

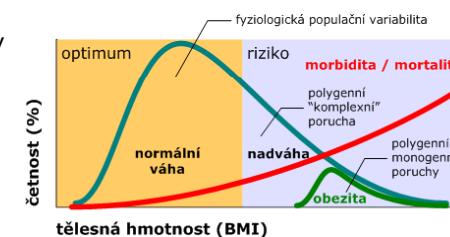
# Obezita a metabolický syndrom



1

## Tělesná hmotnost

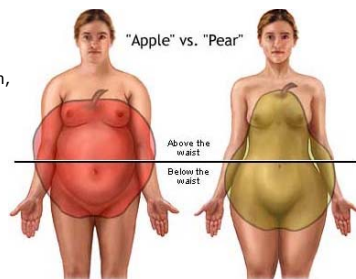
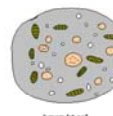
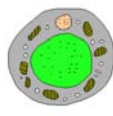
- tuková tkáň
  - u mužů cca 10–20% hmotnosti těla
  - u žen 20–30% hmotnosti těla
- tělesná hmotnost u obou pohlaví **roste s věkem**
- hmotnost člověka je **spojitá veličina** a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární
  - za ideální hmotnost je považována ta, při které je nejdelší očekávaná doba života
- pohled na problematiku tělesné hmotnosti je ovlivněn také kulturně, geograficky, historicky atd.
- u některých onemocnění - zvláště endokrinopatií - je obezita jedním z příznaků
  - např. hypothyreóza, Cushingův syndrom, hypogonadismus
- naprostá většina obézních pacientů ovšem nespadá do této skupiny a trpí „běžnou“ obezitou multifaktoriálního původu



2

## Nadváha / obezita

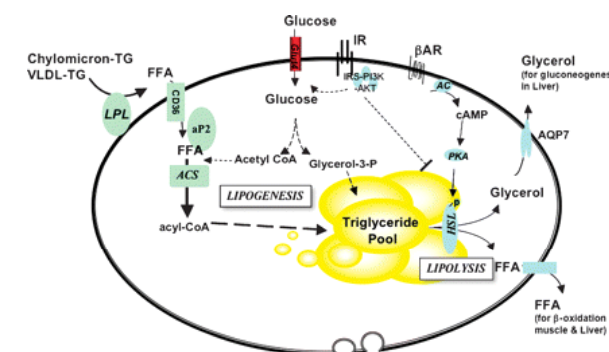
- definována jako nadměrné množství bílé tuk. tkáně v organismu při současné **hyperplazii** a **hypertrofii** adipocytů
  - zvýšenou diferenciací preadipocytů
  - zvýšeným ukládáním lipidů do tukových buněk
- avšak obezita je především **poruchou fyziologické dlouhodobé regulace homeostázy energie**
- kritéria
  - základním kritériem je **BMI** (body mass index)
    - podvýživa BMI <18.5
    - normální 20 – 24.9
    - nadváha 25 – 29.9
    - obezitu BMI >30 (mírná 30 – 34.9, střední 35 – 40, morbidní >40)
      - BMI bohužel nepostihuje další důležité aspekty obezity – rozložení tuku = kvalitativní hodnocení obezity na androidní (mužský typ) a gynoidní (ženský typ)
      - zdravotně rizikovější je trunkální (androidní) typ obezity u mužů i u žen
  - přesněji reflektuje rozložení tuku **WHR index** (waist-hip ratio, poměr pas-boky)
  - dnes je běžné a doporučené prosté hodnocení **obvodu pasu**
    - u žen se za mírně rizikovou považuje hodnota >80cm, jako výrazně riziková hodnota >88 cm
    - u mužů je to >94 respektive >102 cm
  - měřením **tloušťky kožní řasy** kaliperem
  - **exaktnější** stanovení množství tuku v organismu
    - podvodním vážením
    - měřením vodivosti (bioimpedance)
  - **přesně** pomocí CT, MRI, DEXA



3

## Metabolismus adipocytu

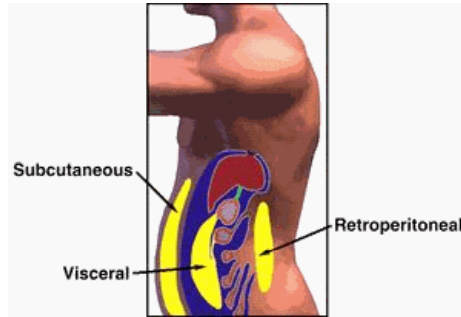
- funkce adipocytů
  - zásoba energie
  - termoizolace
  - mechanická podpora / ochrana
  - endokrinní orgán (~1×10<sup>9</sup> buněk = největší)
    - insulin-senzitizující faktory (negativně korelují s počtem adipocytů)
    - insulin-rezistentizující faktory (pozitivně korelují s počtem adipocytů)
    - prozánětlivé faktory (cytokiny)



4

# Tuková tkáň - distribuce

- "hnědý" (BAT) – novorozenci
  - krk, záda, kolem velkých cév = termoregulace
    - mitochondriální "uncoupling" oxidace FFA a ATP syntézy
- "bílý" (WAT, zásobní) tuk je uložen
  - v **podkožní** tukové tkáni
    - estetická ale ne metabolická katastrofa
  - ve **viscerální** oblasti
    - intraabdominálně mezi orgány – např. omentum, mesenterium
    - retroperitoneálně
    - epikard
      - lokální zdroj FFA?
      - možný parakrinní efekt faktorů syntetizovaných v tuk. tkáni na srdce
    - další (orbita, okolí kloubů, synovie)
  - intraorgánově **ve svalech a játrech**
    - tyto dvě lokalizace nejvýznamněji ovlivňují inzulínovou senzitivitu
      - ↑ NEFA
      - ↑ adipokiny



5

# Důsledky obezity

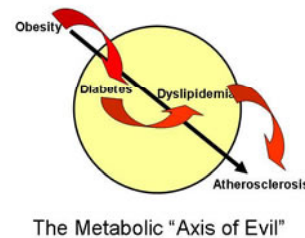
- existují vysoce obézní lidé s naprosto normálním metabolickým profilem a naopak mírně obézní s metabolickým syndromem
  - **neomezené ukládání zásobního tuku tedy není metabolicky „bezpečné“!!!**
- proč tomu tak je, není jasné ???
  - kritický nedostatek dostupné energie v nepříznivých podmínkách (a schopnost dlouhodobě přežít hladovění) byl evolučně pravděpodobně mnohem významnějším selekčním faktorem než důsledky nadbytku
- selekce "**šetřného**" genotypu (thrifty genotype hypothesis)
  - v době sběračsko-loveckého stylu obživy byla schopnost vytvořit z mála maximální zásoby nespornou selekční výhodou
- prostředky metabolické obrany, které brání nebezpečnému poklesu energie, se dnes bohužel obrací proti nám
  - zejm. inzulínová a leptinová rezistence
- vzhledem k tomu, že humorální produkty tukové tkáně jsou aktivně zapojeny v mnohočetných regulacích, dochází k negativnímu ovlivnění
  - metabolismu sacharidů a lipidů
  - cévní homeostázy (↑ ICAM, ↓ NO)
  - cirkulačních parametrů (↑ TK)
  - imunity (↑ některé cytokiny a RAF)
  - hemostázy
    - ↑ trombotizace/↓ fibrinolýzy
  - reprodukce



6

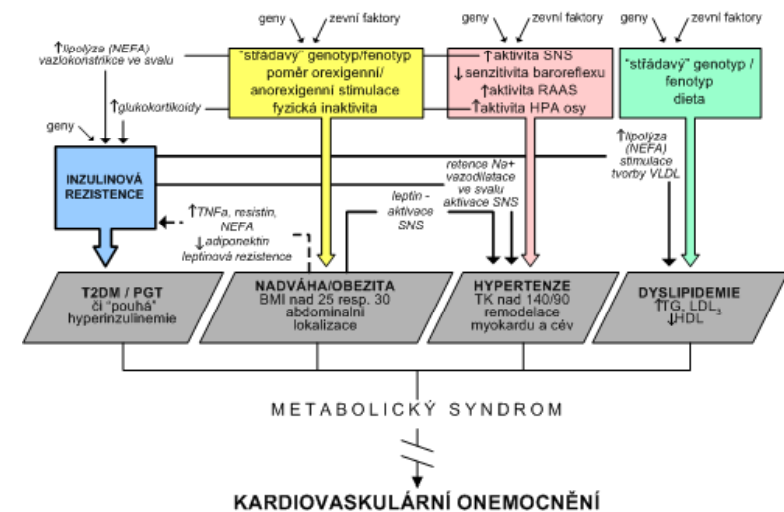
# Rizika spojená s obezitou

- kardiovaskulární
  - metabolický syndrom
    - hypertenze → ateroskleróza
    - diabetes → diabetická dyslipidemie → ateroskleróza
- tumory
  - ovarium
  - endometrium
  - prsní žláza
  - kolorektum
  - ledvina
- pohybový systém
  - artróza
- poruchy fertility
  - syndrom polycystických ovarií (PCOS)
- deprese
- cholecystolithiasa
- respirační insuficience (morbidní obezita)
- spánková apnoe



7

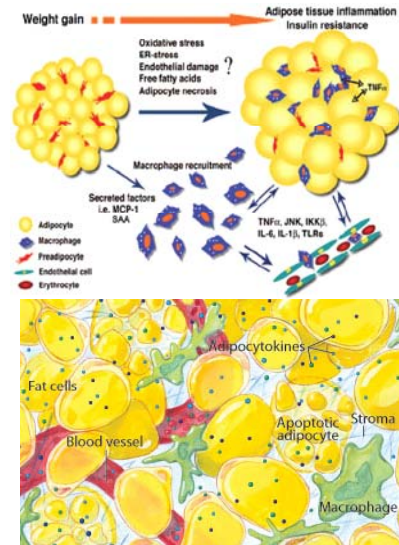
# Metabolický syndrom



8

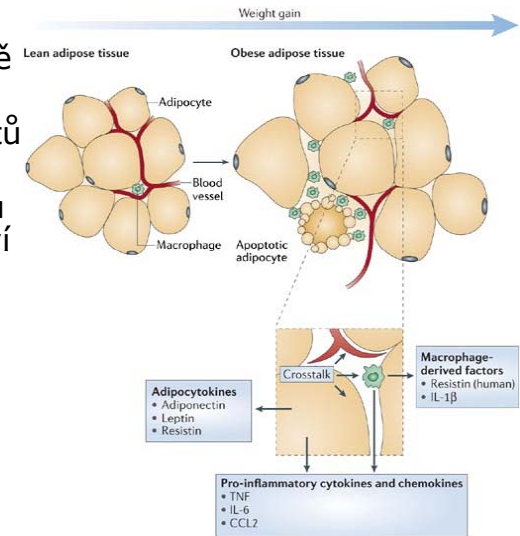
# Omezená expanze podkožní tuk. tkáně jako patogenní faktor

- vztah mezi schopností ukládat tuk "bezpečně" a inzulínovou rezistencí a ost. komorbiditami obezity
  - zánět tuk. tkáně:** přetížení adipocytů vede k produkci cytokinů (chemoatrakce monocytů), infiltraci makrofágy a další produkci prozánětlivých cytokinů ovlivňujících inzulínovou senzitivitu
    - signalizace TNF- $\alpha$  vs. inzulín na IRS-1
  - lipotoxicita:** přebytek neuložených FFA interferuje s užitím glukózy ve svalu (pokles inz. sensitivity) a vede k ektopickému ukládání tuku v orgánech (např. steatóza jater) a rovněž k poškození B-buněk



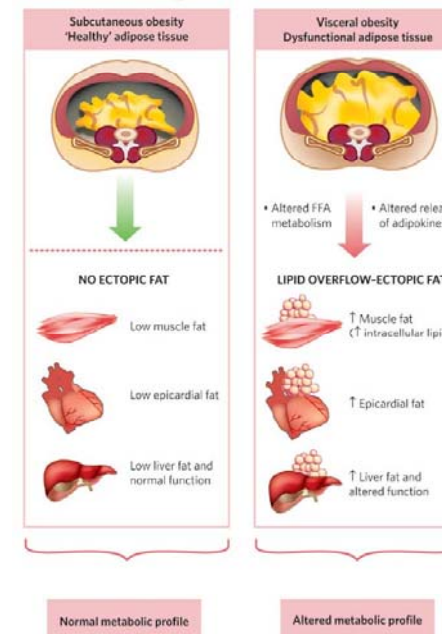
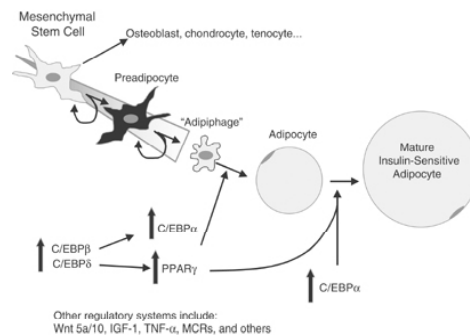
# Hypertrofický adipocyt

- tuková tkáň neexpanduje pasivně
- hypertrofie a hyperplazie adipocytů je limitovaná
- neschopnost pojmut neomezené množství nutrientů vede k
  - apoptóze
  - FFA "spillover"
  - zánětu
  - produkcí adipokinů
- důsledky syndromu zvaného **lipodystrofie** jsou důkazem

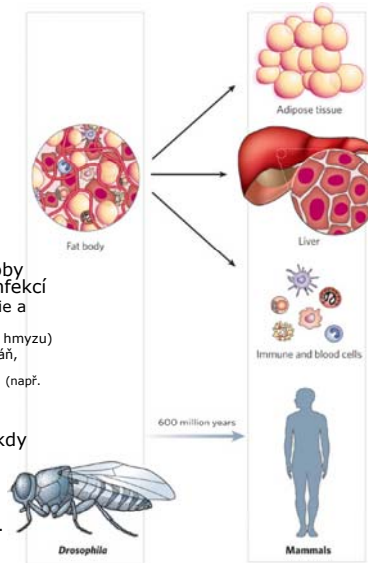


# Diferenciace tukové tkáně

- pluripotentní mesenchymová buňka (MSC) → adipoblast → pre-adipocyt → adipocyt
- kontrola (transkripční faktory)
  - peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )
    - exprimován převážně v tukové tkáni, kde stimuluje diferenciaci adipocytů, lipogenezi a tvorbu tukových zásob
  - CCAAT regulatory enhancer binding protein  $\alpha$  (CREBP $\alpha$ )
  - sterol-regulatory element binding protein 1c (SREBP1c)
  - dlaší (Wnt signální kaskáda)



# Evoluce obezity a zánětu



- spolu se schopností střídat energii pro periodické doby nedostatku byla důležitá schopnost vypořádat se s infekcí
  - vývoj biologicky propojených systémů skladování energie a efektivity imunitní reakce
    - u nižších organismů jednotný systém (např. tukové tělísko u hmyzu)
    - u vyšších organismů mechanicky rozděleno (játra, tuková tkáň, kostní dřeň), ale dynamicky se ovlivňuje
      - hormony tukové tkáně a dokonce nutrienty regulují imunitu (např. přes Toll-like receptory)
    - interakce existuje dokonce i v rámci jednotlivých orgánů
      - např. játra: hepatocyty/adipocyty/Kupferovy bb.
- dvě periodicky se střídající situace pro organismus, kdy bylo nutno redistribuovat využitelnou energii
  - hladovění (popř. ohrožení) → stresová reakce → pokles imunity
    - ↑ glukokortikoidy / ↓ lymfocyty
  - ukládání energie → produkce humorálních faktorů v tuk. tkáni s prozánětlivým efektem → odstranění patogenů

13

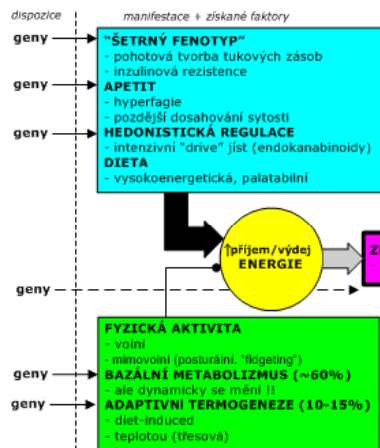
# Etiopatogeneze obezity

- příčinou je dlouhodobě porušená rovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve prospěch většího příjmu (= **pozitivní energetická bilance**)
- v důsledku
  - (1) relativně vyššího příjmu
    - potřeba
      - mladý zdravý fyzicky pracující muž 14 000kJ
      - starší nepracující žena 7 000kJ
    - příjem
      - průměrná spotřeba 10 - 12 000kJ
  - (2) nižšího výdeje
  - (3) kombinace obou
- nicméně situace *in vivo* není "statická" (tj. tvorba zásob = příjem energie - výdej energie), ale "dynamická" protože při snížení příjmu energie se snižuje i metabolický výdej (basal metabolic rate)
  - problém zhubnutí poté co člověk jednou ztloustne!
- proč tloustneme?
  - existuje fyziologická **zpětnovazební signalizace** mezi tukovou tkání a centrálními a periferními orgány ovlivňujícími metabolismus a příjem potravy tak, aby došlo k zastavení nárůstu tělesné hmotnosti nad hranici dostačující k optimálnímu fungování organismu?
    - možná, ale evidentně dysfunkční



14

# Patogeneze obezity



- předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních a vnějších faktorů
  - vnitřní
    - genetické
    - fetální metabolické programování
  - vnější
    - stravovací návyky
    - kvalita diety
    - intenzita fyzické aktivity
    - vzdělání
    - sociální zařazení
    - psychologické faktory
    - stres
- za současnou epidemii obezity ve vyspělých zemích (a její rostoucí prevalenci v rozvíjejících se) zodpovídá především změna behaviorálních a environmentálních faktorů

15

# Regulace příjmu potravy

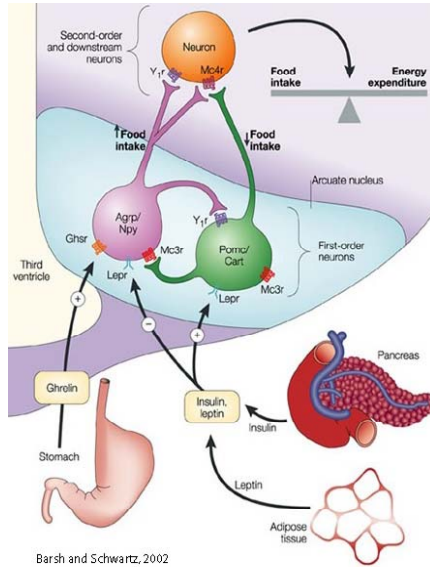
- příjem potravy je periodický děj
- základními stimuly, které určují začátek a konec jídla, jsou
  - apetit** resp. **hlad**
    - apetit je přirozená chuť k jídlu, pocit, který vede ke změně chování směřující k příjmu potravy
    - hlad je stav naléhavé potřeby jídla a je spojen s celou řadou objektivních příznaků, zejména nepřijemně vnímanými kontrakcemi žaludku
  - syttost**
    - syttost je opak hladu a následuje po dostatečném uspokojení hladu
- frekvence jídel, jejich velikost, kvalita, úprava aj. je ovlivňována celou řadou exogenních a endogenních faktorů
  - sociálních, psychogenních, emočních, zvyklostních, denním režimem, cenou, ročním obdobím atd.
- bez ohledu na tyto krátkodobé fyziologické výkyvy by ale z dlouhodobého hlediska **energetická bilance** u zdravého člověka měla být vyvážená tak, **aby dodávka energie odpovídala výdeji**
- regulace příjmu potravy (a tělesné hmotnosti) je komplexní proces, který podléhá kontrole nervové a hormonální
  - homeostatická regulace**
    - aférentní signalizace je doposud objasněna mnohem detailněji než eferentní složka
  - hedonistická regulace**
    - uspokojení po jídle



16

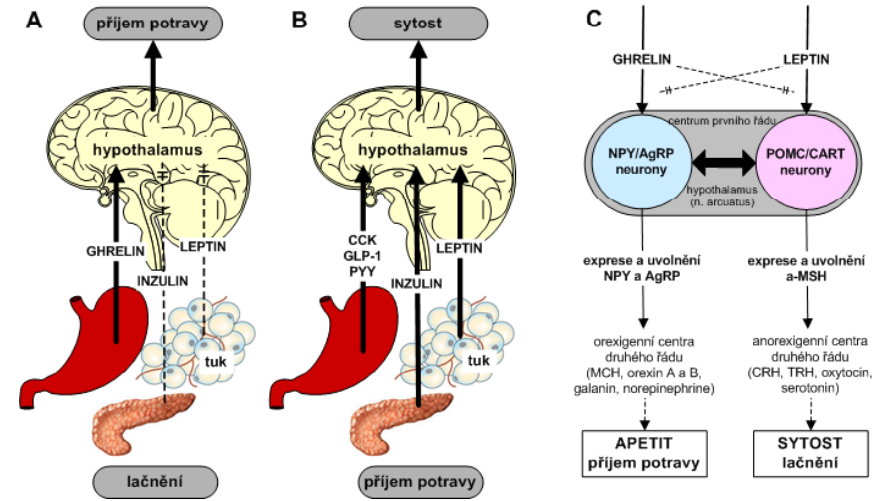
# Homeostatická regulace

- aférentní složka (= střídání apetitu a sytosti) zahrnuje
  - senzitivní informace z GIT o rozpětí a motilitě žaludku (cestou n. vagus a n. tractus solitarius)
  - signalizaci z periferie prostřednictvím systémových humorních faktorů
    - inzulin - postprandální slivkou na základě změn glykemie
    - leptin - hormon tvořený v tukové tkáni, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou „mediátory sytosti“ z GIT
      - cholecystokinin (CCK), glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a peptid YY
    - ghrelin - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá nalačno („mediátor hladu“)
  - koncentrace leptinu a nepřímo i inzulínu je proporcionální množství tělesného tuku a intenzita jejich signálů v CNS (prostřednictvím příslušných receptorů) odpovídá plazmatické hladině
  - skladba jídla (zastoupení sacharidů, proteinů a tuků) se v aférentní signalizaci projevuje nepřímo prostřednictvím změn inzulíniemie
    - tedy zejména množství cukrů = glykemický index) a proteinů, tuky v potravě ovlivňují centrum sytosti mnohem méně a zejména pomaleji
  - centrální integrace signálů probíhá v hypothalamu (hypothalamická jádra - zejména nucleus arcuatus) lokálními neurotransmitery:
    - orexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - neuropeptid Y (NPY)
      - agouti-related peptid (AgRP)
    - anorexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - proopiomelanokortin (POMC)
      - kokain-amfetamin-regulovaný transkript (CART)
- eférentní složka
  - děje iniciované primárními centry v hypothalamu nejsou přesně známy, ale zahrnují evidentně kooperaci s celou řadou sekundárních center a struktur, jak vyšších, tak nižších etáží CNS, které navozují neurogenní, endokrinní a behaviorální odpovědi, která podle okamžité situace - převážně orexigenní nebo naopak anorexigenní stimulace - ovlivňuje volní příjem potravy
  - sekundárními mediátory, která se zde uplatňují, jsou látky a neurotransmitery s funkcí
    - orexigenní - orexin A a B, galanin a noradrenalin
    - anorexigenní - melanocyty stimulující hormon ( $\alpha$ -MSH), kortikoliberin (CRH), thyrotropin releasing hormon (TRH) a serotonin



17

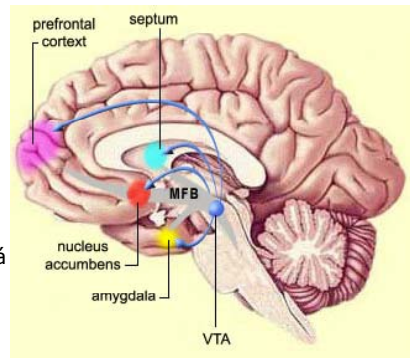
# Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy



18

# Hedonistická regulace

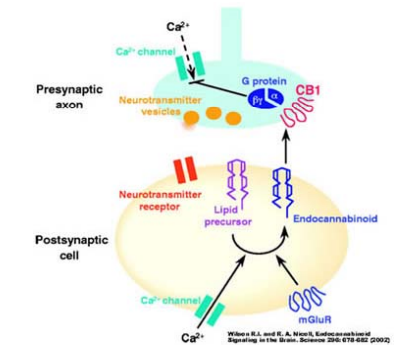
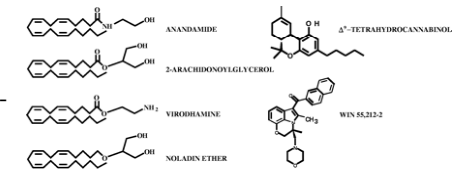
- učení, smyslové prožitky spojené s jídlem (palatabilita - zejména sladká a krémovitá chuť) a pocit uspokojení (reward)
- složky hedonistické signalizace
  - chuťová a čichová dráha do příslušných center
  - mozk. kůra (prim. a asociovaná centra)
  - ventrální tegmentální area (VTA)
    - dopaminergní stimulace
  - limbický systém (amygdala)
    - ve spolupráci s dalšími korovými i podkorovými centry navozuje pocit libosti a „chtění“
    - neuromodulátory (**endokannabinoidy**)
  - bazální ganglia (n. accumbens a pallidum)
  - prefrontální kortex
- homeostatická a hedonistická regulace jsou vzájemně do značné míry nezávislé
  - bohužel tak velmi často charakter a množství přijímaného jídla neodpovídá metabolickým potřebám



19

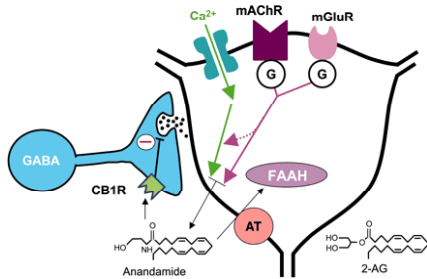
# Endokannabinoidní systém

- typ retrogradní signalizace která reguluje neuronální excitabilitu stimulací post-synaptických neuronů
- ligandy - **endokannabinoidy** - způsobují po vazbě na CB1 receptory retrogradní supresi uvolňování neurotransmiterů (GABA a Glut) z pre-synaptických neuronů
- endokannabinoidy jsou deriváty arachidonové kys., ze které vznikají účinkem fosfolipázy D (PLD) aktivované depolarizací nebo G-protein-coupled receptory
  - anandamid (arachidonylethanolamid, AEA)
  - 2-arachidonoylglycerol (2-AG)
- receptory (CB1 a 2) - transmembránové s G-proteiny
  - CB1 - neurony (CNS, periferní nervy, glie), reprodukční systém (testes), některé endokrinní žlázy a mikrocirkulace
  - CB2 - bb. imunitního systému
- signální kaskáda CB receptorů
  - Gi (inhibiční) - blokáda adenylátcyklázy ( $\downarrow$ cAMP) -  $\downarrow$ PKA fosforylace
  - i další cesty (PI-3-kináza, MAPK, FAK,  $Ca^{2+}$  a  $K^{+}$  iontové kanály ...)



20

## Retrograde signaling by EC

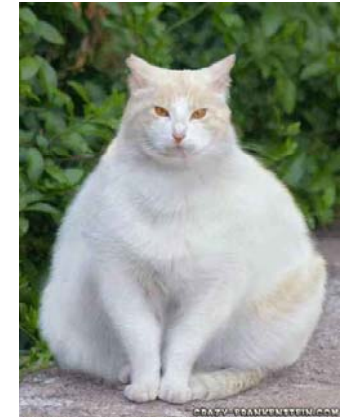


- The endocannabinoids (EC) anandamide and 2-AG are synthesized in postsynaptic target cells such as hippocampal pyramidal cells (right). Synthesis is initiated by calcium influx through voltage-gated calcium channels, or by the activation of G protein-coupled neurotransmitter receptors, including type I metabotropic glutamate receptors (mGluR) or muscarinic acetylcholine receptors (mAChR)
- The EC gain access to the extracellular space and activate CB1 cannabinoid receptors found concentrated on certain nerve terminals, e.g., of cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in hippocampus
- CB1 activation causes presynaptic inhibition of GABA or glutamate release by inhibiting calcium channels, interfering with vesicle release, and activating potassium channels
- The EC are taken up into postsynaptic or presynaptic cells by the anandamide transporter (AT). The degradative enzyme FAAH is present in postsynaptic cells, and monoglyceride lipase (not shown), which degrades 2-AG, is found in presynaptic terminals.

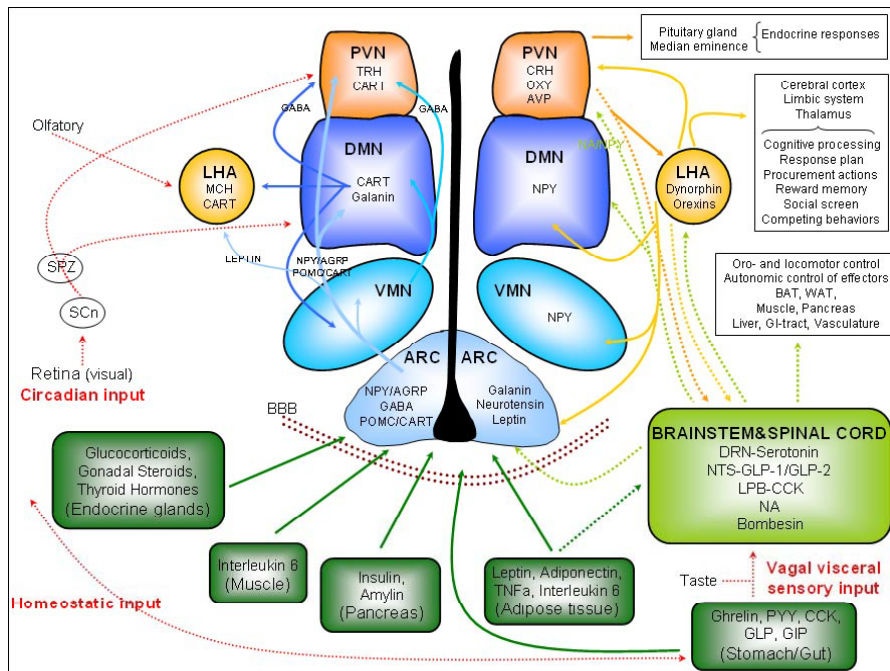
21

## Regulace příjmu potravy - shrnutí

- chování organismu z hlediska příjmu potravy je výsledkem momentální souhry 4 kategorií signálů
  - (1) signály o dostupnosti požitelné potravy v okolí
    - čidla a dráhy (zejm. čichová a chuťová)
    - učení a paměť
    - reward (kortikolimbické struktury)
  - (2) signály z GIT (interakce potravy s mechano- a chemosensory) humorální
    - humorální
    - nervové (afferentní dráha, n. tractus solitarii)
  - (3) signály z orgánů podílejících se na zpracování nutrientů (játra a pankreas)
    - humorální
    - nutrienty (Glc, NEFA)
  - (4) signály z orgánů skladujících energii (tuk. tkáň a játra)

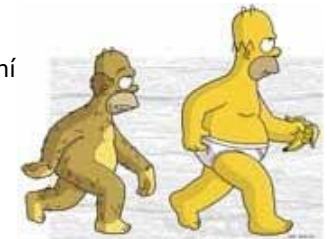


22



## Genetika obezity

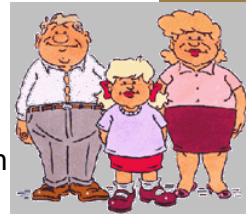
- kandidátní geny = genetický polymorfismus genů podílejících se na
  - (1) regulaci příjmu potravy (pocitu sytosti versus apetitu)
    - periferní a centrální orexigenní / anorexigenní mediátory
    - jejich receptory (NPY, MCR4, ...)
  - (2) regulaci sacharidového metabolismu (= geny T2DM)
    - signální kaskáda inzulinového receptor – zejm. post-receptorová senzitivita (IRS1, PI(3)K, ...)
  - (3) diferenciaci tukové tkáně a pohotovosti v ukládání zásobních látek (tuku)
    - transkripční faktory (PPARs, RXR, LXR, ...)
    - lipogenní a lipolytické enzymy (LPL, HSL, ...),
    - AMPK, ...
  - (4) adipokiny a jejich receptory
    - leptin, adiponektin, ...
  - (5) "rewarding" pathways (uspokojení)
    - endokannabinoidní systém (CB1, ...)
    - endogenní morfiny
  - (6) regulaci termogeneze a mitochondriální bioenergetiky
    - "uncoupling" proteiny (UCP2)
  - (7) dalších procesech
- genome-wide hledání genů bez předpokládané patofyziologické role



24

## Zevní faktory vzniku obezity

- pokles fyzické aktivity
- změna diety
  - dieta bohatá na tuky přináší ve stejném objemu zhruba dvojnásobný energetický obsah
  - tuky navozují pocit sytosti pomaleji než sacharidy (→ inzulin)
- národní tradice a zvyklosti v oblasti stravování
- rodinné tradice
- vzdělání a sociální status
- určitou roli hraje i příjem alkoholu
  - nezanedbatelný energetický obsah

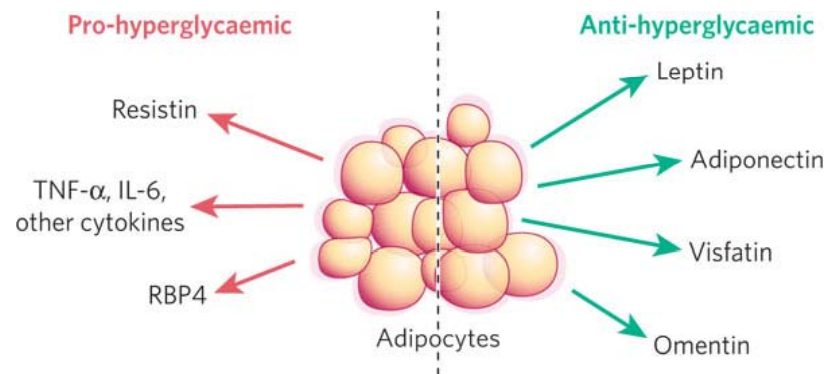


25

## Endokrinní působky tukové tkáně - adipokiny

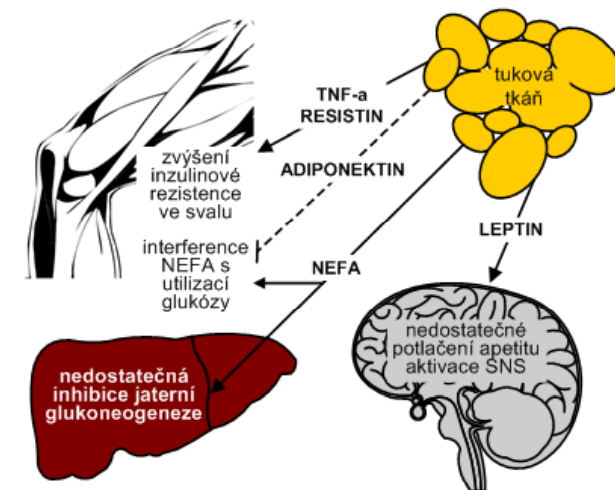
Hormon	Cílová tkáň	Plazm. hladina	Efekt
<b>LEPTIN</b>	hypotalamus, periferní tkáně (sval, játra) ???	pozitivně koreluje s BMI	centrálně dlouhodobě moduluje apetit a aktivitu sympatiku, periferně inz. senzitivitu a metabolismus lipidů
<b>ADIPONEKTIN</b>	inzulin-dependentní tkáně - sval, játra	negativně koreluje s BMI	zvyšuje inz. senzitivitu a oxidaci MK (aktivace AMPK) ve svalu a játrech), působí protizánětlivě
<b>RESISTIN</b>	inzulin-dependentní tkáně - sval	pozitivně koreluje s BMI	zvyšuje inz. rezistenci, působí prozánětlivě
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	inzulin-dependentní tkáně - sval	pozitivně koreluje s BMI	interferuje s kaskádou inz. receptoru (fosforylace Ser reziduí - např. IRS1) - prohlubuje inz. rezistenci, ↑NFkB, ↑cJNK
<b>VISFATIN</b>	inzulin-dependentní tkáně	?	ovlivňuje kaskádu inz. receptoru - ↑ inz. stimulovaný příjem glukózy
<b>OMENTIN</b>	inzulin-dependentní tkáně	?	ovlivňuje inz. senzitivitu - ↑ inz. stimulovaný příjem glukózy
<b>RBP (retinol-binding protein)</b>	inzulin-dependentní tkáně - játra, sval	?	zhoršuje inz. rezistenci (↓PI(3)K signalizace, ↑glukoneogenezu exprese PEPkarboxykinázy)
<b>MCP (macrophage-chemoattractant protein)</b>	makrofágy	- -	infiltrace tukové tkáně makrofágy, prozánětlivý efekt
<b>ANGIOTENSINOGEN</b>	parakrinní aktivace RAAS, systémové?	Pozitivně koreluje s BMI	ovlivnění diference adipocytů, cirkulační změny

## Mechanismy interakce - adipokiny



27

## Efekt nejdůležitějších adipokinů



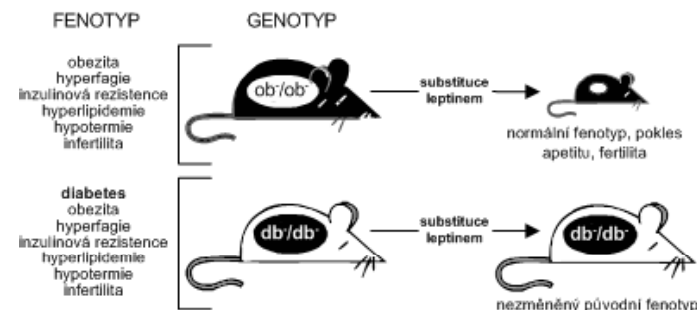
28

## Spontánně obézní kmeny myší - mutace v Ob nebo Db genu



29

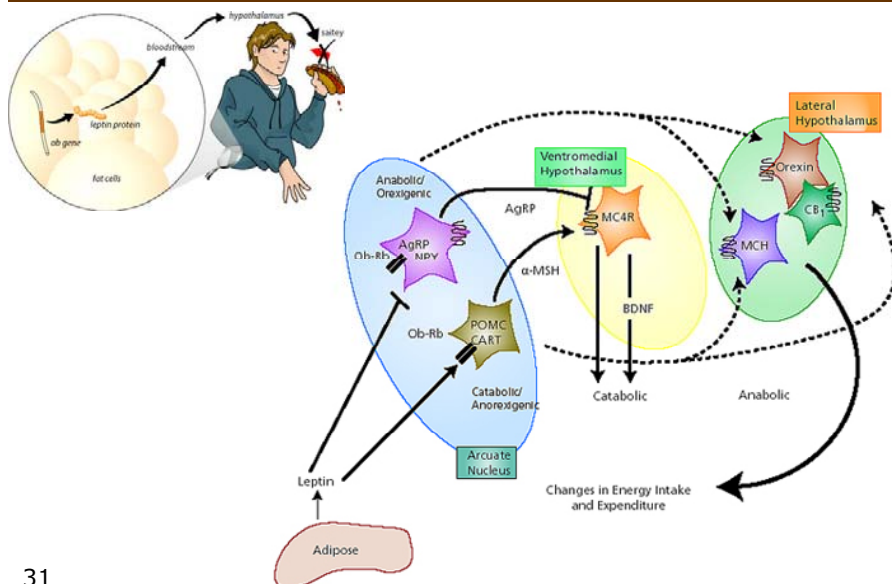
## Leptin [“leptos” = štíhlý]



- zřejmě hl. hormon fyziologické regulace energetické homeostázy a příjmu potravy s centrálními a periferními účinky
  - produkt Ob-genu (tzv. gen obezity, chrom. 7) exprimovaného výhradně v tukové tkáni (zejm. viscerální), a jeho produkt - leptin - se uvolňuje do oběhu (zejm. portálního)
  - leptinový receptor (produkt Db-genu) exprimován hlavně v hypothalamu (n. arcuatus, n. ventromedialis a n. dorsomedialis)
- objev
  - spontánně obézní kmen myší v Jackson laboratory (USA) od r. 1950
  - popsán J. M. Friedmanem v r. 1994

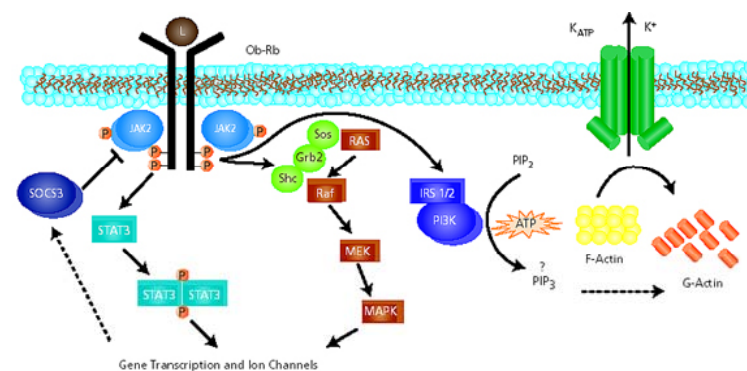
30

## Regulace hypotal. center leptinem



31

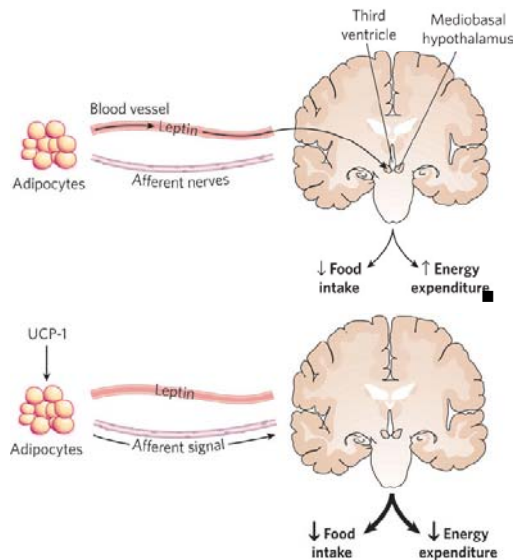
## Signální kaskáda leptinu



32



## Endokrinní a neendokrinní regulace rovnováhy energie



- produkce leptinu je úměrná mase tukové tkáně
- v mozku dlouhodobě reguluje produkci orexi- a anorexigenních mediátorů
- možná také úloha v regulaci termogeneze?

obezita je ale překvapivě asociována s hyperleptinemií

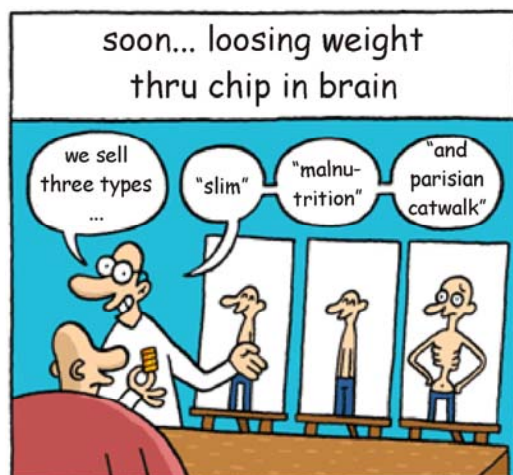
- leptinová rezistence???

## Ostatní příčiny obezity/hyperfagie

- tumory a léze ventromediálního hypothalamu
  - nejčastěji kraniofaryngeom
- monogenní genetické syndromy
  - nejčastěji Prader-Williho syndrom
    - delece či porucha exprese skupiny genů na proximální části dlouhého raménka paternálního chromozomu 15
  - značné zvýšení apetitu vedoucí k hyperfagii a následně morbidní obezitě, oslabení svalstva (muskulární hypotonie), mentální retardace, malý vzrůst, hypogonadismus a acromikrie (malé ruce a chodidla)
    - u nemocných s P-W syndromem se nacházejí vysoké hladiny ghrelinu, což zřejmě souvisí s primární genetickou poruchou a zodpovídá za nekontrolovatelnou hyperfagii



34



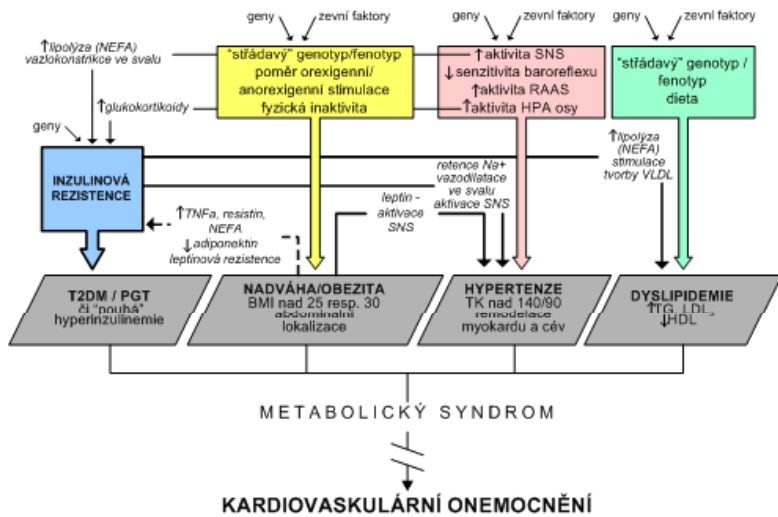
## Obezita a metabolický syndrom

- MS: soubor klinických, biochemických a hormonálních abnormalit, které vznikají v souvislosti s **poruchou účinku inzulínu**
  - synonyma: syndrom inzulínové rezistence, Reavenův syndrom, metabolický syndrom X, dysmetabolický syndrom, „smrtící kvartet“ aj.
- součástí syndromu:
  - centrální obezita
  - diabetes 2. typu (nebo porušená glukózová tolerance nebo "jen" hyperinzulinémie)
  - esenciální hypertenze
  - dyslipidemie (↑TG, ↑LDL, ↓HDL)
    - u konkrétního člověka nemusí být vždy přítomny všechny poruchy
- význam: potencuje **rozvoji aterosklerózy**
  - každá z hlavních komponent – diabetes, obezita, hypertenze, dyslipidemie – zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění sama o sobě, při jejich současném výskytu je riziko ale mnohem vyšší, než by odpovídalo pouhému aditivnímu efektu
- etiopatogeneze:
  - jistý stupeň inzulínové rezistence je přítomen zpravidla dlouho před tím, než se objeví klinicky manifestní onemocnění (genetická dispozice)
  - v dalším průběhu je rezistence sekundárně zhoršována zejm. nárůstem tělesné hmotnosti
  - *bludný kruh* prohlubující se inzulínové rezistence následně zhoršuje regulaci metabolismu sacharidů, lipidů a regulaci krevního tlaku
- genetika: **koncepte „šetrného genotypu“**

36

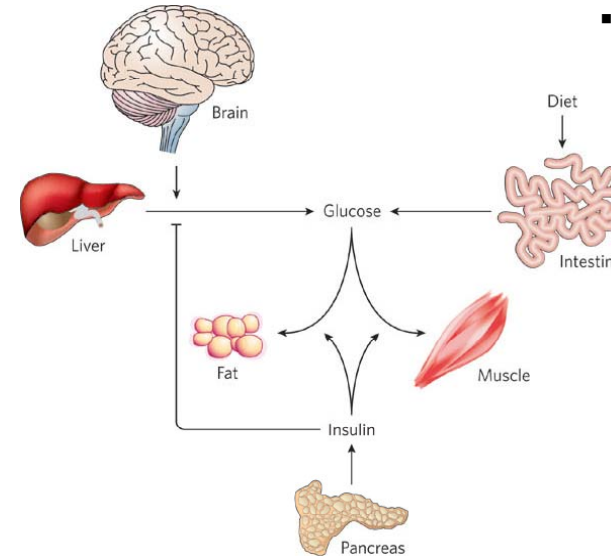
35

## Patogeneze metabolického syndromu



37

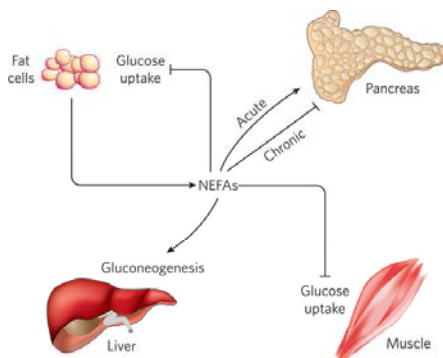
## Tuková tkáň vs. glukoregulace



38

- výrazně se ovlivňují - důkazy:
  - po zhubnutí dojde zpravidla ke zlepšení nebo úpravě glukoregulace
    - rovněž po omentektomii ale ne po liposukci
  - experimentálně lze infuzí NEFA akutně navodit inz. rezistenci
  - agonisté PPAR $\gamma$  (TZD) mají příznivý efekt na glukózový metabolismus
  - adipokiny - zvířata s mutací v leptin. pathway genu mají inz. rezistenci (Ob<sup>-/-</sup>/Ob, Db<sup>-/-</sup>/Db<sup>-/-</sup>) a diabetes (Db<sup>-/-</sup>/Db<sup>-/-</sup>)

## Mechanismy interakce - NEFA



- aktivita klíčových hormonů v tuk. tkáni - lipoproteinové (LPL) a hormonsenzitivní (HSL) je regulována hormonálně
  - NEFA se z TAG lipoproteinů odštěpují účinkem **LPL** (enzym vázaný na endotel cévních stěn zejména svalů, myokardu a tukové tkáně (inzulín aktivuje LPL))
  - NEFA se ukládají jako zásoby v podobě TAG, ze kterých je možné hydrolyzovat NEFA pomocí **HSL** (aktivace katecholaminy a glukokortikoidy, inhibice inzulinem)
- inzulinová rezistence
  - ↓ inhibice lipolýzy inzulinem → vyšší produkce NEFA
  - NEFA sekundárně inhibují utilizaci glukózy ve svalu
  - zvýšená dodávka glycerolu do jater stimuluje gluconeogenezi a tedy *de novo* produkci Glc játry

39

## PPAR $\gamma$ aktivace a ↑ inzulinové sensitivity

