

# Metabolický syndrom 1.

*(aneb proč tloustneme)*

*„Tloustnout znamená stárnout“*

*(a ze života provázeného nemocemi odejít dříve)*

## 1. Úvod

Živé tvory odlišuje od neživé hmoty především to, že vytvářejí a udržují pořádek ve světě (vesmíru), který spěje k čím dál tím větší neuspořádanosti - chaosu. Všeobecná snaha věci směřujících k chaosu je vyjádřena v *druhé větě termodynamiky*, která tvrdí, že *ve vesmíru* nebo *v jakékoli izolované soustavě může neuspořádanost jen vzrůstat*. Pohyb soustavy směrem k větší neuspořádanosti je samovolný děj (bez jakéhokoli úsilí). Naproti tomu k jeho obrácení (tj. pohyb k větší uspořádanosti) je spojen s úsilím. Množství neuspořádanosti v soustavě je možno měřit jako *entropii soustavy*. Samovolně se tedy soustavy mění směrem k vyšší entropii. *První věta termodynamiky* říká, že *energie může přecházet z jedné formy do druhé, ale nelze ji zrušit ani vytvořit*; to znamená, že celkové množství energie musí být stále stejné. Konečnou formou energie je teplo.

*Při tvorbě pořádku (uspořádanosti = snižování entropie) musí buňky v živém organismu provádět nikdy nekončící proud chemických reakcí. V některých se mění malé organické molekuly (cukry, aminokyseliny, lipidy) na jiné, které buňka potřebuje k výstavbě makromolekul (proteiny, nukleové kyseliny) a k řadě dalších molekul nezbytných pro budování strukturních elementů. K provádění chemických reakcí udržujících život buňky je*

*naprosto nutný přísun energie. Tu čerpají živočišné buňky z malých organických molekul jako je glukosa a mastné kyseliny, (někdy také aminokyseliny a ketolátky), a to jejich metabolizací, kdy v konečné fázi vzniká oxid uhličitý a voda. Vzniká přitom **chemická energie** (oxidační fosforylaci) ve formě adenosintrifosfátu (=ATP) a dále určité množství **tepelné energie**. ATP je labilní molekula, z níž se energie velmi snadno uvolňuje za vzniku adenosindifosfátu (=ADP) a 1 molekuly anorganického fosfátu (=P). *Buňky respektive živé organismy potřebují neustále obnovovat určité množství (pool) ATP. Živočiškové však mají k potravě (živinám), z kterých po trávení dostávají potřebné organické molekuly poskytující onu chemickou energii, jen občasný přístup. K překlenutí období půstu si živočiškové ukládají látky (molekuly), z nichž mohou čerpat energii uvnitř buněk nebo též ve specializovaných buňkách (tkáni). Mastné kyseliny jsou ukládány jako mikrokapénky z triacylglycerolů především v **adipocytech** (tukové buňky), glukosa se ukládá jako glukosové jednotky ve vysokomolekulovém rozvětveném polysacharidu - glykogenu, umístěném v malých granulích v cytoplasmě hlavně jaterních a svalových buněk. Syntéza a odbourávání těchto zásobních molekul jsou velmi pečlivě regulovány podle potřeb organismu. Skladování triacylglycerolů (neutrální tuk) je výhodnější než zásoby glykogenu,**

protože 1 gram tuku uvolní při úplné oxidaci dvakrát tolik energie, než je tomu u glykogenu. Kromě toho glykogen váže šestkrát více vody než tuk. Dospělý člověk má v průměru zásobu glykogenu asi na 24 hodin, zatímco jeho zásoby tuku vystačí obvykle až na 1 měsíc. Kdyby člověk ukládal zásobní energii pouze ve formě glykogenu, vážil by asi o 30 kg více.

Co z toho, co bylo výše řečeno, potřebujeme k vysvětlení vzniku tzv. metabolického syndromu? V průběhu evoluce se prehistorický člověk ve spotřebě energie při shánění potravy, nutné pro udržování všech životních funkcí včetně rozmnožování a udržování potomstva, nelišil od ostatních živočichů. To znamená, že období půstu a někdy i velmi dlouhého hladovění přežívali jen ti jedinci, kteří se dovedli adaptovat jednak na značnou restrikcii energetického metabolismu a jednak na vytvoření dostatečných energetických zásob v době „hojnosti“. *Tato adaptace na restrikcii energetického metabolismu a na tvorbu zásob především ve formě tuku se zakotvila do lidského genu.* Dnešní člověk v prosperujících zemích jednak není ve způsobu svého života tak fyzicky aktivní a hlavně má snadný přístup k potravě, která je pro něho nejen potřebou ale i potěšením; také jeho jídelníček je nabitý kaloricky vydatnými složkami. Jednoduše řečeno jeho *energetický příjem neodpovídá energetickému výdeji a jeho energetické tukové zásoby se po-*

stupně neúměrně zvyšují (To je ten zákon o zachování hmoty a energie). *Organismus zvyklý dříve spíše na chronické hladovění nebo na vyváženost příjmu a výdeje se nyní dostává do chronického přejídání a nadbytečná metabolická energie začíná škodit.* Člověk je dobře vybaven na překonání nedostatečného příjmu potravin, ale je takřka bezbranný proti nadměrnému a neúčinnému příjmu. Klinicky se to projevuje jako **metabolický syndrom**.

## 2. Definice metabolického syndromu

Termín *metabolický syndrom X* použil po prvé *Reaven*, který později (1993) revidoval definici takto: Jde o syndrom zahrnující

- \* insulinorezistenci (jako primární projev),
- \* arteriální hypertenzi, hypertriacylglycerolemii a diabetes (jako poměrně pevně sdružený nález),
- \* mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy (jako volně sdružený nález),
- \* ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu (jako ještě volněji sdružený nález).

V roce 1999 byla uvedena definice WHO: (1) Základní podmínkou je nález jedné ze 3 základních komponent: *diabetes typu 2* nebo *snížená tolerance glukosy* nebo prokazatelná *rezistence na insulin* (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle insulinemie na lačno) (2) Nález alespoň 2 ze 4 následujících stavů:

- *abdominální obezita* (poměr pas/boky [WHR]: nad 0,85 u žen a nad 0,90 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>)
- *arteriální hypertenze* nad 160/90 mmHg
- *mikroalbuminurie* nad 20 g/min (30 mg/g kreatininu)
- *dyslipidemie*: triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol pod 0,9 mmol/l u mužů a pod 1,0 mmol/l u žen.

Podle dnes více užívané a praktičtější ale přísnější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň 3 z následujících 5 kritérií:

- \* obvod pasu u žen nad 88 cm, u mužů nad 102 cm
- \* krevní tlak nad 130/85 mmHg
- \* glykemie na lačno nad 6,0 mmol/l

- \* triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l
- \* HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů

**Metabolický syndrom** ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné.

U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět; s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

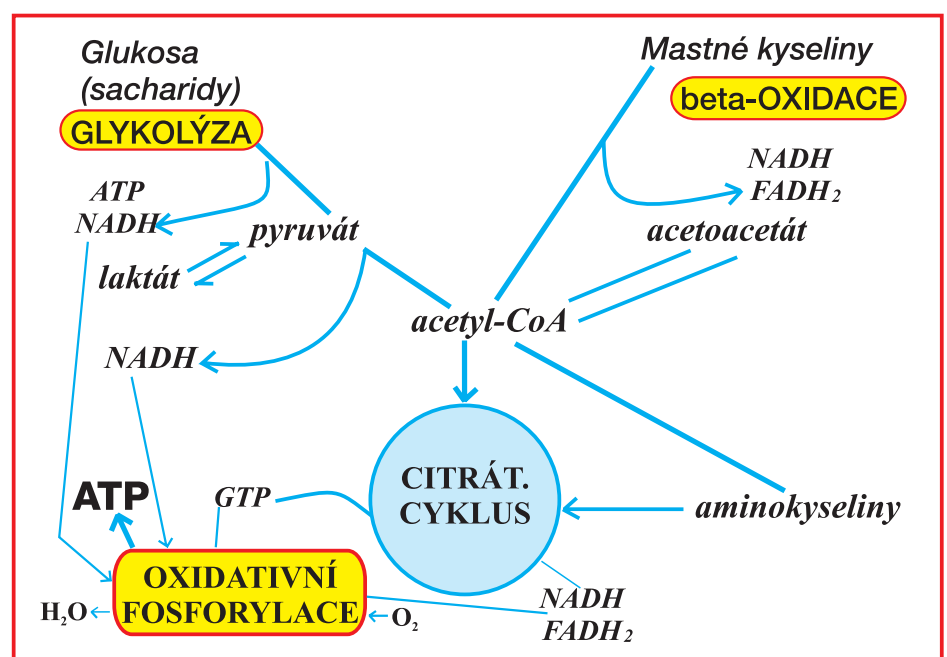
## 3. Fyziologie intermediárního a energetického metabolismu

*Intermediárním metabolismem* rozumíme vzájemnou přeměnu hlavních složek organismu: sacharidů (glukosa), lipidů (glycerol a mastné kyseliny), proteinů (aminokyseliny) a nepřímo i nukleových kyselin (puriny), při níž buňka využívá energie organických sloučenin a používá ji k výstavbě svých struktur. Na vzájemnou podmíněnost a vazby metabolických drah těchto jednotlivých komponent ukazuje často též současný výskyt poruch: hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperurikemie, i když klinické projevy základního onemocnění jsou různé (diabetes, ateroskleróza, dna).

Také jednotlivé působky (hormony) regulující intermediární metabolismus ovlivňují všechny složky. Tak např. **insulin** působí nejen na metabolismus glukosy, ale je též důležitý pro syntézu proteinů

z aminokyselin a brání lipolýze (uvolňování mastných kyselin a glycerolu z triacylglycerolů) v tukové tkáni. **Katecholaminy** ovlivňují intermediární metabolismus potlačováním sekrece insulinu v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu pravděpodobně prostřednictvím adrenergických  $\alpha$ -receptorů. **Glukagon** uvolňovaný  $\alpha_2$ -buňkami Langerhansových ostrůvků působí v jistém směru opačně než insulin; podněcuje uvolnění glukosy z glykogenu (=glykogenolýza) a podporuje glukoneogenezu. **Růstový hormon** zvyšuje hypoglykémii navozenou insulinem. Naopak podání glukosy podněcuje **gastrointestinální hormony** (gastrin, sekretin, cholecystokinin-pankreozymin, vasoaktivní intestinální peptid [VIP], gastrický inhibiční polypeptid [GIP]) ke stimulaci  $\beta$ -buněk inzulinárního aparátu. Velice důležitou úlohu v regulaci intermediárního metabolismu má též *vegetativní nervový systém*.

Souhra všech těchto regulačních mechanismů je nutná pro udržení toku energie potřebné pro životní pochody organismu. Nejdůležitějšími bezprostředními zdroji energie jsou **glukosa a vyšší mastné kyseliny** (v neesterifikované formě). Proto jejich plynulá dodávka do buněk a možnost využití (utilizace) je základním předpokladem udržení životních pochodů. Utilizace těchto látek tkáněmi je relativně velmi rychlá a pohybuje se řádově v minutách (poločas katabolismu u neesterifikovaných mastných kyselin je 1 - 3 minuty, u glukosy v průměru 20-30 minut).



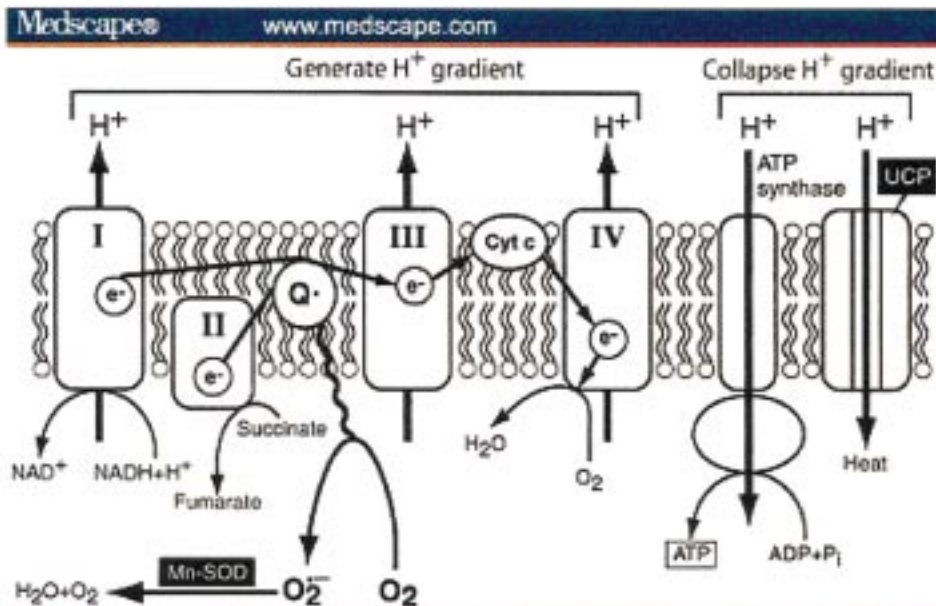
Obr. 1: Schéma energetického metabolismu

Z toho je zřejmé, že bezprostřední zásoba glukosy a neesterifikovaných mastných kyselin je velmi malá a vystačila by na krytí energie jen na krátkou dobu.

**Zásoby metabolické energie** jsou uloženy jednak v *glykogenu* (v jaterním asi na 24 - 48 hodin), jednak, a to především, v *triacylglycerolech* tukové tkáni (asi na 1 měsíc). V nouzových případech se využívají jako zdroj energie též proteiny (glukogenní aminokyseliny), zejména z kosterního svalstva, které však nejsou skladovou formou energie ve smyslu glykogenu nebo triacylglycerolů. *Glukosa je klíčovým energetickým metabolitem*, který potřebují všechny buňky (některé mohou využívat energie pouze z glukosy, kupř. erythrocyty). Za nedostatku glukosy v organismu dochází k jejímu uvolňování z glykogenu (*glykogenolýza*) a poté k její tvorbě (*glukoneogeneze*) z nesacharidových prekursorů: z glykogenních aminokyselin (především alaninu), z laktátu a glycerolu (uhlíkový skelet), nikoliv však z acetyl CoA. Potřebná energie pro tuto syntézu se bere z  $\beta$ -oxidace mastných kyselin končící produkcí ketoláték. Vzájemné vztahy mezi sacharidovými a nesacharidovými zdroji energie jsou dány tzv. **Coriho laktátovým cyklem**, při němž laktát vznikající především v kosterním svalstvu a v červených krvinkách je v játrech metabolizován přes pyruvát na glukosu; dále je to **glukosa - alaninový cyklus**, v němž se alanin uvolňovaný z bílkovinného metabolismu ve svalu opět přeměňuje v játrech přes pyruvát na glukosu. Dodávání a uvolňování energie se děje oxidoredukci v enzymových systémech s difosfopyridin-nukleotidy ( $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ ) a přenosem makroergického fosfátu v systému ATP-ADP (obr.1).

*Tvorba a spotřeba glukosy (mezi příjmem potravy)*

Kvantitativní vztahy vypadají tak, že z jater se uvolňuje za hodinu asi 10 g (55, 5 mmol) glukosy v době nočního hladovění. Z toho 7 % pochází z nesacharidových zdrojů; z laktátu uvolněného z erythrocytů se v Coriho cyklu produkuje 10 - 15 % a z alaninu 5-10 %. Z toho plyne, že 70-75 % glukosy pochází za těchto okolností z glykogenu (glykogenolýzou). Přitom 50-60 % uvolněné glukosy je spotřebováno u člověka mozkem, kde glukosa je jediným energetickým substrátem (výji-



Obr. 2: Mitochondriální komplexy buněčné respirace

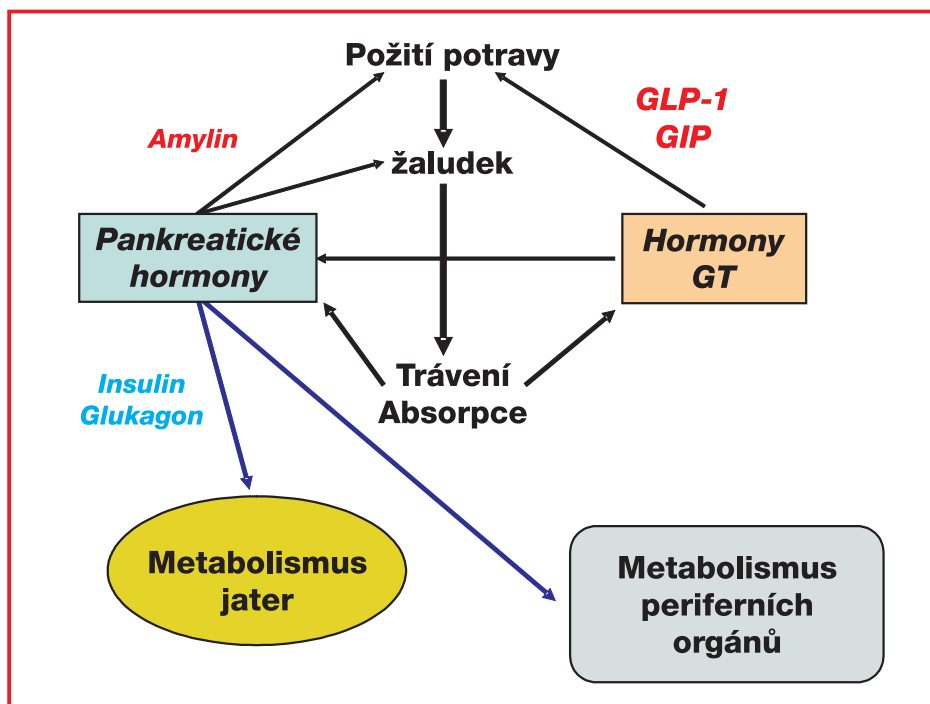
mečně též acetoacetát). Naproti tomu ve svalu jsou zdrojem energie též neesterifikované mastné kyseliny. V době protrahovaného hladovění (po vyčerpání jaterního glykogenu) je podíl energie čerpané z glukosy na celkové spotřebě organismu pouze 20 %, větší část energie (80 %) se získává oxidací mastných kyselin.

*Energetický metabolismus a tvorba tepla*

Tvorba energie spojená s oxidací živin má dvě hlavní složky: (1) produkce ATP a (2) tvorba tepla (zvýšení tělesné teploty = *termogeneze*). Úplná oxidace energetických substrátů (glukosa, mastné kyseliny) za vzniku konečných metabolitů - oxi-

du uhličitého a vody - se odehrává na *vnitřní mitochondriální membráně* v *procesu buněčné respirace*.

Děje se tak transportem a transferem protonů ( $\text{H}^+$ ) kaskádou přes 4 proteinové komplexy dýchacího řetězce katalyzující redukcí kyslíku. Důsledkem je vznik protonového gradientu napříč vnitřní mitochondriální membránou. Metabolická energie takto vzniklá je zachycena pátým komplexem, kterým je *ATP-synthasa*, za vzniku ATP jako zdroje energie pro metabolické pochody energii spotřebovávající. Nedojde-li k zachycení protonů při přechodu mitochondriální membránou protei-



Obr. 3.: Sled metabolických událostí po požití potravy

novým komplexem ATP-synthasy, uniklá energie se mění v teplo, které zvyšuje tělesnou teplotu (termogeneze) a je vyzařováno do okolí. Říká se tomu *rozpojení* (**uncoupling proces**) fosforylace od oxidace. Regulace rozpojovacího procesu se děje pomocí rodiny tzv. „*uncoupling proteinů*“ (**UCP**) (= *rozpojovací proteiny*). Nejlépe je zatím charakterizován **rozpojovací protein-1 (UCP-1)**, vyskytující se ve velkém množství v tzv. **hnědé tukové tkáni**, což je klasický termogenní orgán primárně u menších savců a také lidských kojenců. Mechanismus účinku spočívá v tom, že na zvýšenou aktivitu sympatiky navozenou kupř. chladem, reaguje hnědá tuková tkáň vzestupem lipolýzy a tím uvolněním neesterifikovaných kyselin, které následně stimulují tvorbu UCP-1. Důsledkem je větší únik protonů vnitřní mitochondriální membránou a zvýšený výdej energie ve formě termogeneze. Bylo prokázáno, že homozygotní myši s chybějící aktivitou UCP-1 genu přežívají v teplém prostředí normálně, ale jsou-li vystaveny chladu, umírají dříve.

U dospělého člověka bylo nalezeno jen velmi malé množství hnědé tukové tkáně. Musí zde být tedy ještě jiné rozpojovací proteiny než UCP-1. Bylo prokázáno že „UCP-like“ proteiny jsou evolučně velmi staré a pro život nezbytné; vyskytují se v určité formě už u rostlin, protozoí a pak v evoluci dále až po člověka. U dospělých lidí byly objeveny dva proteiny s označením **UCP-2 a UCP-3**. Jejich distribuce v organismu je široká. UCP-2 se nachází nejvíce v adipocytech (bílá tuková tkáň), UCP-3 je specificky exprimována v kosterním svalstvu a v hnědé tukové tkáni. Specifické funkce a mechanismy v regulaci výdeje tepelné energie nejsou dosud zcela objasněny. Oba proteiny jsou lokalizovány v mitochondriích. Jejich zvýšená exprese koreluje s množstvím tuku v potravě, s hladinou hormonů štítné žlázy a leptinu, zatímco snížená exprese provází zvýšenou tělesnou aktivitu. Klinické studie u Pima Indiánů ukázaly, že množství UCP-2 mRNA (v bílé tukové tkáni) a UCP-3 mRNA (v kosterním svalstvu) nepřímo koreluje s BMI a že UCP-3 mRNA koreluje přímo s výdejem energie v průběhu spánku. Ale další experimenty neprokázaly jednoznačně přímou regulační funkci při termogenezi. Kupř. exprese UCP-2 u hladovějících pokusných zvířat

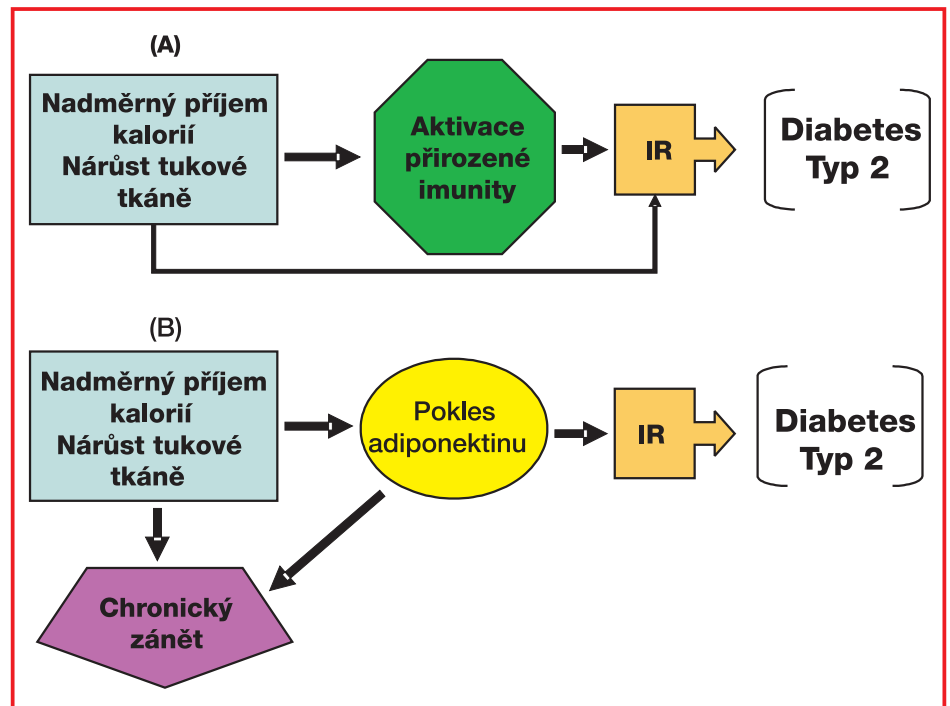
byla snížena, ač by to mělo být naopak. Je zřejmé, že UCP-2 a UCP-3 mají ještě další fyziologické funkce. Prokázalo se, že UCP-2 se vyskytuje též v Langerhansových ostrůvcích a že u potkanů je hyperinsulinemie spojena s vyšší expresí UCP-2 mRNA v těchto buňkách. Znamená to, že rozpojovací aktivitu v mitochondriích a únik protonů ovlivňují též hormony. Proteiny UCP-2 i UCP-3 také pravděpodobně ochraňují buňku před oxidačním stresem tím, že snižují obsah reaktivních forem kyslíku. Co se týče vlivu UCP na patogenizi obezity a diabetu typu 2, bylo u Pima Indiánů prokázáno, že UCP-2 gen je silně

vázán na jejich bazální metabolismus, zatímco u skandinávské populace nebyla prokázána žádná vazba. Je potřeba dalšího studia pro objasnění vztahu UCP k obezitě, insulinové rezistenci a termogenezi u člověka.

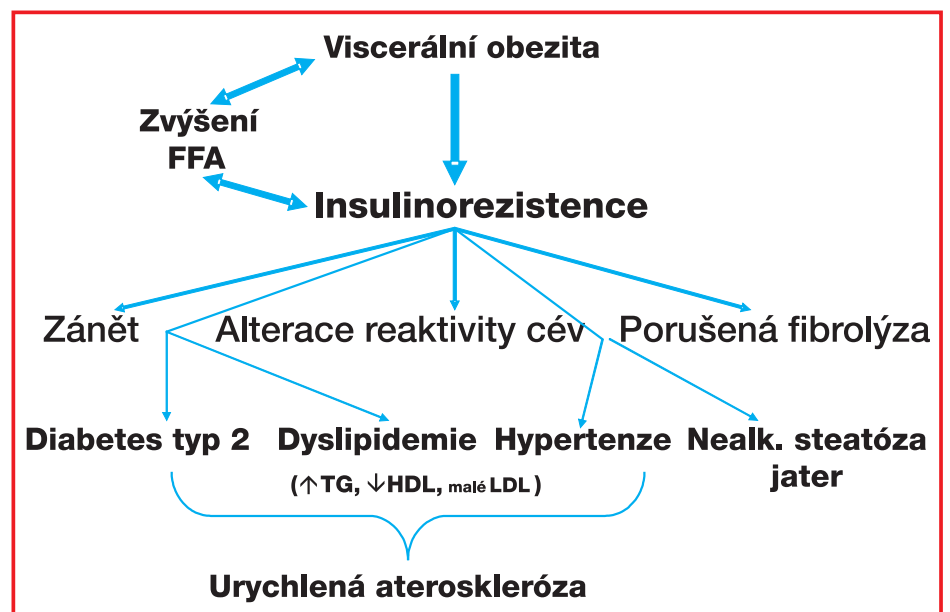
Do metabolismu po příjmu potravy zasahuje řada hormonálních regulací (Obr.3).

#### 4. Patobiochemie insulinové rezistence

*Viscerální tuk* (také zvaný centrální nebo abdominální) je metabolicky odlišný od tuku podkožního. Je totiž rezistentní vůči



Obr. 4: Patogeneze insulinové rezistence a diabetu typu 2 jako odpověď přirozené imunitní obrany na chronickou zátěž nadměrným kalorickým příjmem

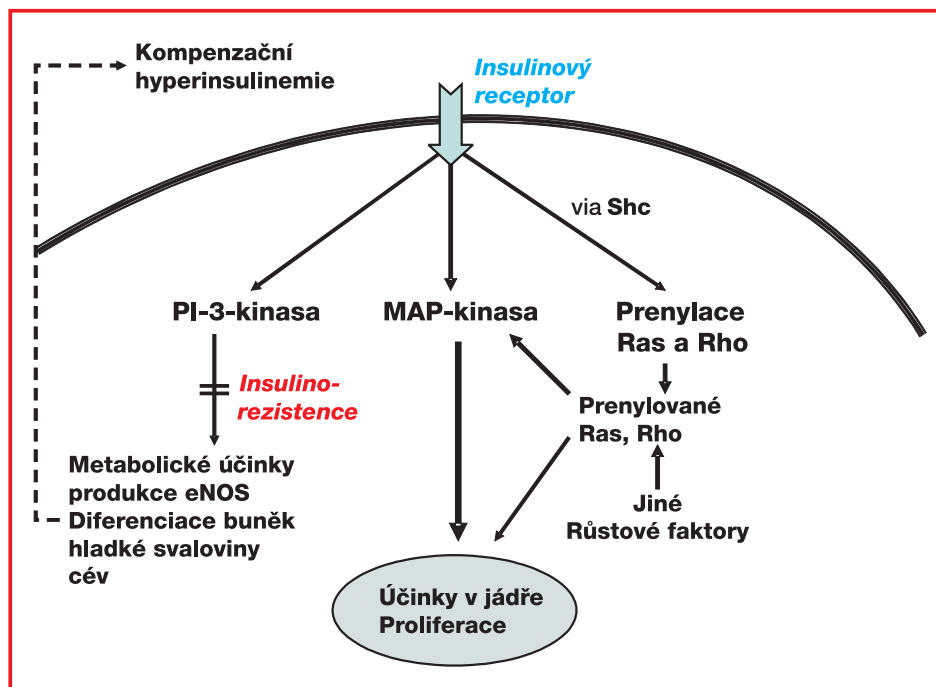


Obr. 5: Účast insulinorezistence v metabolickém syndromu

antilipolytickému účinku insulinu, což umožňuje, aby z něho bylo uvolňováno za určité situace velké množství volných mastných kyselin, jejichž zvýšená hladina v krevní cirkulaci pak způsobuje insulino-rezistenci též v játrech a kosterním svalstvu. V játrech dochází dále ke zvýšené glukoneogeneze a ve svalech pak ke sníženému vychytávání glukosy z cirkulace zprostředkované insulinem. Nadbytek tuku sám o sobě se podílí na vzniku insulinové rezistence v adipocytech. Když se tukové buňky příliš zvětší, nejsou schopny dále ukládat triacylglyceroly, které se ve větší míře ukládají v kosterním svalstvu, játrech a  $\beta$ -buňkách pankreatických ostrůvků. To přispívá k rozvoji insulinové rezistence v těchto orgánech. „Obezitogenní“ prostředí (nadbytek příjmu kalorií a nedostatek pohybu s dalšími škodlivými civilizačními faktory) navozuje chronický stres, na který odpovídá přirozený imunitní systém chronickou zánětlivou reakcí, která přeroste z původně opravných mechanismů do účinků organismu škodlivých a působících v bludném kruhu. Stupeň a závažnost následků podmiňuje genetická predispozice.

*Centrální adipozitě* tj. hromadění viscerálního tuku je přisuzována *lipotoxicita*. Zvýšený přísun neesterifikovaných mastných kyselin do svalové tkáně navozuje pokles utilizace glukosy pro inhibici klíčového enzymu glykolýzy - fruktokinasy - následkem zvýšené koncentrace citrátu. Zároveň je potlačena aktivita pyruvátdehydrogenasového komplexu zvýšenou koncentrací acetyl CoA. Úloha mastných kyselin a poruchy metabolismu lipidů (ukládání ve formě triacylglycerolů v  $\beta$ -buňkách, v kosterním svalstvu, v játrech) se považují v patogenezi insulinové rezistence za zásadní. Viscerální tuk také produkuje nadbytek  $11\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenasy 1 ( $11\beta$ -HSD1), což je enzym, který katalyzuje přeměnu inaktivního kortisonu na aktivní kortisol. Glukokortikoidy, jak známo, regulují distribuci a metabolismus tuku v těle a intracelulární regenerace kortisonu ve viscerálním tuku vytváří cyklický proces, podporující centrální adipozitu a zvyšující insulino-rezistenci.

Schéma (obr. 5) shrnuje vztah insulinové rezistence k metabolickému syndromu. Inhibice signalizace fosfatidylinositol-



Obr. 6: Schéma hypotézy vlivu insulinorezistence a kompenzační hyperinsulinemie na pro-aterogenní mechanismy ve stěně cév

Rizikový faktor	Hranice abnormality
Nadváha/obezita	BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>
Zvýšení triacylglycerolů	$\geq 1,70$ mmol/l
Snížení HDL-cholesterolu	
- muži	< 1,04 mmol/l
- ženy	< 1,30 mmol/l
Zvýšený krevní tlak	$\geq 130/85$ mm Hg
Zátěž glukosou za 2 hod	> 7,8 mmol/l
Glykemie na lačno	6,1 až 6,9 mmol/l
Další rizikové faktory	V rodině: diabetes typ 2 hypertenze nebo ischemická choroba srdeční syndrom polycystických ovárií  sedavý způsob života pokročilý věk etnická skupina s vysokým rizikem diabetu typu 2 nebo kardiovaskulární choroby

Tab. 1: Kritéria AACE pro diagnózu insulinové rezistence

3-kinasy (PI-3-kinasa) insulino-rezistencí a kompenzační hyperinsulinemie stimulují signalizaci MAP-kinasy a zvyšují tak prenylací proteinů i Ras a Rho, což za spolupůsobení jiných růstových faktorů zvyšuje expresi genů kódujících proliferaci (obr. 6).

(pokračování)

## Literatura:

- 1) Svačina, S.: *Postgraduální medicína*, 6, 657, 2004
- 2) Beilby, J.: *Clin. Biochem. Rev.*, 25, 195, 2004  
<http://www.medscape.com>

Světový den diabetu 14. 11. 2005 - Roche Diagnostics prováděla na Náměstí Míru v Praze 2 měření krevního cukru pro veřejnost. Z počtu 2500 návštěvníků bylo přibližně 1000 diabetiků a 1500 nediabetiků, u 25 z nich byly naměřeny značně zvýšené hodnoty krevního cukru. Po poradě s přítomnými lékaři byli tito lidé odesláni do diabetologických ordinací.