

## **Abstrakt**

Prevalence obezity a doprovodných onemocnění jako je diabetes mellitus 2. typu se v poslední době prudce zvyšuje. Obezita a diabetes 2. typu spolu úzce souvisí. Obezita vede k rozvoji inzulínové rezistence, která je přímým předstupněm diabetu 2. typu. Metformin je lékem první volby u pacientů s diabetem 2. typu a prediabetiků. Působí příznivě na glukózovou homeostázu a zlepšuje inzulínovou rezistenci. V účinku metforminu se výrazně uplatňuje enzym AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMPK), která reguluje metabolismus v závislosti na energetickém stavu buňky. Recentní výsledky studií, kde byly použity transgenní modely, ale ukazují, že významný podíl účinku metforminu tvoří mechanismy na AMPK nezávislé. n-3 polynenasycené mastné kyseliny (n-3 PUFA), které jsou přítomny v mořských rybách, působí příznivě na metabolismus. Tyto mastné kyseliny snižují hladinu lipidů v plazmě, působí protizánětlivě a u hlodavců dokážou zabránit rozvoji inzulínové rezistence a diabetu. Cílem této práce bylo charakterizovat akutní účinky metforminu na glukózovou toleranci, vliv krátkodobého podávání n-3 PUFA na účinek metforminu a role inulínem-stimulovaných signalizačních drah a AMPK. Výsledky prokázaly, že časný účinek metforminu na glukózovou homeostázu je výrazně závislý na dávce a že jednorázová vysoká dávka metforminu výrazně zlepšuje glukózovou toleranci už 60 minut po podání. Použití kombinace vysoké dávky metforminu s n-3 PUFA neprokázalo signifikantní aditivní efekt na glukózovou toleranci v porovnání se skupinou, které byl podán pouze metformin. Kombinace nízké dávky metforminu a n-3 PUFA ale signifikantně zlepšila glukózovou toleranci v porovnání s kontrolní skupinou. Akutní účinek metforminu na glukózovou homeostázu je nezávislý na přítomnosti  $\alpha 2$  podjednotky AMPK a aktivace AMPK v játrech a kosterním svalu není v časném účinku metforminu zahrnuta. Stanovením aktivity protein-kinázy B (Akt/PKB), enzymu zodpovědného za inzulínovou citlivost, nebylo prokázáno zapojení inzulínové signalizace aktivací Akt/PKB v játrech a kosterním svalu.

**Klíčová slova:** metformin, inzulínová rezistence, n-3 PUFA, AMPK, glukózová tolerance.