

# **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

**Obor: fyziologie a patofyziologie člověka**

**Předseda odborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc**

**Školící pracoviště: Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, Praha 4, 140 21**

**Školitel: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.**

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

<b>1 Abstrakt disertační práce.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Abstract of dissertation thesis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Úvod disertační práce.....</b>	<b>6</b>
3.1 Problematika utilizace substrátů při inzulinové rezistenci a její význam (metabolická inflexibilita).....	7
3.2 Problematika hodnocení hyperinzulinového euglykemického clampu a hodnocení odpadů urey.....	8
3.3 Inhibice renin angiotenzinového systému v kontextu inzulinové rezistence a vybraných hormonů tukové tkáně (adipokiny).....	9
<b>4 Hypotézy a cíle disertační práce.....</b>	<b>12</b>
<b>5 Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím.....</b>	<b>12</b>
5.1 Studie č. 1 Význam metabolické inflexibility u diabetiků 1.typu.....	12
5.2 Studie č. 2 Hodnocení metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu u nemocných s diabetem mellitem 1. typu a přítomnou inzulinovou rezistencí.....	14
5.3 Studie č. 3 Vliv blokády renin angiotenzinového systému inhibice použitím blokády angiotenzin II typ 1 receptoru telmisartanem u nemocných s porušenou lačnou glykemií při metabolickém syndromu.....	15
<b>6 Závěry disertační práce.....</b>	<b>18</b>
<b>7 Seznam použitých zkratk.....</b>	<b>18</b>
<b>8 Použitá literatura.....</b>	<b>19</b>
<b>9 Přehled vlastních publikací .....</b>	<b>23</b>

## 1 Abstrakt disertační práce

Inzulínová rezistence (IR) hraje zásadní roli v progresi aterosklerózy a je spojena s vyšší kardiovaskulární mortalitou a morbiditou. IR v metabolismu glukózy je běžným nálezem u diabetiků 2. typu a obézních jedinců. Řadou autorů je IR stále považována za základní z řady klinických, biochemických a humorálních odchylek, které souhrnně označujeme jako metabolický syndrom a do kterého dále zahrnujeme esenciální hypertenzi, dyslipoproteinemii, viscerální obezitu, endotelovou dysfunkci a další abnormality. Porucha účinku inzulínu a IR je přítomna i u diabetiků 1. typu a její význam není dostatečně zhodnocen. Disertační práce je zaměřena na problematiku IR u nemocných s diabetem mellitem 1. typu a dále problematiku blokády renin angiotenzinového systému (RAS) v kontextu IR u nemocných s metabolickým syndromem a poruchou glukózové homeostázy. K hodnocení IR je použita metodika hyperinzulinového-euglykemického clampu a nepřímé kalorimetrie, které umožňují testování *in vivo* u člověka. V našem projektu jsme se zaměřili na 1) posouzení významu metabolické inflexibility u diabetiků 1. typu, 2) hodnocení metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu u nemocných s diabetes mellitus 1. typu a přítomnou IR, 3) testování vlivu inhibice RAS při použití blokátoru angiotenzin II typ 1 receptoru (ARB) telmisartanu u nemocných s porušenou glukózovou homeostázou při metabolickém syndromu. Výsledky disertační práce (studie č.1) přispěly k průkazu poruchy substrátové utilizace u diabetiků 1. typu – metabolické inflexibility. Význam tohoto fenoménu nebyl a není dosud zhodnocen, není zatím provedena žádná jiná studie, která by testovala i možné terapeutické ovlivnění. Tento jev u uvedené skupiny doložila naše studie jako první. Dalším výsledkem (studie č.2) naší práce je zpřesnění metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu v kombinaci s měřením substrátové utilizace nepřímou kalorimetrií u diabetiků 1. typu spolu s hodnocením vylučování urey močí. Při hodnocení substrátové utilizace pomocí nepřímé kalorimetrie prováděné při euglykemickém hyperinzulinovém clampu nelze nahradit sběr moči během clampu sběrem během předchozích 24 hodin ani sběrem bazálním (6:00-9:00). Ke správnému hodnocení vylučování urey je nutné provádět sběry moče ve všech periodách clampu i přes technickou náročnost a možnou chybu sběru. Cirkadiální rytmus vylučování urey nebyl u našeho souboru diabetiků zjištěn. Prokázali jsme, že nemocní s diabetem 1. typu mají poruchu proteolýzy při normální oxidaci proteinů, což by mohlo poukazovat na přítomnost inzulínové rezistence v metabolismu proteinů. Poslední část disertační práce (studie č.3) byla věnována problematice „metabolické léčby“ inhibicí RAS, kdy jsme prokázali pozitivní vliv telmisartanu na vybrané adipokiny u nemocných s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií, a tím podpořili teorii o možném metabolickém účinku telmisartanu v léčbě metabolického syndromu. Podávání telmisartanu v dávce 160 mg/den po dobu tří týdnů sice neovlivnilo signifikantně míru inzulínové rezistence, ale vedlo k významnému poklesu glykémie a změnám ve vybraných adipokinech. Vzestup bazální (lačné) koncentrace leptinu spolu s inzulín-stimulovaným vzestupem adiponektinu, leptinu a rezistinu při současném poklesu TNF $\alpha$  při hyperinzulinemii při clampu podporuje možnou metabolickou aktivitu telmisartanu u nemocných s metabolickým syndromem a poruchou glukózové homeostázy.

## 2 Abstract of dissertation thesis

Insulin resistance (IR) is considered to be an important factor influencing the progression of atherosclerosis and is associated with higher morbidity and mortality. IR is a common feature of diabetes mellitus Type 2 and obesity. Many authors consider IR being the crucial abnormality of the metabolic syndrome which is characterized by the essential hypertension, hyperliproteinemia, visceral obesity, endothel dysfunction and many other abnormalities. Impaired insulin action (IR) is also described in diabetes mellitus Type 1, however this phenomenon has not been fully explained. The subjects of dissertation thesis was directed on the IR importance in diabetic Type 1 patients as well as on the renin angiotensin system inhibition in patients with IR and metabolic syndrome with impaired glucose homeostasis. Hyperinsulinemic euglycemic clamp is used in combination with indirect calorimetry to estimate the IR in vivo in humans. In our project we focused on a) the existence of the metabolic inflexibility phenomenon in type 1 diabetic patients b) the methodological evaluation of the hyperinsulinemic euglycemic clamp procedure in the same group c) the influence of renin angiotensin system inhibition with angiotensin II type 1 receptor inhibitor telmisartan in patients with metabolic syndrome and impaired glucose homeostasis. The dissertation thesis results indicate an altered substrate utilization in type 1 diabetic patients – metabolic inflexibility (study 1). To the best of our knowledge, this is the first report showing this phenomenon in diabetic Type 1 subjects. Until now the importance of the metabolic inflexibility is still unknown as well as its therapeutical consequences. The methodological aspects of the substrate utilization measurement using hyperinsulinemic euglycemic clamp with indirect calorimetry was evaluated in the study 2. This study has proved that urine collection performed during the clamp with urea excretion adjusted for changes in urea pool size is the most suitable technique for measuring substrate utilization both in diabetic Type 1 patients and healthy subjects. Urine collection during the clamp cannot be replaced either by the 24-hours sampling or by the single 24-hours urine collection. Attenuated insulin-stimulated decrease in urea excretion corrected for the changes in urea pool size implicates the impaired insulin effect on proteolysis. The last part of the dissertation thesis in the study 3 dealing with the „ metabolic treatment“ using renin angiotensin system inhibition. We found as the first the positive effect of telmisartan on selected adipokines in patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. Telmisartan administration within 3-weeks did not influence insulin resistance and substrate utilization, however statistically significant plasma glucose decrease was found as well as the changes in selected adipokine levels. We can conclude that in patients with metabolic syndrome with impaired fasting glucose the short-term treatment with telmisartan surprisingly increases plasma adiponectin, leptin and resistin concentrations and decreases plasma TNF $\alpha$  levels. These results also implicate that the effect of telmisartan could be important during hyperinsulinaemia and this is the first study presenting the positive effect of telmisartan on plasma adipokines during hyperinsulinaemia in patients with impaired fasting glucose. The changes in plasma concentrations of adipokines cannot be explained by their expressions in subcutaneous adipose tissue. The results support the hypothesis that the changes in selected plasma adipokines might be involved in the beneficial metabolic effects of telmisartan in patients with metabolic syndrome.

### 3 Úvod disertační práce

U obézních a diabetiků 2. typu je příčina IR multifaktoriální. Předpokládá se účast genetické predispozice a vliv zevního prostředí, které k indukci IR mohou vést přímo nebo nepřímo cestou změn hormonálních a enzymatických reakcí, změnou transportních mechanismů, dostupností substrátů i vlivem na krevní průtok tkáněmi<sup>1</sup>. Na rozvoji IR se může podílet defekt na kterékoli úrovni inzulínové signalizace od změny struktury a funkce inzulínového receptoru, až po defekt postreceptorových dějů. Významného pokroku bylo v posledních letech dosaženo v poznání molekulárních mechanismů procesů, které zajišťují přenos signálu vzniklého po vazbě inzulínu na inzulínový receptor na nitrobuněčné efektorové systémy (inzulínová signální kaskáda) a zahrnují kaskádu fosforylačně-defosforylačních reakcí řady signálních molekul. Po fosforylaci inzulín receptor substance 1–4 (IRS 1-4) se signalizace ubírá dvěma základními směry, jejichž pojičkem je fosfatidylinositol 3-kináza (PI 3-kináza) a Ras komplex. A) PI 3-kináza se cestou aktivace dalších kináz jako je proteinkináza B (PKB/Akt) a atypické proteinkinázy C (PKC) podílí na aktivaci enzymů proteosyntézy a aktivaci glukózových transportérů. B) Ras je skupina GTP vázajících proteinů, které odpovídají za aktivaci řady serin/treonin kináz, jako je cytoplazmatická serin kináza (Raf), mitogén aktivující protein kináza (MAP), MEK a serin kináza p90 S6. Cestou Ras komplexu jsou zajištěny mitogenní účinky inzulínu, syntéza glykogénu a lipidů<sup>2</sup>. Tato inzulínová signalizační kaskáda je přítomna nejen v inzulín-dependentních tkáních, ale i v buňkách, které jsou považovány za nezávislé na inzulínu. Podle příčiny vzniku dělíme IR na primární, která je charakterizována genetickou dispozicí, a sekundární, která je důsledkem hormonálních či metabolických změn. Vždy je však přítomna i sekundární inzulínová rezistence, která komplikuje metabolickou situaci<sup>3</sup>. Vzniká nejčastěji vlivem hormonálních a metabolických změn (např. hyperinzulinémie, hyperglykémie, zvýšení volných mastných kyselin a kontraregulačních hormonů, protilátek proti receptorům a inzulínu, amylinu a dalších vlivů)<sup>2</sup>. Sekundární IR může navodit všechny popsané receptorové i postreceptorové abnormality, které však mohou být plně reverzibilní. IR není typickým znakem diabetu 1. typu. Porucha účinku inzulínu a IR je však u těchto nemocných také opakovaně popsána, a to i u nemocných bez orgánových komplikací s uspokojivou metabolickou kompenzací<sup>5, 6</sup>. U diabetiků 1. typu je přítomna porucha účinku inzulínu (i při dávkách inzulínu okolo  $35 \pm 2$  UI/den), které v klinickém kontextu pro IR nesvědčí<sup>6</sup>. Na vzniku IR u diabetiků 1. typu se pravděpodobně podílí cesta aplikace inzulínu do periferních tkání, kdy se aplikovaný inzulín v první fázi nedostává do portální krve a do jater<sup>6</sup>. Stejně jako u diabetiků 2. typu je u diabetiků 1. typu postižena jak oxidace glukózy, tak i její neoxidativní metabolismus. Některé publikované studie prokazují, že vyšší denní dávka inzulínu (více než 25-55  $\mu$ U/ml) je spojena s vyššími titry protilátek proti inzulínu, které mohou být další příčinou IR u diabetiků 1. typu<sup>6</sup>. Z hlediska intracelulárního metabolismu glukózy je při IR u diabetu mellitu 2. typu snížena jak inzulínem stimulovaná oxidativní, tak neoxidativní utilizace glukózy. Kvantitativně je podstatně významnější pokles neoxidativního metabolismu<sup>7</sup>. Navíc tuková tkáň produkuje řadu hormonů (adipokiny, cytokiny atp.), jejichž vzájemná interakce je v současné době velmi zkoumána ve vztahu k patogenezi metabolického syndromu, diabetu a aterosklerózy. V metabolismu glukózy je postižena jaterní produkce glukózy, která není dostatečně inhibována inzulínem. Kromě IR v hepatocytu se na zvýšené glukoneogenezi může podílet

právě zvýšená nabídka substrátů a zvýšené hladiny NEMK (Randlův cyklus), které brzdí glykolýzu a oxidaci glukózy. Rezistenci k účinku inzulínu a porucha inzulín-dependentního odsunu glukózy do tkání se projevuje zejména v kosterním svalu, kde je snížena oxidativní i neoxidativní utilizace glukózy (nižší aktivita glykogensyntetázy), ale také v tukové tkáni a řadě dalších cílových buněk. IR se projevuje redukcí účinku inzulínu v metabolismu glukózy při současném snížení suprese lipolýzy (nedostatečná inhibice hormon-senzitivní lipázy) a zvýšení oxidace lipidů<sup>8, 9</sup>. Porucha účinku inzulínu nemusí být stejně vyjádřena ve všech metabolických drahách. Naopak vlivem průvodní hyperinzulinémie se zvyšují některé účinky inzulínu v metabolismu lipidů, bílkovin, nukleových kyselin a minerálů, jejichž klinické projevy mohou být pro prognózu pacienta závažnější než samotná hyperglykémie.

### **3.1 Problematika utilizace substrátů při inzulínové rezistenci a její význam (metabolická inflexibilita)**

V podmínkách nalačno je oxidace mastných kyselin hlavním zdrojem energie pro kosterní sval u zdravých štíhlých jedinců. Zatímco postprandiálně (inzulín-stimulovaných podmínek) dochází k supresi oxidace lipidů a zvyšuje se vychytávání (uptake), oxidace a ukládání glukózy<sup>10-12</sup>. Tato tzv. metabolická flexibilita, nebo-li schopnost přesmyku mezi utilizací substrátů nalačno a postprandiálně, je významná ke krytí energetických potřeb i k efektivní tvorbě zásob a využití energie<sup>11</sup>. Za podmínek nalačno přechází sval na dominantní zdroj energie ve formě mastných kyselin. Při jejich nadbytku dochází ke snížení glykolýzy cestou akumulace acetyl CoA a citrátu, což vede k inhibici pyruvát-dehydrogenázy a fosfofruktokinázy. Tím dochází ke zvýšení glukóza 6-fosfátu, který blokuje hexokinázu, a snižuje se oxidace i vstup glukózy do buněk<sup>13</sup>. Většina studií, která prezentovala vzájemnou kompetici substrátů, byla založena na pokusech na zdravých jedincích. V současné době je význam tohoto cyklu zpochybněn za podmínek IR. Experimentální studie na zvířecích modelech neprokázaly snížený inzulínem stimulovaný odsun glukózy po přidání mastných kyselin<sup>14</sup>. NEMK jsou vychytávány svaem a inkorporovány do tukových částic ve svalu (asi 70–90 %) a dochází k jejich rychlé esterifikaci do triacylglycerolů<sup>15</sup>. Bylo prokázáno, že chronické i akutní zvýšení NEMK snižuje inzulínem stimulovanou utilizaci glukózy, syntézu glykogenu a aktivitu PI-3 kinázy<sup>16, 17</sup>. Zvýšené koncentrace NEMK při IR v cirkulaci mohou být důsledkem zvýšené mobilizace MK z triacylglycerolů tukové tkáně, snížené utilizace ve tkáních nebo kombinací těchto procesů. Při IR byla doložena dysregulace lipoproteinových lipáz<sup>15, 18</sup>. Významnou roli by mohla hrát i porucha vazebného proteinu pro mastné kyseliny (MK) (fatty acid binding protein – FABP), který je zodpovědný za transport MK ve tkáních k mitochondriím (pro oxidaci mastných kyselin), k tukovým kapénkám (pro ukládání), do jádra (regulace transkripce enzymů lipidového metabolismu) a má pravděpodobně i vlastnosti „scavengera“ volných radikálů<sup>19, 20</sup>. Ukládání tuku mimo tukovou tkáň (v kosterním svalu, v játrech, srdci, buňkách Langerhansových ostrůvků) je jednou z diskutovaných teorií vzniku IR a jejich projevů. IR se projevuje rovněž nižší aktivitou glykogensyntetázy a sníženou tvorbou glykogenu<sup>7, 21</sup>. U zdravých jedinců bez přítomnosti IR jsou hlavním substrátem volné mastné kyseliny. Navíc dosud není plně objasněn vztah metabolických pochodů a adipokinů (adiponektin, rezistin, TNF $\alpha$  a další) k IR a jejím projevům<sup>22</sup>. U diabetiků 2. typu a obézních

jedinců je v podmínkách nalačno oxidace glukózy zvýšená oproti hubeným zdravým jedincům, zatímco je snížena oxidace lipidů při zachování vychytávání mastných kyselin. Tento jev metabolické inflexibility by mohl být pravděpodobně dalším klíčovým mechanismem, vedoucím ke zvýšené akumulaci lipidů ve svalové tkáni a mohl by se podílet na poruše metabolismu glukózy při IR<sup>8</sup>. Zvýšená oxidace glukózy nalačno negativně koreluje s inzulinovou sensitivitou, stejně jako vyšší oxidace lipidů během inzulin-stimulovaných podmínek. U diabetiků a obézních jsou diskutovány mechanismy, kterými je metabolická inflexibilita manifestována: 1) porucha cefalické fáze inzulinové sekrece, 2) porucha na úrovni kosterního svalu v podmínkách nalačno a postprandiálně, 3) porucha postprandiálního odsunu mastných kyselin k ukládání, 4) mitochondriální porucha metabolismu mastných kyselin<sup>9</sup>. V současné době se však poukazuje na možnost zvýšené akumulace lipidů ve svalové tkáni, která se může podílet na rozvoji IR. Akumulace lipidů ve svalové tkáni je podle výsledků mnoha studií způsobena snížením oxidace a zvýšením esterifikace mastných kyselin<sup>23</sup>. U obézních a diabetiků 2. typu je pravděpodobnou příčinou snížené oxidace mastných kyselin porucha vstupu acylCoA do mitochondrie v důsledku inhibice karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) malonylem CoA a tato inhibice vede ke snížení oxidativních pochodů v mitochondrii<sup>10, 14</sup>. Právě aktivita CPT je při IR snížena, což má vztah v metabolismu mastných kyselin, ale ovlivňuje i metabolismus glukózy<sup>14, 23</sup>. Z uvedeného vyplývá, že akumulace lipidů ve svalové tkáni je zodpovědná za snížení účinku inzulinu v řadě jeho metabolických drah<sup>11</sup>. Jak bylo popsáno v předešlém textu většina prací hodnotících problematiku metabolické flexibility, resp. inflexibility, byla hodnocena u diabetiků 2. typu. V případě diabetu mellitu 1. typu však dosud tento fenomén nebyl doložen.

### **3.2 Problematika hodnocení hyperinzulinového euglykemického clampu a hodnocení odpadů urey**

Hyperinzulinový euglykemický clamp v kombinaci s nepřímou kalorimetrií se používá k měření substrátové utilizace a k odlišení metabolismu glukózy na oxidativní a neoxidativní cestu<sup>24-26</sup>. Běžně se nepřímá kalorimetrie při hyperinzulinovém euglykemickém clampu provádí před zahájením clampu (bazální sběr), v průběhu a na konci clampu. Sběr moči a jeho přesnost je významným parametrem přesného měření utilizace živin, protože oxidace jednotlivých substrátů se nejčastěji odvozuje z měření odpadů dusíku urey do moči<sup>26</sup>. Variabilita vylučování dusíku urey je významně ovlivněna denním příjmem živin, především pak energetickou situací organismu, funkcí ledvin a stavem hydratace<sup>25, 27</sup>. Vylučování dusíku urey se rovněž liší při srovnání sběrů moči v rozmezí několika dnů a tato variabilita je významná při měření oxidace substrátů. Metabolické studie u člověka jsou zatíženy řadou chyb a měření odpadu dusíku je velkým problémem při výpočtu oxidace substrátů. Přesnější metodou je hodnocení odpadu celkového dusíku tzv. Kjeldalizací, která však není rutinní a není běžně dostupná. Proto je tedy v praxi používáno hodnocení vylučování dusíku urey (U-urea v mmol/24 hodin). Měření odpadů dusíku je sice zatíženo inter-individuální a intra-individuální chybou, se kterou se kalkuluje v naprosté většině prací hodnotících substrátové oxidace. Oxidace substrátů je však převážně hodnocena výše zmíněnou metodikou. Extrarenální ztráty urey a celkového dusíku pravděpodobně nehrají významnou roli u

zdravých jedinců, ale tato problematika nebyla hodnocena u diabetiků, u kterých je často přítomna např. sekundární inzulinová rezistence<sup>28</sup>. Změny sérové a močové koncentrace urey v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu jsou v literatuře již popsány, dochází k poklesu sérové koncentrace urey a ke zvýšení vylučování močové urey a z těchto důvodů se provádí korekce na distribuční prostor (urea pool size)<sup>29</sup>. Změny vylučování urey je nutno korigovat na změny sérové koncentrace urey a tato vypočítaná hodnota se používá k měření substrátové oxidace nepřímou kalorimetrií<sup>29</sup>. Není-li provedena korekce, je výsledná oxidace proteinů nadhodnocena a vypočtená oxidace sacharidů a lipidů nižší<sup>29</sup>. Příčina těchto změn není plně objasněna., Je možné, že hyperinzulinémie není jediným faktorem, který ovlivňuje vylučování urey clampu (volumová zátěž, endogenní vlivy, změny hormonální během clampu, inzulinová rezistence). Během hyperinzulinového euglykemického clampu je navozením hyperinzulinémie ovlivněno nejen vylučování urey, ale také diuréza, distribuční prostor urey (pokles sérové koncentrace urey) a clearance urey. U diabetiků není dosud zhodnocen vliv IR na vylučování urey v průběhu clampu<sup>30</sup>. V tomto kontextu se nabízí otázka, zda může IR mít vliv na vylučování urey u diabetiků 1. typu. Z hlediska účinku inzulinu v oblasti proteinů nejsou literární data jednotná, ale podle dosud publikovaných dat lze hodnotit antikatabolický účinek inzulinu u diabetiků 1. typu jako inzulinem navozenou inhibici proteolýzy v kosterním svalu<sup>31</sup>. Dle některých autorů je větší míra proteolýzy přítomna u diabetiků 1. typu a oxidace proteinů je bez výraznějších změn při normální míře proteosyntézy<sup>32</sup>. Jiné názory soudí, že inzulin nestimuluje proteosyntézu za lačných podmínek v kosterním svalu<sup>33</sup>. Relativně jednotné názory jsou v problematice léčby inzulinem u diabetiků 1. typu, který upravuje míru katabolismu při inzulin-deficienci<sup>34</sup>. Intenzivní léčba inzulinem, však nenormalizuje endogenní reutilizaci aminokyselin při restrikci dietního přísunu proteinů a nedochází k efektivnímu využití přijatých aminokyselin<sup>34</sup>. Denní variabilita vylučování urey je dalším jevem, který by mohl mít vliv na hodnocení substrátové utilizace nalačno a v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu a/nebo postprandiálně. Práce autorů Steffe a spol. prokázala přítomnost cirkadiálního rytmu u zdravých jedinců, ale nebyl zhodnocen jeho fyziologický význam<sup>35</sup>. Z hlediska hodnocení substrátové utilizace nepřímou kalorimetrií by přítomnost rytmu mohla mít vliv na výsledky oxidace proteinů nejen v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu, ale zejména na lačnou hodnotu oxidace proteinů. Tato problematika dosud rovněž nebyla hodnocena u diabetiků 1. typu se sekundární inzulinovou rezistencí.

### **3.3 Inhibice renin angiotenzinového systému v kontextu inzulinové rezistence a vybraných hormonů tukové tkáně (adipokiny)**

Studie s inhibitory renin angiotenzinového systému (RAS), mezi něž řadíme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory angiotenzin II typ 1 receptoru (ARB), z posledního období, prokázaly snížení incidence diabetes mellitus 2. typu. Některé recentní studie tento trend naopak nepotvrdily<sup>36-40</sup>. Mechanismus, který vede ke snížení výskytu diabetes mellitus 2. typu v některých studiích není v současné době znám. V posledních letech bylo publikováno, že vybrané ARB blokátory (telmisartan, irbesartan, losartan) mohou mít podobnou strukturální homologii s PPAR $\gamma$  ligandem pioglitazonem, a tím mohou aktivovat



tyto nukleární receptory<sup>41</sup>. Bylo zjištěno, že například telmisartan vzhledem ke své strukturální podobnosti s pioglitazonem účinkuje jako parciální agonista PPAR $\gamma$ , ale některé recentní práce poukazují na PPAR $\gamma$  nezávislý vliv telmisartanu na hladinu adiponektinu<sup>42</sup>. ARB v experimentu cestou PPAR $\gamma$  ovlivňují genovou expresi tzv. adipose protein (aP2) a PPAR $\gamma$  2-ligand vázající doménu (ligand binding protein-LBD) v buněčných modelech u irbesartanu a telmisartanu, ale v závislosti na koncentraci ARB. U telmisartanu k ovlivnění aP2 a LBD dochází již při běžném dávkování pro léčbu esenciální hypertenze<sup>41</sup>. V experimentálních studiích s ARB blokátory bylo prokázáno, že parciální aktivace PPAR $\gamma$  je nezávislá na jejich blokující aktivitě k angiotenzin II typ 1 receptoru<sup>43</sup>. PPAR $\gamma$  funguje jako transkripční regulátor v tukové tkáni, kde reguluje četné geny zahrnuté do metabolismu lipidů a glukózy, a tím je dán předpoklad k jejich využití v léčbě metabolického syndromu, diabetu mellitu a stavů, kdy je přítomna IR<sup>44</sup>. V tomto kontextu se nabízí otázka, zdali je efekt ARB (lipofilní) kvantitativně, ev. i kvalitativně, asociován v závislosti na množství tukové tkáně (viscerální, podkožní atp.). Studie tuto problematiku dosud nehodnotily. Experimentální studie s inzulin-rezistentními jedinci, obezitou a diabetem mellitem 2. typu identifikovaly defekt mitochondriální oxidativní fosforylace, která je asociována se zvýšenou akumulací lipidů a triacylglycerolů ve svalové tkáni<sup>14</sup>. Ze skupiny ARB je telmisartan schopen zvýšit expresi *PKC 1* genu, který kóduje fosfoenolpyruvát-karboxykinázu (PEPCK-C). PEPCK-C je zodpovědná za snížení hladiny mastných kyselin mechanismem zvýšení syntézy glycerolu a reesterifikace mastných kyselin cestou aktivace PPAR $\gamma$ <sup>45</sup>. Navíc je popsáno, že telmisartan snižuje o 60–70 % expresi acetyl-CoA-karboxylázy 2 (ACC2). Tato inhibice vede k současnému snížení syntézy mastných kyselin a ke zvýšení jejich oxidace<sup>14</sup>. Právě ACC2 je jedním z hlavních regulátorů metabolismu mastných kyselin ve svalu. Tento enzym zvyšuje koncentraci malonyl-CoA, který je inhibítorem CPT, klíčového enzymu regulujícího vstup mastných kyselin do mitochondrie a jejich využití. Efekt telmisartanu byl prokázán ve skupině potkanů dietně intervenovaných dietou s vysokým obsahem tuku a sacharidů, ale nikoliv ve skupině myší typu Zucker, tedy u geneticky determinovaného modelu mutace leptinového receptoru. Zde se nabízí hypotéza, že benefit léčby telmisartanem by mohl být závislý na intaktním leptinovém signální systému<sup>41</sup>. ACEI a ARB jsou schopny blokovat nežádoucí metabolické účinky angiotenzinu II (AII), a to jak na úrovni zlepšení inzulinové senzitivity, tak na úrovni sekrece inzulinu<sup>46,47</sup>. Existuje ale i řada experimentálních dokladů o inzulin-senzitizujících mechanismech, které jsou na blokádě účinku AII nezávislé<sup>46</sup>. Zlepšená mikrocirkulace v Langerhansových ostrůvcích účinkem ACEI i ARB zlepšuje uvolňování inzulinu jako odpověď na stimulaci glukózou (první fáze sekrece inzulinu). Pokud by inzulin-senzitizující působení ACEI a ARB spočívalo především v blokádě AII, měly by být obě lékové skupiny stejně účinné. To však dosavadní výzkum nepotvrdil a zdá se, že i jednotlivé ACEI a ARB mají odlišný metabolický potenciál<sup>46</sup>. Závěry *in vivo* studií jsou bohužel obtížně porovnatelné vzhledem k rozdílným podmínkám a designu studií. Zavádějícími faktory mohou být dávky, doba podávání i druh ARB, studovaná populace (etnikum, zdravé versus inzulino-rezistentní osoby, diabetici, věková skupina), metoda testování IR (řada studií hodnotí pouze inzulinémii, glykémii nalačno, případně HOMA-IR nebo QUICKI-IR, minimum výsledků pochází z clampových studií)<sup>48</sup>. První hypotézy o zvýšené utilizaci glukózy, zprostředkované zlepšením průtoku krve kosterním svalem po podání ACEI nebo ARB se v dalších studiích nepotvrdily. Někteří autoři popisují

dokonce disociaci hemodynamických a metabolických účinků AII, kdy presorické dávky AII zvyšují uptake glukózy<sup>49</sup>. Důležitým mechanismem metabolických účinků ACEI a ARB je interakce s inzulínovou signální kaskádou. AII využívá ve své signální transdukci signální proteiny inzulínové kaskády (PI-3 kináza), a snižuje tak její aktivaci<sup>50, 51</sup>. Blokáda RAS usnadňuje fosforylaci tyrosinu a IRS-1 a zvyšuje aktivaci PI-3 kinázy. Při léčbě ACEI nebo ARB není vazodilatace doprovázena zvýšenou aktivací sympatického nervového systému a bylo naopak zjištěno, že hladiny cirkulujících katecholaminů jsou sníženy<sup>52</sup>. Blokáda RAS dále stimuluje diferenciaci adipocytů<sup>53</sup>, která brání ektopickému ukládání lipidů mimo tukovou tkáň, a tím zlepšuje citlivost na inzulín. Pozitivní účinky ACEI jsou podle některých autorů připisovány spíše zvýšení hladiny bradykininu a současné tvorbě oxidu dusnatého (NO), který zvyšuje perfuzi a moduluje transport glukózy ve svalu<sup>38, 54</sup>. Bradykinin rovněž podporuje fosforylaci IRS 1-4 a následně translokaci receptoru GLUT4 z cytosolu do buněčné membrány, což umožňuje zlepšení inzulín-dependentního odsunu glukózy do tkání. Tuková tkáň je metabolicky a hormonálně velmi aktivní tkáň a současně je hlavní zásobárnou energeticky bohatých triacylglycerolů za lačných podmínek. Funkce tukové tkáně je i regulační a endokrinní a je zdrojem celé řady bioaktivních peptidů, tzv. adipocytárních hormonů nebo adipokinů, růstových faktorů a cytokinů, jejichž účinek je lokální v rámci tukové tkáně (autokrinní/parakrinní) nebo systémový (endokrinní). Současně produkuje prozánětlivé faktory (cytokiny, reaktanty akutní fáze, eicosanoidy, prostaglandiny atp.) a protizánětlivé faktory (adiponectin, interleukin-6 (IL-6) a interleukin-10 (IL-10))<sup>55</sup>. Terapeutické ovlivnění metabolismu tukové tkáně není dosud možné, protože mnoho adipokinů může být současně příčinnou i důsledkem metabolických procesů při metabolickém syndromu, obezitě a diabetu mellitu<sup>56</sup>. V tukové tkáni byly identifikovány všechny složky renin angiotenzinového systému (RAS), který by mohl spojovat patogenezu obezity a kardiovaskulárních chorob<sup>55</sup>. Produkce angiotenzinogenu, reninu (i *renin-like activity*), angiotenzin konvertujícího enzymu a AT 1 a AT 2 receptorů byly zjištěny v tukové tkáni, resp. diferencujících se adipocytech<sup>55, 57</sup>. Tuková tkáň je hlavním extrahepatálním zdrojem angiotenzinogenu a významně přispívá ke zvýšení jeho celkové hladiny, a tím i k rozvoji hypertenze u obézních osob<sup>58</sup>. Adipocyty rovněž exprimují oba typy receptorů pro AII. (AT1R a AT2R). AII inhibuje parakrinně diferenciaci adipocytů u člověka<sup>59</sup> a podle některých autorů koreluje aktivita ACEI v tukové tkáni negativně s inzulínovou senzitivitou<sup>60</sup>. Signální transdukce AII je zprostředkována signálními proteiny, které jsou sdíleny se signalizací inzulínu (PI3-kináza, Akt kináza)<sup>51</sup>. Podle některých názorů, by právě tuková tkáň mohla být primárním zdrojem látek, které by se systémově mohly podílet na rozvoji hypertenze u obézních jedinců.

## 4 Hypotézy a cíle disertační práce

1) Testovat význam metabolické inflexibility u diabetiků 1. typu (Studie č.1).

***Hypotéza.** Předpokládáme, že u skupiny diabetiků 1. typu nalezneme poruchu metabolické flexibility, která bude ve vazbě s mírou inzulinové rezistence.*

2) Zhodnotit metodiku provádění hyperinzulinového euglykemického clampu v kombinaci s nepřímou kalorimetrií u nemocných s diabetes mellitus 1. typu a přítomnou IR a nalézt optimální časování sběrů moče (Studie č. 2).

***Hypotéza.** Předpokládáme, že nalezneme významné cirkadiální kolísání v odpadech urey a k hodnocení odpadu proteinů během clampu bude využitelný noční sběr moče.*

3) Sledovat vliv inhibice RAS s použitím ARB telmisartanu na inzulinovou rezistenci a hladiny vybraných adipokinů v plazmě a jejich exprese podkožní tukové tkáni u nemocných s poruchou glukózové homeostázy při metabolickém syndromu v 3 týdny trvající randomizované, placebem kontrolované, zkřížené studii (Studie č. 3).

***Hypotéza.** Podávání telmisartan povede ve srovnání s placebem k poklesu IR a významným změnám ve vybraných adipokinech. Tyto změny budou korelovat se změnami v účinku inzulinu.*

## 5 Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím

### 5.1 Studie č. 1 Význam metabolické inflexibility u diabetiků 1. typu

Problematika metabolické flexibility, přesmyku mezi zvýšenou oxidací lipidů a jejich zvýšenou utilizací za podmínek nalačno a jejich následnou supresí za podmínek inzulin-stimulovaných a současným vzestupem metabolických cest glukózy byla řešena u diabetiků 1. typu s použitím kombinované metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu a nepřímé kalorimetrie.

#### Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 11 diabetiků 1. typu bez orgánových komplikací a kontrolní soubor 11. zdravých jedinců. Oba soubory se nelišily v základních charakteristikách, kromě hladiny glykovaného hemoglobinu. Byl proveden 4-hodinový dvou-stupňový hyperinzulinový euglykemický clamp ( $1$  a  $10 \text{ mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), kterým jsme hodnotily účinek insulinu pomocí metabolické clearance glukózy (MCR) a spotřeby glukózy (M) v periodě I (0-120 minut) a periodě II (120-240 minut). Pro hodnocení substrátové utilizace (oxidace proteinů, glukózy a lipidů) provedena nepřímá kalorimetrie (metabolický monitor Vmax, Sensor Medics, Anaheim, CA) bazálně před clampem (-45 min–0 min) a v průběhu clampu 45 min na konci každé periody clampu.

## Výsledky

V naší studii jsme ve shodě s dalšími autory potvrdili přítomnost inzulínové rezistence u diabetiků 1. typu. Metabolická clearance glukózy byla u diabetiků signifikantně nižší ve srovnání se zdravými jedinci. Lačná (bazální) oxidace lipidů byla vyšší u diabetiků proti zdravým kontrolám a přetrvávala vyšší i za podmínek hyperinzulinového euglykemického clampu. Během inzulín-stimulovaných podmínek nedochází k současnému vzestupu oxidace glukózy a snížení oxidace lipidů u inzulín-rezistentních jedinců. Respirační koeficient (RQ) jako ukazatel substrátové utilizace byl u diabetiků 1. typu rovněž nižší než u zdravých osob, a to jak za podmínek bazálních tak lačných. Suprese lipidové oxidace byla vyšší v periodě I clampu a persistovala i v druhé periodě clampu při vyšší inzulínemii, rovněž i absolutní hodnota oxidace lipidů byla vyšší u diabetiků. Naše výsledky poukázaly na skutečnost, že lipidy jsou predominantním zdrojem energie u obou skupin, ale za podmínek hyperinzulinemie (postprandiální) zůstávala vyšší oxidace lipidů v souboru s diabetes mellitus 1. typu.

## Diskuse

Naše prezentovaná a publikovaná studie prokázala jako první přítomnost metabolické inflexibility u diabetiků 1. typu, která zatím byla popsána pouze u obézních jedinců a diabetiků 2. typu<sup>11</sup>. V průběhu clampového vyšetření byl nalezen u diabetiků 1. typu se sekundární inzulínovou rezistencí menší vzestup RQ a nedostatečný vzestup oxidace glukózy ve srovnání se zdravými jedinci a dále byla nalezena vyšší lačná i inzulín-stimulovaná oxidace lipidů<sup>6,9</sup>. Právě porucha suprese oxidace lipidů je považována za jeden z možných faktorů vedoucích ke zvýšené akumulaci triacylglycerolů a mastných kyselin do jiných tkání, zejména do kosterního svalstva. Původní Randleova teorie byla zaměřena na význam mastných kyselin v patogenezi IR a spočívala na kompetici energetických substrátů, která ve svém důsledku vede k IR<sup>13</sup>. V současné době je tento cyklus zpochybněn za podmínek IR a pozornost je věnována roli tukové tkáně, zejména ektopické akumulaci lipidů. V tomto mechanismu může být důležitá nerovnováha mezi oxidací lipidů a glukózy, neboli metabolická inflexibilita. Tato souvislost může mít významnou úlohu a ve svém důsledku by se mohla podílet i na zhoršení účinku inzulínu<sup>61</sup>. U obezity spojené s IR se projevy metabolické kapacity projevují spíše směrem k reesterifikaci než k oxidaci mastných kyselin, tedy problematika metabolické inflexibility by mohla u diabetiků 1. typu být odlišná<sup>62</sup>. Dosud není úplně potvrzeno, že porucha v metabolismu mastných kyselin u obézních je jednou z primárních změn, nebo je důsledkem. Z naší práce vyplývá skutečnost, že je třeba dalších studií k ověření významu metabolické inflexibility na větších souborech, zejména v kontextu léčby diabetu – např. parciálními nebo totálními agonisty PPAR $\gamma$  receptorů – thiazolidindiony (TZD; v současné době jen preparát pioglitazon)<sup>63,64</sup>. Dojde-li ke zlepšení substrátové utilizace při léčbě TZD, pak by mohla být zlepšena metabolická situace diabetiků a tím zabránit některým patofyziologickým jevům (např. akumulaci lipidů v kosterním svalstvu, vyšším hladinám triacylglycerolů, zlepšení citlivosti na inzulín atp.), které se mohou podílet na chronických komplikacích při diabetes mellitus. Rovněž je nutné spojit hodnocení této problematiky v souvislosti-genotyp/fenotyp, neboť právě nehomogenita jedinců

v fenotypických projevech může být v interpretaci výsledků zavádějící. Podle některých autorů by metabolická inflexibilita mohla být další složkou fenotypu inzulínové rezistence<sup>8, 14</sup>.

## **5.2 Studie č. 2 Hodnocení metodiky hyperinzulinového euglykemického clampu u nemocných s diabetem mellitem 1. typu a přítomnou inzulínovou rezistencí**

Hyperinzulinový euglykemický clamp v kombinaci s nepřímou kalorimetrií se používá k měření substrátové utilizace a k odlišení metabolismu glukózy na oxidativní a neoxidativní cestu<sup>24, 25</sup>. Cílem naší studie bylo zhodnocení vlivu a) akutní hyperinsulinémie na vylučování urey a oxidaci proteinů u diabetiků 1. typu b) zdali je u diabetiků 1. typu přítomen cirkadiální rytmus vylučování urey a c) je-li možné nahradit komplikovaný sběr moči během clampu jiným možným sběrem ze sběrů v průběhu 24 hodin k hodnocení substrátové utilizace.

### **Materiál a metodika**

Do studie bylo zařazeno 11 diabetiků 1. typu bez orgánových komplikací a kontrolní soubor 11. zdravých jedinců. Oba soubory se nelišily v základních charakteristikách, kromě hladiny glykovaného hemoglobinu. Byl proveden 4-hodinový 2-stupňový hyperinzulinový euglykemický clamp (1 a 10 mU.kg<sup>-1</sup> . min<sup>-1</sup>), kterým jsme hodnotily účinek inzulínu pomocí metabolické clearance glukózy (MCR) a spotřeby glukózy (M) v periodě I (0-120 minut) a periodě II (120-240 minut). Pro hodnocení substrátové utilizace (oxidace proteinů, glukózy a lipidů) provedena nepřímá kalorimetrie (metabolický monitor Vmax, Sensor Medics, Anaheim, CA) bazálně před clampem (-45 min–0 min) a v průběhu clampu 45 min na konci každé periody clampu. Sběry moče byly prováděny a) v průběhu 24 hodin rozdělených do šesti 3-hodinových period (od 06 do 24 hodin) a jedné noční periody (od 24 do 06 hodin). V průběhu clampu byly sběry následující (bazální perioda: -120-0 minut), perioda I (0-120 minut) a perioda II (120-240).

### **Výsledky**

V naší studii a) jsme prokázali inzulínem-indukovanou změnu distribučního prostoru urey (urea pool size) u inzulín-rezistentních diabetiků 1. typu, kdy lze použít jen hodnotu urey, která je korigována na distribuční prostor. Hyperinzulinémie signifikantně snižuje korigované hodnoty urey v obou skupinách, ale ve skupině diabetiků je pokles menší, a navíc při shodné míře proteinové oxidace. Tyto nálezy svědčí pro nedostatečnou supresi proteolýzy u diabetiků 1. typu a mohou implikovat hypotézu, že je u diabetiků 1. typu přítomna porucha účinku inzulínu v proteinovém metabolismu, vzestup sérové koncentrace urey, lze je parciálně vysvětlit inzulínovou rezistencí nebo volumovou zátěží, která byla u obou skupin však stejná. b) Dalším cílem našeho testování bylo hodnocení přítomnosti cirkadiálního rytmu u diabetiků 1. Typu. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v cirkadiálním rytmu mezi zdravými jedinci a diabetiky 1. typu.

## Diskuse

Z naší práce vyplývá, že k hodnocení substrátové utilizace u diabetiků 1. typu nelze nahradit sběr moči během hyperinzulinového euglykemického clampu sběrem za 24 hodin, stejně jako nelze sběr bazální (6:00–9:00) použít během clampu. Je tedy nutné provádět sběry moče k hodnocení vylučování urey ve všech periodách clampu. Komplikovaný sběr v průběhu clampu, který je zatížen chybou sběru, nelze nahradit sběrem jiným, a je proto nadále nutné během clampu tento sběr provádět. Pokud u diabetiků 1. typu, ale i u zdravých jedinců, provádíme během clampu nepřímou kalorimetrii, pak je pro kalkulaci oxidace proteinů třeba měřit odpady urey v moči, které byly sbírány během clampového vyšetření, a není možné použít sběr moče za 24 hodin. Problematika hodnocení vylučování urey je velmi složitá, neboť reabsorpce urey je pasivním procesem závislým na resorpci vody, která je dále v závislosti na gradientu v renálních tubululech. V průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu mohou nastávat změny v diuréze, distribučním prostoru urey a její clearance, které mohou mít vliv na hodnocení substrátové utilizace. Za těchto podmínek dochází k navýšení celkového vylučování dusíku o 47 % převážně mechanismem zvýšené clearance urey<sup>25</sup>. Popsané jevy mohou nabývat na významu zejména při krátkodobých clampových vyšetřeních<sup>27</sup>. Navíc zvýšené koncentrace inzulinu mohou mít natrium-retenční efekt, a tím mohou ovlivňovat objem moči, ale i clearance urey<sup>65</sup>. Dalším výsledkem naší studie bylo neprokázání denního (cirkadiálního) rytmu vylučování urey u diabetiků 1. typu ani u zdravých jedinců a tento nálezn je odlišný proti některých publikovaným studiím<sup>28, 35</sup>. Steffe a kol. ve své práci prokázali přítomnost cirkadiálních rytmů u zdravých jedinců. Význam popsaneho diurnálního rytmu u zdravých jedinců nebyl dosud definován. Je doloženo, že příjem proteinů je faktorem, který významně modifikuje vylučování urey. V naší studii byl přísun proteinů u obou skupin shodný<sup>35</sup>. Hyperinzulinémie signifikatně snižuje korigované hodnoty urey v obou skupinách, ale ve skupině diabetiků je pokles menší, a navíc při shodné míře proteinové oxidace. Nález poukazuje na poruchu účinku inzulinu v proteolýze u diabetiků 1. typu. Výsledky implikují hypotézu, že za podmínek inzulinové rezistence je současně přítomna porucha v proteinovém metabolismu. Vzhledem k poruše v metabolismu glukózy může být tedy přítomna dále abnormální odpověď na přísun proteinů, jak ukázala jedna práce, která doložila vysokou míru postprandiální produkce urey<sup>34</sup>. V našem testování jsme nehodnotili jaterní produkci glukózy, ale je známo, že klesá o více než 90 % při inzulinémii větší než 50  $\mu\text{U/ml}$  u zdravých jedinců, ale i diabetiků 1. typu<sup>66</sup>. Limitací naší studie je skutečnost, že nebyly použity isotopové techniky, které jsou považovány za přesnější v hodnocení proteinového metabolismu<sup>34, 67</sup>. Vliv inzulinu na oxidaci proteinů je stále kontroverzní, někteří autoři popisují, že inzulin redukuje oxidaci proteinů i produkci urey u zdravých jedinců<sup>30, 68, 69</sup>. Naše výsledky vliv hyperinzulinémie na oxidaci proteinů neprokázaly. Zda je příčinou IR, nelze z naší studie jednoznačně konstatovat.

### 5.3 Studie č. 3 Vliv blokády renin angiotenzinového systému inhibice použitím blokády angiotenzin II typ 1 receptoru telmisartanem u nemocných s porušenou lačnou glykemií při metabolickém syndromu

Dosud chybí jasné důkazy o účinku telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, metabolismus glukózy a lipidů v humánních studiích ve srovnání s experimentálními daty. Telmisartan se jeví jako nejúčinnější agonista PPAR $\gamma$  ze skupiny ARB<sup>38,41</sup>. Výhodou je, že tento účinek je zprostředkován již běžnými terapeutickými dávkami oproti losartanu<sup>70,71</sup>. *In vivo* ale chybí dosud jasné a přesvědčivé důkazy o účinku telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, metabolismus glukózy a lipidů. Problematika vlivu telmisartanu na změny tkáňových a plazmatických adipokinů je v posledních letech intenzivně studována<sup>72-77</sup>.

## **Materiál a metodika**

Jedenáct osob s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií dle (ATP III, IDF) bylo zařazeno do dvojité slepé, placebem kontrolované, randomizované, cross-over studie, kdy byl po dobu tří týdnů podáván telmisartan (160 mg/den) nebo placebo. Na konci každé testované periody byl proveden hyperinzulinový euglykemický clamp (HEC) v trvání 120 minut (5 mmol/l, 1 mU.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) a měření substrátové utilizace nepřímou kalorimetrií (bazálně: -45-0 min a během clampu: 75-120 min.). Inzulinová senzitivita byla hodnocena jako metabolická clearance glukózy (MCR) a spotřeba glukózy (M). Hladina plazmatických adipokinů byla stanovována před a v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu v časech (0, 30, 120 minut). Biopsie podkožní tukové tkáně byla prováděna pro hodnocení exprese subkutánních abdominálních adipokinů v časech (0 a 30 minut) clampu.

## **Výsledky**

Nalezli jsme pokles lačné glykémie a vzestup inzulinémie ( $p < 0.05$ ) u skupiny s telmisartanem oproti placebu. V našem testování nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v míře inzulinové rezistence a substrátové oxidace. Nebyl dále nalezen rozdíl v lačných koncentracích adiponektinu, rezistinu, tumor necrosis faktoru-alfa (TNF $\alpha$ ), ale překvapivě byla nalezena vyšší koncentrace leptinu u skupiny s telmisartanem. Inzulinem stimulované plazmatické koncentrace adiponektinu ( $p < 0.05$ ), leptinu a rezistinu ( $p < 0.001$ ) byly zvýšeny, zatímco došlo k poklesu TNF $\alpha$  ( $p < 0.05$ ) u skupiny telmisartanu. Podkožní exprese rezistinu byla snížena, ale byl nalezen vzestup leptinu po podávání telmisartanu.

## **Diskuse**

Placebem kontrolovaná cross-over randomizovaná studie prokázala pokles lačné glykémie, pokles krevního tlaku, zatímco inzulinová senzitivita a substrátová utilizace nebyly ovlivněny. Pokles lačné glykémie nelze vysvětlit zlepšením inzulinové sensitivity. Hlavním nálezem naší studie je, že krátkodobé podání vyšší dávky telmisartanu 160 mg/denně vede ke změnám plazmatických a podkožních adipokinů. Naše výsledky jako první poukázaly na možnost, že telmisartan by mohl být efektivní v průběhu hyperinzulinémie, která byla v našem testování zvolena, tedy hladina inzulinu se podobá postprandiální sekreci<sup>78</sup>. Změny adipokinů, které jsme našli, nelze vysvětlit změnami adipokinů v podkožní tukové tkáni. Zajímavým nálezem bylo, že krátká doba (3 týdny) podávání vyšší než běžné dávky telmisartanu (160 mg denně) vede již ke změnám v plazmatických a podkožních adipokinech bez ovlivnění inzulinové sensitivity či substrátové utilizace. Navíc inzulinová senzitivita byla hodnocena

„zlatým standardem“ hyperinzulinovým euglykemickým clampem, zatímco ve většině studií byla použita technika HOMA<sup>79</sup>. Vzestup bazální (lačné) koncentrace leptinu spolu s inzulin stimulovaným vzestupem adiponektinu, leptinu a rezistinu při současném poklesu TNF $\alpha$  podporuje tedy eventuální možnou metabolickou aktivitu telmisartanu u nemocných s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií. Z naší studie nelze vyloučit vliv telmisartanu na krevní průtok, a tím zlepšení metabolických parametrů. Krevní průtok nebyl v naší studii hodnocen. Studie nebyla určena k hodnocení vlivu hyperinzulinémie na hodnoty plazmatických hladin a podkožní exprese adipokinů. Podle některých studií bylo prokázáno, že inzulin *per se* může zvyšovat expresi některých adipokinů zahrnutých do mechanismů inzulinové senzitivity v tukové tkáni<sup>78</sup>. Vliv hyperinzulinémie v naší studii nebyl prokázán na plazmatické koncentrace adiponektinu, leptinu a TNF $\alpha$ , ale byl nalezen vzestup plazmatické koncentrace rezistinu. Tento nálezn byl potvrzen i v další naší studii u zdravých jedinců stejně jako v práci Heilbronna u obézních jedinců bez diabetu mellitu<sup>80 81</sup>. V našem testování jsme našli inzulinem stimulovaný vzestup adiponektinu, zatímco v jiných studiích tento nálezn nebyl potvrzen<sup>78</sup>. Naše výsledky podporují teorii o potenciálním metabolickém efektu telmisartanu jako léčby hypertenze a metabolického syndromu. Vzhledem k menšímu počtu jedinců je nutné uskutečnit větší počet studií, které by naše závěry podpořily.



## 6 Závěry disertační práce

- a) Prokázali jsme, že diabetici 1. typu mají přítomnou poruchu v substrátové utilizaci ve smyslu metabolické inflexibility. Naše studie jako první doložila tento jev u uvedené skupiny nemocných.
- b) Prokázali jsme, že nemocní s diabetem 1. typu mají poruchu proteolýzy při normální oxidaci proteinů, což by mohlo poukazovat na přítomnost inzulinové rezistence v metabolismu proteinů.
- c) Z naší práce vyplývá, že pro hodnocení substrátové utilizace pomocí nepřímé kalorimetrie, kterou provádíme v průběhu euglykemického hyperinzulinového clampu, nelze nahradit sběr moči během clampu sběrem za 24 hodin, stejně jako nelze sběr bazální (6:00-9:00) použít během clampu. Je tedy nutné provádět sběry moče k hodnocení vylučování urey ve všech periodách clampu. Komplikovaný sběr během clampu, který je zatížen chybou sběru, nelze nahradit sběrem jiným a je nadále nutné proto během clampu provádět tento sběr. Cirkadiální rytmus vylučování urey nebyl u našeho souboru diabetiků nalezen.
- d) Podávání telmisartanu v dávce 160 mg/den po dobu tří týdnů sice neovlivnilo významně míru inzulinové rezistence, ale vedlo k významnému poklesu glykémie a změnám ve vybraných adipokinech. Vzestup bazální (lačné) koncentrace leptinu spolu s inzulin-stimulovaným vzestupem adiponektinu, leptinu a rezistinu při současném poklesem TNF $\alpha$ , který byl patrný za podmínek stimulace inzulinem při clampu, podporuje možnou metabolickou aktivitu telmisartanu u nemocných s metabolickým syndromem a poruchou glukózové homeostázy.

## 7 Seznam použitých zkratk

Inzulinová rezistence: IR, inzulin receptor substance 1-4: IRS 1-4, fosfatidylinositol 3-kináza: PI 3-kináza, proteinkináza B: PKB/Akt, proteinkináza C: PKC, GTP – guanozintrifosfát, cytoplazmatická serin kináza: Raf, mitogén aktivující proteinkináza: MAP, neesterifikované mastné kyseliny: NEMK, diacylglyceroly: DAG, karnitin-palmitoyl-transferáza: CPT, Homeostasis Model Assessment. HOMA, renin angiotenzinový systém: RAS, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu: ACEI, blokátory angiotenzin II typ 1 receptoru: ARB

## 8 Použitá literatura

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E & Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005 **48** 1684-1699.
2. Kahn R, Buse J, Ferrannini E & Stern M. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005 **366** 1921-1922; author reply 1923-1924.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 **37** 1595-1607.
4. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997 **13** 65; discussion 64, 66.
5. Yki-Jarvinen H, Sahlin K, Ren JM & Koivisto VA. Localization of rate-limiting defect for glucose disposal in skeletal muscle of insulin-resistant type I diabetic patients. *Diabetes* 1990 **39** 157-167.
6. DeFronzo RA, Hendler R & Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982 **31** 795-801.
7. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J & Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981 **30** 1000-1007.
8. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002 **967** 135-145.
9. Storlien L, Oakes ND & Kelley DE. Metabolic flexibility. *Proc Nutr Soc* 2004 **63** 363-368.
10. Kelley DE, Goodpaster BH & Storlien L. Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr* 2002 **22** 325-346.
11. Kelley DE & Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000 **49** 677-683.
12. McGarry JD & Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999 **42** 128-138.
13. Randle PJ. Fuel selection in animals. *Biochem Soc Trans* 1986 **14** 799-806.
14. Kelley DE, He J, Menshikova EV & Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 **51** 2944-2950.
15. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Loviscach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU & Jacob S. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2001 **50** 2579-2584.
16. Mensink M, Blaak EE, van Baak MA, Wagenmakers AJ & Saris WH. Plasma free Fatty Acid uptake and oxidation are already diminished in subjects at high risk for developing type 2 diabetes. *Diabetes* 2001 **50** 2548-2554.
17. Goodpaster BH & Kelley DE. Role of muscle in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1998 **9** 231-236.
18. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW & Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996 **97** 2859-2865.
19. Krusinova E & Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract* 2008 **82 Suppl 2** S127-134.
20. Storch J & Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000 **1486** 28-44.
21. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004 **351** 1106-1118.
22. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci* 2008 **5** 248-262.
23. Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D & Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol* 1999 **276** E1-E18.

24. DeFronzo RA, Tobin JD & Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 **237** E214-223.
25. Thorburn AW, Gumbiner B, Flynn T & Henry RR. Substrate oxidation errors during combined indirect calorimetry-hyperinsulinemic glucose clamp studies. *Metabolism* 1991 **40** 391-398.
26. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988 **37** 287-301.
27. MATHEWS DE DR. Measurement of urea kinetics in humans: a validation of stable isotope tracer methods. *Am J Physiol* 1984 **246** E519-527.
28. EL KHOURY A E AAM, FUGAWA NK, CHAPMAN TE, YOUNG VR. Diurnal pattern of interrelationships among leucine oxidation, urea production, and hydrolysis in humans. *Am J Physiol* 1996 **271** E 563-573.
29. Tappy L, Owen OE & Boden G. Effect of hyperinsulinemia on urea pool size and substrate oxidation rates. *Diabetes* 1988 **37** 1212-1216.
30. Tessari P, Nosadini R, Trevisan R, De Kreutzenberg SV, Inchiostro S, Duner E, Biolo G, Marescotti MC, Tiengo A & Crepaldi G. Defective suppression by insulin of leucine-carbon appearance and oxidation in type 1, insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for insulin resistance involving glucose and amino acid metabolism. *J Clin Invest* 1986 **77** 1797-1804.
31. Charlton M & Nair KS. Protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr* 1998 **128** 323S-327S.
32. Inchiostro S, Biolo G, Bruttomesso D, Fongher C, Sabadin L, Carlini M, Duner E, Tiengo A & Tessari P. Effects of insulin and amino acid infusion on leucine and phenylalanine kinetics in type 1 diabetes. *Am J Physiol* 1992 **262** E203-210.
33. Nair KS, Ford GC, Ekberg K, Fernqvist-Forbes E & Wahren J. Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1995 **95** 2926-2937.
34. Hoffer LJ. Adaptation to protein restriction is impaired in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr* 1998 **128** 333S-336S.
35. Steffee WP, Anderson CF & Young VR. An evaluation of the diurnal rhythm of urea excretion in healthy young adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981 **5** 378-384.
36. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J & Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 **359** 1004-1010.
37. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI & Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005 **23** 463-473.
38. Kurtz TW. New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. *Am J Med* 2006 **119** S24-30.
39. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 **55** 65-73.
40. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S & Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 **362** 759-766.
41. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA & Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004 **43** 993-1002.
42. Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E & Eguchi K. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 **356** 1024-1030.
43. Horiuchi M, Mogi M & Iwai M. Signaling crosstalk angiotensin II receptor subtypes and insulin. *Endocr J* 2006 **53** 1-5.

44. Schupp M, Lee LD, Frost N, Umbreen S, Schmidt B, Unger T & Kintscher U. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites. *Hypertension* 2006 **47** 586-589.
45. Tordjman J, Chauvet G, Quette J, Beale EG, Forest C & Antoine B. Thiazolidinediones block fatty acid release by inducing glyceroneogenesis in fat cells. *J Biol Chem* 2003 **278** 18785-18790.
46. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004 **64** 2537-2565.
47. Kurtz TW & Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004 **22** 2253-2261.
48. Wallace TM, Levy JC & Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004 **27** 1487-1495.
49. Morris AD & Donnely R. Clinical review 79: Angiotensin II: an insulin-sensitizing vasoactive hormone? *J Clin Endocrinol Metab* 1996 **81** 1303-1306.
50. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ & Kahn CR. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 **93** 12490-12495.
51. Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Katagiri H, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Komuro I & Fujita T. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002 **40** 872-879.
52. Moan A, Risanger T, Eide I & Kjeldsen SE. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Press* 1994 **3** 185-188.
53. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S & Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002 **40** 609-611.
54. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB & Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulinresistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999 **277** R332-336.
55. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F & Thatcher SE. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* 2008 **10** 93-98.
56. Cook JR & Semple RK. Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human "insulin resistance"? *J Clin Endocrinol Metab* **95** 1544-1554.
57. Engeli S, Negrel R & Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000 **35** 1270-1277.
58. Ronti T, Lupattelli G & Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 **64** 355-365.
59. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC & Sharma AM. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 2002 **51** 1699-1707.
60. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC & Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002 **20** 965-973.
61. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morrioni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S & Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002 **51** 144-151.
62. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP & Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J* 1999 **13** 2051-2060.
63. Edgley AJ, Thalen PG, Dahllof B, Lanne B, Ljung B & Oakes ND. PPARgamma agonist induced cardiac enlargement is associated with reduced fatty acid and increased glucose utilization in myocardium of Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2006 **538** 195-206.
64. Oakes ND, Thalen PG, Jacinto SM & Ljung B. Thiazolidinediones increase plasma-adipose tissue FFA exchange capacity and enhance insulin-mediated control of systemic FFA availability. *Diabetes* 2001 **50** 1158-1165.

65. Pelikanova T, Smrckova I, Krizova J, Stribrna J & Lanska V. Effects of insulin and lipid emulsion on renal haemodynamics and renal sodium handling in IDDM patients. *Diabetologia* 1996 **39** 1074-1082.
66. Rizza RA, Mandarino LJ & Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 1981 **240** E630-639.
67. Halvatsiotis P, Short KR, Bigelow M & Nair KS. Synthesis rate of muscle proteins, muscle functions, and amino acid kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 **51** 2395-2404.
68. Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, Goodman MN, Matthews DE, Bier DM & Young VR. Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. Dose-response effects on leucine metabolism in postabsorptive men. *J Clin Invest* 1985 **76** 2306-2311.
69. Felig P & Wahren J. Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J Clin Invest* 1971 **50** 1702-1711.
70. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005 **42 Suppl 1** S9-16.
71. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboid S, Hennuyer N, Ruiz P, Unger T, Staels B & Kintscher U. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005 **54** 3442-3452.
72. de Luis DA, Conde R, Gonzalez-Sagrado M, Aller R, Izaola O, Duenas A, Perez Castrillon JL & Romero E. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. *Nutr Hosp* **25** 275-279.
73. Delles C, Raff U, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM & Schmieder RE. Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008 **21** 1330-1336.
74. Fuke Y, Fujita T, Satomura A, Wada Y & Matsumoto K. Alterations of insulin resistance and the serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes mellitus under the usual antihypertensive dosage of telmisartan treatment. *Diabetes Technol Ther* **12** 393-398.
75. Mori Y, Itoh Y & Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2007 **24** 146-153.
76. Satoh M, Tabuchi T, Minami Y, Takahashi Y, Itoh T & Nakamura M. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease. *Clin Ther* 2009 **31** 2113-2125.
77. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Moriai Y & Nakamura M. Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance. *Metabolism* 2008 **57** 1473-1478.
78. Westerbacka J, Corner A, Kannisto K, Kolak M, Makkonen J, Korshennikova E, Nyman T, Hamsten A, Fisher RM & Yki-Jarvinen H. Acute in vivo effects of insulin on gene expression in adipose tissue in insulin-resistant and insulin-sensitive subjects. *Diabetologia* 2006 **49** 132-140.
79. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L & Fogari R. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004 **26** 1228-1236.
80. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E & Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 **89** 1844-1848.
81. Krusinova E, Klementova M, Kopecky J, Wohl P, Kazdova L, Mlejnek P, Pravenec M, Hill M & Pelikanova T. Effect of acute hyperinsulinaemia with and without angiotensin II type 1 receptor blockade on resistin and adiponectin concentrations and expressions in healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2007 **157** 443-449.

## 9 Přehled vlastních publikací

### 1. Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

#### a) s impact factorem

1. Wohl, P., Wohl, P., Girman, P., Pelikánová, T. Inflexibility of energy substrate oxidation in type 1 diabetic patients. *Metabolism : clinical and experimental*, 2004, vol. 53, no. 5, p. 655-659. ISSN 0026-0495. (Původní sdělení). **IF 2,143.**
2. Wohl, P., Krušinová, E., Klementová, M., Wohl, P., Kratochvílová, S., Pelikánová, T. Urinary urea nitrogen excretion during the hyperinzulinemic euglycemic clamp in Type 1 diabetes patients and healthy subjects. *Physiological Research*, 2008, roč. 57, č. 2, s. 247-252. ISSN 0862-8408. (Původní sdělení). **IF 1,653.**
3. Wohl P., Krušinová, E., Hill M., Kratochvílová S., Zídková K., Kopecký J., Neškudla T., Pravenec M., Klementová M., Vrbíková J., Wohl P., Mlejnek P., Pelikánová T. Effect of telmisartan on selected adipokines, insulin sensitivity and substrate utilization during insulin-stimulated conditions in patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *European journal of Endocrinology*,. 2010, vol. 163 (4), p.573-583. (Původní sdělení). **IF 3,599.**

#### Spoluautor zahraničních článků s impact factorem

4. Krušinová, E., Klementová, M., Kopecký, J., Wohl, P., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Hill, M., Pelikánová, T. Effect of acute hyperinzulinaemia with and without angiotensin II type 1 receptor blockade on resistin and adiponectin concentrations and expressions in healthy subjects. *European journal of endocrinology*, 2007, vol. 157, no. 4, p. 443-449. ISSN 0804-4643. (Původní sdělení). **IF 3,239.**
5. Štich, V., Pelikánová, T., Wohl, P., Sengenés, C., Zakaroff-Girard, A., Lafontan, M., Berlan, M. Activation of alfa2-adrenergic receptors blunts epinephrine-induced lipolysis in subcutaneous adipose tissue during a hyperinzulinemic euglycemic clamp in men. *American journal of physiology - endocrinology and metabolism*, 2003, vol. 285, no. 3, p. E599-E607. ISSN 0193-1849. (Původní sdělení). **IF 3,828.**

#### b) bez Impact faktoru

6. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Wohl, P., Pelikánová, T. Inzulínová rezistence u diabetiků - metabolická inflexibilita. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. 4, s. 174-179. ISSN 1211-9326. (Původní sdělení).
7. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J. Cirkadiální variabilita vylučování ury do moči a hodnocení utilizace živin pomocí nepřímé kalorimetrie v kombinaci s hyperinzulinovým euglykemickým clampem u zdravých jedinců. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2001, roč. 9(30), č. 3, s. 114-118. ISSN 1210-7921. (Původní sdělení).
8. Wohl, P. Inzulínová rezistence a blokátory angiotenzin II typ 1 receptoru (potenciální metabolické účinky). *New EU Magazine of Medicine*, 2006, roč. 1, č. 1/2, s. 19-23. ISSN 1802-1298. (Původní sdělení - bez IF).
9. Wohl, P., Pelikánová, T., Bém, R., Wohl, P. Metabolický syndrom X - možnosti léčby v ordinaci praktického lékaře. *Practicus*, 2003, roč. 2, č. 4, s. 42-45. ISSN 1213-8711. (Přehled)

10. Wohl, P., Krušinová, E., Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Pelikánová, T. Inzulínová rezistence - metabolická inflexibilita energetických substrátů u diabetiků. In: Zazula, R. 12. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 8.-10.6.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha : Galén, 2005, s. 78-84. ISSN/ISBN 80-7262-344-3. (Kapitola v monografii - domácí).
11. Wohl, P., Pelikánová, T. Metabolický syndrom. *Lege Artis*, 2001, roč. 1, č. 6, s. 10-14. ISSN 1213-242X. (Přehled).

### Abstrakta a přednášky v zahraničí (hlavní autor)

12. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J. Effect of circadian variability in urinary nitrogen excretion on substrate utilization measured by indirect calorimetry combined with hyperinzulinemic euglycemic clamp in diabetic patient. *Congress of the Czech Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Intensive Metabolic Care*. Hradec Králové, CZ, 25.3.1999 - 27.3.1999. Zorg. Czech Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Inten. Metab. Care. In: *Nutrition*, Elsevier, 2000, vol. 16, no. 1, p.AR5. ISSN/ISBN 0899-9007. - (Přednáška s abstraktem).
13. Wohl, P., Pelikánová, T. Circadian variability in urinary urea excretion and substrate utilization measured by indirect calorimetry combined with hyperinzulinemic euglycemic clamp in healthy subjects. *23rd Congress of the ESPEN*. München, DE, 8.9.2001 - 12.9.2001. Zorg. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. In: *Clinical nutrition*, Elsevier Science Saunders, 2001, vol. 20, no. suppl.3, p.37, č.abstr.18. ISSN/ISBN 0261-5614.
14. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J., Lapešová, D. Metabolic inflexibility of energetic substrates oxidation in type 1 diabetic patients as compared with healthy controls. *62nd Annual Meeting and Scientific Sessions*. San Francisco, US, 14.06.2002 - 18.06.2002. Zorg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2002, vol. 51, no. suppl.2, p.A306, č.abstr.1247-P. ISSN/ISBN 0012-1797. - (Přednáška s abstraktem).
15. Wohl, P., Pelikánová, T., Wohl, P. Circadian variability in urinary urea nitrogen excretion and substrate utilization in healthy subjects and diabetic patients. *25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. Cannes, 21.-25.9.2003. Zorg. European Society of parenteral and Enteral Nutrition. In: *Clinical nutrition*, Elsevier Science Saunders, 2003, vol. 22, no. suppl.1, p.S28. ISSN/ISBN 0261-5614
16. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Pelikánová, T. Effect of telmisartan on insulin sensitivity and substrate utilization in patients with metabolic syndrome. Poster. *American Diabetes Association. 66th Scientific Sessions*. Washington, US, 9.-13.6.2006. Zorg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2006, vol. 55, no. suppl. 1, p.A568, č. abstr. 2453-PO. ISSN/ISBN 0012-1797. - Abstract Book. - (Poster s abstraktem).
17. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Wohl, P., Komers, R., Pelikánová, T. Efekt telmisartanu na inzulínovou sensitivitu, substrátovou utilizaci a plasmatické hladiny adipocytokinů u osob s metabolickým syndromem. *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí*. Bratislava, SK, 1.-3.6.2006. Zorg. Slovenská diabetologická spoločnosť SLS. In: *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí. Program a abstrakty*, 2006, p.93. - (Přednáška s abstraktem).
18. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Hill, M., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. The effect of telmisartan on selected insulin-stimulated plasma and subcutaneous adipocytokines in patients with metabolic syndrome. *29th ESPEN Congress*. Prague, CZ, 08.09.2007 - 11.09.2007. Zorg. European Society of Clinical Nutrition and

Metabolism. In: *Clinical Nutrition Supplements*, Elsevier [GB], 2007, vol. 2, no. 2, p.12. ISSN/ISBN 1744-1161. - (Přednáška s abstraktem).

19. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Hill, M., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. The effect of telmisartan on selected inzulin-stimulated plasma and subcutaneous adipocytokines in patients with metabolic syndrome. *43rd EASD Annual Meeting*. Amsterdam, NL, 18.09.2007 - 21.09.2007. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetologia*, Springer, 2007, vol. 50, no. suppl. 1, p.S259-S260, č. abstr. 0629. ISSN/ISBN 0012-186X. - Abstracts. - (Přednáška s abstraktem).
20. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Komers, R., Wohl, P., Pelikánová, T., Effect of telmisartan on inzulin sensitivity, substrate utilization, plasma free fatty acids and plasma adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. Poster. *2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome*. Barcelona, ES, 25.04.2007 - 28.04.2007. Zorg. International Society on Diabetes and Vascular Disease. In: *Diabetes and vascular disease research*, 2007, vol. 4, no. Suppl. 1, p.S165. ISSN/ISBN 1479-1641. - (Poster s abstraktem).
21. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kopecký, J., Komers, R., Pelikánová, T. The effect of telmisartan on selected plasma adipocytokines and their expressions in subcutaneous adipose tissue in patients with high risk of diabetes. *67th Scientific Sessions*. Chicago, US, 22.6.2007 - 26.6.2007. Zorg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2007, vol. 56, no. Suppl. 1, p.A580, č.abstr. 2284-PO. ISSN/ISBN 0012-1797. - (Přednáška s abstraktem).
22. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Hill, M., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. The effect of telmisartan on inzulin-stimulated selected plasma adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome.. *20th World Diabetes Congress - IDF*. Montreal, Kanada, 18.10.2009 - 22.10.2009. Zorg. International Diabetes Federation. In: *Abstract Book*, 2009, vol. 2009, p.316-317.
23. Wohl, P., Krušinová, E., Zídková, K., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Adipocyte lipid-binding protein (ALBP) in subjects with different categories of glucose intolerance during acute hyperinzulinaemia. *31st ESPEN Congress*. Vídeň, Rakousko, 29.8.2009-1.9.2009. In: *Clinical Nutrition Supplements*, London: Elsevier [GB], 2009, vol. 4, no. 2, p.15. ISSN/ISBN 1744-1161.
24. Wohl, P., Krušinová E., Kratochvílová S., Wohl P., Klementová, M., Pelikánová, T. Effect of inzulin on urea excretion rate and protein oxidation in type 1 diabetes mellitus. *27th ESPEN Congress*, Brusel, Belgie 27.8-30.8 ,2005 In: *Abstrakt No. LB021. Late breaking abstracts book*,
25. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Pelikánová, T. Selected selected plasma adipokines during hyperinzulinemia in subjects with diabetes mellitus, impaired glucose homeostasis and healthy controls. *30.st ESPEN Congress*. Florencie, Itálie 13.9-15.9 2008: In: *Clinical Nutrition Supplements: Elsevier [GB]*, 2008, vol 3, p. 183, (P364)

### **Abstrakta a přednášky v zahraničí (hlavní spoluautor)**

26. Štich, V., Wohl, P., Berlan, M., Galitzky, J., Duška, F., Pelikánová, T. Hyperinzulinemia supresses adrenergic lipolysis in adipose tissue in humans: microdialysis study. *36th Annual Meeting of the EASD*. Jerusalem, IL, 17.9.2000 - 21.9.2000. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetologia*, Springer, 2000, vol. 43, no. suppl.1, p.A164, č.abstr.632. ISSN/ISBN 0012-186X. - (Přednáška s abstraktem).



27. Pelikánová, T., Wohl, P., Kratochvílová, S., Kazdová, L. Circadian variation in urinary excretion of sodium and its relation to nitric oxide metabolite and cGMP excretions in type 1 diabetes mellitus. *18th International Diabetes Federation Congress. Abstracts*. Paris, 24.-29.8.2003. Zorg. International Diabetes Federation. In: *Diabetologia (suppl.)*, 2003, vol. 46, no. suppl.2, p.A 411, č.abstr.1201. ISSN/ISBN 0941-5602.
28. Klementová, M., Wohl, P., Krušinová, E., Kazdová, L., Lánská, V., Pelikánová, T. Circadian variation in urinary excretion of TNF $\alpha$ -soluble receptor 1 and TNF $\alpha$ -soluble receptor 2 in type 1 diabetes mellitus. *40th Annual Meeting of the EASD*. Munich, DE, 5.-9.9.2004. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetologia (suppl.)*, 2004, vol. 47, no. suppl.1, p.A461, č.abstr. 1297. ISSN/ISBN 0941-5602.
29. Krušinová, E., Wohl, P., Fejfarová, V., Kazdová, L., Klementová, M., Skibová, J., Pelikánová, T. Effect of acute hyperinzulinaemia on plasma concentrations of selected cytokine antagonists in type 1 diabetes mellitus. *40th Annual Meeting of the EASD*. Munich, DE, 5.-9.9.2004. Zorg. European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetologia (suppl.)*, 2004, vol. 47, no. suppl.1, p.A461, č.abstr. 1296. ISSN/ISBN 0941-5602.
30. Klementová, M., Wohl, P., Krušinová, E., Kazdová, L., Pelikánová, T. Circadian variation in urinary excretion of TNF $\alpha$  and its soluble receptors in type 1 diabetes mellitus. *75th Congress of the European Atherosclerosis Society*. Prague, CZ, 23.-26.4.2005. Zorg. European Atherosclerosis society. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2005, vol. 6, no. 1, p.87, č. abstr. W13-P-009. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Přednáška s abstraktem mezinárodní).
31. Kopecký, J., Krušinová, E., Zidková, K., Wohl, P., Kazdová, L., Pelikánová, T. Plasma concentrations of tumor necrosis factor alfa, resistin, leptin and adiponectin during 24hour hypertriglyceridaemia. Poster. *American Diabetes Association. 66th Scientific Sessions*. Washington, US, 9.-13.6. 2006. Zorg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2006, vol. 55, no. suppl. 1, p.A349, č. abstr. 1501-P. ISSN/ISBN 0012-1797. - Abstract Book. - (Poster s abstraktem).
32. Kratochvílová, S., Škoch, A., Wohl, P., Krušinová, E., Dezortová, M., Hájek, M., Lánská, V., Pelikánová, T., Vliv telmisartanu na intramyocelulární obsah lipidů u osob s porušenou glukózovou tolerancí. *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí*. Bratislava, SK, 1.-3.6.2006. Zorg. Slovenská diabetologická spoločnosť SLS. In: *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí. Program a abstrakty*, 2006, p.54. - (Přednáška s abstraktem).
33. Krušinová, E., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Kazdová, L., Pravenec, M., Pelikánová, T., Effect of acute hyperinzulinaemia with and without AT-1 receptor blockade on plasma concentrations of leptin and adiponectin and their expressions in adipose tissue in diabetes mellitus. Poster. *42nd Annual Meeting of the European Association for the Study Diabetes*. Copenhagen - Malmö, DK - SE, 14.-17.9.2006. Zorg. EASD. In: *Diabetologia*, Springer, 2006, vol. 49, no. suppl. 1, p.419-420, č. abstr. 0691. ISSN/ISBN 0012-186X. - Abstracts. - (Poster s abstraktem).
34. Krušinová, E., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Kazdová, L., Pravenec, M., Pelikánová, T., Effect of acute hyperinzulinaemia with and without AT-1 receptor blockade on plasma concentrations of TNF $\alpha$  and resistin and their expressions in adipose tissue in diabetes mellitus. Poster. *Novel Aspects of Fatty Acids. Nutrition and Biological Functions*. Ystads Saltsjöbaden, SE, 14.-16.6.2006. Zorg. Swedish Nutrition Foundation. In: *Novel aspects of fatty acids. Abstracts book*, B.m.: b.n., 2006, p.91. - (Poster s abstraktem).
35. Pelikánová, T., Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L. Effect of telmisartan on inzulin sensitivity, substrate utilization and plasma adipocytokine levels in patients with

- impaired regulation of glucose metabolism. Poster. *19th World Diabetes Congress*. Cape Town, ZA, 3.-7.12. 2006. Zörg. International Diabetes Federation. In: *Diabetic medicine*, Blackwell Publishing, 2006, vol. 23, no. suppl.4, p.537, č. abstr. P1512. ISSN/ISBN 0742-3071. - (Poster s abstraktem).
36. Škoch, A., Kratochvílová, S., Wohl, P., Krušinová, E., Dezortová, M., Lánská, V., Pelikánová, T., Hájek, M. IMCL quantification by <sup>1</sup>H MR spectroscopy in subjects with impaired glucose tolerance after telmisartan treatment. *23rd annual scientific meeting of ESMRMB*. Warsaw, PL, 21.-23.9.2006. Zörg. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology. In: *ESMRMB 2006. 23rd annual scientific meeting [CD ROM]*, B.m.: 2006, vol. 23, no. 317, p.216. - (Přednáška s abstraktem).
  37. Kratochvílová, S., Škoch, A., Wohl, P., Krušinová, E., Dezortová, M., Hájek, M., Pelikánová, T. Intramyocellular lipid content in subjects with impaired glucose tolerance after telmisartan treatment. *2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome*. Barcelona, ES, 25.04.2007 - 28.04.2007. Zörg. International Society of Diabetes and Vascular Disease. In: *Diabetes and vascular disease research*, 2007, vol. 4, no. Suppl. 1, p.S153-S154. ISSN/ISBN 1479-1641. - (Přednáška s abstraktem).
  38. Krušinová, E., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Adipocyte lipid-binding protein in subcutaneous adipose tissue in subjects with different categories of glucose intolerance. Poster. *43rd EASD Annual Meeting*. Amsterdam, NL, 18.09.2007 - 21.09.2007. In: *Diabetologia*, Heidelberg: Springer, 2007, vol. 50, no. suppl.1, p.S308, č. abstr. 0747. ISSN/ISBN 0012-186X. - (Poster s abstraktem).
  39. Krušinová, E., Kopecký, J., Wohl, P., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Adipocyte lipid-binding protein during acute hyperinzulinemia with and without AT-1 receptor blockade in type 2 diabetes. Poster. *67th Scientific Sessions*. Chicago, US, 22.6.2007 - 26.6.2007. Zörg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2007, vol. 56, no. suppl. 1, p.A362, č. abstr. 1409-P. ISSN/ISBN 0012-1797. - (Poster s abstraktem).
  40. Kopecký, J., Krušinová, E., Wohl, P., Kazdová, L., Hill, M., Pelikánová, T. Effect of 24-hour hypertriglyceridemia on tumor necrosis factor alpha, resistin, leptin and adiponectin in type 2 diabetes and healthy subjects. *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome*. Karlovy Vary, CZ, 25.09.2008 - 27.09.2008. Zörg. Česká obezitologická společnost. In: *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome, Book of Abstracts [CD-ROM]*, Basel: Karger, 2008, no. 51, ISSN/ISBN 978-80-254-2733-0. - (Přednáška s abstraktem).
  41. Kopecký, J., Krušinová, E., Wohl, P., Kazdová, L., Mlejnek, P., Hill, M., Pelikánová, T. Effect of 24-hour hypertriglyceridaemia on tumor necrosis factor alpha and resistin in type 2 diabetes and healthy subjects. *44th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. Rome, IT, 08.09.2008 - 11.09.2008. In: *Diabetologia*, Springer, 2008, vol. 51, no. suppl. 1, p.S323, č. abstr. 812. ISSN/ISBN 0012-186X. - (Přednáška s abstraktem).
  42. Krušinová, E., Kahleová, H., Wohl, P., Kazdová, L., Pelikánová, T., Plasma Concentrations of Tumor Necrosis Factor alfa during Hyperinzulinemia in Subjects with Different Categories of Glucose Intolerance. *68th Science Sessions*. San Francisco, US, 06.06.2008 - 10.06.2008. Zörg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2008, vol. 57, no. suppl. 1, p.A709, č.abstr. 2604-PO. ISSN/ISBN 0012-1797. - (Přednáška s abstraktem).
  43. Krušinová, E., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Kazdová, L., Pravenec, M., Pelikánová, T., Effect of acute hyperinzulinaemia and angiotensin receptor blockade on plasma concentrations and expressions of tumor necrosis factor alfa and resistin in diabetes mellitus. *44th EASD*

*Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. Rome, IT, 08.09.2008 - 11.09.2008. In: *Diabetologia*, Springer, 2008, vol. 51, no. suppl. 1, p.S324-S325, č. abstr. 815. ISSN/ISBN 0012-186X. - (Přednáška s abstraktem).

44. Krušinová, E., Kopecký, J., Wohl, P., Kazdová, L., Pelikánová, T. Effect of 24-hour hypertriglyceridemia on tumor necrosis factor alfa in type 2 diabetes and healthy subjects. *68th Science Sessions*. San Francisco, US, 06.06.2008 - 10.06.2008. Zorg. American Diabetes Association. In: *Diabetes*, American Diabetes Association, 2008, vol. 57, no. suppl. 1, p.A704, č.abstr. 2582-PO. ISSN/ISBN 0012-1797. - (Přednáška s abstraktem).
45. Krušinová, E., Zídková, K., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Kazdová, L., Pravenec, M., Pelikánová, T. Effect of acute hyperinzulinaemia and angiotensin receptor blockade on leptin and TNF alpha in diabetes. *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome*. Karlovy Vary, CZ, 25.09.2008 - 27.09.2008. Zorg. Česká obezitologická společnost. In: *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome, Book of Abstracts [CD-ROM]*, Basel: Karger, 2008, no. 52, ISSN/ISBN 978-80-254-2733-0. - (Přednáška s abstraktem).
46. Krušinová, E., Zídková, K., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Adipocyte lipid-binding protein in subcutaneous adipose tissue in subjects with different categories of glucose intolerance.. *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome*. Karlovy Vary, CZ, 25.09.2008 - 27.09.2008. Zorg. Česká obezitologická společnost. In: *Central European Congress on Obesity, from Nutrition to Metabolic Syndrome, Book of Abstracts [CD-ROM]*, Basel: Karger, 2008, p.52. ISSN/ISBN 978-80-254-2733-0. - (Přednáška s abstraktem).
47. Kopecký, J., Krušinová, E., Wohl, P., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Effect of 24-hour lipid infusion on adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) in patients with type 2 diabetes and healthy subjects. *45th EASD Annual meeting*. Vienna, AT, 29.09.2009 - 02.10.2009. In: *Diabetologia (suppl.)*, 2009, vol. 52, no. suppl.1, p.278. ISSN/ISBN 0941-5602. - (Přednáška s abstraktem).
48. Krušinová, E., Wohl, P., Kratochvílová, S., Kopecký, J., Kahleová, H., Mlejnek, P., Pravenec, M., Kazdová, L., Pelikánová, T. Acute angiotensin II type 1 receptor blockade induces an increase in adiponectin in healthy subjects. *20th World Diabetes Congress*. Montreal, Kanada, 18.10.2009 - 22.10.2009. In: *Abstract book*, International Diabetes Federation, 2009, p.317.
49. Krušinová, E., Wohl, P., Zídková, K., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Adipocyte lipid-binding protein (ALBP) in subjects with different categories of glucose intolerance during acute hyperinzulinaemia. *45th EASD Annual meeting*. Vienna, AT, 29.09.2009 - 02.10.2009. In: *Diabetologia (suppl.)*, 2009, vol. 52, no. suppl.1, p.250. ISSN/ISBN 0941-5602. - (Přednáška s abstraktem).

### **Abstrakta a přednášky v tuzemsku (hlavní autor)**

50. Wohl, P., Pelikánová, T. Vliv tukové emulze (LCT) na inzulinovou rezistenci u zdravých jedinců a diabetiků 2.typu. *Tuky ve výživě. 3.metabolické dny*. Třešť u Jihlavy, CZ, 11.5.2000 - 13.5.2000. Zorg. Sekce Klinické výživy a metabolismu SPEVIMP. In: *3.metabolické dny. Tuky ve výživě : Sborník prací*, Plzeň: Sekce kl.výž.SPEVIMP, 2000, s.42. ISSN/ISBN 80-238-5453-4. - (Přednáška s abstraktem)..
51. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J., Lapešová, D. Hodnocení cirkadiánní variability vylučování urey a utilizace živin pomocí nepřímé kalorimetrie v kombinaci s hyperinzulinovým euglykemickým clampem u zdravých jedinců. *37. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 19.4.2001 - 21.4.2001. Zorg. Česká diabetologická společnost. In:

*Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, Praha: Tigris, 2001, roč. 4, č. suppl.1, s.58, č.abstr.91. ISSN/ISBN 1211-9326.

52. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J., Lapešová, D., Metabolická rigidita u diabetiků 1. typu v oxidaci energetických substrátů ve srovnání se zdravými kontrolami. 38. *diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 18.04.2002 - 20.04.2002. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2002, roč. 5, č. suppl.1, s.61,63, č.abstr.99. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
53. Wohl, P., Pelikánová, T., Skibová, J., Lapešová, D. Zhodnocení vlivu cirkadiální variability vylučování urey na hodnocení substrátové utilizace během hyperinzulinového euglykemického clampu u diabetiků 1. typu ve srovnání se zdravými kontrolami. 18. *vědecký kongres Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče*. Hradec Králové, CZ, 04.04.2002 - 06.04.2002. Zorg. Společnost klinické výživy při Čes. lék. spol. J. E. Purkyně. In: *Intenzivní metabolická péče a klinická výživa*, B.m.: Společnost klinické výživy ČLS JEP, 2002, s.142. - (Přednáška s abstraktem).
54. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Pelikánová, T., Efekt telmisartanu na inzulinovou senzitivitu a substrátovou utilizaci u nemocných s metabolickým syndromem (cross-over randomizovaná studie). 42. *diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 20.-22.4.2006. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2006, roč. 9, č. suppl. 2, s.51, č. abstr. 78. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
55. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Wohl, P., Komers, R., Pelikánová, T. Efekt telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci, plazmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. *Obezitologie 2006. Celostátní konference se zahraniční účastí*. Brno, CZ, 9.-11.11.2006. Zorg. Česká obezitologická společnost. In: *Obezitologie 2006. Program a sborník abstrakt*, 2006, s.26. - (Přednáška s abstraktem).
56. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Klementová, M., Wohl, P., Komers, R., Pelikánová, T. Hodnocení vlivu telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci, plazmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. 10. *kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 7.-9.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. In: *Vnitřní lékařství*, Praha: Čes. lék. spol. J.E.Purkyně, 2006, roč. 52, č. 12, s.1235. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
57. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Mlejnek, P., Pravenec, M., Hill, M., Pelikánová, T., Vliv telmisartanu na vybrané hladiny plazmatických adipocytokinů a jejich expresi v podkožní tukové tkáni u nemocných s metabolickým syndromem. XI. *kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 06.12.2007 - 08.12.2007. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu ve spolupráci s IAS. In: *Vnitřní lékařství*, Čes. lék. spol. J.E.Purkyně, 2007, roč. 53, č. 12, s.1358. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
58. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Mlejnek, P., Pravenec, M., Komers, R., Pelikánová, T. Hodnocení vlivu telmisartanu na vybrané hladiny plazmatických adipocytokinů a jejich expresi v podkožní tukové tkáni u nemocných s porušenou regulací glukózy. XLIII. *Diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 19.04.2007 - 21.04.2007. Zorg. ČLS JEP, Česká a Slovenská diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2007, roč. 10, č. suppl. 1, s.20, č.abstr. 12. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
59. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Pelikánová, T. Plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s diabetem mellitem, porušenou glukózovou

homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. *44. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2008, roč. 11, č. suppl. 1, s.22-23, č. abstr. 15. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).

60. Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Pelikánová, T. Plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s diabetem mellitem, porušenou glukózovou homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. Poster. *XII. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 11.12.2008 - 13.12.2008. Zorg. ČLS JEP, Česká a Slovenská diabetologická společnost. In: *Vnitřní lékařství*, 2008, roč. 54, č. 12, s.1237. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Poster s abstraktem).
61. Wohl, P., Krušinová, E., Zídková, K., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Fatty acid binding protein (A-FABP) u nemocných s diabetem mellitem, porušenou glukózovou homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. Poster. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.57-58, č.abstr. P44. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Poster s abstraktem).
62. Wohl, P., Krušinová, E., Zídková, K., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Fatty acid binding protein (A-FABP) u nemocných s diabetes mellitus, porušenou glukózovou homeostázou a zdravých jedinců v průběhu hyperinzulinového euglykemického clampu. *XIII. Kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 10.12.2009 - 12.12.2009. In: *Vnitřní lékařství*, 2009, roč. 55, č. 12, s.P14. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
63. Wohl P., Krušinová E., Kratochvílová S., Klementová M., Wohl P., Pelikánová T., Vliv inzulinu na odpady urey v moči a oxidaci proteinů u diabetiků 1. typu: *XII. kongres SKVIMP* s mezinárodní účastí, Hradec králové 2-4.6.2006, sborník abstrakt str. 128, ISBN 80-86225-91-7

#### **Abstrakta a přednášky v tuzemsku (spoluautor)**

64. Štich, V., Pelikánová, T., Wohl, P., Hejnová, J., Berlan, M., Hyperinzulinemie potlačuje lipolytické působení katecholaminů v tukové tkáni: studie mikrodiálýzou in situ. *38. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 18.04.2002 - 20.04.2002. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2002, roč. 5, č. suppl.1, s.51, č.abstr.79. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
65. Klementová, M., Wohl, P., Krušinová, E., Kazdová, L., Pelikánová, T., Cirkadiální kolísání močové exkrece TNFalfa a jeho solubilních receptorů u diabetes mellitus 1. typu. *41. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 21.-23.4.2005. Zorg. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. suppl. 1, s.26-27, č.abstr. 37. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem domácí).
66. Krušinová, E., Kopecký, J., Klementová, M., Wohl, P., Kazdová, L., Pelikánová, T. Vliv akutní hyperinzulinemie a blokady AT-1 receptoru na plazmatické hladiny TNF alfa a rezistinu u diabetes mellitus 2. typu. Poster. *42. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 20.-22.4.2006. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2006, roč. 9, č. suppl. 2, s.33, č. abstr. 42. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
67. Krušinová, E., Kopecký, J., Mlejnek, P., Wohl, P., Pravenec, M., Pelikánová, T., Adipocytární protein vázající lipidy (ALBP) během hyperinzulinemie s a bez blokady AT-1 receptoru u diabetu 2. typu. *XLIII. Diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 19.04.2007 - 21.04.2007. Zorg.

- ČLS JEP, Česká a Slovenská diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2007, roč. 10, č. suppl. 1, s.19, č. abstr. 11. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
68. Škoch, A., Kratochvílová, S., Wohl, P., Krušinová, E., Dezortová, M., Lánská, V., Pelikánová, T., Hájek, M. Měření hladiny intramyocelulárních lipidů metodou 1H MR spektroskopie u subjektů s poruchou glukosové tolerance léčených telmisartanem. *11. Vědecké zasedání MR sekce ČRS*. Harrachov, CZ, 19.03.2007 - 21.03.2007. Zorg. Radiologická klinika FN Brno-Bohunice. In: *11. vědecké zasedání MR sekce ČRS*, Brno: Avtokrat, 2007, s.20. ISSN/ISBN 978-80-239-8983-0. - (Přednáška s abstraktem).
69. Kopecký, J., Krušinová, E., Wohl, P., Kazdová, L., Pelikánová, T. Vliv 24hodinové hypertriglyceridemie na tumor necrosis faktor alfa u zdravých osob a pacientů s diabetem 2. typu. Poster. *44. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2008, roč. 11, č. suppl. 1, s.37-38, č. abstr. 4. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
70. Krušinová, E., Wohl, P., Kopecký, J., Klementová, M., Kazdová, L., Pelikánová, T. Vliv akutní hyperinzulinemie a blokády AT-1 receptoru na plazmatické hladiny vybraných adipokinů u diabetu 2. typu. Poster. *44. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2008, roč. 11, č. suppl. 1, s.36, č. abstr. 1. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
71. Krušinová, E., Zídková, K., Wohl, P., Mlejnek, P., Kazdová, L., Pravenec, M., Pelikánová, T. Genová exprese receptorů pro adiponektin u osob s poruchou glukózové homeostázy - vliv akutní hyperinzulinemie a dlouhodobého podávání telmisartanu. *44. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2008, roč. 11, č. suppl. 1, s.21-22, č. abstr. 13. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Přednáška s abstraktem).
72. Kopecký, J., Krušinová, E., Wohl, P., Kazdová, L., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Vliv 24hodinové infuze tukové emulze na adipocytární fatty acid binding protein (A-FABP) u zdravých osob a pacientů s diabetem 2. typu. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.26-27, č. abstr. 20. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
73. Kratochvílová, S., Wohl, P., Krušinová, E., Zídková, K., Klementová, M., Kazdová, L., Hill, M., Mlejnek, P., Pravenec, M., Pelikánová, T. Vliv podávání telmisartanu na plazmatické koncentrace a tkáňové exprese vybraných adipokinů u osob s metabolickým syndromem. *XXXII. Endokrinologické dny*. Český Krumlov, 24.9.2009 - Zorg. Česká a Slovenská endokrinologická spol.. In: *Sborník abstrakt*, Praha: 2009, roč. neznámý, č. 1, s.108-109. ISSN/ISBN 978-80-7262-632-8.
74. Krušinová, E., Wohl, P., Kratochvílová, S., Kopecký, J., Mlejnek, P., Pravenec, M., Kazdová, L., Pelikánová, T. Adipocytární fatty acid binding protein (A-FABP) během hyperinzulinemie s a bez akutní blokády AT-1 receptoru u nemocných s diabetem 2. typu. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.27, č. abstr. 21. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
75. Krušinová, E., Wohl, P., Kratochvílová, S., Kopecký, J., Mlejnek, P., Pravenec, M., Kazdová, L., Pelikánová, T. Akutní blokáda AT-1 receptoru indukuje zvýšení adiponektinu u zdravých osob. Poster. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká

diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.56-57, č. abstr. P42. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).

76. Zídková, K., Wohl, P., Krušinová, E., Kratochvílová, S., Kazdová, L., Klementová, M., Pelikánová, T. Vliv telmisartanu na plazmatické koncentrace vybraných adipokinů u nemocných s metabolickým syndromem. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.31, č. abstr. 30. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).

## **2. Publikace *in extenso*, které nejsou podkladem disertace (bez IF)**

### **Články v tuzemských časopisech (hlavní autor)**

77. Wohl, P. Nutriční péče. In: Jirkovská, A. *Syndrom diabetické nohy. Komplexní týmová péče*. Praha : Maxdorf, 2006, s. 302-321. ISBN 80-7345-095-X. (Kapitola v monografii).
78. Wohl, P. Inzulin zlepšuje koronární perfúzi u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční - možné důsledky pro praxi. *New EU Magazine of Medicine*, 2006, roč. 1, č. 1/2, s. 19. ISSN 1802-1298. (Původní sdělení - bez IF).
79. Wohl, P., Wohl, P., Filip, K. Výživa pacientů před transplantací jater. *Bulletin HPB Chirurgie*, 2002, roč. 10, č. 2-3, s. 60-62. ISSN 1210-6755. (Přehled).
80. Wohl, P. Perioperační výživa. *Lékařské Listy*, 2003, roč. 52, č. 22, s. 15-17. ISSN 0044-1996. Příloha Zdrav.Nov. ze dne 30.5.2003. (Přehled).
81. Wohl, P., Wohl, P., Trunečka, P., Špičák, J. Diagnostika abúzu alkoholu u nemocných s podezřením na alkoholovou závislost. *Bulletin HPB Chirurgie*, 2003, roč. 11, č. 3, s. 112-115. ISSN 1210-6755. (Původní sdělení).
82. Wohl, P., Wohl, P., Wohl, R., Trunečka, P. Jaterní cirhóza: metabolizmus a nutriční intervence. *Bulletin HPB Chirurgie*, 2003, roč. 11, č. 3, s. 116-120. ISSN 1210-6755. (Původní sdělení).
83. Wohl P., Chadimová M., Engliš M., Táborský P., Rossman P., Matl I. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Čas. Lék. Čes.*, 1998 (137), č. 23, s. 721-724
84. Wohl P., Diabetická pneumopatie-další komplikace diabetu a její význam. Kasuistiky v alergologii, pneumologii a ORL. 2009 ;6(4):S12-13
85. Wohl P. Diabetická pneumopatie-další komplikace diabetu a její význam. Kasuistiky v diabetologii. 2009 ;7(1):19-20

### **Kapitola ve sborníku (hlavní autor)**

86. Wohl, P., Pelikánová, T., Urbanová, R., Zazula, R., Wohl, P. Předoperační a pooperační péče u nemocných s diabetes mellitus. In: Zazula, R. *7. dny intenzivní medicíny Kroměříž 2000*. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2000. Zorg. Česká lékařská společnost JEP. *Intenzivní perioperační péče*. Praha : Galén, 2000, s. 59-66. ISSN/ISBN 80-86257-17-7. (Kapitola ve sborníku domácí).

87. Wohl, P., Pelikánová, T., Zazula, R. Wohl, P., Hodnocení nutričního stavu pacienta. In: Zazula, R. 7. dny intenzivní medicíny Kroměříž 2000. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2000. Zorg. Česká lékařská společnost JEP. *Intenzivní perioperační péče*. Praha : Galén, 2000, s. 82-92. ISSN/ISBN 80-86257-17-7. (Kapitola ve sborníku domácí) .
88. Wohl, P., Pelikánová, T., Zazula, R., Wohl, P. Metabolická reakce ve stresu. In: 8. dny intenzivní medicíny v Kroměříži. Kroměříž, CZ. 20.-22.6.2001. Zorg. ČLS JEP. *Intenzivní péče v traumatologii*. Praha : Galén, 2001, s. 151-153. ISSN/ISBN 80-7262-114-9.
89. Wohl, P., Wohl, P., Zazula, R., Kieslichová, E., Pelikánová, T. Nutriční a metabolická diagnostika v kritických stavech. In: 10.dny intenzivní medicíny. Kroměříž. 18.-20.6.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha : Galén, 2003, s. 183-189. ISSN/ISBN 80-7262-227-7.
90. Wohl, P., Wohl, P., Zazula, R., Kieslichová, E., Pelikánová, T. Obecné principy perioperační nutriční intervence. In: 10.dny intenzivní medicíny. Kroměříž. 18.-20.6.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha : Galén, 2003, s. 190-196. ISSN/ISBN 80-7262-227-7.
91. Wohl, P., Wohl, P., Zazula, R., Kieslichová, E., Pelikánová, T. Pankreatogenní diabetes. In: 10.dny intenzivní medicíny. Kroměříž. 18.-20.6.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha : Galén, 2003, s. 277-280. ISSN/ISBN 80-7262-227-7.
92. Wohl, P., Wohl, P., Zazula, R., Kieslichová, E., Pelikánová, T. Současný pohled na hladiny glykémie v kritických stavech. In: 10.dny intenzivní medicíny. Kroměříž. 18.-20.6.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha : Galén, 2003, s. 177-182. ISSN/ISBN 80-7262-227-7.
93. Wohl, P., Wohl, P., Wohl, R., Frendlová, A., Zazula, R. Metabolické aspekty jaterní cirhózy a nutriční intervence. In: Zazula, R. 11.dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 9.-11.6.2004. Zorg. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. *Ročenka intenzivní medicíny 2004*. Praha : Galén, 2004, s. 134-141. ISSN/ISBN 80-7262-274-9.
94. Wohl, P., Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Pelikánová, T., Kieslichová, E. Obecné principy péče o diabetiky v intenzivní péči. In: Zazula, R. 11.dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 9.-11.6.2004. Zorg. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. *Ročenka intenzivní medicíny 2004*. Praha : Galén, 2004, s. 163-171. ISSN/ISBN 80-7262-274-9.
95. Wohl, P., Jirkovská, A., Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Pelikánová, T., Kieslichová, E. Nutriční péče u diabetiků se syndromem diabetické nohy. In: Zazula, R. 12. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 8.-10.6.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha : Galén, 2005, s. 91-104. ISSN/ISBN 80-7262-344-3. (Kapitola v monografii - domácí).
96. Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Wohl, P., Pelikánová, T., Kieslichová, E. Vaskulární komplikace pankreatitidy. In: Zazula, R. 12. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 8.-10.6.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha : Galén, 2005, s. 213-216. ISSN/ISBN 80-7262-344-3. (Kapitola v monografii - domácí).
97. Wohl, R., Wohl, P., Wohl, P., Zazula, R., Pelikánová, T. Komplikace parenterální výživy. In: Zazula, R. 12. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 8.-10.6.2005. Zorg. Anesteziologicko



resuscitační klinika 1. LF UK. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha : Galén, 2005, s. 116-126. ISSN/ISBN 80-7262-344-3. (Kapitola v monografii - domácí).

98. Píza, P., Wohl, P., Wohl, P., Protokolární postupy v diagnostice malnutrice a jejich význam. In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 80-81. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).
99. Wohl, P., Kratochvílová, S., Wohl, R., Wohl, P., Pelikánová, T., Inzulínová rezistence a blokátory angiotensin II typ 1 receptoru (potenciální metabolické účinky). In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 118-124. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).
100. Wohl, P., Wohl, P., Wohl, R. Jaterní steatóza a nealkoholická steatohepatitida. In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 49-53. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).
101. Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Wohl, P., Pelikánová, T., Hyperglykémie, inzulin a koronární syndrom. In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 17-22. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).
102. Wohl, P., Wohl, R., Zazula, R., Wohl, P., Pelikánová, T., Karcinoid a karcinoidový syndrom - přehledné sdělení. In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 88-96. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).
103. Zazula, R., Wohl, P., Wohl, P. Klinický pohled na nutriční stav nemocných. In: Zazula, R. 13. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ. 14.-16.6.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha : ARK 1.LF UK, 2006, s. 73-79. ISSN/ISBN 80-239-7259-6. (Kapitola ve sborníku).

#### **Publikace v tuzemských časopisech ( spoluautor)**

104. Urbanová, R., Jirkovská, A., Wosková, V., Wohl, P. Transkutánní oxymetrie v diagnostice ischemické choroby dolních končetin u diabetiků. *Vnitřní lékařství*, 2001, roč. 47, č. 5, s. 330-332. ISSN 0042-773X. (Přehled).
105. Trunečka, P., Ryska, M., Kieslichová, E., Wohl, P., Lánská, V., Wohl, P., Krasničanová, H., Böhmová, R., Stříž, I., Filip, K., Špičák, J. Význam vyšetření energetického metabolismu, tělesného složení a ukazatelů pokročilosti jaterního onemocnění pro predikci krátkodobé mortality po transplantaci jater a pro odhad míry využití nemocničních zdrojů. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2004, roč. 58, č. 4, s. 128-135. ISSN 1213-323X. (Původní sdělení).
106. Zazula, R., Wohl, P., Wohl, P. Hodnocení metabolického a nutričního stavu nemocných. *Medicina pro praxi*, 2006, č. 1, s. 12-14. ISSN 1214-8687. (Původní sdělení).

107. Wohl, P., Bednařík, M., Wohl, P., Halakucová, P., Červenka, M., Špičák, J. Srovnání různých screeningových programů kolorektálního karcinomu v české populaci Markovovým počítačovým modelem. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2006, roč. 60, č. 2, s. 77-80. ISSN 1213-323X. (Původní sdělení).
108. Dubský, M., Jirkovská, A., Wohl, P., Bém, R. Vliv nutričních a sociálních faktorů a compliance pacienta na hojení syndromu diabetické nohy. *Kazuistiky v diabetologii*, 2009, roč. 7, č. 1, s. 7-9. ISSN 1214-231X. (Kazuistika).
109. Zazula, R., Wohl, P., Wohl, P. Nutriční stav pacienta a možnosti jeho hodnocení. *Interní medicína pro praxi*, 2009, roč. 11, č. 1, s. 45-47. ISSN 1212-7299. (Přehled).

### Abstrakta a přednášky

110. Wohl, P., Pelikánová, T., Saudek, F., Vlasáková, Z., Wohl, P., Renal transplantation in diabetic patients - when should they be included into a transplantation-dialysis program?. *28th Czech Congress of Nephrology*. Plzeň, CZ, 3.9.2000 - 5.9.2000. Zorg. UK in the Prag - MF in the Plzeň. In: *Kidney and Blood Pressure Research*, Basel: Karger, 2001, vol. 24, no. 2, p.134-135, č.abstr.14. ISSN/ISBN 1420-4096.
111. Wohl, P., Wohl, P., Trunečka, P., Špičák, J., Pelikánová, T. Evaluation of nutritional and metabolic status of candidates for orthotopic liver transplantation. Poster. *12th Falk Symposium*. Freiburg, 14.-21.10.2003. In: *12th Falk Symposium*, B.m.: b.n., 2003, p.č.abstr. 209.
112. Wohl, P., Wohl, P., Trunečka, P., Špičák, J., Pelikánová, T., Metabolic and nutritional assesment of candidates for orthotopic liver transplantation. *25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. Cannes, 21.-25.9.2003. Zorg. European Society of parenteral and Enteral Nutrition. In: *Clinical nutrition*, Elsevier Science Saunders, 2003, vol. 22, no. suppl.1, p.S55. ISSN/ISBN 0261-5614.
113. Wohl, P., Pelikánová, T., Saudek, F., Vlasáková, Z., Wohl, P., Transplantace ledvin u diabetiků - kdy zařadit do transplantačně-dialyzačního programu?. *28.český nefrologický kongres s mezinárodní účastí*. Plzeň, CZ, 3.9.2000 - 5.9.2000. Zorg. UK v Praze - LF v Plzni. In: *Aktuality v nefrologii*, Tigis, 2000, roč. 6, č. 1, s.25. ISSN/ISBN 1210-955X. - (Přednáška s abstraktem).
114. Wohl, P., Kratochvílová, S., Pelikánová, T. Kazuistika hyperthyreózy imitující rejekci transplantované slinivky břišní. *XXXII. Endokrinologické dny*. Český Krumlov, 24.9.2009 - 26.9.2009. Zorg. Česká a Slovenská endokrinologická spol. In: *Sborník abstrakt*, Praha: 2009, roč. neznámý, č. 1, s. 136. ISSN/ISBN 978-80-7262-632-8.
115. Wohl, P., Kratochvílová, S., Zidková, K., Pelikánová, T. Kazuistika hypertyreózy imitující rejekci transplantované slinivky břišní. Poster. *46. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 22.04.2010 - 24.04.2010. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2010, roč. 13, č. suppl. 1, s.57, č. abstr. P38. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
116. Wohl, P., Wohl, P., Kopecký, J., Drastich, P., Gottfriedová, H., Oliverius, M., Trunečka, P., Pelikánová, T. Staging jaterní léze u domácí parenterální výživy - návrh algoritmu pro praxi. *XXVI. mezinárodní kongres SKVIMP*. Hradec Králové, CZ, 18.02.2010 - 20.02.2010. In: *Sborník prezentací XXVI. mezinárodního kongresu SKVIMP*, Plzeň: Eurovelag, 2010, s.47-48. ISSN/ISBN 978-80-7177-022-0. - (Přednáška s abstraktem).

