

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

VZTAH BMI, HYPERINSULINEMIE A VYBRANÝCH BIOCHEMICKÝCH UKAZATELŮ

MONIKA DOBROVODOVÁ

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. MIROSLAV KOVAŘÍK, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. KAREL MARTINÍK, DrSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli PharmDr. Miroslavu Kovaříkovi, Ph.D. a odbornému konzultantovi prof. MUDr. Karlu Martiníkovi, DrSc. za jejich cenné rady, vstřícný a trpělivý přístup při vedení mé diplomové práce. Speciální poděkování patří PharmDr. Miroslavu Kovaříkovi, Ph.D. za velkou pomoc při statistickém zpracování dat. Dále mé poděkování patří mé rodině za jejich velkou podporu po celou dobu mého studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 15.5.2018

.....

podpis

Obsah

1. OBSAH

| | | |
|-------|---|----|
| 2. | ABSTRAKT | 8 |
| 3. | ABSTRACT | 9 |
| 4. | ÚVOD | 10 |
| 5. | ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE | 11 |
| 6. | TEORETICKÁ ČÁST | 12 |
| 6.1 | Body Mass Index (BMI) | 12 |
| 6.2 | Glukóza | 13 |
| 6.2.1 | Transportéry pro glukózu | 13 |
| 6.3 | Glykémie | 18 |
| 6.3.1 | Hyperglykémie | 20 |
| 6.3.2 | Hypoglykémie | 22 |
| 6.4 | Regulace glykémie | 23 |
| 6.4.1 | Slinivka břišní | 23 |
| 6.4.2 | Signální dráha insulinové sekrece | 25 |
| 6.4.3 | Vnější faktory ovlivňující sekreci pankreatických hormonů | 27 |
| 6.4.4 | Spolupráce mezi Langerhansovými ostrůvky a dalšími orgány | 29 |
| 6.5 | Insulin | 35 |
| 6.5.1 | Struktura insulinu | 35 |
| 6.5.2 | Funkce insulinu v organismu | 36 |
| 6.5.3 | Syntéza insulinu | 37 |
| 6.5.4 | Mechanismus působení insulinu na insulin – dependentní tkáň | 37 |
| 6.6 | Insulinémie | 39 |
| 6.6.1 | Hyperinsulinémie | 39 |
| 6.6.2 | Regulace insulinémie | 39 |
| 6.7 | C-peptid | 40 |
| 6.7.1 | Stanovení C-peptidu | 41 |
| 6.7.2 | Účinky C-peptidu | 42 |
| 6.8 | Insulinorezistence a možnosti jejího výpočtu | 42 |

| | | |
|-------|---|----|
| 6.8.1 | Insulinorezistence | 42 |
| 6.8.2 | Výpočty insulinorezistence a insulinové sensitivity | 46 |
| 7. | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 51 |
| 7.1 | Použité metody vyšetření | 51 |
| 7.2 | Kritéria výběru pacientů..... | 52 |
| 7.3 | Základní informace o souboru pacientů | 52 |
| 7.4 | Statistické zpracování..... | 54 |
| 8. | VÝSLEDKY..... | 55 |
| 8.1 | Porovnání dle BMI..... | 55 |
| 8.2 | Porovnání dle věkových kategorií | 58 |
| 8.3 | Porovnání rozdílů mezi muži a ženami..... | 60 |
| 8.4 | Korelace..... | 63 |
| 8.4.1 | Korelace hodnot lipidového spektra a tělesné hmotnosti..... | 63 |
| 8.4.2 | Korelace C-peptidu nalačno a vybraných parametrů..... | 64 |
| 8.4.3 | Korelace lačné insulinémie a BMI | 65 |
| 8.4.4 | Korelace indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence s BMI | 65 |
| 8.4.5 | Korelace indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence s tělesnou hmotností 69 | |
| 8.4.6 | Korelace hyperinsulinémie a vybraných parametrů lipidového spektra | 70 |
| 9. | DISKUSE | 71 |
| 9.1 | Upřesnění vztahu BMI k hyperinsulinémii, věku a lačné glykémii a C-peptidu | 71 |
| 9.2 | Rozdíly mezi muži a ženami | 72 |
| 9.3 | Výpočty insulinorezistence a insulinosenzitivity a jejich vztah k ostatním parametrům 73 | |
| 9.4 | Vztah vybraných parametrů lipidového spektra k hyperinsulinémii | 74 |
| 10. | ZÁVĚR | 75 |
| 10.1 | Upřesnění vztahu BMI k hyperinsulinémii, věku a lačné glykémii a C-peptidu | 75 |
| 10.2 | Výpočty insulinorezistence a insulinosenzitivity a jejich vztah k ostatním parametrům 75 | |
| 10.3 | Vztah vybraných parametrů lipidového spektra k hyperinsulinémii | 75 |
| 11. | POUŽITÉ ZKRATKY..... | 76 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 12. SEZNAM TABULEK | 79 |
| 13. SEZNAM OBRÁZKŮ | 80 |
| 13.1 Zdroje obrázků | 80 |
| 14. SEZNAM GRAFŮ..... | 82 |
| 15. POUŽITÁ LITERATURA..... | 83 |

2. ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Student: Monika Dobrovodová

Školitel: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Karel Martiník, DrSc.

Název práce: Vztah BMI, hyperinsulinémie a vybraných biochemických ukazatelů

Tato práce se zabývá zpřesněním vztahů mezi BMI, insulinemií, věkem pacientů, hladinou C – peptidu a glykemií a též hledáním vztahu mezi vybranými parametry lipidového spektra a hyperinsulinemií ve skupině vybraných pacientů.

U 3472 jedinců bylo provedeno měření tělesné výšky a hmotnosti a vyšetření lačné glykémie a insulinémie, celkové cholesterolémie, hladiny HDL a LDL a také hladiny C – peptidu nalačno z krve. Poté bylo pomocí jednoduchých vzorců vypočítáno několik základních indexů inzulinorezistence a insulinosenzitivity.

V tomto souboru pacientů se prokázalo, že s rostoucím BMI vzrůstá hladina lačné insulinémie i C-peptidu. Taktéž došlo i k mírnému nárůstu lačné glykémie. V této práci použité indexy inzulinorezistence a insulinosenzitivity závisí na BMI. Ačkoli se mezi jednotlivými věkovými skupinami prokázaly statisticky významné rozdíly ve vztahu k indexům insulinosenzitivity a inzulinorezistence, tak u těchto indexů nepozorujeme jasně rostoucí či klesající trend v závislosti na rostoucím věku. HDL vykazuje v tomto souboru pouze slabou nepřímou závislost ($r=-0,3349, P<0,001$) a LDL slabou přímou závislost ($r=0,1224, P<0,001$) na lačné insulinémii. Závislost hyperinsulinémie na celkové cholesterolémii a hladinách HDL i LDL nebyla prokázána. Spearmanův korelační koeficient r bych v těchto případech nižší než 0,1.

Klíčová slova: BMI; HYPERINSULINEMIE, INSULINOREZISTENCE, C-PEPTID

3. ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Student: Monika Dobrovodová

Supervisor of master thesis: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Advisor of master thesis: prof. MUDr. Karel Martiník, DrSc.

Title of master thesis: Relation among BMI, hyperinsulinemia and selected biochemical indicators

This thesis is focussed on specification of relations among BMI, insulinemia, age of the patients, C-peptid blood levels and glycemia and also searching relations among selected parameters of lipid spectrum in group of selected patients.

Measuring of body height and weight and investigation of fasting glycemia, insulinemia, total cholesterolemia, blood levels of HDL and LDL and also C-peptid were done at 3472 patients. Afterwards few basic indexes of insulin resistance and sensitivity were counted.

In this group was proven, that fasting insulinemia and C-peptid levels are increasing in according to increasing BMI. Also fasting glycemia is increasing modestly. Insulin resistance and sensitivity indexes used in this theses depends on BMI. Although statistically significant differences between age groups were proven according to insulin resistance and sensitivity indexes, we can't see clearly increasing or decreasing tendency in according to increasing age. In this group HDL is only slightly indirectly dependent ($r=-0,3349$, $P<0,001$) on fasting insulinemia and LDL is slightly directly dependent on fasting insulinemia ($r=0,1224$, $P<0,001$). Relation among hyperinsulinemia and total cholesterolemia and levels of HDL and LDL wasn't proven. Spearman's coefficient of this correlation is lower than 0,1.

Key words: BMI, HYPERINSULINEMIA, INSULIN RESISTANCE, C – PEPTIDE

4. ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je ve všech svých podobách v současné době velmi rozšířenou civilizační chorobou. Mnoho lidí na celém světě se potýká se stavy prediabetickými a nebo naopak už trpí i některými z mnoha možných komplikací vázajících se k tomuto onemocnění či onemocněními, která s DM ať už přímo či nepřímo souvisí. V rámci této diplomové práce jsem se proto pokusila najít spojitost mezi Body Mass Indexem (BMI), hyperinsulinemií (zvýšenou hladinou insulinu v plasmě) a vybranými biochemickými ukazateli v rámci diagnostiky a kontroly kompenzace u pacientů s diagnózou DM.

5. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce je zpřesnění vztahů mezi BMI, insulinémií, věkem pacientů, hladinou C – peptidu a glykemií ve skupině vybraných pacientů. Dále jsem se zabývala insulinorezistencí a metodami jejího určení pomocí vybraných vzorců a hledáním vztahu hyperinsulinémie a vybraných parametrů lipidového spektra (HDL, LDL, celková cholesterolemie).

6. TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Body Mass Index (BMI)

Body mass index (BMI), Quetelův index neboli index tělesné hmotnosti je hodnota, která se používá více než sto let. Jedná se o celosvětově uznávané měřítko obezity. Vypočítá se jako poměr hmotnosti v kilogramech a druhé mocniny výšky v metrech, tedy podle vzorce:

$$\text{BMI} = w \text{ (kg)} / h \text{ (m}^2\text{)}$$

Dle výsledné hodnoty můžeme rozdělit vyšetřované osoby do jednotlivých kategorií. Skupina podváhy náleží osobám s BMI nižším nebo rovno 18,5 kg/m². V rozmezí hodnot BMI od 20 do 24,9 kg/m² se nachází lidé s tabulkově průměrným a pro zdraví ideálním poměrem tělesné hmotnosti a výšky. Mezi 25,0 a 29,9 kg/m² se nachází lidé, kteří mají nadváhu, a mírně u nich stoupá kardiovaskulární riziko. Od hodnoty 30 kg/m² se dostáváme do pásma obezity, kdy se zvyšující se hodnotou už nadále víc a víc stoupá kardiovaskulární riziko. Obezitu rozdělujeme do tří pásem: mírná, střední a morbidní (viz tabulka 1) (Svačina, Bretšnajdrová, 2000).

Tabulka 1 Klasifikace hmotnosti podle BMI

| Kategorie | BMI (kg/m ²) |
|--------------------------------|--------------------------|
| Podváha | ≤ 18,5 |
| Normální hmotnost | 20 – 24,9 |
| Nadváha | 25 – 29,9 |
| Obezita I. stupně (mírná) | 30 – 34,9 |
| Obezita II. Stupně (střední) | 35- 39,9 |
| Obezita III. Stupně (morbidní) | Nad 40 |

Zdroj: Svačina, Bretšnajdrová, 2000

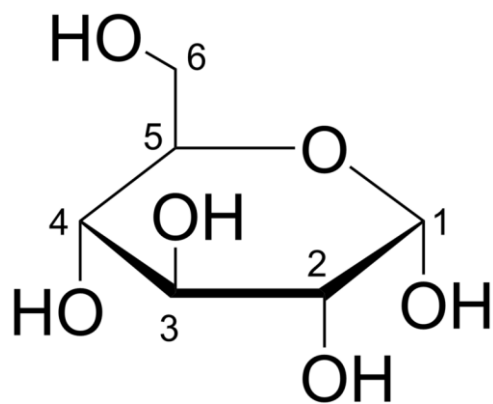
Vysvětlivky: BMI = body mass index

Hodnota BMI však nereflexuje skutečný obsah tuku a svalové hmoty v těle a proto není tato hodnota směrodatná u vrcholových sportovců, malých dětí, starších osob, těhotných a kojících žen. U zbytku průměrné populace ji můžeme považovat za poměrně dobré vodítko k predikci riziku vzniku kardiovaskulárních chorob a dalších komplikací, která jsou spojená s nadváhou a obezitou (Co je BMI?, 2018).

6.2 Glukóza

Glukóza je monosacharid patřící mezi aldózy (viz obrázek 1) (Anonymous, 2018).

Obrázek 1 Molekula glukózy v Haworthově projekci



Zdroj: cs.wikipedia.org, 2018

Glukóza je klíčovým palivem pro savce a také důležitým metabolickým substrátem. Je získávána přímo z potravy, většinou po předchozím rozštěpení pozřených disacharidů a polysacharidů, nebo je syntetizována z jiných substrátů přímo v orgánech lidského těla, jako například v játrech. Glukóza získávaná ze stravy musí být transportována z lumen střeva do krevního oběhu a dále pak jak glukóza získávaná stravou tak glukóza syntetizovaná v těle musí být transportovány z krevního řečiště do cílových tkání. Tyto procesy zahrnují přenos glukózy přes plazmatické membrány buněk, což je zajištěno díky integrálním transportním proteinům (Wood, Trayhurn, 2003).

6.2.1 Transportéry pro glukózu

Lipidová dvojvrstva eukaryotní cytoplazmatické membrány je nepropustná pro hydrofilní molekuly a tedy i pro glukózu. Je tedy nutné, aby glukóza byla přes membránu transportována pomocí tzv. přenašečů. Pro glukózu existují 2 typy

přenašečů: SGLT (glukózové transportéry závislé na sodíku) a GLUT (glukózové) transportéry (Scheepers, 2004).

6.2.1.1 Skupina GLUT transportérů

Transport monosacharidů, polyolů a dalších malých uhlovodíkových molekul přes membrány eukaryotických buněk je zprostředkován členy rodiny GLUT integrálních membránových proteinů, které jsou kódovány SLC2 geny a jsou členy větší pomocné nadrodiny (MFS neboli major facilitator superfamily). Tyto GLUT proteiny mají různou substrátovou specifitu a jsou zahrnuty do transportu různých hexóz a navíc i myoinositolu, glukosaminu a askorbátu (Mueckler, Thorens, 2013).

Všichni členové z rodiny GLUT transportérů patří do skupiny usnadněného transportu s výjimkou HMIT (H^+ /myoinositol transportér), který je H^+ /myoinositol symporterem (Uldry, 2001).

Ačkoli už máme mnoho informací o GLUT proteinech, tak je velmi pravděpodobné, že stále ještě nebyla objevena většina substrátů pro mnoho GLUT transportérů (Mueckler, Thorens, 2013).

Třídy GLUT transportérů

U člověka známe celkem 14 GLUT proteinů, které jsou rozděleny do 3 tříd založených na podobnosti sekvencí, které jsou tvořeny přibližně 500 aminokyselinovými zbytky. Všechny GLUT proteiny mají 12 transmembránových domén a jejich C i N konce leží v cytoplazmě.

Třída 1: GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3, GLUT4, GLUT 14

Třída 2: GLUT 5, GLUT 7, GLUT 9, GLUT 11

Třída 3: GLUT 6, GLUT 8, GLUT 10, GLUT 12 a HMIT

Třídy 1 a 2 můžeme strukturálně odlišit od třídy 3 díky umístění jejich N-glykosylačních míst. N-glykosylační místa pro třídu 1 a 2 se nachází na první extracelulární smyčce, Pro třídu 3 se nachází na páté extracelulární smyčce.

(Mueckler, Thorens, 2013)

GLUT 1 – jeho hlavním fyziologickým substrátem je samozřejmě glukóza, ale je schopen přenést i manózu, galaktózu, glukosamin a redukovaný askorbát. Aktivita tohoto receptoru je inhibována cytochalasinem B a florentinem (Carruthers et al, 2009).

Nejčastěji bychom tento transportér našli na membráně lidských erytrocytů, přes kterou volně vyrovnává hladinu glukózy mezi sérem a cytoplazmou erytrocytů, což je výhodné pro zvýšení přenosové kapacity krve pro glukózu. Tento transportér bychom našli i v mozkových endoteliálních buňkách. Za normálních podmínek je mozek naprosto závislý na glukóze jako svém zdroji energie a transport přes hematoencefalickou bariéru je poměrně limitující pro mozkový metabolismus glukózy. Tento receptor bychom také mohli najít v mozkových astrocytech a je také zodpovědný za maternoplacentární přenos glukózy u člověka.

GLUT 2 – je hlavním glukózovým transportérem hepatocytů. Našli bychom jej i na basolaterální membráně tenkého střeva, v buňkách proximálního ledvinového tubulu a také v β buňkách pankreatu. V malém množství jej můžeme najít také rozprostřený v mozkových strukturách. Tento přenašeč je nízkoafinitní. Vychytávání glukózy v tomto případě není závislé na počtu a aktivitě tohoto přenašeče, nýbrž je plně závislé na koncentraci glukózy v krvi.

GLUT 3 – je vysoce afinitní přenašeč, má vyšší maximální obrát glukózy než další transportéry ze třídy 1 GLUT transportérů. Jeho nejdůležitějším substrátem je D-glukóza. Charakteristika jeho kinetiky vysvětluje jeho roli hlavního mediátoru vychytávání glukózy v neuronech, jelikož koncentrace glukózy v mozku je významně nižší než koncentrace glukózy v krvi.

GLUT 4 – je považován za insulin dependentní glukózový transportér, jelikož se vyskytuje v insulin-dependentních tkáních, jako je kosterní svalovina, srdce a tuková tkáň. Translokace tohoto transportéru není však vyvolána jen navázáním insulinu na příslušný receptor, je vyvolávána i kontrakcí kosterních svalů.

GLUT 5 – je vysoce specifickým transportérem pro fruktózu. Jednou z jeho zásadních funkcí je transport fruktózy přes apikální membránu tenkého střeva. Dále je také exprimován v ledvinách a varlatech. Jeho schopnost transportu glukózy je však nulová.

(Mueckler, Thorens, 2013)

GLUT 8 – je vysoce afinitním transportérem pro glukózu. Fruktóza a galaktóza kompetují s glukózou o transportní aktivitu. Tato transportní aktivita je také inhibována cytochalasinem B. Tento transportér je exprimován především ve varlatech. Méně pak můžeme jeho mRNA (messenger RNA) najít v mozečku, nadledvinkách, játrech, slezině, hnědé tukové tkáni a v plicích. V mozku se GLUT 8 transportér nachází v hippokampu, amygdale, primární olfaktorické kůře, hypothalamickém jádře a jádře tractus solitarius (Ibberson et al, 2002).

GLUT 9 – Tento transportér dělíme na dva podtypy, GLUT9a a GLUT9b. GLUT9b je exprimován pouze v játrech a ledvinách (proximální tubulus), zatímco GLUT9a je exprimován v mnoha dalších tkáních, jako jsou játra, ledviny, tenké střevo leukocyty a chondrocyty (Mobasheri et al, 2005).

Rozdílné N-konce jsou důležité pro rozdílné zacílení GLUT9 přenašečů na opačné póly epiteliálních buněk - podtyp GLUT9a je exprimován na basolaterální membráně a podtyp GLUT9b je exprimován na apikální membráně. Dříve se zvažovalo, že tento transportér je glukózový či fruktózový, později se však ukázalo, že tento transportér je urátový. Oba podtypy přenáší urát se stejnou kinetikou a tento transport není ovlivňován přítomností nadbytku glukózy či fruktózy. Tento transport je závislý na membránovém potenciálu a může být částečně ovlivňován florentinem, nikoli však cytochalasinem B (Mueckler, Thorens, 2013).

HMIT – Tento transportér se vymyká ostatním transportérům z této rodiny tím, že nevykazuje známky usnadněného transportu, ale jedná se o symport, tedy ko-transport H^+ a myoinositolu. Nevykazuje tudíž žádnou přenosovou aktivitu pro glukózu. Tento transportér je inhibován floretinem, florizinem a cytochalasinem B. Je exprimován v mozku (Uldry, 2001).

Zástupci rodiny GLUT transportérů, jejichž fyziologické role zůstávají zatím nejasné:

V zásadě vzato, GLUT 6, GLUT 7, GLUT 10, GLUT 11, GLUT 12 a GLUT 14 transportéry byly objeveny při sekvenování lidského genomu a jsou příslušně kódovány geny SLC2A6, SLC2A7, SLC2A10, SLC2A11, SLC2A12 a SLC2A14. Přestože tyto transportéry jsou

schopny přenášet různé hexózy s různou efektivností, jejich nejdůležitější substráty pravděpodobně ještě nebyly identifikovány.

GLUT 14 – je zástupcem třídy 1 a je exprimován hlavně ve varlatech.

GLUT 7 – je zástupcem třídy 2 a je exprimován na apikální membráně tenkého střeva a v tlustém střevě. Přenáší glukózu i fruktózu.

(Mueckler, Thorens, 2013)

GLUT 11 – je též zástupcem třídy 2 a přenáší jak glukózu, tak fruktózu. Je to nízkoafinitní transportér. Jeho 3 podtypy jsou různě exprimovány v srdci, kosterní svalovině, ledvinách, tukové tkáni a slinivce (Sasaki et al, 2001).

GLUT 6 – spadá do třídy 3 a je primárně exprimován ve slezině, mozku a leukocytech (Doege et al, 2000 a). Funkcí tohoto přenašeče může pravděpodobně být transport hexóz a podobných sloučenin přes intracelulární organelové membrány (Mueckler, Thorens, 2013).

GLUT 10 – spadá též do třídy 3 a je exprimován ve slinivce, placentě, srdci, plicích, mozku, tukové tkáni, svalovině a ledvinách.

GLUT 12 – patří rovněž do třídy 3 a je exprimován v srdci, kosterní svalovině, prostatě a tenkém střevě. Vykazuje nízkou aktivitu pro přenos glukózy, která je inhibována cytochalasinem B, fruktózou a galaktózou.

(Mueckler, Thorens, 2013)

6.2.1.2 SGLT systém transportérů

SGLT systém transportérů neboli systém glukózových transportérů závislých na sodíku přenáší nejen glukózu, ale i další substráty, s různou afinitou. Tento přenos je uskutečňován mechanismem sekundárního aktivního transportu. Elektrochemický gradient sodíkových kationtů zajišťovaný $\text{Na}^+\text{-K}^+$ - ATPázovou (sodnodraselnou adonintrifosfatázovou) pumpou slouží k transportu glukózy do buněk proti koncentračnímu spádu. Tento přenos má své místo v luminální membráně buněk tenkého střeva a proximálních tubulů ledvin (Wood, Trayhurn, 2003).

Skupina SGLT transportérů má několik více či méně probádaných podtypů transportérů. Jedná se o na sodíku závislé symportery SGLT1 a SGLT2 a dále pak už méně probádané podtypy jako např. glukózový senzor SGLT3, inositolové a multivitamínové transportéry SGLT4 a SGLT6 a jodidový transportér ve štítné žláze SGLT5 (Scheepers, 2004).

SGLT1 – jedná se o vysoce afinitní transportér. Je exprimován na apikální membráně absorpčních buněk tenkého střeva a v proximálních tubulech ledvin (Wood, Trayhurn, 2003).

SGLT2 – jedná se o nízkoafinitní transportér, který je exprimován na apikální membráně stočených proximálních kanálků ledvin. Můžeme říci, že v ledvinách transportují velkou část plazmatické glukózy z glomerulárního filtrátu. Zbylá glukóza je zregenerována přenašečem SGLT1, aby se předešlo ztrátám glukózy močí (Wood, Trayhurn, 2003).

SGLT3 – přesná fyziologická funkce tohoto transportéru je zatím nejasná. Nicméně neschopnost přenést glukózu a její analoga a naopak schopnost vytvářet membránový potenciál v přítomnosti glukózy či sodíkových či vodíkových kationtů vedlo k hypotéze, že SGLT3 plní funkci glukózového senzoru (Soták et al, 2017).

6.3 Glykémie

Glykemií rozumíme koncentraci glukózy v krvi. Její používanou jednotkou je mmol/l. Pokud opomineme období, kdy se diabetes diagnostikoval z chuti moči, pak je už velmi dlouho jednoznačným diagnostickým kritériem diabetu měření koncentrace glukózy v krvi (viz tabulka 2). V průběhu času se mění pouze jeho diskriminační hodnoty (viz tabulka 3). Podle hodnot glykémie se také definují nové kategorie hraničních poruch glukózové homeostázy (HPGH) - viz tabulka 4 (Škrha et al., 2009).

Diagnostiku provádíme na základě měření glykémie ve venózní plazmě standardními metodami - viz tabulka 5 (Karen I, Svačina J, 2014).

Tabulka 2 Tři možné způsoby diagnostiky DM

| Typ vyšetření | Glykémie z venózní plazmy (mmol/l) |
|---------------------------|------------------------------------|
| Glykémie nalačno | 5,6 – 6,9 mmol/l |
| Glykémie ve 120. min oGTT | 7,8 – 11,0 mmol/l |

Převzato z (Karen I, Svačina J, 2014), převedeno z textu

Vysvětlivky: oGTT = orální glukózotoleranční test

Tabulka 3 Normální hodnoty glykemie

| Typ vyšetření | Glykémie z venózní plazmy (mmol/l) |
|---------------------------|------------------------------------|
| Glykémie nalačno | 3,8 – 5,6 mmol/l |
| Glykémie ve 120. min oGTT | < 7,8 mmol/l |

Převzato z (Karen I, Svačina J, 2014), převedeno z textu

Vysvětlivky: oGTT = orální glukózotoleranční test

Tabulka 4 Hraniční porucha glukózové homeostázy (prediabetes)

| Typ vyšetření | Glykémie z venózní plazmy (mmol/l) |
|---------------------------|------------------------------------|
| Glykémie nalačno | 5,6 – 6,9 mmol/l |
| Glykémie ve 120. min oGTT | 7,8 – 11,0 mmol/l |

Převzato z (Karen I, Svačina J, 2014), převedeno z textu

Vysvětlivky: oGTT = orální glukózotoleranční test

Tabulka 5 Typy glykemií a jejich kritéria

| Typ vyšetření glykemie | Kritéria |
|-------------------------|--|
| Glykemie nalačno | Nejméně 8 hodin po příjmu poslední potravy |
| Náhodná glykemie | Kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy, lze vyšetřit ze žilní i kapilární krve |
| Pozátěžová glykemie | 120 min po podání 75 g glukózy |
| Postprandiální glykemie | Glykemie po běžném jídle |

Převzato z (Karen I, Svačina J, 2014), (Svačina, 2009) převedeno z textu

Referenční hodnoty lačné glykémie jsou rozdílné i dle věku pacientů. Od narození do 6 týdnů věku dítěte se rozmezí referenčních hodnot pohybuje v rozmezí 1,70-4,20 mmol/l. Od 6 týdnů do 15 let se toto rozmezí posouvá od 3,30 do 5,40 mmol/l. Pro pacienty od 15 let věku se toto rozmezí v současné době pohybuje od 3,90 do 5,60 mmol/l (Metoda - Glukóza, 2018).

6.3.1 Hyperglykémie

Hyperglykémii rozumíme zvýšenou hladinu glukózy v krvi (Akutní komplikace, 2018).

Porucha regulace v mechanismech zahrnutých do glukózové regulace a homeostázy může vyvolat akutní i chronickou hyperglykémii. Snížená nebo zachovaná produkce insulinu a / nebo snížená citlivost na insulin jsou důležité faktory, které přispívají k rozvoji hyperglykémie a představují též základní patologii u DM (Marcovecchio, 2017).

Společně se sníženou či chybějící insulinovou sekrecí je též DM charakterizován porušenou produkcí glukagonu, což může být predispozicí pro nebezpečí vzniku hypoglykémie u diabetických pacientů. Navíc u diabetiků je často hyperglykémie spojena s hyperglukagonémií (Campbell, Daniel, 2015).

Chronickou hyperglykémii zkoumáme měřením glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c). Tento stav je klíčovým rizikovým faktorem pro rozvoj mikro i makrovaskulárních komplikací, které negativně ovlivňují prognózu pacienta diabetika (Marcovecchio, 2017).

Akutní hyperglykémie může přispívat k vlivu chronické hyperglykémie na poškozování tkání. Akutní hyperglykémie se může projevit jak nalačno tak po jídle a může aktivovat tytéž metabolické a hemodynamické dráhy jako chronická hyperglykémie (Marcovecchio, 2017).

6.3.1.1 Spektrum hyperglykémií:

Diabetes mellitus – chronická hyperglykémie není jedinou známkou DM. Patří sem například také změny v proteinovém a lipidovém metabolismu (Marcovecchio, 2017).

- Diabetes mellitus 1. typu– je charakterizován autoimunitní destrukcí β buněk pankreatu. Jedná se o nejčastější nově diagnostikovaný typ DM u dětských pacientů (Marcovecchio, 2017).
 - Diabetes mellitus 2. typu – je nejčastější formou DM u dospělých pacientů. Pro tuto formu DM je typická insulinová rezistence spojená s poklesem funkce β buněk pankreatu (Marcovecchio, 2017).
 - Další typy diabetu: gestační DM, sekundární DM navozený dlouhodobým užíváním některých léků (např. glukokortikoidů) nebo způsobený jiným onemocněním (např. cystická fibróza, Cushingův syndrom), monogenní formy DM – např. neonatální DM, MODY - maturity onset of diabetes of the young (2. Classification and Diagnosis of Diabetes, 2016).
1. Prediabetes je charakterizován nenormální glykémií, která však ještě stále nespĺňuje znaky pro diagnózu DM. Jedná se zejména o zvýšenou lačnou glykémii a také o porušenou glukózovou toleranci prokázanou při orálním glukózotolerančním testu, oGTT (Marcovecchio, 2017).

6.3.1.2 Komplikace hyperglykémie

1. Akutní komplikace : Akutní hyperglykémie může způsobit závažná endokrinní ohrožení jako například diabetickou ketoacidózu a hyperosmolární hyperglykemický stav. Oba tyto stavy jsou způsobeny relativním či absolutním nedostatkem insulinu spojeným s nadměrou opačně působících hormonů, jako například kortizol, glukagon, růstový hormon (Marcovecchio, 2017).

2. Chronické komplikace: Chronická hyperglykémie je klíčovým faktorem pro rozvoj chronických diabetických komplikací. Tyto chronické komplikace pak můžeme rozdělit na mikrovaskulární a makrovaskulární (Marcovecchio, 2017).

Mikrovaskulární komplikace: Do této skupiny patří retinopatie, nefropatie a neuropatie. Tento typ komplikací vzniká poškozením malých cév důležitých pro mikrocirkulaci ledvin, sítnice a neuronů (Marcovecchio, 2017).

Makrovaskulární komplikace: Tento typ je způsoben poškozením velkých cév vedoucím dále ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Epidemiologická data ukazují, že diabetici mají dva až čtyřikrát větší riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění, což dále hraje klíčovou roli v rostoucí mortalitě (Duca et al, 2013).

6.3.2 Hypoglykémie

Hypoglykémie, neboli nízká koncentrace glukózy v krvi, je stav ohrožující pacienta na životě. Jedná se o nejčastější akutní komplikaci a zároveň limit metabolické kompenzace pacientů trpících DM 1. typu.

Klinicky považujeme za hypoglykémii stav, kdy koncentrace glukózy je menší nebo rovna 3 mmol/l.

Nízkou koncentraci glukózy v krvi považujeme za významný stresový faktor. V první fázi (glykémie menší než 3,5 mmol/l) se objevují příznaky vegetativní, kdy pacient pociťuje úzkost, hůře se soustředí, více se potí, má hlad, hůře se mu prokrvují akrální části těla, jeho kůže je bledá. Při dalším poklesu glykémie nastupují příznaky neuroglykopenické, jako například agresivita či pasivita, poruchy chování, pozornosti a křeče s progresí až do bezvědomí. Včas neřešená hypoglykémie může mít pro pacienta fatální následky a to takové, že pacient může mít trvalé následky nebo může dokonce zemřít.

Narušení kontraregulačních mechanismů hypoglykemií a poškození v rekognici hypoglykémie jsou u pacientů trpících DM 1. typu způsobeny potížemi na mnoha úrovních regulace a s každou další hypoglykemií se tyto problémy zhoršují.

(Mindlová, 2012)

6.4 Regulace glykémie

Pro zajištění normální funkce lidského těla je důležitá přísná kontrola hladin glukózy. To je zajišťováno vysoce sofistikovanou sítí různých hormonů a neuropeptidů uvolňovaných převážně z mozku, slinivky, jater, tenkého střeva a také tukové a svalové tkáně. V rámci této sítě hraje klíčovou roli slinivka břišní. Její hlavní rolí je uvolňování hormonu snižujícího hladiny glukózy v krvi - insulinu a proti němu působícího hormonu - glukagonu (Röder et al, 2016).

„Adrenalin, noradrenalin a glukagon zvyšují výdej glukózy z jater stimulací glykogenolýzy a glukoneogeneze. Kortizol stimuluje glukoneogenezi v játrech a snižuje utilizaci glukózy ve tkáních. Růstový hormon snižuje utilizaci glukózy v periferních tkáních. Základem kontraregulace poklesu glykémie jsou adrenalin a glukagon.“
(převzato z Mindlová, 2012)

Poruchy ve vzájemném působení hormonů a neuropeptidů mohou vést ke vzniku metabolických poruch, jako je například DM 2. typu (Röder et al, 2016).

6.4.1 Slinivka břišní

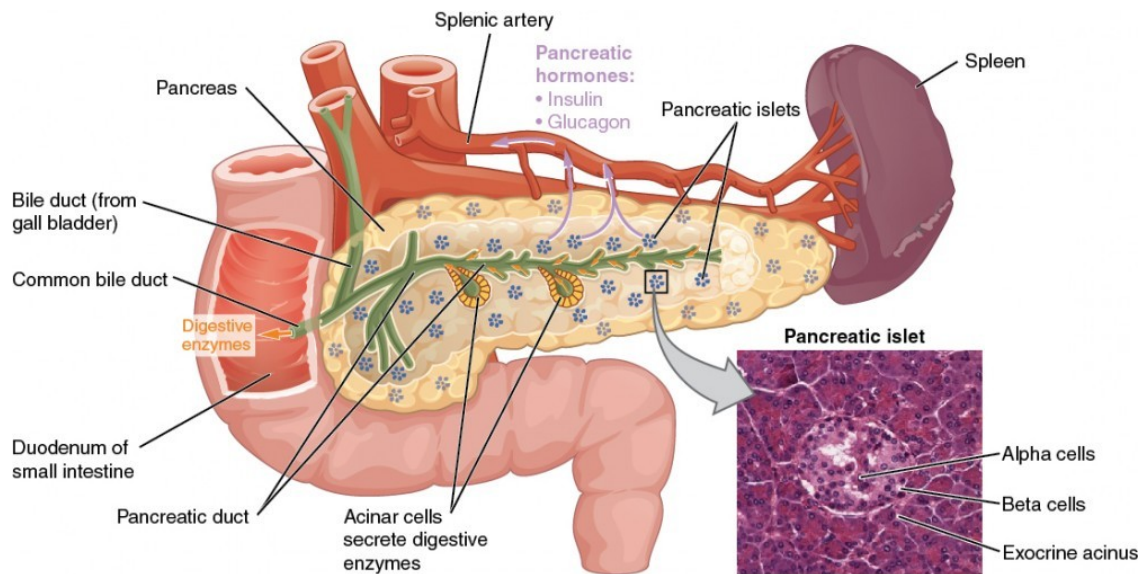
Slinivka břišní neboli pankreas je orgán hrající klíčovou roli v regulaci zažívání makroživin a díky tomu i metabolismu a energetické homeostázy uvolňováním trávicích enzymů a pankreatických hormonů.

V těle bychom ji našli uloženou za žaludkem v levé horní části břišní dutiny. Anatomicky ji můžeme rozdělit na tři části a to hlavu (caput), tělo (corpus) a ocas (cauda). Většina tohoto orgánu se skládá z acinárních, čili exokrinních buněk, které uvolňují pankreatickou šťávu obsahující trávicí enzymy jako například amylázu, pankreatickou lipázu a trypsinogen do kanálku slinivky.

(Chandra, Liddle, 2009)

Názorně je to vyobrazeno na obrázku 2.

Obrázek 2 Anatomický popis slinivky břišní



Zdroj: courses.lumenlearning.com, 2018

Vysvětlivky: pancreatic hormones: insulin, glucagon = hormony slinivky: insulin a glukagon, splenic artery = slezinná tepna, pancreas = slinivka břišní, pancreatic islets = Langerhansovy ostrůvky, spleen = slezina, alpha cells = α buňky, beta cells = β buňky, exocrine acinus = exokrinní acinus, acinar cells secrete digestive enzymes = acinární buňky produkují trávicí enzymy, pancreatic duct = kanálek slinivky břišní, duodenum of small intestine = dvanácterník, část tenkého střeva, common bile duct = žlučovod, bile duct from gall bladder = žlučovod vedoucí ze žlučníku.

Naopak pankreatické hormony jsou uvolňovány endokrinní cestou, což znamená přímé uvolňování hormonů do krevního oběhu. Endokrinní buňky jsou shromážděny u sebe a vytváří tak tzv. Langerhansovy ostrůvky, což jsou malé struktury vypadající jako ostrůvky mezi exokrinní tkání a zabírající pouze 1-2% celého orgánu (Chandra, Liddle, 2009).

Tyto endokrinní buňky dělíme na 5 podtypů dle toho, jaké hormony uvolňují:

α buňky - produkují glukagon

β buňky – produkují insulin, amylin a C- peptid

γ buňky – produkují pankreatický polypeptid

δ buňky – produkují somatostatin

ε buňky – produkují ghrelin

Každý z těchto hormonů má svůj nesporný účinek:

Glukagon – zvyšuje hladinu krevní glukózy

Insulin – snižuje hladinu krevní glukózy

Somatostatin – inhibuje uvolňování insulinu i glukagonu

Pankreatický polypeptid – reguluje exokrinní i endokrinní sekreční aktivitu pankreatu

Všechny tyto hormony společně regulují glukózovou homeostázu u obratlovců. Prostřednictvím různých hormonů, především glukagonu a insulinu, pankreas udržuje hladiny glukózy v krvi ve velmi úzkém rozmezí a to mezi 4 až 6 mmol/l. Tato ochrana je zařízena antagonistickým a vyváženým působením glukagonu a insulinu. Během spánku nebo mezi jídly, když jsou hladiny glukózy nízké, je z α buněk uvolňován glukagon aby zahájil jaterní glykogenolýzu. Navíc glukagon řídí jaterní a ledvinnou glukoneogenezi, aby se zvýšila endogenní hladina glukózy během delšího hladovění. Naopak insulinová sekrece je stimulována zvýšenou hladinou exogenní glukózy, například po jídle. Po navázání na receptor ve svalu či tukové tkáni insulin umožní vychytávání glukózy v těchto insulin-dependentních tkáních a tím sníží glykémii odstraněním exogenní glukózy z krevního oběhu. Navíc insulin povzbuzuje glykogenezi, lipogenezi a začleňování aminokyselin do proteinů a je to tedy anabolický hormon na rozdíl od katabolické aktivity glukagonu.

(Röder et al, 2016)

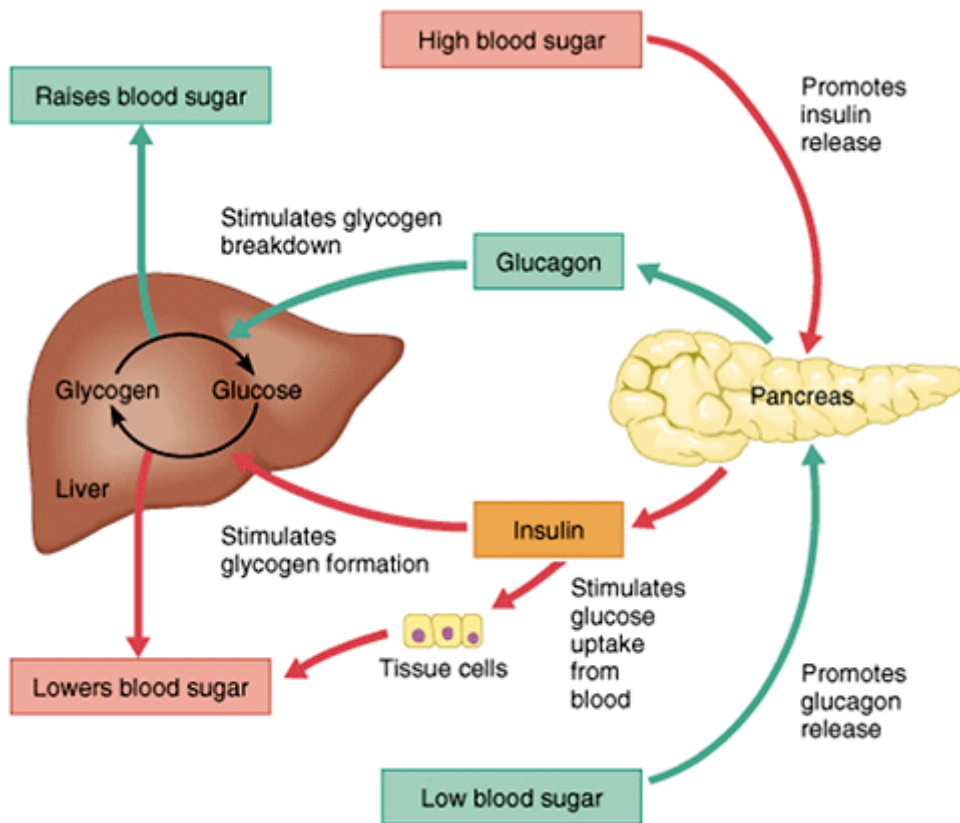
6.4.2 Signální dráha insulinové sekrece

Endokrinní buňky pankreatu uvolňují hormony v závislosti na vnějších podnětech, jako například příjem živin či stres, přes humorální, neurální a hormonální signální dráhy. Naprosto zásadní molekulární proces je na stimulaci závislá exocytóza jednotlivých substancí jako například glukózou stimulované uvolnění insulinu z β buněk. Pro β buňky je hlavním impulzem pro uvolnění insulinu zvýšená glykémie po jídle (Röder et al, 2016).

Cirkulující glukóza je z krevního řečiště vycytávána facilitovanými přenašeči GLUT 2, které se nachází na povrchu β buněk. Jakmile se glukóza přes transportér dostane do buňky, zapojí se do procesu glykolýzy, která produkuje ATP (adenosintrifosfát) a dojde ke zvýšení poměru ATP ku ADP (adenosindifostát). Tento stav pak vede k uzavření ATP – senzitivních draselných kanálů. Naopak za nestimulovaných podmínek zůstávají tyto kanály otevřené, aby zajistily zachování klidového potenciálu přenosem draselných iontů snižováním jejich koncentračního gradientu vně buňky. Po již zmiňovaném uzavření draselných kanálů následuje zvenčí řízená draselnými ionty běžně vyvolaná depolarizace membrány následovaná otevřením napětově řízených vápníkových kanálů. Nárůst nitrobuněčné koncentrace vápenatých iontů posléze spustí splynutí granul obsahujících insulin s buněčnou membránou a následné uvolnění insulinu do krve (Henquin, 2000).

Stručně je tento proces zobrazen na obrázku 3.

Obrázek 3 Udržování glukózové homeostázy prostřednictvím insulinu a glukagonu



Zdroj: atrainceu.com, 2018

Vysvětlivky: high blood sugar = zvýšená glykémie, promotes insulin release = podnítí uvolnění insulinu, pankreas = slinivka břišní, low blood sugar = nízká glykémie, promotes glucagon release = podnítí uvolnění glukagonu, tissue cells = buňky tkání, stimulates glucose uptake from blood = stimuluje vychytávání glukózy z krve, stimulates glycogen formation = stimuluje tvorbu glykogenu, stimulates glycogen breakdown = stimuluje rozklad glykogenu, raises blood sugar = zvyšuje hladinu krevního cukru

Celý tento proces je dvoufázový. První fáze je na vrcholu zhruba 5 minut po glukózové stimulaci receptoru a jedná se o fázi, kdy je uvolněna většina insulinu. Druhá fáze je o něco pomalejší a dojde při ní k uvolnění zbytků insulinu do oběhu (Röder et al, 2016).

6.4.3 Vnější faktory ovlivňující sekreci pankreatických hormonů

6.4.3.1 Spojka metabolismu glukózy a cAMP

Glukózou stimulované uvolnění insulinu z β buněk má mnoho modulátorů, které spouští, zesilují či tlumí sekreci insulinu především přes receptory spojené s G

proteinem. Nejobvyklejší vnější impulz podněcující insulinovou sekreci je samotná glukóza. Kromě své spouštěcí funkce glukóza také indukuje dráhy zesilující sekreci insulinu přes spojení metabolismu glukózy a cAMP (cyklický adenosinmonofosfát) nebo inkretinové hormony GLP -1 (glukagonu podobné peptidy) a GIP (glukózodependentní insulinotropní peptid). Tato spojka poukazuje na signální kaskádu objevující se po přeměně ATP, které bylo vytvořeno při glykolýze uvnitř buňky, na cAMP vlivem adenylátcyklázy, která pro změnu aktivuje proteinkinázu A (PKA) a cAMP-regulovanými guaninovými nukleotidovými výměnnými faktory, které můžeme znát i pod zkratkou Epac 2 (exchange protein directly activated by cAMP). Aktivací Epac 2 je zesílena sekrece insulinu uvolněním vápenatých iontů z vnitřních zásob a kontrolou denzity granulí s insulinem směrem k plazmatické membráně. Aktivovaná PKA fosforylací upravuje aktivitu ATP-dependentních draselných kanálů a vápníkových kanálů, čímž zvyšuje počet na vápenaté ionty vysoce senzitivních granulí obsahujících insulin a zároveň zvyšuje pravděpodobnost uvolnění obsahu těchto granulí do oběhu exocytózou (Röder et al, 2016).

6.4.3.2 Inkretiny GLP – 1 a GIP

Inkretiny GLP – 1 a GIP jsou hormony uvolňované z endokrinních L a K buněk po pozření glukózy, fruktózy, aminokyselin a volných mastných kyselin. Zesilují účinek insulinu díky efektu, kterému říkáme inkretinový efekt. Tento efekt popisuje postřeh, že glukóza podaná orálně, nikoli však intravenózně, zlepšuje insulinovou sekreci spuštěním GLP – 1 a GIP sekrece, což vede ke zvýšení insulinové sekrece až o 50 %. Základním mechanismem tohoto děje je navázání GLP – 1 a GIP na jejich receptory spřažené s G proteinem, které jsou uloženy v β buňkách pankreatu. Proces navázání zahrnuje konformační změny ve struktuře receptoru následované změnou GDP (guanosin difosfát) na GTP (guanosin trifosfát) a následnou disociací jedné z podjednotek receptoru. Tato podjednotka aktivuje následně adenylátcyklázu, která konvertuje ATP na cAMP.

GLP – 1 zvyšuje nitrobuněčnou koncentraci vápníku uvolňováním vápenatých iontů a podobně jako GIP také působí na napětově řízené vápníkové kanály.

(Röder et al, 2016)

6.4.3.3 Volné mastné kyseliny

Volné mastné kyseliny nejen stimulují sekreci inkretinů, ale také regulují uvolňování insulínu prostřednictvím metabolismu mastných kyselin. Volné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem zvyšují insulinovou sekreci a naopak volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem tuto sekreci snižují.

Navázání a následná součinnost volných mastných kyselin s dlouhým řetězcem s receptorem spojeným G – proteinem v pankreatických β buňkách vede k aktivaci fosfolipázy C. Fosfolipáza C poté hydrolyzuje fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂) na diacylglycerol a inositol-1,4,5-trifosfát (IP₃) s následným navázáním na vápníkový kanál endoplazmatického retikula. Následné uvolnění vápníku do cytosolu zvýší nitrobuňčnou koncentraci vápnatých iontů, což posléze spustí insulinovou sekreci.

(Röder et al, 2016)

Na druhé straně volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem způsobují snížení glukózou aktivovaného uvolnění insulínu díky snížené glukózové oxidaci a následnému poklesu poměru ATP a ADP (Ximenes et al, 2007).

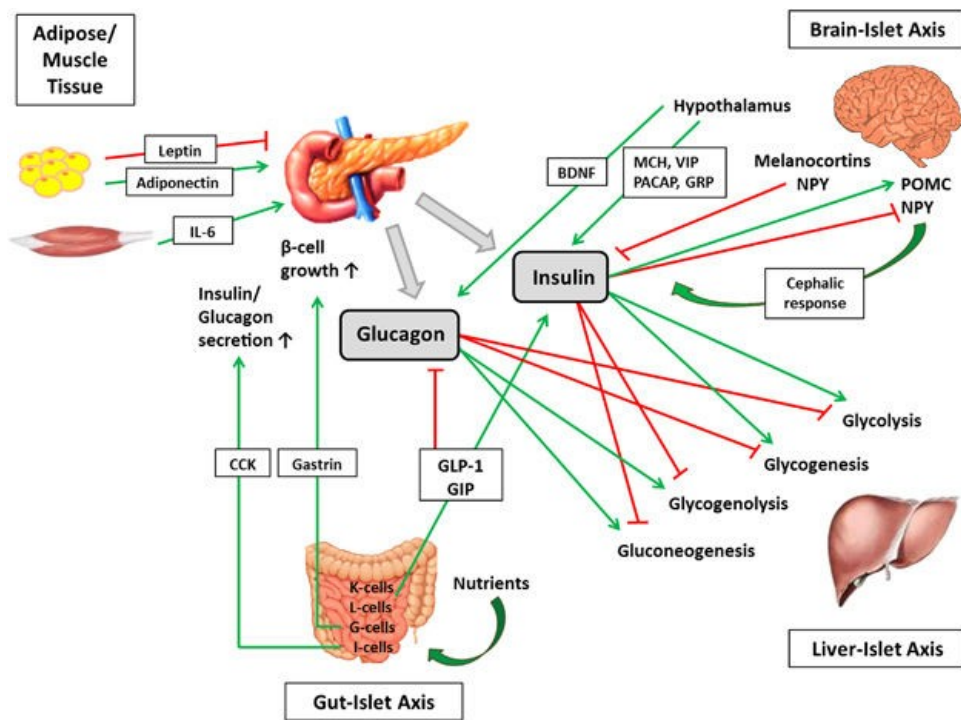
Dalším z inhibitorů sekrece insulínu je stres, tedy konkrétně noradrenalin, který je v těle produkován jakožto odpověď na stres. Noradrenalin se v těle váže na α_2 adrenergní receptory, které jsou spřaženy s G proteinem, což vede k inhibici adenylátcyklázy a k hyperpolarizaci. To brání nárůstu hladiny cytosolického vápníku a následně také insulinové sekreci (Röder et al, 2016).

6.4.4 Spolupráce mezi Langerhansovými ostrůvky a dalšími orgány

Tak jako insulín svým působením ovlivňuje další tkáně a orgány v těle, tak také naopak další orgány interagují s pankreatem a upravují uvolňování insulínu (Röder et al, 2016).

Tento proces je zachycen na obrázku 4.

Obrázek 4 Spolupráce mezi Langerhansovými ostrůvky a dalšími orgány



Zdroj: google.com, 2018

Vysvětlivky: Slinivka břišní spolupracuje s mozkem, játry, střevy, tukovou a svalovou tkání prostřednictvím velmi sofistikované sítě díky různým hormonům, neurotransmiterům a cytosinům (Röder et al, 2016).

Adipose/muscle tissue = tuková /svalová tkáň, β cell growth = růst β buněk, insulin/glucagon secretion = uvolňování insulinu / glukagonu, nutrients = živiny, K/L/G/I cells = K/L/G/I buňky, gluconeogenesis = glukoneogeneze, glycogenolysis = glykogenolýza, glycogenesis = glykogenem, glycolysis = glykolýza, cephalic response = cefalická odpověď, brain – islet axis = osa mozek – Langerhansovy ostrůvky, liver – islet axis = osa játra – Langerhansovy ostrůvky, gut – islet axis = osa střevo – Langerhansovy ostrůvky, BDNF = neurotrofní faktor odvozený od mozku, CCK = cholecystokinin, GIP = na glukóze závislý insulinotropní peptid, GLP-1 = peptid 1 podobný glukagonu, GRP = peptid uvolňující gastrin, IL-6 = interleukin 6, MCH = melanin koncentrující hormon, NPY = neuropeptid Y, PACAP = hypofyzární polypeptid aktivující adenylátcyklázu, POMC = pro-opiomelanokortin, VIP = vazoaktivní intestinální peptid

6.4.4.1 Osa mozek – Langerhansovy ostrůvky

Pankreas je hojně inervován jak parasympatickými, tak sympatickými vlákny autonomního nervového systému a zároveň jsou insulinové receptory hojně rozšířeny v mozku, například v hypothalamu, mozkové kůře, mozečku a hippokampu.

Ukázalo se, že poškození v různých oblastech mozku může ovlivňovat pankreatickou hormonální sekreci. Zničení ventromediálního hypothalamu vede nejen k hypersekreci insulinu, ale také ke zvýšení hladin glukagonu. Uvolňování glukagonu také může být regulováno hypothalamickým neurotrofickým faktorem odvozeným od mozku přes eferentní nervová vlákna, zatímco melanokortinový systém přímo snižuje bazální hladiny insulinu stimulací sympatiku přes α – adrenoreceptory. Noradrenalin působením na α - adrenoreceptory též snižuje insulinovou sekreci, což je velmi důležitý aspekt tzv. reakce typu bojuj nebo uteč.

Neurotransmitter Neuropeptid Y (NPY) také tlumí uvolňování insulinu. Pokles či ztráta inhibičního účinku NPY vede ke zvýšení bazální a glukózou stimulované sekrece insulinu a také k nárůstu množství Langerhansových ostrůvků ve slinivce.

(Röder et al, 2016)

NPY po navázání na svůj receptor spřažený s G proteinem způsobí aktivaci jedné z podjednotek, a tím zablokování aktivace adenylátcyklázy, což následně způsobí inhibici cAMP signální dráhy (Morgan et al, 1998).

Acetylcholin, který působí přes M_3 muskarinové receptory, je velmi známým stimulatorem sekrece insulinu. Dále mezi ně patří například vazoaktivní intestinální peptid (VIP), hypofyzární adenylátcyklázu aktivující polypeptid (PACAP) a gastrin uvolňující polypeptid. V případě vazoaktivního intestinálního peptidu a hypofyzárního adenylátcyklázu aktivujícího polypeptidu podporují i uvolňování glukagonu.

Sekrece insulinu je rovněž stimulována tzv. cefalickou fází. Ta představuje podmíněný reflex zvýšené hormonální sekrece uváděný jako cefalická fáze insulinové odpovědi i bez přítomnosti živin či glukózy jako spouštěče v případě tušení jídla, aby organismus dokázal přiměřeně odpovědět na přichozí živiny. Navíc cefalická fáze insulinové odpovědi je naprosto klíčová pro zajištění normální postprandiální regulace glykémie.

Neurální mechanismus základní cefalické fáze insulinové odpovědi zahrnuje cholinergní i necholinergní procesy a také specifický komplex uložený v prodloužené míše.

Naopak insulin uvolněný jako odpověď na příjem jídla vstupuje do mozku přes hematoencefalickou bariéru, aby snížil příjem potravy stimulací hypothalamických proopiomelanokortinových neuronů a spuštěním fosfatidylinositolkinázové signální dráhy v těchto neuronech.

(Röder et al, 2016)

6.4.4.2 Osa játra – Langerhansovy ostrůvky

Játra mají klíčovou roli v regulaci glukózové homeostázy a to ukládáním glukózy (glykogenezí) i jejím uvolňováním (glykogenolýzou nebo glukoneogenezí) v závislosti na interakci s insulinem či glukagonem.

Naopak faktory odvozené od jaterních buněk ovlivňují slinivku břišní a / nebo uvolňování insulinu z ní. Například HNF3 β (hepatocytární nukleární faktor 3 β) byl pokládán za klíčový pro transkripci faktoru regulujícího vývoj slinivky břišní.

Pokles či ztráta HNF1 α (hepatocytární nukleární faktor 1 α) vede téměř ke zrušení insulinové sekrece pravděpodobně díky snížené odpovědi na nitrobuněčné hladiny vápníku. Toto zjištění podporuje důležitost HNF1 α pro zachování funkce β buněk Langerhansových ostrůvků a jeho zapojení do nástupu diabetu mladistvých v dospělosti (MODY).

(Röder et al, 2016)

6.4.4.3 Osa střeva – Langerhansovy ostrůvky

Ze střeva jsou po pozření živin uvolňovány různé hormony, například GLP – 1 a GIP, které se váží na příslušné receptory v pankreatických β buňkách, aby zesílily sekreci insulinu. Navíc oba tyto hormony mají i další vliv na slinivku, například exprese genu pro insulin stimulovaná GLP – 1, novotvorba, proliferace a přežití β buněk vlivem inkretinu a prevence apoptózy β buněk obecně nebo v závislosti na glukolipotoxicitě.

Mezi mimoslinivkové působení GLP – 1 patří potlačení endogenní glukózové produkce, glukagonové sekrece, chuti k jídlu a také prodloužení času vyprazdňování žaludku a

zlepšení insulinové senzitivity a odstraňování glukózy. GIP pozitivně ovlivňuje lipidový a kostní metabolismus.

(Röder et al, 2016)

Kromě toho známe také tzv. dekretiny, konkrétně limostatin a Neuromedin U (NmU), které jsou uvolňovány při hladovění, aby potlačily uvolňování insulinu (Minamino et al, 1985).

V gastrointestinálním traktu je NmU uložen hlavně v submukóze a myenterických buňkách, aby jej bylo možno zapojit do neuronální kontroly funkce gastrointestinálního traktu. Peptidický hormon limostatin také redukuje uvolňování insulinu a absence tohoto hormonu způsobuje hyperinsulinémii, hypoglykémii a obezitu. Uvolňování limostatinu je podníceno deplecí jídla, a proto by limostatin mohl do budoucna přinést nový mechanismus regulace insulinové sekrece při hladovění (Röder et al, 2016).

Další hormony zažívacího traktu reagující se slinivkou jsou gastrin a cholecystokinin (CCK). Gastrin je uvolňován z G buněk v žaludku a dvanácterníku a chová se jako růstový faktor pro Langerhansovy ostrůvky. Spolu s transformujícím růstovým faktorem α podporují diferenciaci kanálkových prekurzorových buněk (Wang et al, 1993).

Gastrin dále podporuje novotvorbu β buněk a též vyčlenění Langerhansových ostrůvků z exokrinní tkáně (Rooman et al, 2002).

Navíc také navozuje expresi genů pro glukagon v α buňkách. Cholecystokinin je syntetizován a uvolňován z I buněk dvanácterníku. Zesiluje bazální i glukózou a aminokyselinami navozenou insulinovou sekreci. Zvyšuje též sekreci glukagonu (Röder et al, 2016).

Cholecystokinin hraje také zásadní roli v případě porušené glukózové homeostázy. Jedná se o postprandiální hyperglykémii, která se objevuje díky sníženým hladinám cholecystokininu u DM nezávislého na insulinu (Rushakoff et al, 1993).

Dalším činitelem působící na této ose je také mikrobiota střeva. Obézní pacienti či pacienti s DM 1. i 2. typu vykazují změny ve složení mikrobiomu, které možná spouští či podporují příslušná onemocnění či poruchy. Odchytky v mikrobiomu, jako například snížená rozmanitost zahrnující snížený počet bakterií produkujících butyrát a bakterií

rozkládajících mucin, jsou spojovány s rozvojem autoimunity u DM 1. typu. Pozměněné složení mikrobiomu může též přispívat k obezitě a stejně tak k DM 2. typu (Röder et al, 2016).

6.4.4.4 Osa adipocyty/myocyty – Langerhansovy ostrůvky

Na jednu stranu je vzájemné působení insulinu s tukovou tkání a kosterní svalovinou založeno na usnadněném vychytávání glukózy v těchto tkáních přes GLUT 4 přenašeče závislé na insulinu, na druhé straně však také adipokiny a myokiny uvolňované příslušně z adipocytů nebo myocytů regulují uvolňování insulinu z pankreatu.

Leptin jako součást tzv. adipoinsulární osy působí především na své receptory v hypothalamickém obloukovitém jádře, aby snížil příjem potravy a kontroloval homeostázu celého těla. Nicméně leptinové receptory byly pozorovány také ve slinivkových ostrůvcích a jejich stimulace způsobila snížení insulinové sekrece díky aktivaci ATP-dependentních draslíkových kanálů, které bránily vstupu vápenatých iontů do buňky a tím spuštění následné signální dráhy. Navíc se ukázalo, že leptin potlačuje genovou expresi insulinu vlivem negativní zpětné vazby. Naopak insulin posiluje leptinovou sekreci.

Nápodobně insulin reguluje expresi adiponektinu (také známého jako adipokin), množství jeho receptorů v tukové i svalové tkáni a stejně tak i jeho sekreci. Adiponektin nezasahuje jen do metabolismu glukózy a mastných kyselin, ale také zabraňuje apoptóze β buněk a indukuje genovou expresi insulinu a také jeho sekreci.

Zjistilo se také, že další adipokiny, jako například apelin, chemerin, omentin, resistin a visfatin, přímo interagují s insulinem. Naopak retinol-vázající protein 4, TNF α (tumor-nekrotizující faktor α) a vaspin s insulinem a jeho činností souvisí nepřímo.

Stejně jako adipocyty produkují adipokiny, tak myocyty produkují cytokiny, kterým říkáme myokiny. Fibroblastický růstový faktor 21 je široce exprimovaným myokinem, který reguluje metabolismus uhlovodíků a mastných kyselin. Tento růstový faktor je regulován insulinem.

(Röder et al, 2016)

Interleukin 6 (IL-6) je jak adipokinem, tak myokinem (Trayhurn et al, 2011).

IL-6 ovlivňuje slinivku břišní kontrolou exprese proglukagonové mRNA stejně tak jako ovlivňováním uvolňování glukagonu. Zvyšuje též proliferaci α buněk a hmoty ostrůvků, zatímco chrání slinivku před metabolicky stresem navozenou apoptózou (Ellingsgaard et al, 2008).

Kromě toho IL-6 zvyšuje produkci GLP-1 z proglukagonu v α buňkách a také jeho uvolňování z α buněk pankreatu a L buněk tenkého střeva, případně následované nárůstem insulinové sekrece navozenou GLP-1 (Ellingsgaard et al, 2011).

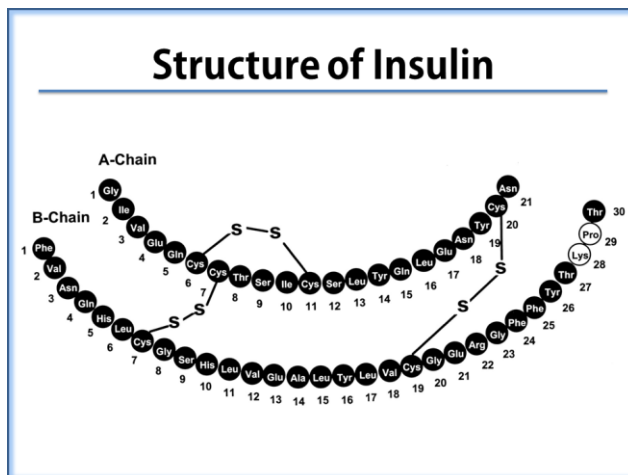
6.5 Insulin

Insulin je hormon syntetizovaný v β buňkách Langerhansových ostrůvků v pankreatu (Žáková, Jiráček, 2005).

6.5.1 Struktura insulinu

Jedná se o protein globulárního tvaru mající relativní molekulovou hmotnost přibližně 6 000 Da. Molekula insulinu je tvořena dvěma polypeptidickými řetězci A a B, které jsou stabilizovány celkem třemi disulfidickými můstky. Dva z těchto disulfidických můstků jsou interchinární (propojují cysteiny v polohách A7 – B7 a A20 - B19), třetí z nich je intrachinární a nachází se v řetězci A (propojuje cysteiny v poloze A6 a A11). Polypeptidický řetězec A se skládá z 21 aminokyselin a polypeptidický řetězec B je složen z 30 aminokyselin (viz obrázek 5). Oba řetězce mají rozdílný charakter, řetězec A působí spíše kysele a řetězec B naopak působí spíše bazicky. Charakteristická terciární struktura molekuly insulinu, která je dána specifickým rozložením disulfidických můstků, je nezbytná pro biologickou aktivitu molekuly insulinu (Žáková, Jiráček, 2005).

Obrázek 5 *Struktura insulinu*



Zdroj: Pharmafactz.cz, 2018

Vysvětlivky: A – chain = řetězec A, B – chain = řetězec B

6.5.2 Funkce insulinu v organismu

Insulin má mnoho fyziologických funkcí, z nichž snižování hladiny glukózy v krvi je funkcí klíčovou. Dále pak inzulin stimuluje syntézu mastných kyselin a glykogenu, povzbuzuje mitochondriální funkci, zlepšuje mikrocirkulaci a zlepšuje buněčnou proliferaci (Ye, 2013).

Insulin působí prostřednictvím membránových receptorů. Hlavními cílovými tkáněmi jsou játra, kosterní svalovina a tuková tkáň.

Insulin je tedy hlavním hormonem ovlivňujícím hladiny glukózy v krvi. Pochopení těchto mechanismů ovlivňující glykémii je důležitým základem pro studium DM. Účinky insulinu jsou protichůdné účinkům jiných hormonů, např. glukagon, adrenalin, glukokortikoidy a růstový hormon.

Insulin také signalizuje stav sytosti. Zapíná metabolické cesty a procesy zahrnující buněčné vychytávání a ukládání glukózy, která jsou zdrojem energie pro organismus. Naopak vypíná procesy zahrnující štěpení těchto zdrojů.

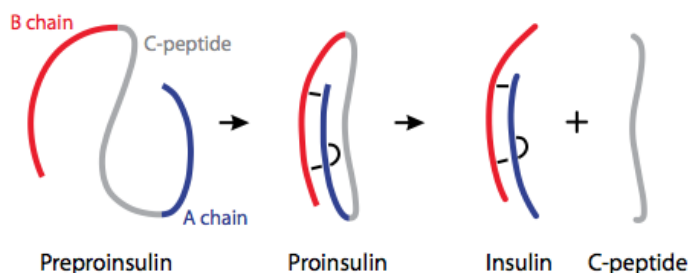
(Gaw A, et al., 2013)

6.5.3 Syntéza insulinu

Syntéza insulinu probíhá v β buňkách Langerhansových ostrůvků v pankreatu (Žáková, Jiráček, 2005).

Stručně je tento proces zobrazen na obrázku 6.

Obrázek 6 Syntéza insulinu



The hormone insulin is formed by chemical modification and cleavage of a precursor molecule. The cleaved "C-peptide" is useful for monitoring residual beta cell function in people with diabetes who are on insulin therapy.

Zdroj: diabetesadvocates.info, 2018

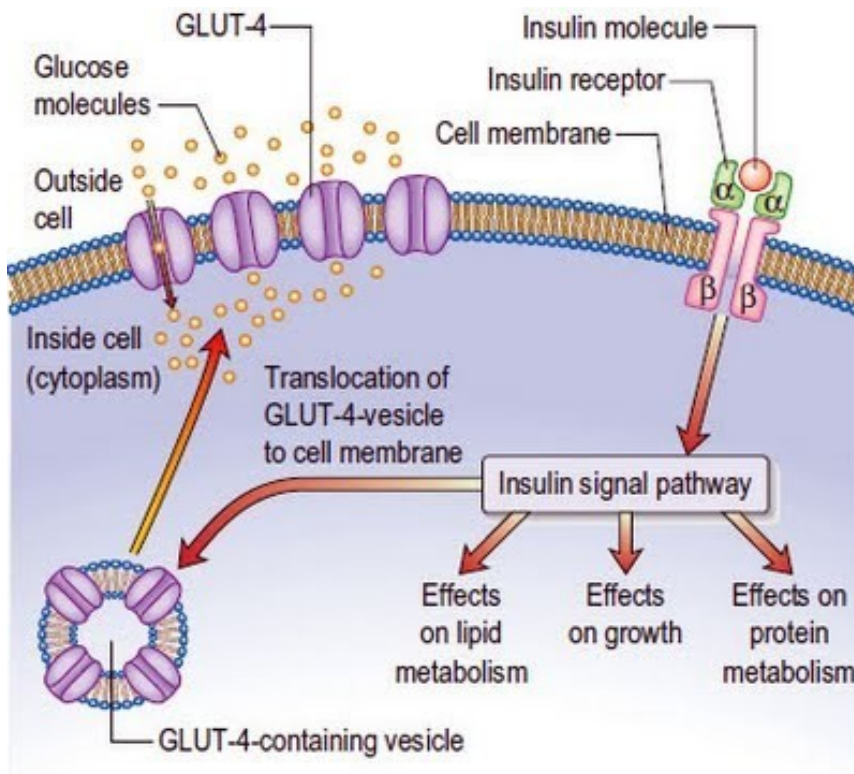
Vysvětlivky: Hormon insulin je vytvářen chemickou modifikací a rozštěpením molekuly jeho prekursoru. Odštěpený C-peptid je užitečným pro monitorování reziduální funkce β buněk u pacientů, kterým je podávána insulinová terapie.

A-chain = řetězec A, B-chain = řetězec B

6.5.4 Mechanismus působení insulinu na insulin – dependentní tkáň

Insulin působí prostřednictvím specifických membránových receptorů. Po navázání molekuly insulinu na insulinový receptor se autofosforyluje tyrosinkináza, která spustí celou řadu dalších reakcí. Hlavní molekulou, na kterou se přenáší signál z aktivovaného insulinového receptoru, je substrát insulinového receptoru (IRS). Jeho aktivací dochází ke stimulaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K), díky které se projevují další účinky insulinu a také se díky ní přesouvají glukózové transportéry GLUT 4 z nitra buňky k buněčné membráně (viz obrázek 7). Pak dochází k otevření transportních kanálů pro glukózu a následnému vstupu glukózy do nitra buněk (Piňhová, 2008).

Obrázek 7 Mechanismus působení insulínu



Zdroj: www.namrata.co, 2018

Vysvětlivky: inside cell (cytoplasm) = vnitřek buňky (cytoplazma), outside cell = z vnějšku buňky, glucose molecules = molekuly glukózy, GLUT – 4 = transportér glukózy typu GLUT – 4, insulin molecule = molekula insulínu, insulin receptor = insulínový receptor, cell membrane = buněčná membrána, insulin signal pathway = insulínová signální dráha, effects on protein metabolism = účinky na metabolismus bílkovin, effects on growth = účinky na růst, effects on lipids metabolism = účinky na metabolismus tuků, translocation GLUT – 4 vesicle to the cell membráně = přesun váčku s GLUT – 4 transportérem k buněčné membráně, GLUT-4 containing vesicle = váček obsahující GLUT – 4 transportér

Tyto reakce jsou udržovány v rovnováze díky zpětné vazbě, na které mají svůj podíl vztahy mezi hladinou glukózy v krvi a insulínem, insulínem a jeho antagonisty, hormonální regulace pramenící z gastrointestinálního traktu - např. somatostatin (Piřhová, 2008).

6.6 Insulinémie

Insulinémií (insulaemia), inzulémií či inzulinémií rozumíme koncentraci insulínu v krvi (Slovník cizích slov, 2018).

Insulinémií v současnosti vyjadřujeme v jednotkách mU/l. Do 25. 7. 2016 se však uváděla v jednotkách pmol/l, a proto je nutné pro adekvátní porovnávání přepočítat tyto hodnoty a to dle vzorce:

$$\text{mU/l} = \text{pmol/l} / 7,46$$

Lačná insulinémie by se měla pohybovat v rozmezí od 2,5 do 24,0 mU/l.

(Anonymous, Metoda Inzulin, 2018)

6.6.1 Hyperinsulinémie

Hyperinsulinémie znamená vyšší množství insulínu v krvi než je běžné. Pokud pacient trpí hyperinsulinémií, tak to znamená, že má problém s regulací krevního cukru, a proto musí jeho slinivka uvolňovat větší množství insulínu, aby udržela glykémii v normě.

Hyperinsulinémie je nejčastěji způsobena insulinorezistencí insulin-dependentních tkání, kterou slinivka kompenzuje zvýšenou produkcí insulínu. Není to však příčina jediná. Dalšími, i když poměrně vzácnými, příčinami mohou být například insulinom (tumor vznikající z buněk pankreatu produkujících insulín), nebo nesidioblastóza (zvýšený počet buněk produkujících insulín).

Neřešená hyperinsulinémie zahrnuje také mnoho rizik, například zvýšení hladiny triglyceridů a kyseliny močové, nadváhu, aterosklerózu, hypertenzi či riziko vzniku DM 2. typu.

(Anonymous, Hyperinsulinemia, 2018)

6.6.2 Regulace insulinémie

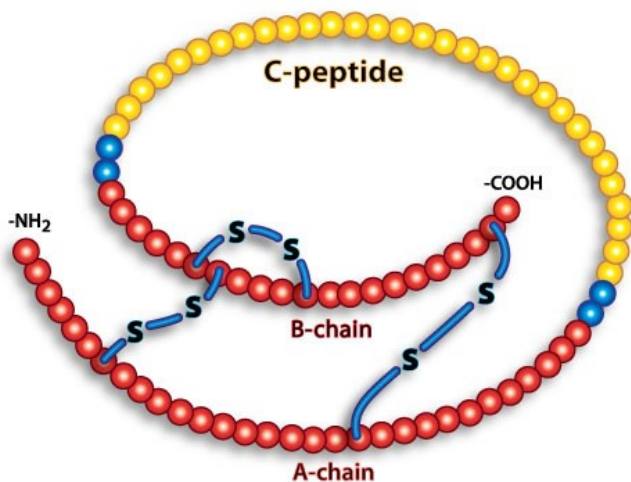
Sekrece insulínu a následná regulace insulinémie byly detailně probrány v předcházejících kapitolách.

6.7 C-peptid

C-peptid (z anglických slov connecting peptid) je spojovacím můstkem řetězců A a B insulinu. Před rozštěpení ještě ve fázi proinsulinu má C-peptid 35 aminokyselin. Po enzymatickém rozštěpení C-peptid ztrácí 4 aminokyseliny a je vylučován do krevního oběhu v podobě řetězce, který obsahuje celkem 31 aminokyselin (Solař, 2011).

Tuto situaci názorně vystihuje obrázek 8.

Obrázek 8 Struktura C-peptidu a insulinu před odštěpením z molekuly proinsulinu



Zdroj: familyhealthonline.ca, 2018

Vysvětlivky: A – chain = řetězec A, B- chain řetězec B

C-peptid je secernován z pankreatických β buněk v ekvimolárním množství vůči insulinu. C-peptid však na rozdíl od insulinu není vychytáván v játrech ani dalších orgánech, a proto lépe reflektuje endogenní insulinovou sekreci lépe než samotný insulin. C-peptid tedy používáme jako marker pro určení funkčnosti β buněk (Saisho, 2016).

V klinické praxi můžeme najít mnoho stavů, které jsou spojovány se sníženou nebo se zvýšenou sekrecí C-peptidu. Ze stavů se sníženou sekrecí C-peptidu můžeme jmenovat například DM 1. typu, hladovění, iatrogenní hypoglykémie, Addisonovu chorobu, hypokortikalismus a stavy po rozsáhlých pankreatomiích. Za stavy se zvýšenou sekrecí C-peptidu můžeme naopak uvést DM 2. typu s hyperinsulinémií, insulinomy, renální insuficiencí, obezitu, hyperlipoproteinémií a hypertenzní chorobu (Solař, 2011).

6.7.1 Stanovení C-peptidu

První informace o praktickém využití C-peptidu pochází z let 1975-1984. Tehdy se měření C peptidu používalo pro stanovení sekrece insulinu u pacientů s protilátkami proti zvířecímu insulinu a na stanovení reziduální sekrece endogenního insulinu u pacientů s diagnózou DM I. typu (Rácz, 2007).

Prakticky je možné stanovovat hladiny C-peptidu z krevního séra či z moči (Saisho, 2016).

V současné době se více provádí stanovení hladiny C peptidu ze séra a to metodou RIA (radioimunoanalýza), případně ELISA - fotometrická enzymová imunoanalýza (Solař, 2011). Referenční hodnoty pro hladinu C – peptidu nalačno se v současné době pohybují od 260 do 1730 pmol/l (Metoda C-peptid, 2018).

Prakticky existují 3 možnosti pro stanovení:

1. Vyšetření C peptidu nalačno a po intravenózní stimulaci glukagonem:

Vyšetřuje se bazální hodnota C- peptidu nalačno pak po 6 minutách po i. v. aplikaci 1 mg glukagonu. Fyziologická hodnota C- peptidu nalačno je vyšší než 600 pmol/l a po aplikaci glukagonu stoupá alespoň na dvojnásobnou hodnotu. V případě diabetika s vyhasínající sekrecí insulinu je hodnota C-peptidu nalačno zřetelně pod dolní hranicí a nereaguje ani na stimulaci glukagonem.

2. Vyšetření C-peptidu nalačno a po definované snídani:

První odběr se opět provádí nalačno a druhý poté 60 minut po tzv. standardní snídani (100 g chleba, 1 žervé / 1 Lučina / 125 g nízkotučného tvarohu, 1 vejce, hořký čaj).

3. Vyšetření C-peptidu v rámci oGTT:

Provádí se odběr nalačno a poté po perorální zátěži roztokem, který obsahuje 75g glukózy. Standardně se odběry po zátěži provádí v 60. a 120. minutě.

(Solař, 2011)

6.7.2 Účinky C-peptidu

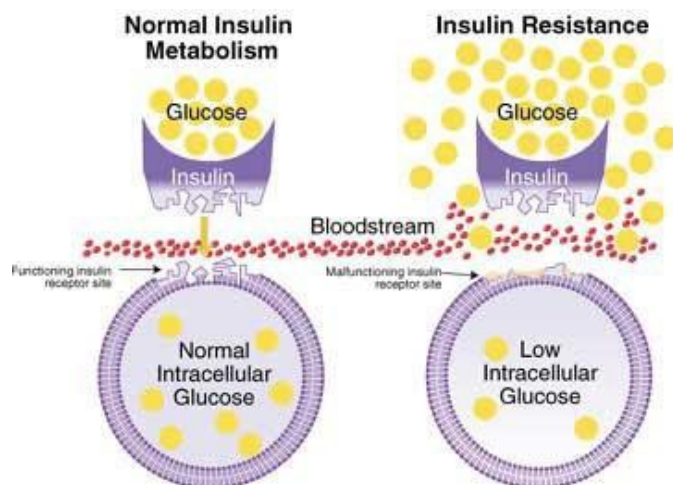
Až přibližně do roku 2000 byl C-peptid považován pouze za marker pro endogenní sekreci insulinu. Nicméně poté se přišlo na to, že C-peptid má sám o sobě i vlastní endogenní účinky. Váže se na membrány některých buněk, indukuje genovou expresi a ovlivňuje produkci růstových faktorů. Aktivuje též Na^+/K^+ - dependentní ATPázu a upravuje abnormality v buněčném metabolismu, jejichž příčinou je hyperglykémie. C-peptid dále významně ovlivňuje stupeň a míru rozvoje cévních a nervových změn ve tkáních. Vyšší hladina C-peptidu brání endoteliální dysfunkci, snižuje únik albuminu přes cévní stěnu a má též analgetické účinky. Můžeme tedy říci, že C-peptid je jakýmsi ochranným faktorem před negativním působením hyperglykémie a hyperinsulinémie pro cévy a nervy (Solař, 2011).

6.8 Insulinorezistence a možnosti jejího výpočtu

6.8.1 Insulinorezistence

Stav insulinorezistence nastává ve chvíli, kdy insulin-senzitivní tkáně (kosterní svalstvo, srdce a tělesný tuk) ztrácí svou schopnost reagovat na insulin, přesněji řečeno insulin-senzitivní tkáně mají sníženou či poškozenou schopnost insulinem aktivovaného vychytávání glukózy z krve do tkání (Ye, 2013) (viz obrázek 9).

Obrázek 9 Rozdíl mezi vstupem glukózy do buňky u normální a insulinorezistentní buňky



Zdroj: Wikimedia.org, 2018

Vysvětlivky: Normal insulin metabolism = normální metabolismus insulinu, insulin resistance = inzulinorezistence, glucose = glukóza, bloodstream = krevní řečiště, normal intracellular glucose = normální stav z hlediska nitrobuněčné glukózy, low intracellular glucose = snížené množství intracelulární glukózy, functioning insulin receptor site = fungující insulinový receptor, malfunctioning insulin receptor site = selhávající insulinový receptor

Inzulinová rezistence se však promítá i do dalších oblastí, kam zasahují účinky a důsledky působení insulinu. Jedná se zejména o vliv na uvolňování vazoaktivních působků, metabolizaci tuků a bílkovin, proliferační a mitogenní efekt (Piřhová, 2008).

Tahle chyba je výsledkem inhibice insulinové signální cesty. Předpokládá se, že insulinová rezistence vede k hyperinsulinémii tím, že β buňky produkují velké množství insulinu ve snaze snížit hladinu glukózy v krvi. Na rozdíl od DM 1. typu, který se projevuje hyperglykemií a hypoinsulinemií, se DM 2. typu často vyznačuje hyperglykemií a hyperinsulinemií. Insulinorezistenci můžeme považovat za jednu z primárních příčin vzniku DM 2. typu, která se objevuje už několik let před vypuknutím samotného DM 2. typu u lidí (Ye, 2013).

Insulinorezistence je však také spojována s mnoha dalšími nejen patologickými stavy. Z fyziologických stavů můžeme hovořit o pubertě, těhotenství, stárnutí a stresu v souvislosti s lehkou insulinovou rezistencí .

Z patologických stavů, kdy se jedná o středně těžkou insulinovou rezistenci, můžeme hovořit o několika podtypech a možných příčinách. Jedná se o metabolický syndrom, syndrom polycystických ovárií, DM 1. typu, endokrinopatie (Cushingův syndrom, akromegalie, tyreotoxikóza, feochromocytom, insulinom, glukagonom), a další patologické stavy, například urémii, jaterní cirhózu, tumory, sepse, horečku, infekce, ketoacidózu, hyperosmolární stavy a hladovění.

Za patologické stavy spojované s těžkou insulinorezistencí považujeme dvě skupiny patologií, a to vrozené genetické stavy a získané patologie. Do vrozených genetických stavů zahrnujeme insulinovou rezistenci typu A (defekt insulinových receptorů), leprechaunismus a lipodystrofii. Do skupiny získaných pak řadíme insulinovou rezistenci typu B (tvoří se protilátky proti insulinovým receptorům) a sekundární lipodystrofii.

(Piřhová, 2008)

6.8.1.1 Faktory ovlivňující či vyvolávající insulinorezistenci

Bylo navrženo několik možných faktorů, které vysvětlují mechanismus insulinové rezistence. Patří mezi ně obezita, zánět, mitochondriální dysfunkce, hyperinsulinemie, lipotoxicita a hyperlipidemie, genetická predispozice, zatížení endoplazmatického retikula, stárnutí, oxidativní stres, ztučnělá játra, hypoxie, lipodystrofie, těhotenství. Mnoho těchto faktorů je spojeno s obezitou a stárnutím, které jsou největšími rizikovými faktory pro vznik insulinorezistence v populaci.

Ve zkouškách insulinové senzitivity má insulinová rezistence následující znaky: hyperinsulinemie, hyperglykemie nalačno, zvýšená hladina glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c), postprandiální hyperglykemie, hyperlipidemie, zhoršená glukózová tolerance, zvýšená hepatální produkce glukózy, pokles první fáze sekrece insulinu, hypoadiponektinemie a zvýšené markery zánětu v plazmě.

(Ye, 2013)

6.8.1.2 Typy insulinorezistence

Obecně lze insulinorezistenci rozdělit dle mechanismu jejího vzniku na 3 typy. Jedná se o typ protilátkové, receptorové a postreceptorové insulinorezistence (Svačina et al., 2003).

U metabolického syndromu se jedná o rezistenci postreceptorového typu (medicabaze.cz, 2018).

6.8.1.3 Symptomatologie insulinorezistence

Klinicky jsou jednotlivé příznaky orgánově specifické. Význam postižení jednotlivých orgánů ukázaly experimenty na tzv. knock-out laboratorních zvířatech. Jednotlivým myším se vyřadily (tzv. knock-out) insulinové receptory v různých tkáních a sledovaly se následné projevy. Jedná se například o tato:

BIRKO myš – insulinový receptor vyřazen v β buňce, toto zvíře ztratilo časnou fázi sekrece insulinu, zmenšily se mu β buňky, časem docházelo k progresi DM 2. typu.

LIRKO myš – insulinový receptor vyřazen v játrech, projevila se těžká insulinorezistence, DM, došlo k hyperplazii buněk.

NIRKO myš – insulinový receptor vyřazen v neuronech, myš byla obézní, vykazovala znaky metabolického syndromu, trpěla hyperlipoproteinémií, měla však normální hladinu glukózy v krvi.

FIRKO myš – insulinový receptor vyřazen v tukové tkáni, myš byla chráněna před DM i obezitou.

Je možné připravit i myši s kombinovanými defekty v oblasti insulinového receptoru. Z výše uvedených experimentů je patrné, že centrální mozková insulinorezistence vykazuje určité symptomy metabolického syndromu. Insulinorezistence v játrech či β buňkách naopak vykazuje sklony k DM.

(medicabaze.cz, 2018)

6.8.2 Výpočty insulinorezistence a insulinové sensitivity

Pro epidemiologické studie a využití v klinické praxi bylo potřeba najít přesné a jednoduché metody pro hodnocení insulinové sensitivity a následných změn po terapeutických intervencích (Chen et al, 2005).

6.8.2.1 Glykemický clamp

Vyšetření metodou glykemického clampu neboli svorky má několik možných variant. Metodou hyperinsulinemického clampu můžeme hodnotit citlivost β buněk na glukózu a metodou euglykemického clampu můžeme hodnotit citlivost tkání vůči insulinu (DeFronzo et al., 1979).

Vyšetření glukózového clampu můžeme teoreticky rozlišit na normoglykemické, hypoglykemické, hyperglykemické a izoglykemické. Vyšetření tedy provádíme při normoglykémii, hyperglykémii, hypoglykémii či při lačné glykémii (medicabaze.cz, 2018).

Princip tohoto vyšetření spočívá v tom, že pacientovi je podávána kontinuální infuze insulinu ve snaze udržet jeho glykémii konstantní. K tomu je zapotřebí velmi často měřit glykémii a zároveň dle potřeby přesně podle výpočtů zrychlovat či zpomalovat infuzi s glukózou. Zhruba první jeden a půl hodiny je stav v nerovnováze, nicméně přibližně po této době dochází k ustálení tohoto stavu. Pak můžeme říci, že glukóza, kterou do těla dodáme, také zároveň z krevního oběhu mizí (medicabaze.cz, 2018).

Dle tohoto ustáleného stavu pak lze určit i spotřebu glukózy (glucose disposal), která je vyjádřena v miligramech glukózy spotřebované na 1 kg hmotnosti pacienta za 1 minutu. Jedná se o globálně uváděný parametr citlivosti na insulin při určité insulinémii (medicabaze.cz, 2018).

Hyperinsulinemicko-euglykemický glukózový clamp je referenční metodou pro kvantifikaci insulinové sensitivity u lidí, neboť při této metodě se měří přímo efekt insulinu na utilizaci glukózy při standardních podmínkách in vivo. Bohužel glukózový clamp je velmi komplikovaná a laboratorně náročná procedura, která se hodí pouze pro malé skupiny probandů a je velmi těžké ji aplikovat ve velkých a rozsáhlých výzkumech či v klinické praxi (Chen et al, 2005).

Tudíž se začalo vyvíjet mnoho surogátových indexů jak pro insulinovou senzitivitu, tak pro insulinorezistenci. Nejjednodušší z těchto indexů jsou odvozeny od lačné glykémie a insulinémie včetně lačné insulinémie (Chen et al, 2005).

6.8.2.2 HOMA

Homeostatický index insulinové rezistence (HOMA; HOMA IR) se vypočítává dle homeostatického modelu podle vzorce:

$$\text{HOMA} = \text{INSL } (\mu\text{U/ml}) \times \text{GLCL } (\text{mmol/l}) / 22,5$$

(Pastucha D, 2007)

INSL = lačná insulinémie, GLCL = lačná glykémie

Hodnota indexu HOMA se zvyšuje s rostoucím stupněm insulinové rezistence (Škrha et al, 2009).

V případě tohoto indexu je hodnota insulinorezistence dána hodnotami více nebo rovno 2,68 (Pastucha et al., 2007).

6.8.2.3 QUICKI

QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) je homeostatickým indexem insulinové sensitivity.

Vypočítává se dle vzorce:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{INSL } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{GLCL } (\text{mg/dl})]$$

(Katz A, 2000)

INSL = lačná insulinémie, GLCL = lačná glykémie

Index QUICKI je odvozen matematickou transformací lačné glykémie a lačné insulinémie. Ve studii Chen a spol. při iniciační validaci studie u neobézních, obézních a hypertenzních probandů měl index QUICKI významně lepší lineární korelaci s referenčním glukózovým clampem (SI_{clamp}) (Chen et al., 2005).

Hodnota indexu QUICKI se zvyšuje s rostoucí insulinovou sensitivitou. Tento ukazatel je považován za velmi jednoduchý a přitom poměrně přesný indikátor insulinové

senzitivity. QUICKI má totiž excelentní lineární korelaci s indexem glukózového clampu pro insulinovou senzitivitu (SI_{clamp}), který je lepší než mnoho dalších surogátových indexů (Chen et al., 2005).

V případě tohoto indexu je insulinová rezistence definována hodnotami menší nebo rovno 0,34 (Pastucha et al., 2007).

6.8.2.4 FIRI

Index FIRI, neboli Fasting Insulin Resistance Index, se vypočítá dle vzorce:

$$\text{FIRI} = \text{INSL} \times \text{GLCL} / 25$$

(medicabaze.cz, 2018)

INSL = lačná insulinémie, GLCL = lačná glykémie

Jedná se o jednoduchý empiricky odvozený parametr udávající insulinovou rezistenci (Gates et al, 1997).

6.8.2.5 Invertovaná insulinémie na lačno

U zdravých jedinců koresponduje stav zvýšené insulinémie a zároveň normální lačné glykémie s insulinorezistencí. Lze též říci, že v tomto případě zároveň platí, že invertovaná lačná insulinémie koresponduje s insulinosenzitivitou, neboť invertovaná lačná insulinémie klesá stejně jako insulinosenzitivita v případě, kdy insulinorezistence a zároveň lačná insulinémie rostou (Singh et al, 2010).

Invertovaná insulinémie se tedy vypočítá dle vzorce:

$$\text{Invertovaná insulinémie} = 1 / \text{INSL}$$

(medicabaze.cz, 2018)

INSL = insulinémie nalačno

6.8.2.6 Belfioreův index

Belfioreův index se vypočítá dle vzorce:

$$\text{Belfioreův index} = 2 / (\text{INSL} \times \text{GLCL}) + 1$$

(medicabaze.cz, 2018)

INSL = lačná insulinémie, GLCL = lačná glykémie

6.8.2.7 Raynaudův index

Raynaudův index se vypočítá dle vzorce:

$$\text{Raynaudův index} = 40 / \text{INSL}$$

(medicabaze.cz, 2018)

INSLC = lačná insulinémie

6.8.2.8 Produkt insulin – glykémie

Produkt insulin – glykémie je ukazatelem celotělové insulinosenzitivity. (Singh et al, 2010).

Tento parametr se vypočítá dle vzorce:

$$\text{Produkt} = \text{INSL} \times \text{GLCL}$$

(medicabaze.cz, 2018)

INSL = lačná insulinémie, GLCL = lačná glykémie

Čím nižší hodnota produktu insulin – glykémie, tím větší je citlivost tkání vůči insulinu. Matsuda a DeFronzo zjistili, že toto měření velmi dobře koreluje s měřítkem euglykemického insulinového clampu (Singh et al, 2010).

Známe také několik indexů insulinové senzitivity, které jsou založené na orálním glukózovém tolerančním testu. Bohužel tyto testy jsou také poměrně náročné a pracné. Navíc některé z těchto surogátových indexů jsou založeny na glukózových a

insulinových infuzních protokolech různé složitosti. Jedná se například o FSIVGTT (frequently sampled intravenous glucose tolerance test) s minimální modelovou analýzou (minimal model analysis) – tedy test, kdy dochází k odebrání 30 vzorků v průběhu 3 hodin pro sledování hladiny glukózy v krvi po orálním glukózovém tolerančním testu. Tento test je ovšem opět velmi náročný a pracný stejně tak jako například glukózový clamp (Chen et al, 2005).

7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použité metody vyšetření

U pacientů bylo provedeno měření tělesné výšky a hmotnosti a také několik laboratorních vyšetření z krve. Jednalo se o vyšetření glykémie a insulinémie, celkové cholesterolemie, hladiny HDL (vysokodenzní lipoprotein) a LDL (nízkodenzní lipoprotein) a také hladiny C – peptidu. Krev pro tato vyšetření byla odebrána po minimálně 8 hodinovém lačnění. Všechna tato vyšetření krve proběhla díky certifikovaným metodám v akreditovaných laboratořích Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Díky těmto certifikovaným metodám lze uvést i referenční rozmezí pro jednotlivé parametry:

C – peptid nalačno: vyšetřován ze séra metodou RIA, referenční rozmezí: 260 – 1730 pmol/l (Metoda C-peptid, 2018).

Lačná insulinémie: vyšetřováno ze séra metodou RIA, referenční rozmezí: 2,5 – 24,0 mU/l (Metoda Inzulin, 2018).

Lačná glykémie: vyšetřována z krevní plazmy, referenční rozmezí: 3,90 – 5,60 mmol/l pro pacienty starší 15 let (Metoda – Glukóza, 2018).

HDL: referenční rozmezí: muži 1,00 – 2,10 mmol/l; ženy 1,20 – 2,70 mmol/l (Metoda – HDL Cholesterol, 2018)

LDL: referenční rozmezí: 1,20 – 3,00 mmol/l (Metoda – LDL Cholesterol, 2018)

Celková cholesterolemie: referenční rozmezí: 2,90 – 5,00 mmol/l (Metoda Cholesterol, 2018)

Z těchto výše uvedených parametrů jsem vypočítala pomocí známých vzorců další ukazatele, se kterými jsem pak dále pracovala. Jednalo se konkrétně o výpočet BMI, které jsem spočítala jako tělesnou hmotnost (kg) dělenou druhou mocninou tělesné výšky (m²). Indexy insulinorezistence (produkt insulin-glykémie, FIRI a HOMA) a insulinosenzitivity (invertovaná insulinémie, Raynaudův index, Belfioreův index a QUICKI) byly vypočítány podle platných vzorců – viz kapitola 6.8 této práce.

Všechny tyto údaje byly následně zpracovány statistickými metodami.

7.2 Kritéria výběru pacientů

Pro tuto práci byli vybráni pacienti, kteří podstoupili tato vyšetření v ordinaci pana prof. MUDr. Karla Martiníka, DrSc. v letech 2009 až 2016 a souhlasili s užitím výsledků těchto dat pro další vědecké zkoumání.

7.3 Základní informace o souboru pacientů

Soubor pacientů pro tuto diplomovou práci čítá celkem 3472 jedinců. Tato skupina byla rozdělena na podskupiny z několika různých hledisek (např. pohlaví, věk, BMI, výsledky jednotlivých biochemických vyšetření, atd.). V tomto souboru pacientů se tedy nachází celkem 802 mužů a 2670 žen. Průměrný věk těchto probandů byl 40 let (33; 50). Průměrná výška v této skupině byla 167 cm (162; 173) a průměrná hmotnost 90 kg (77; 106). Hodnoty BMI dosahovaly průměrně hodnoty 32,0 (27,7; 37,1) - viz tabulka 6.

Tabulka 6 Základní charakteristiky souboru pacientů

| | Pohlaví | | Obě pohlaví dohromady |
|--------------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| | Muži | Ženy | |
| Věk (roky) | 42(35;52) | 40(32;50) | 40(33;50) |
| Tělesná výška (cm) | 178 (173;182) | 165 (161;169) | 167 (162;173) |
| Tělesná hmotnost (kg) | 107 (92;123) | 86 (74,5;100) | 90 (77;106) |
| BMI (kg/m ²) | 33,9 (29,1;38,5) | 31,6 (27,3;36,7) | 32,0 (27,7;37,1) |

BMI = body mass index

Dle věku byli pacienti rozděleni do jednotlivých pásem - viz tabulka 7.

Tabulka 7 Věková pásma

| Věkové pásmo | Počet mužů | Počet žen | Celkový počet probandů |
|---------------|------------|-----------|------------------------|
| 29 let a méně | 95 | 502 | 597 |
| 30 – 39 let | 239 | 814 | 1053 |
| 40 – 49 let | 229 | 681 | 910 |
| 50 let a více | 239 | 673 | 912 |

Dle BMI byli pacienti rozděleni také do jednotlivých pásem – viz tabulka 8.

Tabulka 8 Rozdělení skupiny dle BMI

| Pásmo BMI | Počet mužů | Počet žen | Celkový počet probandů |
|-----------|------------|-----------|------------------------|
| Pod 25 | 61 | 358 | 419 |
| 25 – 29,9 | 173 | 719 | 892 |
| 30 – 34,9 | 220 | 733 | 953 |
| 35 – 39,9 | 186 | 472 | 658 |
| 40 a více | 162 | 388 | 550 |

BMI = body mass index

Jak můžeme v tabulce 8 vidět, tak většina pacientů byla dle hodnot BMI obézních (2161, tedy zhruba 62 % z celkového počtu). Nadváhu dle BMI mělo v této skupině 953 pacientů (tedy zhruba 25 % z celkového počtu). Pacientů s normální tělesnou hmotností bylo v této skupině pacientů skutečně minimum (419, tedy přibližně 12 % z celkového počtu).

7.4 Statistické zpracování

Z důvodu vyvrácení normality u všech sledovaných parametrů prostřednictvím testu normality rozložení dat jsou v této práci k popisu veličiny využívány mediány a percentily. Porovnání statistické významnosti mezi muži a ženami bylo hodnoceno pomocí Mann-Whitneyho testu. Porovnání statistické významnosti mezi podskupinami rozdělenými dle věku nebo hodnoty BMI bylo hodnoceno pomocí Kruskal-Wallisova testu. Asociace mezi testovanými parametry byla testována s využitím Spearmanových korelačních koeficientů r . Hladina významnosti byla pro testování statistických hypotéz stanovena na $P \leq 0,05$.

8. VÝSLEDKY

Z hodnot sledovaných parametrů byly vypočítány příslušné indexy insulinosenzitivity a insulinorezistence. Zjišťována byla také závislost sledovaných parametrů na věku, pohlaví a hodnotě BMI.

8.1 Porovnání dle BMI

Při porovnávání parametrů mezi jednotlivými skupinami rozdělených dle BMI se zjistilo, že statisticky významný rozdíl vykazují všechny parametry kromě tělesné výšky ($P = 0,2922$) (viz tabulka 9).

V tabulce 9 můžeme vidět, že s rostoucím BMI došlo hned k několika nárůstům u různých parametrů. Je jasně patrné, že při v podstatě nerozdílné výšce u všech pásem BMI došlo k nárůstu BMI tedy pouze vlivem poměrně rapidně rostoucí hmotnosti. Dále můžeme vidět poměrně jasně rostoucí hladiny C- peptidu i insulinu nalačno. Můžeme také říci, že hladina lačné glykémie vykazovala mírný postupný nárůst s rostoucím BMI. Z této tabulky taktéž vyplývá, že celková cholesterolémie v této skupině pacientů narůstá v závislosti na rostoucím BMI až do hodnot BMI 34,9. Dále pak hodnoty cholesterolémie pacientů s rostoucím BMI mírně poklesly. Obdobná situace nastala také v případě LDL, kdy můžeme vidět, že nárůst LDL s rostoucími hodnotami BMI trvá jen do hodnoty BMI 39,9, v kategorii BMI 40 a více došlo naopak k drobnému poklesu této hodnoty oproti předchozím kategoriím. Naopak hodnoty HDL vykazaly dobře viditelný pokles hodnot HDL v závislosti na rostoucím BMI.

Tabulka 9 Změřená data a výsledky vyšetření rozdělená dle BMI

| BMI | Pod 25 | 25 - 29,9 | 30 - 34,9 | 35 – 39,9 | 40 a více | Kruskal - Wallisův test (P) |
|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| Věk (roky) | 36 (27;44) | 39 (31;48) | 41 (34;52) | 41 (34;51) | 45 (36;55) | < 0,0001 |
| Výška (cm) | 167 (162;172) | 167 (162;173) | 167 (162;173) | 167 (163;174) | 167 (161;174) | 0,2922 |
| Hmotnost (kg) | 63,0 (58,0;68,0) | 77,1 (72,2;83,0) | 90,3 (84,0;97,6) | 105,0 (97,0;113,0) | 127,0 (114,0;139,0) | < 0,0001 |
| C – peptid nalačno (pmol/l) | 450 (330;600) | 580 (440;750) | 750 (560;990) | 890 (670;1170) | 1148 (860;1510) | < 0,0001 |
| INSL (mU/l) | 3,88 (2,83;5,63) | 5,12 (3,58;7,37) | 7,53 (5,08;11,20) | 10,00 (6,40;14,50) | 13,00 (8,52;20,20) | < 0,0001 |
| GLCL (mmol/l) | 5,1 (4,8;5,4) | 5,3 (4,9;5,6) | 5,4 (5,1;5,8) | 5,5 (5,2;6,0) | 5,7 (5,3;6,2) | < 0,0001 |
| Celkový cholesterol (mmol/l) | 4,80 (4,20;5,48) | 5,04 (4,40;5,70) | 5,14 (4,50;5,90) | 5,09 (4,47;5,78) | 4,98 (4,34;5,60) | < 0,0001 |
| HDL (mmol/l) | 1,65 (1,38;1,99) | 1,51 (1,24;1,82) | 1,37 (1,15;1,68) | 1,25 (1,06;1,53) | 1,19 (1,02;1,46) | < 0,0001 |
| LDL (mmol/l) | 2,57 (2,08;3,25) | 2,89 (2,33;3,44) | 3,02 (2,49;3,72) | 3,07 (2,60;3,67) | 3,04 (2,50;3,59) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: BMI = body mass index, GLCL = lačná glykémie, INSLC = lačná insulinémie, HDL = vysokodenzní lipoprotein, LDL = nízkodenzní lipoprotein

Při srovnání vypočtených indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence se prokázalo, že všechny tyto parametry vykazují statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami rozdělenými dle BMI (viz tabulka 10).

Tabulka 10 Vypočtené indexy insulinosenzitivity a insulinorezistence rozdělené dle BMI

| BMI | Pod 25 | 25 - 29,9 | 30 - 34,9 | 35 – 39,9 | 40 a více | Kruskal – Wallisův test (P) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Invertovaná insulinémie | 0,258 (0,178;0,353) | 0,196 (0,136;0,279) | 0,133 (0,090;0,197) | 0,100 (0,069;0,156) | 0,077 (0,050;0,117) | < 0,0001 |
| Raynaudův index | 10,30 (7,10;14,10) | 7,82 (5,43;11,20) | 5,31 (3,59;7,88) | 4,00 (2,75;6,25) | 3,07 (1,98;4,69) | < 0,0001 |
| Belfioreův index | 1,10 (1,07;1,14) | 1,08 (1,05;1,11) | 1,05 (1,03;1,07) | 1,04 (1,02;1,06) | 1,03 (1,02;1,04) | < 0,0001 |
| Produkt insulin x glykémie | 20,0 (14,4;28,8) | 26,5 (18,8;38,7) | 40,8 (27,7;60,6) | 55,3 (34,9;81,2) | 76,4 (48,7;121,0) | < 0,0001 |
| FIRI | 0,80 (0,58;1,15) | 1,06 (0,75;1,55) | 1,63 (1,11;2,43) | 2,21 (1,39;3,25) | 3,05 (1,95;4,85) | < 0,0001 |
| HOMA | 0,89 (0,64;1,28) | 1,18 (0,84;1,72) | 1,81 (1,23;2,69) | 2,46 (1,55;3,61) | 3,39 (2,17;5,39) | < 0,0001 |
| QUICKI | 0,768 (0,685;0,863) | 0,703 (0,630;0,785) | 0,621 (0,561;0,694) | 0,574 (0,524;0,648) | 0,531 (0,480;0,539) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: BMI = body mass index; FIRI = fasting insulin resistance index, HOMA = homeostasis model assesment, QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index

Dle vypočtených indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence a jejich srovnáním v závislosti na BMI jsem dospěla k závěru, že tyto indexy jsou závislé na BMI- viz tabulka 10. Jak je z této tabulky patrné, tak hodnoty invertované insulinémie, Raynaudova indexu, Belfioreova indexu a QUICKI indexu klesají s rostoucím BMI, což vypovídá o snížené insulinové senzitivě v závislosti na rostoucím BMI. Naopak

hodnoty produktu insulin – glykémie a indexů FIRI a HOMA narůstaly s rostoucím BMI, což je známkou rostoucí insulinové rezistence v závislosti na rostoucím BMI.

8.2 Porovnání dle věkových kategorií

Při hledání rozdílů ve sledovaných parametrech mezi jednotlivými věkovými skupinami jsem zjistila, že všechny tyto parametry se statisticky významně liší mezi věkovými skupinami (viz tabulka 11).

Dle tabulky 11 můžeme názorně vidět, že BMI se zvyšuje s rostoucím věkem, ovšem při téměř stejné či dokonce mírně klesající tělesné výšce a rostoucí tělesné hmotnosti.

Z tabulky 11 je také jasně patrné, že hladina C – peptidu i lačná glykémie stoupá s rostoucím věkem. Stejně tak můžeme v této tabulce vidět, že s rostoucím věkem vzrůstá i hladina LDL a celková hladina cholesterolu v krvi. Naopak HDL nejvíce pokleslo mezi rozmezím méně než 29 let a 30-39 let, a to o celou 1 desetinu. Dále už pokleslo jen minimálně a naopak v poslední věkové kategorii nad 50 let i mírně narostlo. V případě lačné insulinémie nelze říci, že by lačná insulinémie jasně vzrůstala či klesala s rostoucím věkem (viz tabulka 11).

Tabulka 11 Změřená data a výsledky vyšetření rozdělené dle věku

| věk | 29 let a méně | 30-39 let | 40-49 let | 50let a více | Kruskal – Wallisův test (P) |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Výška (cm) | 167 (162;172) | 168 (163;174) | 168 (163;174) | 165 (160;172) | < 0,0001 |
| Hmotnost (kg) | 84,0 (71,2;97,4) | 90,0 (77,0;106,0) | 91,0 (76,5;109,0) | 94,0 (81,5;109,0) | < 0,0001 |
| BMI (kg/m ²) | 29,9 (25,7;35,1) | 31,4 (27,5;36,5) | 31,9 (27,6;37,2) | 34,2 (29,8;39,2) | < 0,0001 |
| C – peptid nalačno (pmol/l) | 670 (480;890) | 680 (470;950) | 720 (507;992) | 840 (580;1198) | < 0,0001 |
| INSL (mU/l) | 7,66 (4,66;12,30) | 6,85 (4,35;11,00) | 6,72 (4,13;11,10) | 7,27 (4,70;12,6) | 0,0025 |
| GLCL (mmol/l) | 5,1 (4,9;5,5) | 5,3 (5,0;5,7) | 5,5 (5,1;5,8) | 5,7 (5,3;6,1) | < 0,0001 |
| Celkový cholesterol (mmol/l) | 4,70 (4,10;5,36) | 4,87 (4,30;5,45) | 5,12 (4,60;5,84) | 5,40 (4,70;6,10) | < 0,0001 |
| HDL (mmol/l) | 1,47 (1,29;1,80) | 1,37 (1,11;1,64) | 1,35 (1,11;1,69) | 1,38 (1,14;1,69) | < 0,0001 |
| LDL (mmol/l) | 2,54 (2,10;3,13) | 2,85 (2,37;3,39) | 3,07 (2,54;3,65) | 3,26 (2,63;3,90) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: BMI = body mass index, GLCL = lačná glykémie, INSLC = lačná insulinémie, HDL = vysokodenzní lipoprotein, LDL = nízkodenzní lipoprotein

Porovnání vypočítaných indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence mezi jednotlivými věkovými skupinami také přineslo zjištění, že ve všech sledovaných parametrech byl nalezen statisticky významný rozdíl (viz tabulka 12).

Tabulka 12 Vypočtené indexy insulinosenzitivity a insulinorezistence rozdělené dle věku

| věk | 29 let a méně | 30-39 let | 40-49 let | 50let a více | Kruskal – Wallisův test (P) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Invertovaná insulinémie | 0,131 (0,081;0,215) | 0,146 (0,091;0,230) | 0,149 (0,090;0,242) | 0,138 (0,079;0,213) | 0,0025 |
| Raynaudův index | 5,22 (3,25;8,59) | 5,84 (3,64;9,21) | 5,95 (3,60;9,69) | 5,50 (3,17;8,51) | < 0,0001 |
| Belfioreův index | 1,05 (1,03;1,08) | 1,06 (1,03;1,09) | 1,06 (1,03;1,09) | 1,05 (1,03;1,08) | < 0,0001 |
| Produkt insulin x glykémie | 39,2 (23,9;63,6) | 35,9 (22,6;58,0) | 36,3 (22,4;62,8) | 41,6 (26,1;75,2) | < 0,0001 |
| FIRI | 1,57 (0,956;2,55) | 1,44 (0,90;2,32) | 1,45 (0,90;2,51) | 1,66 (1,05;3,01) | < 0,0001 |
| HOMA | 1,74 (1,06;2,83) | 1,60 (1,00;2,58) | 1,61 (0,99;2,79) | 1,85 (1,16;3,34) | < 0,0001 |
| QUICKI | 0,628 (0,554;0,725) | 0,643 (0,567;0,739) | 0,641 (0,556;0,740) | 0,618 (0,533;0,706) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: FIRI = fasting insulin resistance index, HOMA = homeostasis model assesment, QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index

8.3 Porovnání rozdílů mezi muži a ženami

Při porovnávání hodnot mezi muži a ženami jsem dospěla k tomu, že statisticky se od sebe významně liší všechny sledované parametry kromě celkové cholesterolemie (P = 0,0719) (viz tabulka 13).

Tabulka 13 Srovnání klidových hodnot mezi muži a ženami

| Sledovaný parametr | Medián muži | Medián ženy | Mann Whitney test (P) |
|----------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Věk (roky) | 42(35;52) | 40(32;50) | < 0,0001 |
| Výška (cm) | 178(173;182) | 165(161;169) | < 0,0001 |
| Hmotnost (kg) | 107,0(92,0;123,0) | 86,0(74,5;100,0) | < 0,0001 |
| BMI (kg/m ²) | 33,9(29,1;38,5) | 31,6(27,3;36,7) | < 0,0001 |
| C – peptid (pmol/l) | 865(598;1236) | 690(490;950) | < 0,0001 |
| INSL (mU/l) | 8,55(4,88;15,00) | 6,8(4,34;10,90) | < 0,0001 |
| GLCL (mmol/l) | 5,6(5,2;6,1) | 5,3(5,0;5,7) | < 0,0001 |
| Celková cholesterolémie (mmol/l) | 5,05(4,25;5,70) | 5,01(4,43;5,70) | 0,0719 |
| HDL (mmol/l) | 1,11(0,96;1,34) | 1,48(1,23;1,79) | < 0,0001 |
| LDL (mmol/l) | 3,06(2,48;3,71) | 2,92(2,39;3,51) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: BMI = body mass index, GLCL = lačná glykémie, INSLC = lačná insulinémie, HDL = vysokodenzní lipoprotein, LDL = nízkodenzní lipoprotein

Při tomto srovnání můžeme vidět, že muži v této skupině vykazují výrazně vyšší tělesnou hmotnost- muži 107,0 kg (92,0;123,0) a ženy 86,0 kg (74,5;100,0) a také vyšší hodnoty BMI – muži 33,9 (29,1;38,5) a ženy 31,6 (27,3;36,7). Zároveň se u mužů objevila vyšší hladina C-peptidu nalačno – muži 865 pmol/l (598;1236) a ženy 690 pmol/l (490;950) i lačné inulinémie – muži 8,55 mU/l (4,88;15,00), ženy 6,8 mU/l (4,34;10,90). Tato skupina mužů vykázala též vyšší hladinu lačné glykémie - 5,6 mmol/l (5,2;6,1), zatímco skupina žen 5,3 mmol/l (5,0;5,7). V případě celkové cholesterolémie 5,05 mmol/l (4,25;5,70) i hladiny LDL 3,06 mmol/l (2,48;3,71) se muži dostali též do

vyšších hodnot než ženy – celková cholesterolémie u žen dosahovala 5,01 mmol/l (4,43;5,70) a LDL dosahoval 2,92 mmol/l(2,39;3,51). Jak se dalo předpokládat, tak v případě HDL muži naopak měli nižší hodnoty 1,11 mmol/l (0,96;1,34) než ženy 1,48 mmol/l (1,23;1,79).

Při srovnání jednotlivých vypočítaných indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence jsem došla k závěru, že všechny tyto hodnoty se od sebe statisticky významně liší u obou pohlaví (viz tabulka 14).

Tabulka 14 Srovnání jednotlivých indexů mezi muži a ženami

| Sledovaný parametr | Medián muži | Medián ženy | Mann Whitney test (P) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Invertovaná insulinémie | 0,117(0,067;0,205) | 0,147(0,092;0,231) | < 0,0001 |
| Raynaudův index | 4,68(2,66;8,21) | 5,88(3,67;9,23) | < 0,0001 |
| Belfioreův index | 1,04(1,02;1,07) | 1,06(1,03;1,09) | < 0,0001 |
| Produkt insulin x glykémie | 46,2(27,3;87,4) | 36,0(22,9;59,4) | < 0,0001 |
| FIRI | 1,85(1,09;3,49) | 1,44(0,91;2,38) | < 0,0001 |
| QUICKI | 0,601(0,515;0,697) | 0,643(0,564;0,736) | < 0,0001 |
| HOMA | 2,05(1,21;3,88) | 1,60(1,02;2,64) | < 0,0001 |

Vysvětlivky: FIRI = fasting insulin resistance index, HOMA = homeostasis model assesment, QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index

Při porovnání rozdílů mezi muži a ženami v této práci v tomto ohledu obecněji vidíme, že u žen najdeme vyšší hodnoty indexů insulinosenzitivity a naopak u mužů vyšší hodnoty indexů insulinorezistence – viz tabulka 14.

8.4 Korelace

Míra závislosti jednotlivých parametrů je určena Spearmanovým korelačním koeficientem r , který může nabývat hodnot od -1 do 1 (viz tabulka 15):

Tabulka 15 Význam Spearmanova korelačního koeficientu

| | |
|----------|-------------------|
| $r = 0$ | Nezávislost |
| $r = -1$ | Nepřímá závislost |
| $r = 1$ | Přímá závislost |

Statisticky významná závislost je pak dána hodnotou $P \leq 0,05$. Je-li korelační koeficient r statisticky významně nenulový, můžeme pak určit míru závislosti (viz tabulka 16):

Tabulka 16 Míra závislosti dle koeficientu r

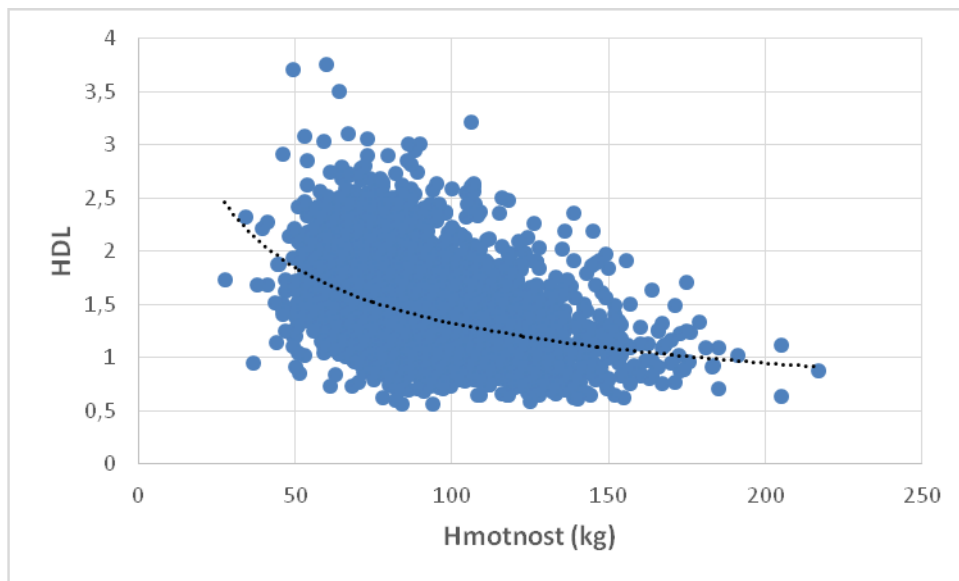
| Korelační koeficient r | Míra závislosti |
|--------------------------|-----------------------|
| 0,1-0,3 | slabá závislost |
| 0,4-0,6 | střední závislost |
| 0,7-0,8 | silná závislost |
| Více než 0,9 | velmi silná závislost |

V této práci uvádím jen nejvýznamnější korelace přesahující hodnotu korelačního koeficientu r 0,4, tedy takové závislosti, které vykazují alespoň středně silnou závislost.

8.4.1 Korelace hodnot lipidového spektra a tělesné hmotnosti

Vztah mezi LDL a tělesnou hmotností vykazuje středně silnou přímou závislost ($r=0,4118$; $P<0,0001$). Naopak vztah mezi HDL a tělesnou hmotností prokázal středně silnou nepřímou závislost ($r=-0,4097$, $P<0,0001$)- viz graf 1.

Graf 1 Korelace HDL a tělesné hmotnosti

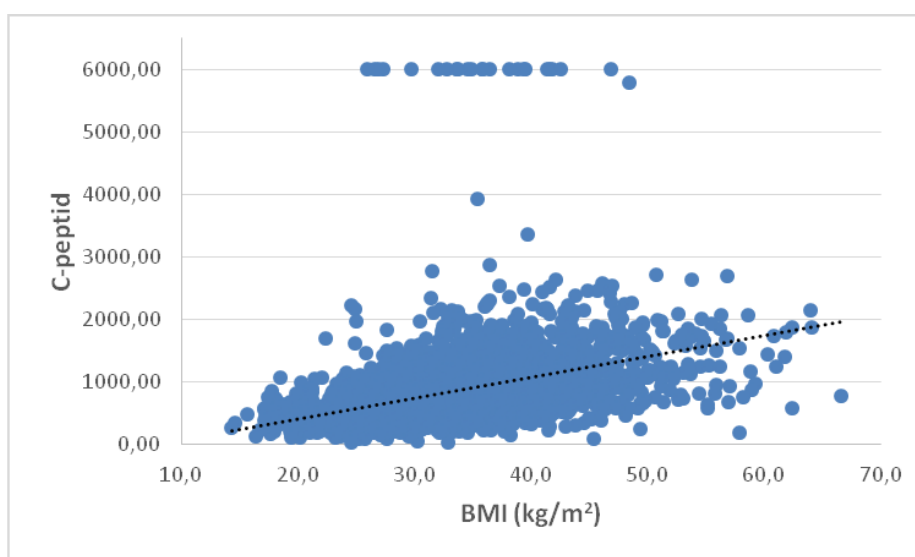


Vysvětlivky: HDL – high density lipoprotein

8.4.2 Korelace C-peptidu nalačno a vybraných parametrů

Korelace hladiny C-peptidu nalačno a tělesné hmotnosti značí středně silnou přímou závislost ($r=0,5462$, $P<0,0001$), což je velmi podobné i korelaci lačného C-peptidu a BMI, kde se též prokázala středně silná přímá závislost ($r=0,5769$, $P<0,0001$) – viz graf 2.

Graf 2 Korelace BMI a C-peptidu nalačno



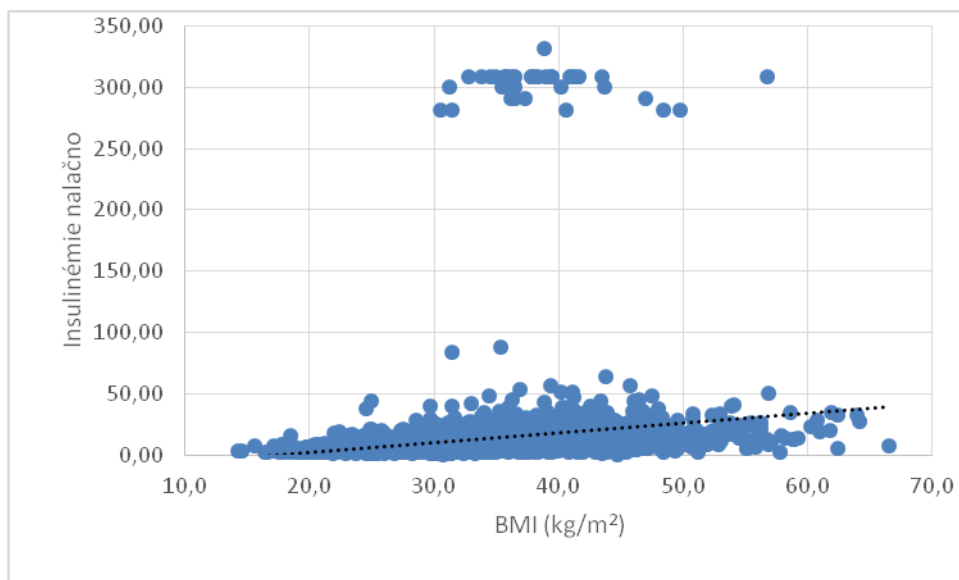
Vysvětlivky: BMI = body mass index

Vztah lačné insulinémie a hladiny C-peptidu nalačno lze popsat silnou přímou závislostí ($r=0,8437$, $P<0,0001$). Tento stav si lze snadno vysvětlit tím, že insulin je vychytáván tkáněmi a proto jejich závislost nemůže být absolutní přímá (tedy $r=1$).

8.4.3 Korelace lačné insulinémie a BMI

Jak můžeme vidět v grafu 3, tento vztah můžeme popsat středně silnou přímou závislostí danou Spearmanovým korelačním koeficientem $r=0,5576$ (hodnota $P<0,0001$).

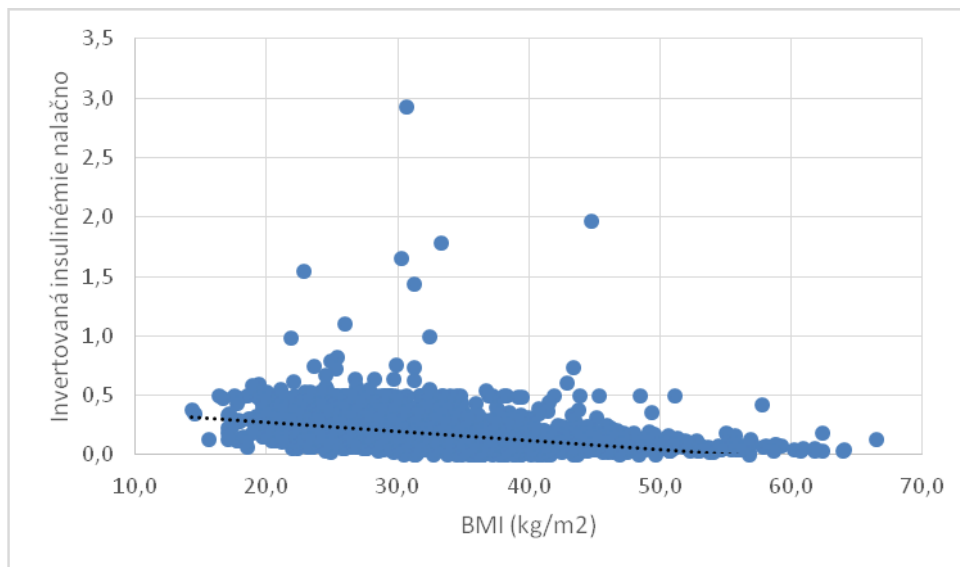
Graf 3 Korelace lačné insulinémie a BMI



8.4.4 Korelace indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence s BMI

Jak můžeme vidět z grafu 4, tak vztah mezi BMI a invertovanou insulinémií nalačno vykazuje středně silnou nepřímou závislost, konkrétně danou Spearmanovým korelačním koeficientem $r = -0,5576$ (hodnota $P<0,0001$).

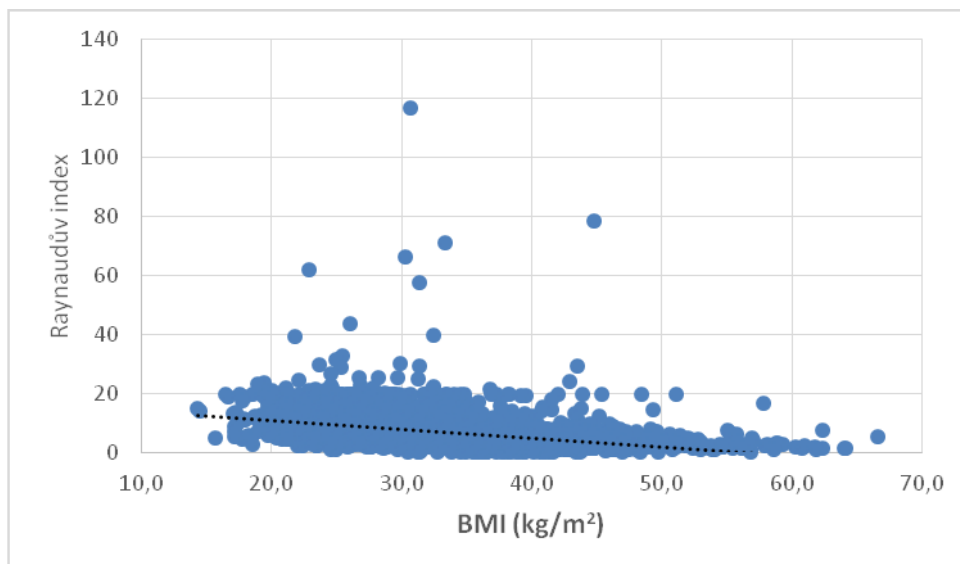
Graf 4 Korelace BMI a invertované insulinémie nalačno



Vysvětlivky: BMI = body mass index

Z grafu 5 je patrné, že Raynaudův index vykazuje stejně jako invertovaná insulinémie středně silnou nepřímou závislost na BMI danou stejnou hodnotou korelačního koeficientu $r = -0,5576$ (hodnota $P < 0,0001$).

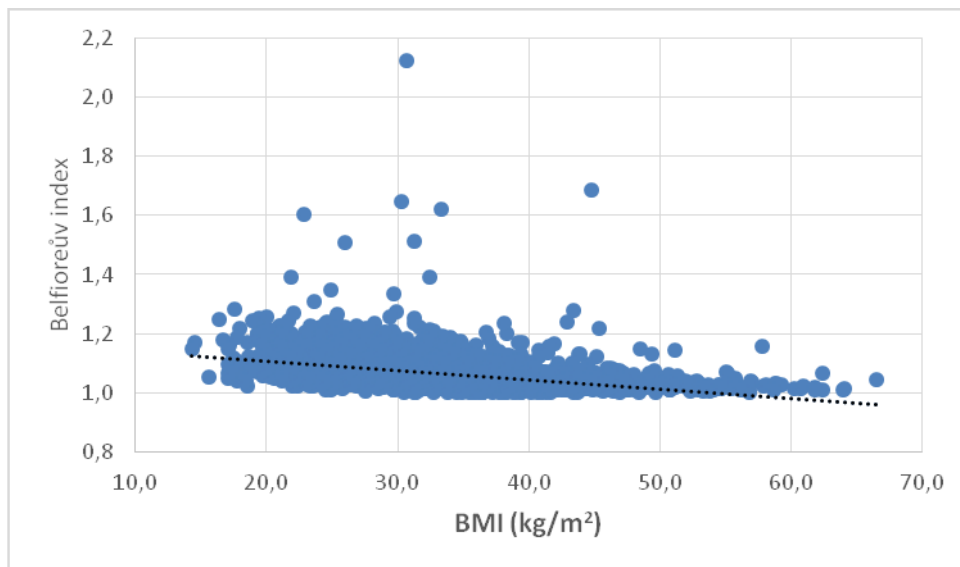
Graf 5 Korelace BMI a Raynaudova indexu



Vysvětlivky: BMI = body mass index

V grafu 6 můžeme vidět, že Belfioreův index vykazuje též středně silnou nepřímou závislost na BMI danou korelačním koeficientem $r = -0,5829$ (hodnota $P < 0,0001$).

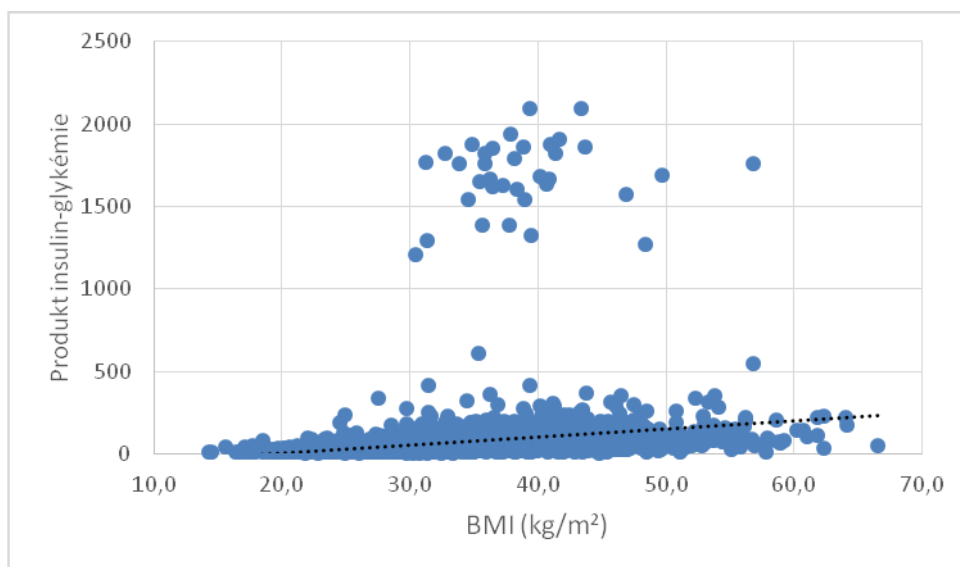
Graf 6 Korelace BMI a Belfioreova indexu



Vysvětlivky: BMI = body mass index

V grafu 7 vidíme naopak středně silnou přímou závislost mezi BMI a produktem insulin-glykémie danou korelačním koeficientem $r=0,5829$ (hodnota $P < 0,0001$).

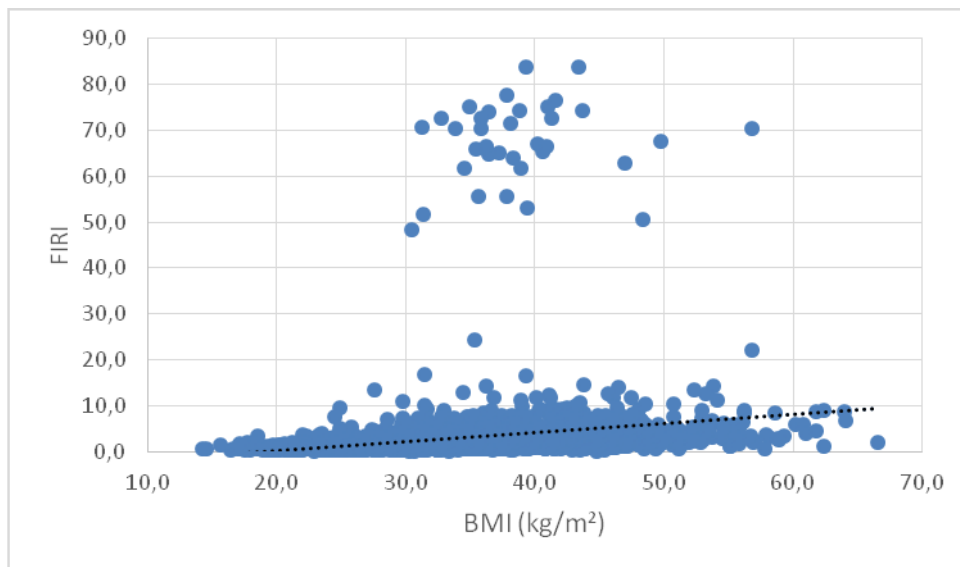
Graf 7 Korelace BMI a produktu insulin-glykémie



Vysvětlivky: BMI = body mass index

Z grafu 8 je taktéž jasně patrná středně silná přímá závislost mezi BMI a indexem FIRI daná korelačním koeficientem $r=0,5829$ (hodnota $P < 0,0001$).

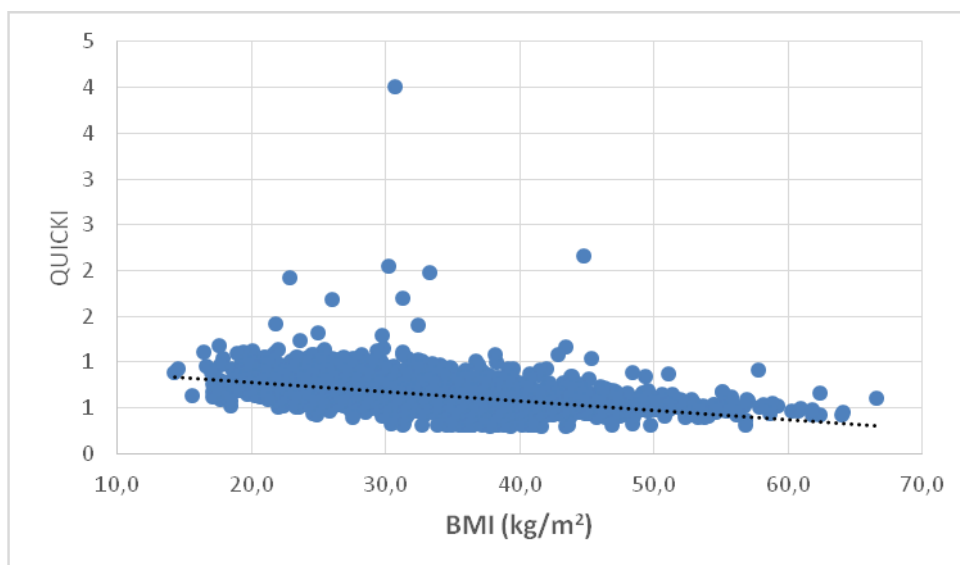
Graf 8 Korelace BMI a indexu FIRI



Vysvětlivky: FIRI = Fasting insulin resistance index, BMI = body mass index

V grafu 9 můžeme vidět též středně silnou nepřímou závislost mezi BMI a indexem QUICKI danou korelačním koeficientem $r=-0,5829$ (hodnota $P < 0,0001$).

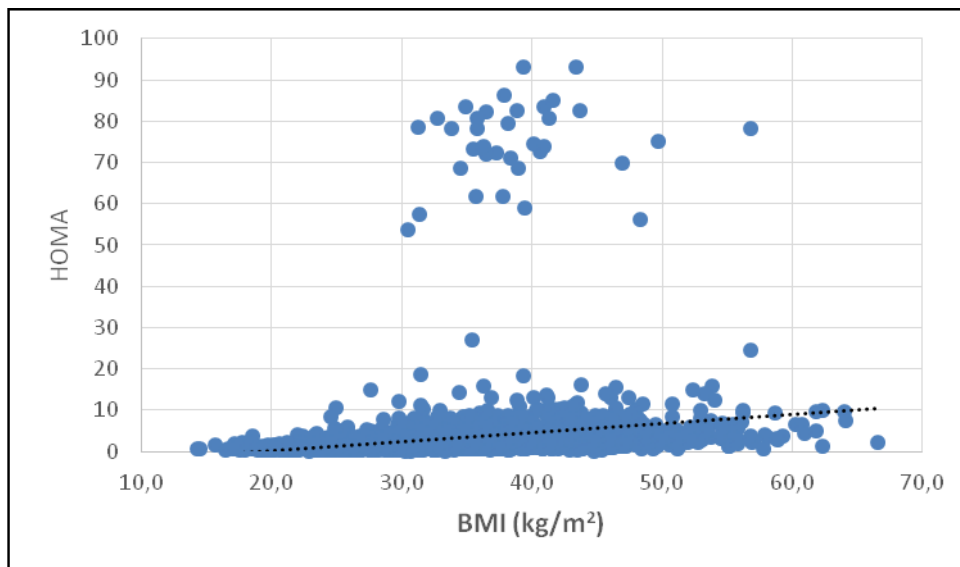
Graf 9 Korelace BMI a indexu QUICKI



Vysvětlivky: QUICKI = quantitative insulinsensitivity check index, BMI = body mass index

Z grafu 10 vidíme, že index HOMA vykazuje též středně silnou přímou závislost na BMI danou korelačním koeficientem $r=0,5829$ (hodnota $P < 0,0001$).

Graf 10 Korelace BMI a indexu HOMA



Vysvětlivky: HOMA = homeostasis model assesment, BMI = body mass index

Můžeme tedy obecně říci, že indexy insulinorezistence (produkt insulin-glykémie, FIRI a HOMA) vykazují přímou středně silnou závislost na BMI, z čehož vyplývá, že s rostoucím BMI vzrůstá i insulinorezistence. Naopak obecně indexy insulinosenzitivity (invertovaná insulinémie, Raynaudův index, Belfioreův index a index QUICKI) vypovídají o tom, že u pacientů s rostoucím BMI klesá insulinosenzitivita.

8.4.5 Korelace indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence s tělesnou hmotností

Velmi obdobně vypadá i korelace těchto indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence s tělesnou hmotností. Jedná se taktéž o středně silnou přímou závislost tělesné hmotnosti a indexů insulinorezistence (produkt insulin-glykémie: $r=0,5405$, $P<0,0001$; FIRI: $r=0,5405$, $P<0,0001$); HOMA: $r=0,5405$, $P<0,0001$) a středně silnou nepřímou závislost tělesné hmotnosti a indexů insulinosenzitivity (invertovaná insulinémie: $r=-0,5156$, $P<0,0001$; Raynaudův index: $r=-0,5156$, $P<0,0001$; Belfioreův index: $r=-0,5405$, $P<0,0001$; QUICKI: $r=-0,5405$, $P=0$). V tomto případě tedy taktéž s rostoucí hmotností klesá insulinosenzitivita a vzrůstá insulinorezistence.

8.4.6 Korelace hyperinsulinémie a vybraných parametrů lipidového spektra

Při zkoumání závislostí jednotlivých vybraných parametrů lipidového spektra a hyperinsulinémie jsem zjistila, že v tomto souboru pacientů, kteří dle hodnot lačné inulinémie patří do kategorie hyperinsulinemických, se neprokázala významná závislost mezi těmito indexy a hyperinsulinémií. V případě korelace HDL s hyperinsulinémií byl Spearmanův korelační koeficient $r=0,148$. Pro LDL činila hodnota Spearmanova korelačního koeficientu $r= -0,023$. V případě celkové cholesterolemie byl Spearmanův korelační koeficient r roven $- 0,015$.

9. DISKUSE

9.1 Upřesnění vztahu BMI k hyperinsulinémií, věku a lačné glykémii a C-peptidu

V této diplomové práci s rostoucím věkem v této skupině pacientů můžeme sledovat nárůst BMI a to bohužel z oblasti nadváhy až do obezity. Také se prokázala závislost rostoucí lačné glykémie a hladiny C-peptidu nalačno na rostoucím BMI. Taktéž však můžeme říci, že s rostoucím BMI vzrůstala lačná insulinémie, ale u velké většiny pacientů se stále pohybovala ve fyziologických mezích a nepřekračovala práh hyperinsulinémie. V této diplomové práci se tedy neprokázala významná korelace mezi BMI a hyperinsulinémií.

V práci Horákové a spol. z roku 2010 byly pacienti rozděleni dle BMI do 3 skupin a to na zdravé jedince (BMI<25), jedince s nadváhou (BMI 25-30) a obézní jedince (BMI>30). Dle těchto skupiny byly pak výsledky jednotlivých vyšetření srovnány a došlo se k závěrům, že u jedinců s BMI <25 se měřené laboratorní hodnoty pohybovaly ve fyziologických normách, pouze celková cholesterolémie byla mírně zvýšená (5,65mmol/l). Lze tedy říci, že tito jedinci měli fyziologickou lačnou glykémii, insulinémií i hladinu HDL cholesterolu. Hladina C-peptidu v této práci nebyla vzhledem k BMI zkoumána. Ve skupině jedinců s BMI v rozmezí od 25 do 30 už můžeme najít znaky typické pro insulinorezistentní pacienty a to například lačnou hyperglykémii, zvýšenou triglyceridémii a systolickou hypertenzi. Naopak hladina HDL cholesterolu a celková cholesterolémie byly v normě. Ve skupině obézních pacientů můžeme najít lačnou hyperglykémii nebo DM 2. typu, hypertriglyceridémii a systolickou i diastolickou hypertenzi svědčící též pro insulinorezistenci. Nicméně celková cholesterolémie i hladina HDL u těchto pacientů byla stále v normě. Pokud bychom se obecně zaměřili na závislost vybraných parametrů na rostoucím BMI tak lze z této práce říci, že u těchto jedinců s rostoucím věkem a rostoucím BMI vzrůstala lačná insulinémie. Lačná glykémie vzrůstala pouze od zdravých jedinců do skupiny nadváhy. U obézních jedinců paradoxně poklesla. Hladina HDL cholesterolu s rostoucím BMI klesala. Celková cholesterolémie mírně poklesla mezi skupinami zdravých jedinců a nadváhou, ale u

obézních jedinců opět mírně narostla. V průměrných hodnotách pacienti z žádné skupiny nevykazovali hyperinsulinémii (Horáková et al, 2010).

Můžeme tedy říci, že v této diplomové práci se v podstatě potvrdily výsledky práce Horákové a spol. z roku 1997, kdy s rostoucím věkem vzrůstalo BMI a zároveň s rostoucím BMI došlo k nárůstu lačné insulinémie, ale ne až do hodnot hyperinsulinémie. Taktéž došlo k nárůstu lačné glykémie v závislosti na BMI, jen s tím rozdílem, že v práci Horákové s spol. jen do oblasti nadváhy a v této diplomové práci glykémie vzrůstala s BMI i v oblasti obézních pacientů. Zároveň však nelze porovnat závislosti hladiny C-peptidu na BMI, neboť tento parametr nebyl v jejich práci zkoumán.

9.2 Rozdíly mezi muži a ženami

V této diplomové práci se u mužů prokázaly obecně vyšší hodnoty BMI, lačné glykémie, lačné insulinémie, hladiny LDL a celkové cholesterolemie. Naopak hodnoty HDL byly u mužů nižší než u žen. Neprokázala se tu ani významná korelace mezi BMI a hyperinsulinemií.

V práci Winocoura a spol. z roku 1992 zjistili signifikantní rozdíly mezi muži a ženami jak v kategorii obézních (BMI mužů >27, BMI žen >25), tak neobézních. Obecně lze říci, že muži vykazovali v této práci vyšší hodnoty než ženy jak v kategorii obézních, tak neobézních. Konkrétně se jednalo o vyšší BMI, lačnou glykémii, lačnou insulinémii, hladinu LDL cholesterolu a celkovou cholesterolemii. Naopak hladinu HDL cholesterolu měli muži nižší než ženy (Wincour et al, 1992).

V této diplomové práci se v podstatě výše jmenované fakty potvrdily. Také se též zjistilo, že muži vykazovali též vyšší hodnotu C-peptidu nalačno, ovšem tento parametr nebyl v práci Winocoura a spol. zkoumán a proto jej nebylo možno srovnat.

9.3 Výpočty insulinorezistence a insulinosenzitivity a jejich vztah k ostatním parametrům

Indexy insulinorezistence použité v této práci vykazaly přímou závislost se středně silnou korelací s BMI, nejsou už však závislé na věku. Naopak indexy insulinosenzitivity použité v této práci prokázaly nepřímou závislost a taktéž středně silnou korelací s BMI a stejně jako indexy insulinorezistence nejsou závislé na věku. Všechny tyto indexy prokázaly též obdobně jako u BMI korelací s tělesnou hmotností - indexy insulinosenzitivity nepřímou středně silnou závislost a indexy insulinorezistence přímou středně silnou závislost. Prokázala se též velmi silná korelace jednotlivých indexů mezi sebou navzájem, a proto si myslím, že není nutné používat v praxi několik takovýchto indexů.

Můžeme však konstatovat, že pacienti v této diplomové práci dle indexů insulinosenzitivity a insulinorezistence a stejně tak dle lačné insulinémie s největší pravděpodobností ve většině případů insulinorezistentní nebyli, neboť hodnoty indexu HOMA kromě skupiny pacientů s BMI > 40 nesvědčily pro insulinorezistenci. U indexu QUICKI jsem v žádné ze skupin rozdělených dle BMI i věku nenašla hodnoty svědčící pro insulinorezistenci. Totéž lze v podstatě říci i dle lačné insulinémie, která ve všech sledovaných skupinách byla v normě.

V práci Horákové a spol. z roku 2010 zjistili, že ve skupině zdravých pacientů s BMI <25 byly hodnoty indexu QUICKI v normě (0,341), snížené ve skupině jedinců s nadváhou (0,316) a ještě nižší ve skupině obézních (0,301). Hodnoty QUICKI menší nebo rovno 0,34 svědčí pro insulinorezistenci (Horáková et al, 2010).

V práci Horákové a spol z roku 2010 též zjistili, že u zdravých jedinců s BMI <25 byl index HOMA v mezích normy (2,53), tedy nižší než 2,68. U skupiny s nadváhou byly hodnoty tohoto indexu zvýšené (5,26) a u obézních pacientů ještě vyšší (6,50), což v obou případech svědčí pro insulinovou rezistenci (Horáková et al, 2010).

V této diplomové práci můžeme též vidět slabou nepřímou závislost FIRI na hladině HDL cholesterolu ($r=-0,3557$, $p<0,001$). V případě závislosti FIRI na BMI v této diplomové práci můžeme vidět závislost středně silnou ($r=0,5829$, $p=0$). Můžeme také říci, že FIRI v této práci nezávisí na celkové cholesterolémii. Naopak v této práci se

prokázala přímá středně silná závislost FIRI na lačné glykémii ($r=0,3777$, $p<0,001$). V této diplomové práci lačná insulinémie vykazala obdobné vztahy jako index FIRI vůči výše zmiňovaným parametrům.

V práci Gatese a spol z roku 1997 zjistili, že index FIRI vykázal nepřímou slabou závislost na hladině HDL cholesterolu ($r=-0,32$, $p<0,01$) a zároveň přímou slabou závislost na BMI ($r=0,27$, $p<0,05$). Naopak index FIRI nevykázal závislost na lačné glykémii a celkové cholesterolemii. Lačná insulinémie vykazala velmi obdobné závislosti jako FIRI (Gates et al, 1997).

Můžeme tedy říci, že v této diplomové práci se v podstatě potvrdila závislost indexu FIRI na hladině HDL a nezávislost na celkové cholesterolemii. Následné rozdíly v závislostech mezi prací Gatese a spol. a touto diplomovou prací lze pravděpodobně částečně přičíst rozdílnosti populací, které byly zkoumány.

9.4 Vztah vybraných parametrů lipidového spektra k hyperinsulinémii

V této diplomové práci lačná insulinémie a hladiny HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a celkové cholesterolemie nevykázaly významnou korelaci (Spearmanův korelační koeficient r pro lačnou insulinémii vůči celkové cholesterolemii $r= 0,0023$, $P= 0,8942$; vůči HDL $r=-0,3349$, $P<0,001$; vůči LDL $r= 0,1224$, $P <0,001$). Tyto poznatky se v podstatě shodují s výsledky práce Wincoura a spol z roku 1992, kdy zjistili, že lačná insulinémie nekoreluje s hodnotami lipidového spektra.

Naopak v práci Modanové a spol. z roku 1988 zjistili, že hyperinsulinémie souvisí s narušeným lipidovým spektrem jak HDL, LDL, tak i VLDL cholesterolu. Nicméně tento fakt jsem v této práci nemohla potvrdit ani vyvrátit, neboť většina pacientů v této práci neměla výrazně porušené lipidové spektrum.

V případě hyperinsulinemických pacientů z této diplomové práce se neprokázala významná korelace s HDL, LDL ani celkovou cholesterolemii.

10. ZÁVĚR

10.1 Upřesnění vztahu BMI k hyperinsulinémii, věku a lačné glykémii a C-peptidu

V této skupině pacientů lze říci, že vzhledem k BMI prokázaly statistickou významnost všechny sledované parametry kromě tělesné výšky. S rostoucím BMI rostla lačná insulinémie i hladinu C-peptidu. Lačná glykémie rostla jen velmi mírně. Naopak u hyperinsulinemických pacientů se prokázala téměř nulová korelace vůči BMI. S rostoucím věkem vzrůstá i BMI pacientů.

10.2 Výpočty insulinorezistence a insulinosenzitivity a jejich vztah k ostatním parametrům

Indexy insulinorezistence použité v této práci vykazaly přímou závislost na BMI, nejsou už však závislé na věku. Naopak indexy insulinosenzitivity použité v této práci prokázaly nepřímou závislost na BMI a stejně jako indexy insulinorezistence nejsou závislé na věku.

10.3 Vztah vybraných parametrů lipidového spektra k hyperinsulinémii

Závislost hyperinsulinémie na celkové cholesterolémii a hladinách HDL i LDL nebyla prokázána. Spearmanův korelační koeficient r bych v těchto případech nižší než 0,1. Mírně vyšší závislost prokázaly tyto vybrané parametry lipidového spektra vůči insulinémii obecně. Hodnota Spearmanova korelačního koeficientu r pro LDL činí 0,1224, jedná se tedy o slabou závislost. Hodnota Spearmanova korelačního koeficientu r pro HDL činí -0,3349, což je o něco silnější, ale stále slabá nepřímá závislost.

11. POUŽITÉ ZKRATKY

| zkratka | význam zkratky | český význam |
|------------------|--|---|
| ADP | <i>Adenosine diphosphate</i> | Adenosindifosfát |
| ATP | <i>Adenosine triphosphate</i> | Adenosintřofosfát |
| BIRKO | <i>B cell insulin receptor knockout</i> | Insulinový receptor vypnutý v β buňkách |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> | index tělesné hmotnosti; [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] |
| BDNF | <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> | Neurotrofní faktor odvozený od mozku |
| cAMP | <i>Cyclic adenosine monophosphate</i> | cyklický adenosin monofosfát |
| CCK | cholecystokinin | cholecystokinin |
| C-peptid | <i>Connecting peptid</i> | „spojovací“ peptid |
| DM | <i>Diabetes mellitus</i> | Diabetes mellitus |
| ELISA | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay | Fotometrická enzymová imunoanalýza |
| Epac | Exchange protein directly activated by cAMP | |
| FIRI | <i>Fasting insulin resistance index</i> | Index lačné insulinemie |
| FIRKO | <i>Fat insulin receptor knockout</i> | Insulinový receptor vypnutý v tukové tkáni |
| FSIVGTT | <i>Frequently sampled intravenous glucose tolerance test</i> | Intravenózní glukózotoleranční test s častým odběrem vzorků krve |
| GDP | <i>Guanosine diphosphate</i> | Guanosindifosfát |
| GIP | glucose-dependent insulinotropic peptide; Gastric inhibitory polypeptide | Glukózodependentní insulinotropní peptid |
| GLP | <i>Glucagon like peptid</i> | Glukagonu podobný peptid |
| GRP | <i>Gastrin releasing peptid</i> | Gastrin uvolňující peptid |
| GTP | <i>Guanosine triphosphate</i> | Guanosintrifosfát |
| GLCL | | Glykémie nalačno; [mmol/l] |
| GLUT | <i>Glucose transport facilitators</i> | Typ transportérů pro usnadněný přenos glukózy a dalších látek přes membránu |
| h | <i>Body height</i> | Tělesná výška; [m^2] |
| HbA1c | Glycosylated haemoglobin | Glykosylovaný hemoglobin |
| HDL; HDLC | <i>High density lipoprotein; high density</i> | Vysokodenzní lipoprotein |

| | | |
|--|---|---|
| | <i>lipoprotein cholesterol</i> | |
| HMIT | H ⁺ /myo-inositol transporter | H ⁺ /myo-inositol transportér |
| HNF | Hepatocyte nuclear factor | Hepatocytární nukleární faktor |
| HOMA | <i>Homeostasis model assesment</i> | Homeostatický index insulinové rezistence |
| HPGH | | Hraniční porucha glukózové homeostázy |
| IL-6 | | Interleukin 6 |
| INS | <i>insulin</i> | insulin |
| INSL | | Insulinémie nalačno; [μIU/ml] |
| IP₃ | <i>Inositol triphosphate</i> | inositoltrifosfát |
| | <i>Insulin resistance</i> | Insulinová rezistence |
| IR | | |
| IRS | <i>Insulin receptor substrate</i> | Substrát pro insulinový receptor |
| LDL; LDLC | <i>Low density lipoprotein; low density lipoprotein cholesterol</i> | Nízkodenzní lipoprotein |
| LIRKO | <i>Liver insulin receptor knockout</i> | Insulinový receptor vypnutý v játrech |
| MCH | <i>Melanin concentrating hormone</i> | Melanin koncentrující hormon |
| MFS | <i>Major facilitator superfamily</i> | Nadrodina transportérů pro usnadněný přenos |
| MODY | <i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i> | |
| mRNA | <i>Messenger Ribonucleic acid</i> | Mediátorová neboli informační RNA |
| Na⁺/K⁺ ATPáza | | Na ⁺ /K ⁺ Adenosin trifosfatáza |
| NIRKO | <i>Neuron insulin receptor knockout</i> | Insulinový receptor vypnutý v neuronech |
| NmU | <i>Neuromedin U</i> | Neuromedin U |
| NPY | <i>Neuropeptide Y</i> | Neuropeptid Y |
| oGTT | <i>Oral glucose tolerance test</i> | Orální glukózový toleranční test |
| PACAP | <i>Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide</i> | Hypofyzární adenylátcyklázu aktivující polypeptid |
| PIP₂ | <i>Phosphatidyl inositol bisphosphate</i> | Fosfatidyl inositol bisfosfát |
| PI3K | <i>Phosphatidyl inositol- 3- kinase</i> | Fosfatidylinositol – 3- kináza |
| PKA | <i>Protein kinase A</i> | Preteinkináza A |
| POMC | | Pro-opiomelanokortin |
| QUICKI | <i>Quantitative insulin sensitivity check index</i> | Kvantitativní index kontroly insulinové sensitivity |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| RIA | <i>radioimmunoassay</i> | radioimunoanalýza |
| SLC 2A | <i>Solute carrier2A</i> | Skupina genů kódující GLUT transportéry |
| SGLT | <i>sodium-glucose linked transporter</i> | Glukózový transportér závislý na sodíku |
| SI_{clamp} | <i>Glukose clamp index of insulin sensitivity</i> | Index insulinové senzitivity vytvořený metodou glukózového clampu |
| TNF - α | <i>Tumor necrosis factor α</i> | Tumor nekrotizující faktor α |
| VIP | <i>Vasoactive intestinal peptid</i> | Vazoaktivní intestinální peptid |
| w | <i>Body weight</i> | Tělesná hmotnost; [kg] |

12. SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tabulka 1 Klasifikace hmotnosti podle BMI | 12 |
| Tabulka 2 Tři možné způsoby diagnostiky DM..... | 19 |
| Tabulka 3 Normální hodnoty glykemie | 19 |
| Tabulka 4 Hraniční porucha glukózové homeostázy (prediabetes) | 19 |
| Tabulka 5 Typy glykemií a jejich kritéria | 20 |
| Tabulka 6 Základní charakteristiky souboru pacientů | 52 |
| Tabulka 7 Věková pásma..... | 53 |
| Tabulka 8 Rozdělení skupiny dle BMI..... | 53 |
| Tabulka 9 Změřená data a výsledky vyšetření rozdělená dle BMI | 56 |
| Tabulka 10 Vypočtené indexy insulinosenzitivity a insulinorezistence rozdělené dle BMI | 57 |
| Tabulka 11 Změřená data a výsledky vyšetření rozdělené dle věku..... | 59 |
| Tabulka 12 Vypočtené indexy insulinosenzitivity a insulinorezistence rozdělené dle věku | 60 |
| Tabulka 13 Srovnání klidových hodnot mezi muži a ženami..... | 61 |
| Tabulka 14 Srovnání jednotlivých indexů mezi muži a ženami..... | 62 |
| Tabulka 15 Význam Spearmanova korelačního koeficientu | 63 |
| Tabulka 16 Míra závislosti dle koeficientu r..... | 63 |

13. SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|---|----|
| Obrázek 1 Molekula glukózy v Haworthově projekci | 13 |
| Obrázek 2 Anatomický popis slinivky břišní | 24 |
| Obrázek 3 Udržování glukózové homeostázy prostřednictvím insulinu a glukagonu | 27 |
| Obrázek 4 Spolupráce mezi Langerhansovými ostrůvky a dalšími orgány | 30 |
| Obrázek 5 Struktura insulinu..... | 36 |
| Obrázek 6 Syntéza insulinu | 37 |
| Obrázek 7 Mechanismus působení insulinu | 38 |
| Obrázek 8 Struktura C-peptidu a insulinu před odštěpením z molekuly proinsulinu | 40 |
| Obrázek 9 Rozdíl mezi vstupem glukózy do buňky u normální a insulinorezistentní buňky | 43 |

13.1 Zdroje obrázků

1. 1820_The_Pancreas.jpg [cit. 2018-03-06] Dostupné z:
<https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/the-endocrine-pancreas/>
2. C_peptide.jpg [cit. 2018-01-19]. Dostupné z:
http://www.familyhealthonline.ca/fho/diabetes/_images/c_peptide.jpg
3. Complementary roles of insulin and glucagon.jpg [cit. 2018-03-07] Dostupné z:
<https://www.atrainceu.com/course-all/diabetes-type-2-090>
4. emm20166f4.jpg [cit. 2018-03-08] Dostupné z:
https://www.google.cz/search?q=interplay+of+the+pancreas+with+the+brain+and+the+gut&client=firefox-b-ab&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwic2b7s3NvZAhUFYJoKHTCkAdYQ_AUICigB&biw=1525&bih=730#imgsrc=6up8AJ8bpTetxM:
5. Glucose_Haworth.png [cit. 2018-03-08] Dostupné z:
https://cs.wikipedia.org/wiki/Gluk%C3%B3za#/media/File:Glucose_Haworth.png
6. HormoneInsulin.png [cit. 2018-01-08]. Dostupné z:
<http://www.diabetesadvocates.info/LearningCenter/DiabetesInformation/HormoneInsulin.png>
7. Insulinresistance.jpg [cit. 2018-01-08]. Dostupné z:
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Insulinresistance.jpg>

8. Ln4.jpg . [cit. 2018-02-26]. Dostupné z:
<http://i0.wp.com/www.namrata.co/wp-content/uploads/2012/09/ln4.jpg>
9. Structure of insulin.png [cit. 2018-01-08]. Dostupné z:
<https://pharmafactz.com/pharmacology-of-insulin-analogues/>

14. SEZNAM GRAFŮ

| | |
|---|-----------|
| Graf 1 Korelace HDL a tělesné hmotnosti | 64 |
| Graf 2 Korelace BMI a C-peptidu nalačno | 64 |
| Graf 3 Korelace lačné insulinémie a BMI | 65 |
| Graf 4 Korelace BMI a invertované insulinémie nalačno | 66 |
| Graf 5 Korelace BMI a Raynaudova indexu | 66 |
| Graf 6 Korelace BMI a Belfioreova indexu | 67 |
| Graf 7 Korelace BMI a produktu insulin-glykémie | 67 |
| Graf 8 Korelace BMI a indexu FIRI | 68 |
| Graf 9 Korelace BMI a indexu QUICKI | 68 |
| Graf 10 Korelace BMI a indexu HOMA | 69 |

15. POUŽITÁ LITERATURA

1. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2016, 40(Supplement 1), S11-S24 [cit. 2018-03-16]. DOI: 10.2337/dc17-S005. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-S005>
2. Anonymous, Sacharidy. [online] [cit. 2018-03-08]. Dostupné z: <http://e-chembook.eu/sacharidy>
3. Anonymous. *Akutní komplikace* [online]. [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://www.mte.cz/vse-o-diabetes/akutni-komplikace>
4. Anonymous. Co je BMI? [online]. [cit. 2018-01-07]. Dostupné z: <https://www.bodymassindex.cz/faq/co-je-bmi->
5. Anonymous. Hyperinsulinemia. *Diabetes.co.uk* [online]. [cit. 2018-03-08]. Dostupné z: <https://www.diabetes.co.uk/hyperinsulinemia.html>
6. Anonymous. Insulaemia. *Slovník cizích slov* [online]. [cit. 2018-02-27]. Dostupné z: <http://www.slovník-cizich-slov.cz/insulaemia.html>
7. Anonymous. Metoda - Glukóza. *Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-glukoza.html>
8. Anonymous. *Metoda – Cholesterol HDL. Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-cholesterol-hdl.html>
9. Anonymous. *Metoda – Cholesterol LDL. Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-cholesterol-ldl.html>
10. Anonymous. *Metoda – Cholesterol. Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-cholesterol.html>
11. Anonymous. *Metoda C-peptid. Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-c-peptid.html>
12. Anonymous. *Metoda Inzulin. Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN HK* [online]. [cit. 2018-03-08]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.cz/metoda-inzulin.html>
13. Campbell JE, Daniel J. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. 2015, 11(6) [cit. 2018-03-16]. DOI: 10.1038/nrendo.2015.51. ISSN 1759-5029. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2015.51>
14. Carruthers A, Dezutter J, Ganguly A, Devaskar SU. Will the original glucose transporter isoform please stand up!. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [online]. 2009, 297(4), E836-E848 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1152/ajpendo.00496.2009. ISSN 0193-1849. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00496.2009>
15. DeFronzo, RA, J D Tobin a R Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-*

- Endocrinology and Metabolism* [online]. 1979, 237(3), E214- [cit. 2018-03-01]. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214. ISSN 0193-1849. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
16. Doege H, Bocianski A, Joost HG, Schurmann A. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochemical Journal* [online]. 2000, (350), 771-776 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1221309/pdf/10970791.pdf>
Dostupné z <https://academic.oup.com/jcem/article/85/7/2402/2851441>
 17. Duca L, Sippl R, Snell-Bergeon JK. Is the Risk and Nature of CVD the Same in Type 1 and Type 2 Diabetes?. *Current Diabetes Reports* [online]. 2013, 13(3), 350-361 [cit. 2018-03-16]. DOI: 10.1007/s11892-013-0380-1. ISSN 1534-4827. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-013-0380-1>
 18. Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB, et al. Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2008, 105(35), 13163-13168 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1073/pnas.0801059105. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0801059105>
 19. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine* [online]. 2011, 17(11), 1481-1489 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1038/nm.2513. ISSN 1078-8956. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nm.2513>
 20. Gates JR, Parpia B, Campbell TC, Junshi Ch. Evaluation of the FIRI (Fasting Insulin Resistance Index) and selected plasma parameters associated with insulin resistance as predictors of cardiovascular mortality in rural Chinese women. *Asia Pacific J Clin Nutr* [online]. 6(3), 200-202 [cit. 2018-04-30]. Dostupné z: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/6/3/200.pdf>
 21. Gaw A, Murphy M, Srivastava R, Cowan RA, O'Reilly D. *Clinical biochemistry: an illustrated colour text* [online]. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2013, s. 62-63 [cit. 2018-01-30]. ISBN 9780702054143. Dostupné z: <https://www.elsevier.com/books/clinical-biochemistry/gaw/978-0-7020-5179-1>
 22. Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* [online]. 2000, 49(11), 1751-1760 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.2337/diabetes.49.11.1751. ISSN 0012-1797. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.49.11.1751>
 23. Horáková D, Stejskal D, Pastucha D, Muchová L, Janout V. Potential markers of insulin resistance in healthy vs obese and overweight subjects. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* [online]. 2010, 154(3), 245-249 [cit. 2018-05-07]. Dostupné z: <http://mefanet.upol.cz/BP/2010/3/245.pdf>
 24. Chandra R, Liddle RA. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Current Opinion in Gastroenterology* [online]. 2009, 25(5), 441-446 [cit. 2018-

- 04-23]. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32832e9c41. ISSN 0267-1379. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001574-200909000-00009>
25. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* [online]. 2005, 54, 1914-1925 [cit. 2018-01-30]. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/54/7/1914.full.pdf>
26. Ibberson M, Riederer BM, Uldry M, Guhl B, Roth J, Thorens B. Immunolocalization of GLUTX1 in the Testis and to Specific Brain Areas and Vasopressin-Containing Neurons. *Endocrinology* [online]. 2002, 143(1), 276-284 [cit. 2018-04-27]. DOI: 10.1210/endo.143.1.8587. ISSN 0013-7227. Dostupné z: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.143.1.8587>
27. Karen I, Svačina Š et al. Diabetes mellitus v primární péči. 2., rozš. vyd. Praha: Axonite CZ, 2014, s. 30-32. Asclepius. ISBN 978-80-904899-8-1.
28. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000, 85(7), 2402-2410. [cit. 2018-01-08]
29. Marcovecchio ML. Complications of Acute and Chronic Hyperglycemia. *US Endocrinology* [online]. 2017, 13(01), 17- [cit. 2018-03-08]. DOI: 10.17925/USE.2017.13.01.17. ISSN 1758-3918. Dostupné z: <http://www.touchendocrinology.com/articles/complications-acute-and-chronic-hyperglycemia>
30. Minamino N, Sudoh T, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedins: Novel smooth-muscle stimulating peptides identified in porcine spinal cord. *Peptides* [online]. 1985, 6, 245-248 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1016/0196-9781(85)90381-X. ISSN 01969781. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/019697818590381X>
31. Mindlová M. Definice hypoglykémie a patofyziologie jejího vzniku. *Medical Tribune* [online]. 2012, (4) [cit. 2018-03-08]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/25965-definice-hypoglykemie-a-patofyziologie-jejeho-vzniku>
32. Mobasher A, Dobson H, Mason S, Cullingham F, Shakibaei M, Moley J, Moley K. Expression of the GLUT1 and GLUT9 facilitative glucose transporters in embryonic chondroblasts and mature chondrocytes in ovine articular cartilage. *Cell Biology International* [online]. 2005, 29(4), 249-260 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1016/j.cellbi.2004.11.024. ISSN 10656995. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.cellbi.2004.11.024>
33. Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fuchs Z, Cherit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 1988, 8(3), 224-236 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1161/01.ATV.8.3.227. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.ATV.8.3.227>
34. Morgan DG, Kulkarni RN, Hurley JD, et al. Inhibition of glucose stimulated insulin secretion by neuropeptide Y is mediated via the Y1 receptor and

- inhibition of adenylyl cyclase in RIN 5AH rat insulinoma cells. *Diabetologia* [online]. 1998, 41(12), 1482-1491 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1007/s001250051095. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s001250051095>
35. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* [online]. 2013, (34), 121-138 [cit. 2018-03-02]. DOI: 10.1016/j.mam.2012.07.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299712000842>
 36. Pastucha D, Hyjánek J, Malinčíková J et al. Hypertenze dětského věku a její vztah k inzulinové rezistenci. *Pediatric pro Praxi.* 2007, 8(4), 237-239. ISSN 1803-5264.
 37. Piňhová P. Inzulinová rezistence a možnosti jejího ovlivnění. *Remedia: Diabetologie* [online]. 2008, (Diabetologie 2008) [cit. 2018-02-26]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Inzulinova-rezistence-a-moznosti-jejeho-ovlivneni/8-V-wG.magarticle.aspx>
 38. Rác O. Perspektívy využitia stanovenia C-peptidu v praktickej diabetológii. *Labor Aktuell* [online]. 2007, (02), 12-15 [cit. 2018-01-19]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2007/LA0207/cpeptid.pdf
 39. Röder PV, B Wu, Y Liu a W Han. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine* [online]. 2016, 48(2016), 1-19 [cit. 2018-03-02]. DOI: 10.1038/emm.2016.6. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/emm20166>
 40. Rooman I., Lardon J a Bouwens L. Gastrin Stimulates β -Cell Neogenesis and Increases Islet Mass From Transdifferentiated but Not From Normal Exocrine Pancreas Tissue. *Diabetes* [online]. 2002, 51(3), 686-690 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.2337/diabetes.51.3.686. ISSN 0012-1797. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.51.3.686>
 41. Rushakoff RA, Goldfine ID, Beccaria LJ, Mathur A, Brand RJ, Liddle RA. Reduced postprandial cholecystokinin (CCK) secretion in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for a role for CCK in regulating postprandial hyperglycemia [online]. 1993, 76(2), 489-493 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1210/jcem.76.2.8432795. ISSN 0021-972X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.76.2.8432795>
 42. Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of β Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2016, 17(5), 744- [cit. 2018-01-19]. DOI: 10.3390/ijms17050744. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/5/744>
 43. Sasaki T, Minoshima S, Shiohama A, Shintani A, Shimizu A, Asakawa S, Kawasaki K, Shimizu N. Molecular Cloning of a Member of the Facilitative

- Glucose Transporter Gene Family GLUT11 (SLC2A11) and Identification of Transcription Variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 2001, 289(5), 1218-1224 [cit. 2018-04-27]. DOI: 10.1006/bbrc.2001.6101. ISSN 0006291X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X01961017>
44. Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [online]. 2016, 28(5), 364-371 [cit. 2018-03-14]. DOI: 10.1177/0148607104028005364. ISSN 0148-6071. Dostupné z: <https://sci-hub.tw/10.1177/0148607104028005364>
45. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World Journal of Diabetes* [online]. 2010, 1(2), 36- [cit. 2018-04-30]. DOI: 10.4239/wjd.v1.i2.36. ISSN 1948-9358. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v1/i2/36.htm>
46. Solař S. C-peptid - od diagnózy ke klinice. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, 13(12), 481-486 [cit. 2018-01-19]. Dostupné z: <https://internimedica.cz/pdfs/int/2011/12/05.pdf>
47. Soták M, Marks J, Unwin RJ. Putative tissue location and function of the SLC5 family member SGLT3. *Experimental Physiology* [online]. 2017, 102(1), 5-13 [cit. 2018-03-15]. DOI: 10.1113/EP086042. ISSN 09580670. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/EP086042/full>
48. Svačina Š, Bretšnajdrová A. *Obezita a diabetes*. Praha: Maxdorf, 2000, s. 12-14. ISBN 80-85800-43-8.
49. Svačina Š. Inzulínorezistence. *Medicabáze.cz* [online]. [cit. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=565&tname=Inzulínorezistence
50. Škrha J et al. *Diabetologie*. Praha: Galén, c2009, s. 16-19. ISBN 978-80-7262-607-6.
51. Trayhurn P, Drevon ChA, Eckel J. Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle – adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Archives of Physiology and Biochemistry* [online]. 2011, 117(2), 47-56 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.3109/13813455.2010.535835. ISSN 1381-3455. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13813455.2010.535835>
52. Uldry, M. Identification of a mammalian H -myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *The EMBO Journal* [online]. 2001, 20(16), 4467-4477 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1093/emboj/20.16.4467. ISSN 14602075. Dostupné z: <http://emboj.embojpress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/20.16.4467>
53. Wang TC, Bonner-Weir S, Oates PS, Chulak M, Simon B, Merlino GT, Schmidt EV, Brand SJ. Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells. *J Clin Invest.* [online]. 1993, Sep;92(3):1349-56. [cit. 2018-04-23]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC288276/pdf/jcinvest00041-0245.pdf>

54. Winocour PH, Kaluvya S, Ramaiya K, et al. Relation between insulinemia, body mass index, and lipoprotein composition in healthy, nondiabetic men and women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 1992, 12(3), 393-402 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1161/01.ATV.12.3.393. ISSN 1079-5642. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/content/atvbaha/12/3/393.full.pdf>
55. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition* [online]. 2003, 89(01), 3- [cit. 2018-03-08]. DOI: 10.1079/BJN2002763. ISSN 0007-1145. Dostupné z: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/B4E2CD55D9FD41632B98F69E7BF754B0/S0007114503000023a.pdf/glucose_transporters_glut_and_sgl_t_expanded_families_of_sugar_transport_proteins.pdf
56. Ximenes HM, Hirata AE, Rocha MS, Curi R, Carpinelli AR. Propionate inhibits glucose-induced insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. *Cell Biochemistry and Function* [online]. 2007, 25(2), 173-178 [cit. 2018-04-23]. DOI: 10.1002/cbf.1297. ISSN 02636484. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbf.1297>
57. Ye J, Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine* [online]. 2013, 7(1), 14-24 [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6. ISSN 2095-0217. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-013-0262-6>
58. Žáková L, Jiráček J. Biosyntéza, sekrece a degradace insulinu. *Chemické listy* [online]. 2005, 99, 772-781 [cit. 2018-03-02]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2005_11_772-781.pdf