**(5), 1638–1646. ISSN 8750-7587, 1522-1601. Dostupné z: doi:10.1152/japplphysiol.00698.2009
- Mason, I. C., Qian J., Adler G. K. a at al., 2020. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia* [online]. **63**(3), 462–472. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-019-05059-6
- McMullan, C. J., Schernhammer E. S., Rimm E. B. a et al., 2013. Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes. *JAMA* [online]. **309**(13), 1388. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2013.2710

- Merikanto I., Lahti T., Puolijoki H. a et al., 2013. Associations of Chronotype and Sleep With Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *Chronobiology International* [online]. **30**(4), 470–477. ISSN 0742-0528, 1525-6073. Dostupné z: doi:10.3109/07420528.2012.741171
- Montaruli, A., Castelli L., Mulè A. a et al., 2021. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules* [online]. **11**(4), 487. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom11040487
- Montaruli, A., Galasso L., Caumo A. a et al., 2017. The circadian typology: the role of physical activity and melatonin. *Sport Sciences for Health* [online]. **13**(3), 469–476. ISSN 1824-7490, 1825-1234. Dostupné z: doi:10.1007/s11332-017-0389-y
- Morris, C. J., Yang J. N., Garcia J. I. a et al., 2015. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **112**(17) [vid. 2022-04-04]. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1418955112
- Mulder, H., Nagorny C. L. F., Lyssenko V. a et al., 2009. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia* [online]. **52**(7), 1240–1249. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-009-1359-y
- O'Brien, I. A. D., Lewin I. G., O'Hare J. P. a et al., 1986. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clinical Endocrinology* [online]. **24**(4), 359–364. ISSN 0300-0664, 1365-2265. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2265.1986.tb01639.x
- Olsson, L., Pettersen E., Ahlbom A. a et al., 2011. No effect by the common gene variant rs10830963 of the melatonin receptor 1B on the association between sleep disturbances and type 2 diabetes: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetologia* [online]. **54**(6), 1375–1378. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-011-2106-8
- Oosterman, J. E., Wopereis S. a Kalsbeek A., 2020. The Circadian Clock, Shift Work, and Tissue-Specific Insulin Resistance. *Endocrinology* [online]. **161**(12), bqaa180. ISSN 0013-7227, 1945-7170. Dostupné z: doi:10.1210/endo/bqaa180
- Patke, A., Young M. W. a Axelrod S., 2020. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [online]. **21**(2), 67–84. ISSN 1471-0072, 1471-0080. Dostupné z: doi:10.1038/s41580-019-0179-2
- Perelis, M., Ramsey K. M., Marcheva B. a et al., 2016. Circadian Transcription from Beta Cell Function to Diabetes Pathophysiology. *Journal of Biological Rhythms* [online]. **31**(4), 323–336. ISSN 0748-7304, 1552-4531. Dostupné z: doi:10.1177/0748730416656949

- Peschke, E., Bach A. G. a Muhlbauer E., 2006. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell. *Journal of Pineal Research* [online]. **40**(2), 184–191. ISSN 0742-3098, 1600-079X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00297.x
- Peschke, E., Stumpf I., Bazwinsky I. a et al., 2007. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? *Journal of Pineal Research* [online]. **42**(4), 350–358. ISSN 0742-3098, 1600-079X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00426.x
- Peschke, E., Hofmann K., Pönicke K. a et al., 2012. Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin-melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes: *Melatonin-insulin-catecholamine interactions*. *Journal of Pineal Research* [online]. **52**(4), 389–396. ISSN 07423098. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00951.x
- Prasad, R. a Groop L., 2015. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes* [online]. **6**(1), 87–123. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes6010087
- Preitner, N., Damiola F., Zakany J. a et al., 2002a. The Orphan Nuclear Receptor REV-ERB α Controls Circadian Transcription within the Positive Limb of the Mammalian Circadian Oscillator. *Cell* [online]. **110**(2), 251–260. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(02)00825-5
- Preitner, N., Damiola F., Lopez-Molina L. a et al., 2002b. The Orphan Nuclear Receptor REV-ERB α Controls Circadian Transcription within the Positive Limb of the Mammalian Circadian Oscillator. *Cell* [online]. **110**(2), 251–260. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(02)00825-5
- Prokopenko, I., Langenberg C., Florez J. C. a et al., 2009. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nature Genetics* [online]. **41**(1), 77–81. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.290
- Ramracheya, R. D., Muller D. S., Squires P. E. a et al., 2008. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *Journal of Pineal Research* [online]. **44**(3), 273–279. ISSN 0742-3098, 1600-079X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x
- Reick, M., Garcia J. A., Dudley C. a et al., 2001. NPAS2: An Analog of Clock Operative in the Mammalian Forebrain. *Science* [online]. **293**(5529), 506–509. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1060699
- Reinehr, T., Scherag A., Wang H.-J. a et al., 2011. Relationship between MTNR1B (melatonin receptor 1B gene) polymorphism rs10830963 and glucose levels in overweight children and adolescents†. *Pediatric Diabetes* [online]. **12**(4pt2), 435–441. ISSN 1399543X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00738.x
- Reppert, S. M. a Weaver D. R., 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* [online]. **418**(6901), 935–941. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature00965

- Reutrakul, S., Hood M. M., Crowley S. J. a et al., 2013. Chronotype Is Independently Associated With Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [online]. **36**(9), 2523–2529. ISSN 0149-5992, 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc12-2697
- Rönn, T., Wen J., Yang Z. a et al., 2009. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals. *Diabetologia* [online]. **52**(5), 830–833. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-009-1297-8
- Rubio-Sastre, P., Scheer F. A. J. L., Gómez-Abellán P. a et al., 2014. Acute Melatonin Administration in Humans Impairs Glucose Tolerance in Both the Morning and Evening. *Sleep* [online]. **37**(10), 1715–1719. ISSN 0161-8105, 1550-9109. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.4088
- Rutter, J., Reick, M. a McKnight, S. L., 2002. Metabolism and the Control of Circadian Rhythms. *Annual Review of Biochemistry* [online]. **71**(1), 307–331. ISSN 0066-4154, 1545-4509. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.biochem.71.090501.142857
- Semiz, S., Dujic T., Velija-Asimi Z. a et al., 2014. Effects of Melatonin Receptor 1B Gene Variation on Glucose Control in Population from Bosnia and Herzegovina. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [online]. **122**(06), 350–355. ISSN 0947-7349, 1439-3646. Dostupné z: doi:10.1055/s-0034-1371871
- Sharma, A., Laurenti M., Dalla Man C. a et al., 2017. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia* [online]. **60**(8), 1483–1490. ISSN 0012-186X, 1432-0428. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-017-4317-0
- Shearman, L. P., Jin X., Lee C. a et al., 2000. Targeted Disruption of the *mPer3* Gene: Subtle Effects on Circadian Clock Function. *Molecular and Cellular Biology* [online]. **20**(17), 6269–6275. ISSN 0270-7306, 1098-5549. Dostupné z: doi:10.1128/MCB.20.17.6269-6275.2000
- Scheer, F. A. J. L., Hilton M. F., Mantzoros C. S. a et al., 2009. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **106**(11), 4453–4458. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0808180106
- Schmidt, A. M., 2014. Recent Highlights of *ATVB*: Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **34**(5), 954–958. ISSN 1079-5642, 1524-4636. Dostupné z: doi:10.1161/ATVBAHA.114.303522
- Sparsø, T., Bonnefond A., Andersson E. a et al., 2009. G-allele of Intronic rs10830963 in *MTNR1B* Confers Increased Risk of Impaired Fasting Glycemia and Type 2 Diabetes Through an Impaired Glucose-Stimulated Insulin Release. *Diabetes* [online]. **58**(6), 1450–1456. ISSN 0012-1797, 1939-327X. Dostupné z: doi:10.2337/db08-1660
- Staiger, H., Machicao F., Schäfer S. A. a et al., 2008. Polymorphisms within the Novel Type 2 Diabetes Risk Locus MTNR1B Determine β -Cell Function. *PLoS ONE* [online]. **3**(12), e3962. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0003962

- Stenvers, D. J., Scheer F. A. J. L., Schrauwen P. a et al., 2019. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **15**(2), 75–89. ISSN 1759-5029, 1759-5037. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-018-0122-1
- Stumvoll, M., Goldstein B. J. a van Haefen T. W., 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* [online]. **365**(9467), 1333–1346. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(05)61032-X
- Tabák, A. G., Herder C., Rathmann W. a et al., 2012. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet* [online]. **379**(9833), 2279–2290. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
- Taillard, J., Philip P., Chastang J.-F. a et al., 2004. Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a Middle-Aged Population of French Workers. *Journal of Biological Rhythms* [online]. **19**(1), 76–86. ISSN 0748-7304, 1552-4531. Dostupné z: doi:10.1177/0748730403259849
- Takahashi, J. S., Hong H.-K., Ko C. H. a et al., 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics* [online]. **9**(10), 764–775. ISSN 1471-0056, 1471-0064. Dostupné z: doi:10.1038/nrg2430
- Tan, X., Ciuculete D.-M., Schiöth H.B. a et al., 2020. Associations between chronotype, *MTNR1B* genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *Journal of Internal Medicine* [online]. **287**(2), 189–196. ISSN 0954-6820, 1365-2796. Dostupné z: doi:10.1111/joim.12994
- Taneera, J., Lang S., Sharma A. a et al., 2012. A Systems Genetics Approach Identifies Genes and Pathways for Type 2 Diabetes in Human Islets. *Cell Metabolism* [online]. **16**(1), 122–134. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2012.06.006
- Thomsen, S. K., McCarthy M. I. a Gloyn A. L., 2016. The Importance of Context: Uncovering Species- and Tissue-Specific Effects of Genetic Risk Variants for Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **7** [vid. 2022-04-11]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2016.00112
- Tuomi, T., Nagorny C. L. F., Singh P. a et al., 2016. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism* [online]. **23**(6), 1067–1077. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2016.04.009
- Vetter, C., Dashti H. S., Lane J. M. a et al., 2018. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care* [online]. **41**(4), 762–769. ISSN 0149-5992, 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc17-1933
- Voight, B. F., Scott L. J., Steinthorsdottir V. a et al., 2010. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics* [online]. **42**(7), 579–589. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.609
- Von Gall, C., Stehle J. H. a Weaver D. R., 2002. Mammalian melatonin receptors:

- molecular biology and signal transduction. *Cell and Tissue Research* [online]. **309**(1), 151–162. ISSN 0302-766X, 1432-0878. Dostupné z: doi:10.1007/s00441-002-0581-4
- Wai, M., Jun W., Yee Y. a et al., 2014. A Review of Pinealectomy-Induced Melatonin-Deficient Animal Models for the Study of Etiopathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **15**(9), 16484–16499. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms150916484
- Wehrens, S. M.T., Christou S., Isherwood C. a et al., 2017. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Current Biology* [online]. **27**(12), 1768-1775.e3. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2017.04.059
- West, A. C. a Bechtold D. A., 2015. The cost of circadian desynchrony: Evidence, insights and open questions. *BioEssays* [online]. **37**(7), 777–788. ISSN 02659247. Dostupné z: doi:10.1002/bies.201400173
- Wittmann, M., Dinich J., Merrow M. a et al., 2006. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology International* [online]. **23**(1–2), 497–509. ISSN 0742-0528, 1525-6073. Dostupné z: doi:10.1080/07420520500545979
- World Health Organization, 2021. *World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals* [online]. Geneva: World Health Organization [vid. 2022-04-07]. ISBN 978-92-4-002705-3. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
- Young, M. W. a Kay S. A., 2001. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nature Reviews Genetics* [online]. **2**(9), 702–715. ISSN 1471-0056, 1471-0064. Dostupné z: doi:10.1038/35088576
- Youngstedt, S. D., 2016. Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise. *Journal of Circadian Rhythms* [online]. **14**(1), 2. ISSN 1740-3391. Dostupné z: doi:10.5334/jcr.137
- Zeggini, E., Scott L. J., Saxena R. a et al., 2008. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature Genetics* [online]. **40**(5), 638–645. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.120
- Zheng, Y., Ley S. H. a Hu F. B., 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **14**(2), 88–98. ISSN 1759-5029, 1759-5037. Dostupné z: doi:10.1038/nrendo.2017.151
- Zibolka, J., Bazwinsky-Wutschke I., Mühlbauer E. a et al., 2018. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types. *Journal of Pineal Research* [online]. **65**(1), e12480. ISSN 07423098. Dostupné z: doi:10.1111/jpi.12480