

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Vilém Charvát

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Změny metabolismu lipidů při metabolickém syndromu

Vilém Charvát

Bakalářská práce

2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 28. 6. 2017

.....

podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval paní MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, cenné rady a připomínky k jejímu obsahu a vstřícnost při konzultacích. Také bych rád poděkoval rodině za podporu během studia.

ANOTACE

Metabolický syndrom je komplex metabolických odchylek spojených s inzulínovou rezistencí. Je definován přítomností inzulínové rezistence a alespoň třemi z pěti složek, kterými jsou abdominální obezita, hypertenze, hyperglykémie, hypertriacylglycerolemie a nízká hladina HDL cholesterolu. Vlivem inzulínové rezistence a vysoké koncentrace volných mastných kyselin v plazmě, vznikají lipidové intermediáty, ceramid a diacylglycerol, které negativně ovlivňují signální cesty inzulínu, k čemuž přispívají i některé adipokiny a zánětlivé mediátory uvolňované z viscerální tukové tkáně, nastává porucha lipoproteinového spektra. Dochází tedy k metabolickým změnám, především v metabolismu sacharidů a lipidů, které výrazně zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: metabolický syndrom, inzulínová rezistence, diabetes, obezita, dyslipidémie.

ANNOTATION

Metabolic syndrome is a complex of metabolic deviations related to insulin resistance. It is defined by the occurrence of the insulin resistance and three of the five components at least, that are abdominal obesity, hypertension, hyperglycemia, hypertriacylglycerolemia and low HDL cholesterol. Due to insulin resistance and high concentration of free fatty acids in plasma, lipid intermediates are formed, ceramide and diacylglycerol, which negatively affect insulin signaling pathways, some adipokins and inflammatory mediators released from visceral fatty tissue also contribute, it will lead to a lipoprotein spectrum disorder. Therefore metabolic changes occur, especially in the saccharide and lipid metabolism, which increase the risk of creation cardiovascular complications significantly.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, obesity, dyslipidemia.

OBSAH

Úvod.....	10
1. Metabolický syndrom a inzulinová rezistence.....	11
1.1. Metabolický syndrom.....	11
1.2. Inzulin	12
1.3. Účinky inzulinu.....	13
1.4 Inzulinová rezistence.....	14
1.4.1 <i>Epidemiologie inzulinové rezistence a metabolického syndromu</i>	17
1.5 Diabetes mellitus.....	18
1.5.1 <i>Patogeneze diabetu 2. typu při metabolickém syndromu</i>	18
1.5.2 <i>Symptomy a komplikace</i>	18
2. Hypertenze při metabolickém syndromu	20
2.1 Příčiny hypertenze u obezity	20
2.2 Příčiny hypertenze u diabetu	21
2.3 Diagnóza hypertenze	21
3. Metabolický syndrom a prokoagulační stav	22
4. Tuková tkáň	24
4.1 Obezita	24
4.2 Funkce tukové tkáně	25
4.3 Morfologie tukové tkáně	26
4.3.1 <i>Bílá tuková tkáň</i>	26
4.4 Metabolismus tukové tkáně při inzulinové rezistenci a obezitě.....	26
4.5 Tuková tkáň jako endokrinní orgán	27
4.5.1 <i>Leptin</i>	29
4.5.2 <i>Adiponektin</i>	30
4.5.3 <i>Rezistin</i>	31
4.5.4 <i>Ostatní adipokiny s vlivem na inzulinovou rezistenci</i>	32
4.6. Vliv lipidů	32
4.6.1. <i>Lipotoxicita</i>	33
4.6.2. <i>Lipotoxický efekt kyseliny palmitové</i>	33
4.6.3. <i>Oxidační stres</i>	34
5. Dyslipidémie.....	35
5.1. Lipoproteiny	35

5.2. Dyslipidémie při metabolickém syndromu	36
5.2.1 Mechanismus rozvoje dyslipidémie	37
6. Závěr.....	41
Seznam použité literatury.....	42
Seznam zkratk	49
Seznam obrázků	52
Seznam tabulek.....	53

Úvod

Metabolický syndrom je soubor rizikových faktorů, často vyskytujících se společně, který ve svém důsledku vede k rozvoji diabetu 2. typu a onemocnění oběhového systému jako je ateroskleróza, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

První zmínky o tom, jaký vliv na lidské zdraví mají jednotlivé faktory typické pro toto onemocnění, se objevily již před více než 100 lety, avšak teprve během posledních 25 let se postupně prokázalo několikanásobně vyšší riziko zdravotních komplikací při současném výskytu těchto rizikových faktorů a byl zaveden jednotný termín – metabolický syndrom (MS). Výskyt MS celosvětově narůstá, a to zejména v souvislosti s nevhodným životním stylem, sedavým způsobem života, nadměrným příjmem kalorické stravy a tedy i zvyšováním výskytu obezity. Alarmující je především vzestup výskytu obezity a diabetu 2. typu. V ČR a v některých dalších zemích je obézních téměř 30 % dospělé populace.

Tato práce se zabývá problematikou jednotlivých faktorů MS, jejich vzájemným ovlivňováním s celkovým zaměřením na změny v metabolismu lipidů, ke kterým při tomto onemocnění dochází.

1. Metabolický syndrom a inzulinová rezistence

1.1. Metabolický syndrom

Jedním z nejstarších pojmů souvisejících s dnešním metabolickým syndromem je pojem tzv. hyperplastického syndromu, či hyperplastické obezity. V dnešní době se spíše používá pojem androidní obezita, jinými slovy, obezita mužského typu nebo obezita typu jablko. Norman Kaplan hovořil v 80. letech o tzv. smrtícím kvartetu, do něhož zahrnoval hypertenzi, diabetes 2. typu, obezitu a dyslipidémii (Svačina, 2006).

V roce 1988 definoval Gerard Reaven hlavní rizikové faktory metabolického syndromu:

- hyperglykémie,
- hypertenze,
- nízká koncentrace HDL-cholesterolu,
- zvýšená koncentrace lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) a triacylglycerolů, (Oladejo, 2011).

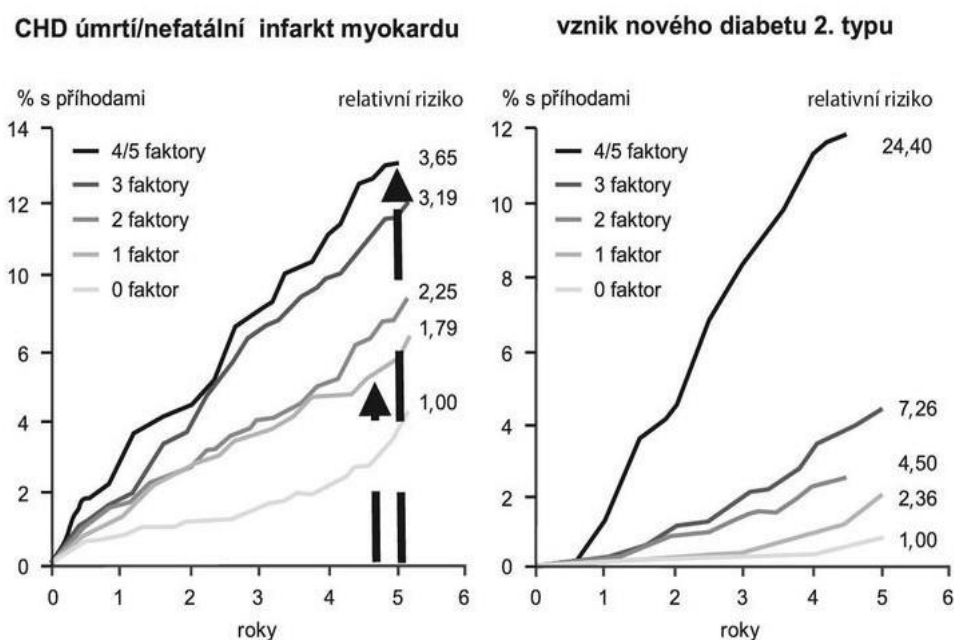
Zajímavé je, že Reaven neuvedl do definice metabolického syndromu obezitu. V 80. letech totiž nebyla považována za nemoc a neexistovala její účinná léčba. V definici metabolického syndromu z roku 2005 je androidní obezita základní podmínkou diagnózy metabolického syndromu a kdo nemá androidní obezitu, nesplňuje kritéria metabolického syndromu (Svačina, 2006).

V současné době se nejvíce využívá definice amerického národního cholesterolového programu, ze které vyplývá asi 30% výskyt syndromu u dospělé evropské populace. Dle této definice pacient trpí metabolickým syndromem, pokud splňuje alespoň 3 z následujících 5 kritérií:

- obvod pasu u žen > 88 cm, u mužů > 102 cm,
- krevní tlak > 130/85 mm Hg,
- glykémie > 6,0 mmol/l,
- triacylglyceroly > 1,7 mmol/l,
- HDL-cholesterol < 1,25 mmol/l u žen a < 1,0 mmol/l u mužů (Svačina, 2011).

Při hledání příčin vzniku metabolického syndromu, se jako hlavní jevila především inzulinová rezistence, později byl prokázán výrazný vliv obezity, osoby s metabolickým syndromem bývají obézní (BMI > 30 kg/m²). Lidé s obezitou horní poloviny těla se jeví jako

více rizikovi. Tuk v horní polovině těla lze rozdělit na intraperitoneální (viscerální) a podkožní, přičemž viscerální tuk je metabolicky aktivnější než tuk podkožní (Grundy, 2016). Dále jsou osoby s metabolickým syndromem charakterizovány proaterogenním, prozánětlivým a prokoagulačním stavem. Mají sníženou fibrinolytickou aktivitu a zvýšené prozánětlivé markery a markery systémového zánětu. Riziko postižení kardiovaskulárního systému a výskyt diabetes mellitus 2. typu se zvyšuje s rostoucím počtem složek metabolického syndromu, ale také s přítomností jiných faktorů, které nejsou součástí MS (např. kouření, věk, mužské pohlaví) (obr.1). Pomocí kritérií MS nelze identifikovat všechny osoby s vysokým rizikem rozvoje kardiiovaskulárních chorob, výskyt MS by měl spíše pomoci cíleně doporučit změnu životního stylu těmto osobám (Guo, 2014).



Obr. 1: Vliv faktorů metabolického syndromu na rozvoj koronární příhody a diabetu (Svačina, 2011).

1.2. Inzulin

Inzulin je peptidový hormon, jehož hlavní funkcí je zvyšování anabolických pochodů, především proteosyntézu, lipogenezi a glykogenogenezi. Molekula inzulinu je složena ze dvou polypeptidových řetězců, řetězce A, který má 21 aminokyselin a řetězce B, který má 30 aminokyselin. Oba řetězce jsou propojeny dvěma disulfidickými můstky (Anděl, 2001). Inzulin je uvolňován exocytózou z β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, při které se sekreční granula, sloužící jako zásobárna inzulinu v buňkách, přimknou k buněčné membráně a vyprázdní svůj obsah do krve. Sekrece inzulinu je řízena především koncentrací glukózy v krvi, dále také nervově nebo humorálně, ale vliv mají i ostatní živiny. K cílovému účinku inzulinu

může docházet téměř ve všech buňkách lidského těla, kdy se hormon naváže na specifický inzulinový receptor (Skyler, 2012). Receptory, které jsou umístěny v plazmatické membráně buněk, se skládají ze dvou extracelulárních podjednotek α , které jsou kovalentně připojeny ke dvěma podjednotkám β , které jsou z části extracelulární a z části intracelulární. Z chemického pohledu se jedná o glykoproteiny. Inzulin se váže na α -podjednotku receptoru a stimuluje proteinkinázovou aktivitu β -podjednotek (Anděl, 2001). Následuje řada fosforylačně-defosforylačních reakcí celé řady intracelulárních proteinů, kterých je v současné době známo přes 150. Tyto děje vedou k aktivaci glukózových transportérů 4 (GLUT-4). Důležitou roli hrají cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), G-proteiny, fosfatidylinositol, proteinkináza C a fosfolipáza C (Pelikánová a Bartoš, 2010).

1.3. Účinky inzulinu

Hlavní cílové tkáně inzulinu jsou játra, svaly a tuková tkáň (Skyler, 2012).

V játrech inzulin stimuluje glykolýzu prostřednictvím aktivace pyruvátdehydrogenázy, aktivuje glukokinázu, přičemž dochází k potlačení glukoneogeneze. Na druhé straně podporuje akumulaci glykogenu aktivací syntézy glykogenu, a to prostřednictvím glykogensyntetázy a snížení množství glykogenu inhibicí glykogenfosforylázy (Grempler a Zibrova, 2007). Inzulinem urychlená glykolýza je zdrojem acetyl-CoA a malonyl-CoA (Pelikánová a Bartoš 2010).

Dále inzulin v játrech stimuluje syntézu mastných kyselin tím, že aktivuje acetyl-CoA-karboxylázu, ale také jak již bylo uvedeno, zvyšuje koncentraci malonyl-CoA, který potlačuje aktivitu karnitin-palmitoyl-acyl-transferázy. Tento enzym přenáší mastné kyseliny do mitochondrií a inzulin tímto mechanismem inhibuje jejich oxidaci (Wilcox, 2005).

Inzulin také aktivuje lipoproteinovou lipázu, která v plazmě atakuje lipoproteiny bohaté na triacylglyceroly a štěpí je na glycerol a volné mastné kyseliny. Mastné kyseliny vstupují do adipocytů, kde se účastní lipogeneze (Pelikánová a Bartoš 2010). Hormon-senzitivní lipázu inzulin inhibuje. Tento enzym štěpí triacylglyceroly na glycerol a volné mastné kyseliny (Holm, 2003). Nedostatek inzulinu vede k mobilizaci volných mastných kyselin a jejich nadměrné oxidaci. Vzniká takové množství acetyl-CoA, že je přesažena kapacita Krebsova cyklu a acetyl-CoA se stává substrátem pro ketogenezi (Anděl, 2001).

V tukové tkáni inzulin stimuluje transport glukózy do adipocytů, což vede ke stimulaci glykogensyntetázy (Anděl, 2001). Specifické receptory pro inzulin lokalizované na membráně adipocytů umožňují realizovat metabolické účinky hormonu přímo v buňce. Aktivací substrátu inzulinového receptoru a následně signalizační kaskády zprostředkované fosfatidylinositol-3-kinázou dojde k translokaci glukózových transportérů GLUT-4 a tím k vychytávání glukózy adipocytem a jejímu využití glykolýzou. Tím se inzulin podílí na tvorbě intermediárního produktu glycerol-3-fosfátu a aktivací acyl-transferázy se zvýší syntéza triacylglycerolů. Takto inzulin podporuje ukládání tuku v adipocytech (Škrha, 2009).

Ve svazech inzulin aktivuje GLUT-4 a stimuluje vychytávání glukózy. Tím, že stimuluje hexokinázu, dochází k fosforylaci glukózy na glukózu-6-fosfát (Pelikánová a Bartoš 2010). Do metabolismu aminokyselin a proteinů zde inzulin zasahuje tím, že zvýšeně vychytává aminokyseliny svačem, stimuluje proteosyntézu a inhibuje proteolýzu. Nedostatek inzulinu způsobuje nedostatečný transport aminokyselin do svalů, proteinový katabolismus a tělesné chátrání (Anděl, 2001).

1.4 Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je pravděpodobně prvotním patogenetickým jevem metabolického syndromu, jedná se o stav, kdy daná koncentrace inzulinu vede k nižšímu než očekávanému účinku v cílových tkáních (Roberts a kol., 2013). Nejvíce je vyjádřena ve svazech a játrech, je však přítomna ve všech buňkách organismu včetně mozku (Svačina a Bretšnajdrová, 2008).

Podle příčin vzniku se inzulinová rezistence dělí na vrozenou a získanou. U vrozených forem dochází k defektům v signalizační dráze a lze je rozdělit na defekty prereceptorové, receptorové a postreceptorové (tab. 1). Prereceptorové poruchy jsou abnormality postihující samotnou molekulu inzulinu, které mohou vést ke sníženému účinku inzulinu a nelepší se ani při jeho zvýšené koncentraci. Při receptorové poruše dochází k poruše inzulinového receptoru, kdy je postiženo přímo vazebné místo pro inzulin. Post receptorová porucha bývá hlavní příčinou inzulinové rezistence související se sníženým působením inzulinu v důsledku narůstající hmotnosti a snížené fyzické aktivity, která vede přes metabolický syndrom až po diabetes mellitus 2. typu (Škrha, 2009, Perušičová, 2012). Z klinického hlediska jsou důležitější získané formy inzulinové rezistence, které jsou vyvolávány špatným životním stylem (Kovář a kol., 2004). V minulosti se zdůrazňovala jako příčina inzulinorezistence

především obezita a přejídání. Dnes se však zdá, že absence pohybu je ještě významnější. Hlavním inzulinorezistentním orgánem je podle nejstarší definice ztukovělý příčně pruhovaný sval. Jiné studie zase ukázaly, že je dokonce lepší být obézní a fyzicky zdatný, než štíhlý a necvičící. Je známo, že fyzická aktivita vede k externalizaci glukózových přenašečů na buněčnou membránu buňky i nezávisle na aktivaci inzulinového receptoru. Fyzická aktivita dokáže výrazně prolomit inzulinorezistenci a je extrémně důležitá v prevenci i léčbě diabetu. Potřebný pohyb je v rozsahu alespoň třicetiminutové aktivity denně alespoň třikrát týdně (Svačina, 2006).

Tab. 1: Vrozené příčiny inzulinové rezistence (Skyler, 2012)

Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
<ul style="list-style-type: none"> • abnormální inzulin (většinou mutace genu pro inzulin) • protilátky proti inzulinu • akcelerovaná degradace inzulinu 	<ul style="list-style-type: none"> • snížené množství receptorů • snížená vazba inzulinu na receptor • receptor – blokující protilátky • mutace genů pro inzulinový receptor 	<ul style="list-style-type: none"> • defekty v transdukci signálu • mutace GLUT - 4

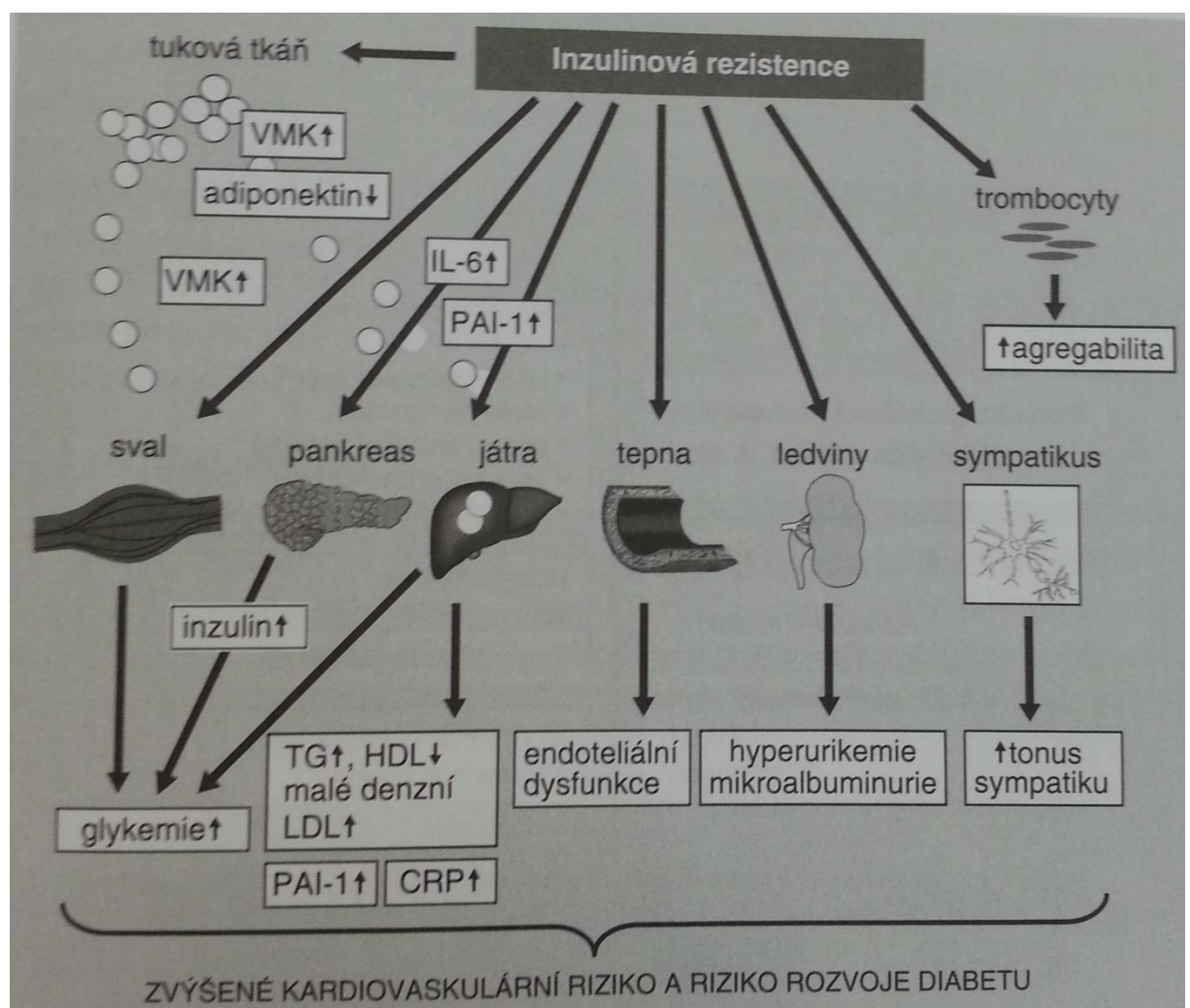
Hlavní metabolické důsledky inzulinové rezistence se týkají především třech orgánů – jater, kosterních svalů a tukové tkáně (Guo, 2014).

Sval trpí porušeným vstupem glukózy do buněk, čímž se zhoršuje syntéza glykogenu. Pokud ve svalu chybí inzulinový receptor, zvyšují se sérové hladiny volných mastných kyselin, triacylglycerolů a přibývá množství tuku v těle. Tolerance glukózy a sérová hladina inzulinu je však v normě. Inzulinová rezistence ve svalech vede především ke změně metabolismu lipidů (Wilcox, 2005). Mastné kyseliny podporují prostřednictvím α/δ receptorů, aktivovaných proliferátory peroxizomů (PPAR α/δ) zvýšenou expresi genů pro enzymy β -oxidace. Toto zvýšení však není koordinováno s následným Krebsovým cyklem a vede tak k mitochondriálnímu přetížení. V důsledku toho se mohou v mitochondriích hromadit vedlejší produkty nedokonalé β -oxidace (acylkarnitin, volné kyslíkové radikály). Mitochondriální

napětí může aktivovat serinové kinázy, které brání inzulínové signalizaci a translokaci GLUT-4 (Szendroedi a kol., 2014).

V tukové tkáni je lipolýza jen mírně inhibována. Tuková tkáň proto stále uvolňuje mastné kyseliny, které dále zhoršují inzulínovou rezistenci (Svačina, 2010).

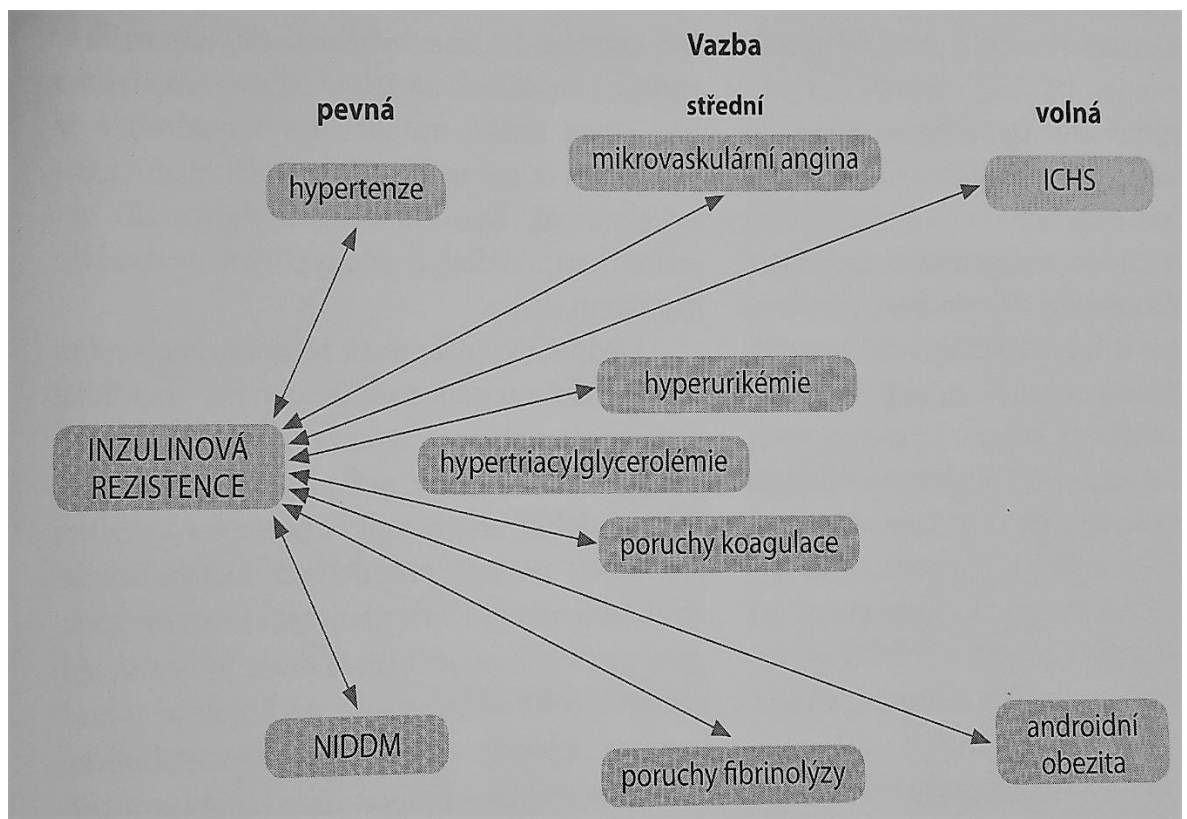
Játra vlivem inzulínové rezistence produkují větší množství glukózy. Vytváří se relativní hyperglykémie, následuje nadměrná sekrece inzulínu z pankreatu, což vede k hyperinzulinismu. Tělo produkuje inzulín, nevyužívá ho však efektivně. β -buňky pankreatu kompenzují zvýšenou poptávku po inzulínu zvýšenou sekrecí inzulínu. Hladina glukózy zůstává ve fyziologickém rozmezí, tato kompenzace je však dostačující pouze nalačno. Po jídle již β -buňky nedokáží udržet hladinu glukózy v krvi ve fyziologickém rozmezí (Roberts a kol., 2013). Když β -buňky přestanou adekvátně kompenzovat poptávku inzulínu, může to vést až k rozvoji diabetu 2. typu (Guo, 2014).



Obr. 2: Cílové struktury účinku inzulínu a vliv inzulínové rezistence (Pelikánová a Bartoš, 2010).

1.4.1 Epidemiologie inzulinové rezistence a metabolického syndromu

Odhaduje se, že čtvrtina celosvětové populace trpí metabolickým syndromem. Studie ukázaly, že výraznější spojení mezi inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem je u bílé populace než u ostatních etnických skupin (Bethene, 2009). Celkově je výskyt syndromu podobný u mužů a žen, kolem 24%, dramaticky se však zvyšuje věkem, s výskytem přibližně 7% u osob ve věku 20 let a více než 40% u osob nad 60 let. V USA je z celkového počtu osob, trpících metabolickým syndromem asi 24% bělochů, 22% afroameričanů, 32% hispánců a 20% ostatních ras. Vzhledem k velmi špatnému životnímu stylu v USA, je pravděpodobné, že se výskyt metabolického syndromu bude nadále zvyšovat, stejně jako výskyt obezity (Meigs, 2003). Různé populace se v prevalenci inzulinové rezistence nebo metabolického syndromu liší, což poukazuje na důležitou roli způsobu života, diet a fyzické aktivity (Perušičová, 2012).



Obr. 3: Vazby složek metabolického syndromu k inzulinové rezistenci

ICHS – ischemická choroba srdeční, NIDDM – non-inzulindependentní diabetes mellitus (Svačina, 2010).

1.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění, charakterizovaná hyperglykemií v důsledku poruch v sekreci inzulínu, v jeho působení nebo v důsledku obou těchto poruch současně. Je známo několik patogenních procesů. Jedním z nich je autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu s následným nedostatkem inzulínu, dalším jsou naopak abnormality, které vedou k rezistenci buněk vůči působení inzulínu (American Diabetes Association, 2006). Diabetes mellitus je doživotní, nevléčitelná, avšak léčitelná choroba. Více než 90% diabetiků má diabetes 2. typu, zbytek diabetes 1. typu a malé procento tvoří ostatní skupiny diabetu. Diabetes 2. typu řadíme mezi tzv. civilizační choroby, přičemž se vyskytuje především u osob středního a vyššího věku. Počet diabetiků ve světě přitom stále narůstá. Metabolický syndrom a diabetes 2. typu se nemusí vyskytovat současně, ale většinou tomu tak je. Diabetici jsou z 90% obézní, u 70% z nich nalezneme hypertenzi a hypertriacylglycerolémii (Svačina, 2006).

1.5.1 Patogeneze diabetu 2. typu při metabolickém syndromu

Spouštěcím faktorem vzniku diabetu 2. typu je nedostatečná inzulínová sekrece způsobená selháváním β -buněk v důsledku rozvoje inzulínové rezistence (Muoio, 2008). Při nedostatečném účinku inzulínu dochází k nadměrné glykogenolýze a glukoneogenezi v játrech, což je příčinou hyperglykémie nalačno. Mění se metabolismus tuků. V tukové tkáni vznikají z mastných kyselin triacylglyceroly cestou glycerol-3-fosfátu a acyl-CoA. Hormon-senzitivní lipáza, která je fyziologicky inhibována inzulínem, hydrolyzuje skladované triacylglyceroly na mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny jsou využívány v buňkách kosterního a srdečního svalu (Bardini, 2012). Lipolýza v tukové tkáni je inzulínem jen mírně inhibována, a tak dochází k nárůstu hladiny volných mastných kyselin, které se dále podílejí na inzulínové rezistenci (Shafir, 2003).

V poslední době se ukázalo, že mastné kyseliny, vstupující do svalových buněk způsobují abnormální fosforylaci substrátu inzulínového receptoru, kdy dochází k fosforylaci serinu a threoninu, což blokuje normální fosforylaci tyrozinu, ale také aktivují tvorbu aktivních forem kyslíku. Ve výsledku dochází k inhibici signální kaskády uvnitř buňky, což dále přispívá ke snížení transportu glukózy do buněk (Boden, 2004).

1.5.2 Symptomy a komplikace

Hlavními symptomy jsou únava, menší tělesná, případně i duševní výkonnost, polyurie a polydipsie. Často se diabetes 2. typu diagnostikuje až při objevení komplikací, zejména

diabetické neuropatie a retinopatie, často při kožních nebo slizničních zánětech. Nezřídka však také bývá nalezena hyperglykémie nebo glykosurie při jiném vyšetření u zcela asymptomatických jedinců (Anděl 2001).

Dlouhotrvající hyperglykémie vede k poškození řady tkání a orgánů, nejzávažnější jsou změny v cirkulaci krve. Pokud se jedná o postižení kapilár, hovoříme o mikroangiopatii, poškození cév s větším průsvitem se nazývá makroangiopatie. Mikroangiopatie jsou důsledkem škodlivého působení hyperglykémie, makroangiopatie jsou obdobné aterosklerotickým změnám u nediabetiků. Hyperglykémie způsobuje ztlustění bazální membrány cév, dochází k její zvýšené propustnosti, ale také neschopnosti vazodilatace. Vedle hyperglykémie se na poškození cév také podílí často přítomná hypertenze a dyslipidémie. Mikroangiopatickými komplikacemi jsou diabetická retinopatie, diabetická nefropatie a diabetická neuropatie. Mezi hlavní makroangiopatické komplikace patří ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a ischemická choroba dolních končetin (Perušičová, 2012).

2. Hypertenze při metabolickém syndromu

Hypertenze je důležitým rizikovým faktorem aterosklerózy. U metabolického syndromu se hypertenze vyskytuje společně s dalšími abnormalitami (obezita, diabetes mellitus), které mohou dále krevní tlak zvyšovat a potencovat tak nejen kardiovaskulární, ale i celkovou mortalitu a morbiditu. Z epidemiologických studií vyplynulo, že u diabetiků se hypertenze vyskytuje v 50%, což je dvakrát častěji než u nediabetiků, a stoupá s věkem až na 70%. Vyšší výskyt hypertenze je také u osob s nadváhou, či obezitou, kteří netrpí diabetem nebo poruchou glukózové tolerance (Svačina, 2006).

Velká pozornost je věnována zvýšení aktivity sympatického nervového systému, které může být navozeno jak hyperinzulinémií/inzulinorezistencí, tak i nadměrným příjmem kalorií (Higashi, 2001). Při studiu mechanismů, jak inzulinová rezistence a zvláště hyperinzulinismus souvisí s hypertenzí, bylo popsáno několik nezávislých mechanismů. Již zmíněná aktivace sympatického nervového systému inzulinem způsobuje vazokonstrikci cév, prostřednictvím uvolněného noradrenalinu, který působí na adrenoreceptory cévní svaloviny. Následné snížení průtoku krve kosterní svalovinou vede ke sníženému využití glukózy v celém organismu. Tímto tedy může vzrůst aktivity sympatiku přímo ovlivňovat využití glukózy kosterním svalstvem (Miroslawska, 2016). Dalším mechanismem je hypertrofický účinek hyperinzulinemie na hladkou svalovinu medie cév s následným zvýšením periferní cévní rezistence. Inzulin dále zvyšuje tubulární resorpci sodného kationtu, a to přímým antinatriuretickým účinkem jak v proximálním, tak v distálním tubulu. A konečně, inzulin také stimuluje Na^+/H^+ kotransport, což má za následek intracelulární alkalizaci a akumulaci intracelulárního vápníku a sodíku. V důsledku toho dochází ke zvýšení citlivosti cévy na presorické látky. Množství intracelulárního sodíku je zřejmě také ovlivněno tím, že inzulin má stimulační účinek na Na^+/K^+ ATPázu. Při inzulinové rezistenci je tento enzym méně aktivní a vážne transport sodíku z buňky a draslíku do buňky (Anděl, 2001).

2.1 Příčiny hypertenze u obezity

Obézní jedinci mají nejen zvýšenou sympatickou nervovou aktivitu, ale také dochází k aktivaci systému renin-angiotenzin. Podle posledních zpráv se zdá, že obézní lidé mají i zhoršenou schopnost vazodilatace cév (Higashi, 2001). U jedinců s metabolickým syndromem byly také zjištěny snížené hladiny natriuretických peptidů, jejichž funkce spočívá v regulaci natriurézy, diurézy, a tlumení aktivity systému renin-angiotenzin (RAS) (Wilcox, 2005).

Dalším faktorem, přispívajícím k hypertenzi u osob s obezitou/metabolickým syndromem, je zvýšení hladin leptinu, hormonu uvolňovaného tukovou tkání. U hypertoniků s inzulinovou rezistencí byly nalezeny vyšší plazmatické hladiny leptinu, než u hypertoniků bez inzulinové rezistence (Paolisso, 2001).

2.2 Příčiny hypertenze u diabetu

Zatímco u diabetu 1. typu převládá v etiopatogenezi nefropatie a teprve na druhém místě je esenciální hypertenze, u diabetu 2. typu je esenciální hypertenze častější. Metabolické změny u diabetes mellitus vedou v důsledku hyperglykémie ke zvýšení objemu extracelulární tekutiny, což ve výsledku vede k vazokonstrikci cév (Higashi, 2001).

2.3 Diagnóza hypertenze

Hypertenzi se označuje opakované převýšení krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg, zde se jedná o systolicko-diastolickou hypertenzi. Jiným typem je tzv. izolovaná systolická hypertenze, která je definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a zároveň diastolický tlak ≤ 90 mmHg (Sowers, 2001).

Tab. 2: Klasifikace kategorií krevního tlaku u dospělých (Pelikánová a Bartoš, 2010).

Kategorie	Systolický tlak (mmHg)	Diastolický tlak (mmHg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120-129	80-84
Vysoký normální	130-139	85-89
Hypertenze I. stupně (mírná)	140-159	90-99
Hypertenze II. stupně (středně závažná)	160-179	100-109
Hypertenze III. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

3. Metabolický syndrom a prokoagulační stav

U osob s metabolickým syndromem bývá porušena hemostáza, tzn. nerovnováha mezi koagulačními a fibrinolytickými procesy. Jedinci s metabolickým syndromem mají větší sklon k trombogenezi, a zároveň sníženou fibrinolýzu (Svačina, 2006). Z koagulačních poruch je obecně nejznámější zvýšení inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1). PAI-1 je tvořen především v adipocytech, přičemž jeho tvorba je stimulována inzulinem, dále se PAI-1 tvoří také v hepatocytech a v endotelu, kde se na jeho sekreci podílejí také cirkulující volné mastné kyseliny a VLDL lipoproteiny (Bełtowski, 2003). Dále dochází ke zvýšení faktoru VII. Cirkulující faktor VII se váže na lipoproteiny bohaté na triacylglyceroly, jeho plazmatická hladina je spojena s přítomností chylomikronů a VLDL lipoproteinů a především po jídle může jeho koncentrace narůstat. Vztah mezi fibrinogenem a metabolickým syndromem je sice slabší než u ostatních hemostatických faktorů (PAI-1, faktor VII), epidemiologické studie přesto našly vztah mezi hladinami fibrinogenu a inzulinu. Zejména zvýšené hladiny fibrinogenu mohou být způsobeny prozánětlivým stavem u viscerální obezity a inzulinové rezistence, vyznačujícím se zvýšenou syntézou a sekrecí interleukinu-6 (IL-6) a dalších prozánětlivých cytokinů (Russo, 2012). Dále byla vyslovena hypotéza, že mechanismy spojující zvýšené hladiny faktoru VIII (von Willebrandova) s rezistencí na inzulin a centrální obezitou jsou spojeny s přítomností endoteliální dysfunkce a prozánětlivým prostředím i když toto tvrzení je stále sporné (Soares, 2011).

Cévní endotel je velmi aktivní orgán, reguluje arteriální tonus, strukturu cévní stěny, její permeabilitu. Endotel je v přímém kontaktu s krevními elementy a ostatními látkami cirkulujícími v krvi a v neposlední řadě endotel udržuje hemostázu. Funkce cévního endotelu je narušována celou řadou vlivů – vyšším krevním tlakem, vysokou hladinou glukózy nebo cholesterolu, kouřením a dalšími faktory. Opakovaně byla potvrzena asociace mezi endotelovou dysfunkcí a inzulinovou rezistencí. Existuje několik mechanismů vzniku endotelové dysfunkce při inzulinové rezistenci/metabolického syndromu: zvýšení hladiny asymetrického dimethylargininu (ADMA), který inhibuje syntézu oxidu dusnatého, což vede ke snížení vazodilatačních schopností arterií, zvýšený oxidační stres, který také snižuje syntézu oxidu dusnatého. Dalším důležitým mechanismem je aktivace RAS, vyšší hladiny angiotenzinu II vedou k vyšší produkci endotelinu, tj. vazokonstrikční a prokoagulační substanci, vyšší produkci PAI-1 a dalším změnám zvyšující riziko aterosklerózy (Svačina, 2006).

Endotelová dysfunkce se známkami zánětu se považuje za počáteční stadium aterogeneze. Zodpovídá za rozvoj mikroalbuminurie, která je známkou nejen porušení glomerulů ledvin, ale také markerem vysokého rizika mikro- i makro-angiopatických komplikací u osob s metabolickým syndromem a diabetem (Koh, 2005).

4. Tuková tkáň

4.1 Obezita

Obezita je globální epidemie, jejíž prevalence neustále stoupá. Celosvětově největší nárůsty jsou pozorovány především v rozvojových zemích. Od roku 1980 celosvětový výskyt obezity stoupl ze 6,4% na 12,0%. Globální statistiky ukazují, že přibližně 1,46 miliardy lidí měla v tomto roce BMI ≥ 25 kg/m² a 508 miliónů lidí bylo obézních. Během téhož období se počet dospělých lidí s nadváhou a obezitou v rozvojových zemích téměř ztrojnásobil z 250 miliónů v roce 1980 na 904 miliónů v roce 2008 (Imes, 2014). Podstatou obezity je nadměrné množství tukové tkáně v podkoží, ale i ve viscerální oblasti. Kromě toho se triacylglyceroly ukládají také do parenchymových orgánů a svalových buněk. Obezita je definována nikoli množstvím (či podílem) tukové tkáně, ale celkovou tělesnou hmotností vztaženou k tělesné výšce (Svačina, 2010). BMI se zjišťuje výpočtem, kdy se hmotnost v kilogramech podělí druhou mocninou výšky v metrech a zaokrouhluje se na nejbližší desetinu (Imes, 2014).

Tab. 3: Obezita a nadváha podle BMI (Svačina, 2010)

Klasifikace	BMI (kg/m ²)	Riziko KV komplikací
norma	18,5-24,9	průměrné
nadváha	25-29,9	zvýšené
obezita I	30-34,9	střední
obezita II	35-39,9	vysoké
obezita III	≥ 40	velmi vysoké

Rozlišujeme dva typy obezity podle ukládání tukové tkáně. Ukládání tukové tkáně v oblasti trupu označujeme jako androidní obezitu (nebo také typ jablko), zatímco ukládání tuku převážně na hýždích a stehnech jako obezitu gynoidní (typ hruška) (Imes, 2014). Rozhodujícím faktorem obezity je energetická nerovnováha organismu, pokud je příjem vyšší než výdej. Energetická bilance zahrnuje energetický příjem, energetický výdej a akumulaci energie. Energie se získává příjmem živin, přičemž rychlost metabolismu se určuje jako množství energie, které tělo využívá pro metabolické aktivity v klidu (Kadouh, 2016). I přes převažující vliv životního prostředí a životního stylu existuje genetická komponenta obezity. Nejnovější studie prověřovaly genetický vliv na rozložení tělesného tuku a chování, které ovlivňuje

energetickou rovnováhu. Byla zjištěna polygenní dědičnost celkového tělesného tuku, rozložení tělesného tuku, bazálního metabolismu, fyzické aktivity, příjmu makroživin a stravovacích návyků (Kadouh, 2016). Ke zvýšení hmotnosti vede také snížená funkce štítné žlázy a zvýšená tvorba kortikoidů (Svačina, 2010).

4.2 Funkce tukové tkáně

Tuková tkáň je z historického i morfologického hlediska řazena k pojivovým tkáním. V lidském organismu se vyskytují dva druhy tukové tkáně, hnědá tuková tkáň a bílá tuková tkáň. Hnědá tuková tkáň bývá ve větším množství přítomna pouze u novorozenců. Její množství po prvním roce života rychle klesá (Lüllmann-Rauch, 2012). Buňky hnědé tukové tkáně mají velké množství mitochondrií a cytochromů, avšak malou aktivitu ATP-syntázy. Z tohoto důvodu při oxidaci glukózy nevzniká ATP, ale teplo, hnědá tuková tkáň tedy funguje jako termogenní orgán. V průběhu času začnou z buněk této tukové tkáně mizet mitochondrie a její funkce se začne podobat funkci bílé tukové tkáně. V dospělosti je možné ojediněle najít hnědé adipocyty roztroušené v bílé tukové tkáni a jejich funkce je zde nejasná (Svačina, 2010).

Tuková tkáň byla dlouhou dobu považována pouze za pasivní zásobárnu energie, tento pohled se změnil s počátkem devadesátých let minulého století, kdy byly popsány první hormony produkované tukovou tkání (Haluzík, 2008). Tuková tkáň je místem metabolismu a degradace steroidních hormonů, produkuje stovky faktorů s endokrinní či parakrinní aktivitou (Hainer, 2004). Tyto látky hrají důležitou roli v metabolických aktivitách, řízení příjmu potravy, zánětu a v řadě dalších dějů (Haluzík, 2008).

Přítomnost obezity je spojena s výrazným ovlivněním endokrinní funkce tukové tkáně. Dochází ke zvýšené produkci faktorů s negativními metabolickými vlastnostmi a snížené produkci faktorů s vlivy metabolicky pozitivními (Haluzík, 2008).

Tuková tkáň má v lidském organismu tyto základní funkce: slouží jako zásobárna energie a mechanická ochrana vnitřních orgánů, má tepelně-izolační a endokrinní funkce, ukládají se zde lipofilní toxiny a léky a probíhá zde konverze některých hormonálních prekurzorů na aktivní hormony (Hainer, 2011). Tuková tkáň je také hlavním zdrojem estrogenů u postmenopauzálních žen, u obézních žen jsou z toho důvodu hladiny estrogenů několikanásobně navýšeny a toto navýšení může být jednou z příčin vyššího výskytu karcinomu prsu u obézních postmenopauzálních žen. V tukové tkáni také dochází ke konverzi

tyroxinu na účinnější trijódtyronin, tvoří se zde angiotenzinogen a řada dalších látek (Haluzík, 2008).

4.3 Morfologie tukové tkáně

Stavební kostrou tukové tkáně je síť kolagenových vláken, většina buněk je pak na tuto síť částečně fixována. Nejdůležitější součástí tukové tkáně jsou adipocyty, které syntetizují triacylglyceroly a ukládají je ve formě tukových kapének. Adipocyty se vyvíjejí v tukové tkáni ze svých prekurzorů – preadipocytů. Kromě již uvedených se zde nacházejí krevní cévy, tzv. stromavaskulární buňky, tj. buňky uložené v okolí cév, fibroblasty, leukocyty, makrofágy a další (Haluzík, 2008; Hainer, 2011).

4.3.1 Bílá tuková tkáň

Adipocyty bílé tukové tkáně obsahují jednu velkou tukovou kapénku a malé množství mitochondrií. Bílá tuková tkáň slouží jako zásobárna energie, která je zde uložena ve formě triacylglycerolů. Při hladovění dochází ke stimulaci andrenergických receptorů a ke zvýšení aktivity hormon-senzitivní lipázy. Tento enzym štěpí endogenní triacylglyceroly na volné mastné kyseliny a glycerol. Obojí pak může sloužit jako energetický substrát nebo jako substrát pro glukoneogenezi v játrech. Naopak po příjmu potravy je v důsledku zvýšené hladiny inzulinu hormon-senzitivní lipáza inhibována, aktivuje se lipoproteinová lipáza, která hydrolyzuje triacylglyceroly v krevním řečišti. Volné mastné kyseliny se přenesou do adipocytů a jsou zabudovány do endogenních triacylglycerolů (Svačina, 2010). Adipocyty bílé tukové tkáně dále produkují množství biologicky účinných látek, které se souhrnně označují jako adipokiny. Porucha regulace exprese adipokinů v důsledku obezity je úzce spojena s inzulinovou rezistencí a snížení množství této tukové tkáně v těle má význam při prevenci onemocnění souvisejících se špatným životním stylem (Sakurai, 2017).

4.4 Metabolismus tukové tkáně při inzulinové rezistenci a obezitě

Porušení inzulinové signalizace v tukové tkáni je pravděpodobně zprostředkováno inaktivací proteinkinázy B. Při inzulinové rezistenci není hormon-senzitivní lipáza inhibována, dochází tak ke zvýšenému uvolňování mastných kyselin z adipocytů do krevního oběhu, což má za následek vznik hyperlipidémie a následné ektopické ukládání tuku do cévní stěny, jater, pankreatu a dalších tkání. Akumulace tuku vede k aktivaci zánětlivé reakce, která se podílí na rozvoji inzulinové rezistence (Guo, 2014).

Při obezitě dochází v metabolismu tukové tkáně ke třem základním dějům: obezita ovlivňuje metabolické vlastnosti adipocytů, jejich citlivost na inzulin a následnou poruchu inzulinu inhibovat lipolýzu, vede také ke změnám endokrinní funkce tukové tkáně, a navíc, přetížení adipocytů ve smyslu nadměrného přívodu energie vede k ukládání triacylglycerolů a dalších lipidových metabolitů mimo tukovou tkáň, což vyvolává inzulinovou rezistenci v těchto tkáních (Svačina, 2010). Tyto kombinované stavy vedou k akceleraci obezity a kardiovaskulárních onemocnění (Wilcox, 2005).

Obezita je spojena s aktivací systémového zánětu. C-reaktivní protein (CRP) je tradičním markerem zánětu a dobře koreluje s BMI (Esser, 2014). U osob s metabolickým syndromem byly pozorovány vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů (Svačina, 2006). Jedná se především o TNF- α (tumor nekrotizující faktor alfa), IL-6, které jsou produkovány makrofágy ve stěně cév během zánětlivé odpovědi. Tyto cytokiny stimulují řadu tkání k produkci zánětlivých cytokinů, mimo jiné také produkci CRP v játrech. CRP také indukuje syntézu tkáňového faktoru v monocytech a endotelových buňkách, tkáňový faktor dále aktivuje vnější koagulační kaskádu, což ukazuje propojení mezi zánětem a koagulací (Koh, 2005). V souvislosti s inzulinovou rezistencí, obezitou nebo aterosklerózou se mluví o chronickém zánětlivém stavu nebo také metabolicky indukovaném zánětu (Maury, 2010).

Chronický tkáňový zánět má na změny metabolických pochodů a ovlivnění inzulinové senzitivity tukové tkáně zásadní vliv. Je-li bílá tuková tkáň hypertrofická v důsledku nadměrného příjmu energie nebo nedostatku fyzické aktivity, dochází k infiltraci makrofágů a produkci prozánětlivých adipokinů, zatímco produkce proti-zánětlivých adipokinů je snížena čímž dochází k rozvoji chronického zánětu. Zvýšení prozánětlivých adipokinů působí nejen na tukovou tkáň, ale také parakrinně na kosterní svalstvo nebo játra (Sakurai, 2017).

4.5 Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Zásadní zlom v pohledu na tukovou tkáň přišel v devadesátých letech minulého století po objevení její endokrinní funkce. Dnes lze konstatovat, že tuková tkáň reprezentuje největší endokrinní orgán v lidském těle (Hainer, 2004). Buňky tukové tkáně – adipocyty slouží jako rezervoár energie v podobě triacylglycerolů, ale mají také funkci endokrinní, produkují proteinové hormony – adipokiny. Některé tyto hormony jsou vyplavovány s cíleným účinkem právě v tukové tkáni, jiné ovlivňují přes krevní řečiště vzdálené orgány (svaly, játra, mozek, endotel) (Hainer, 2011).

Tab. 4: Nejdůležitější hormony produkované adipocyty (Svačina, 2010).

Název hormonu	Význam v organismu
Leptin	regulace energetické homeostázy
Adiponektin	antiaterogenní účinky, zvýšení inzulínové senzitivity
Rezistin	snížení inzulínové senzitivity, účast v regulaci zánětu
ASP (acylačně stimulující protein)	regulace energetické homeostázy, imunitní děje
Visfatin	inzulín-mimetický efekt
PAI-1 (inhibitor plasminového aktivátoru)	protrombogenní účinky
Agouti protein	regulace energetické homeostázy
Angiotenzinogen	regulace krevního tlaku
IGF-1 (inzulínu podobný růstový faktor 1)	regulace růstu a metabolických dějů
IGFBPs (IGF-vazebné proteiny)	regulace hladin IGF, metabolické účinky
TNF- α (tumor nekrotizující faktor α)	regulace zánětu, snížení inzulínové senzitivity
(IL-6) Interleukin 6	regulace zánětu, modulace inzulínové senzitivity
TGF- β (transformující růstový faktor β)	růstový faktor
FGF (fibroblastový růstový faktor)	růstový faktor
EGF (epidermální růstový faktor)	růstový faktor

Jedno z možných dělení hormonů tukové tkáně je podle místa jejich produkce:

- hormony tvořené převážně adipocyty – např. leptin, adiponektin
- hormony tvořeny nejen adipocyty – např. TNF- α , IL-6
- hormony primárně syntetizované v jiných tkáních a orgánech – např. angiotenzinogen, prozánětlivé cytokiny (Hainer, 2011).

U mnoha adipokinů jsou známy jejich účinky na regulaci cévního tonu. Z toho vyplývá další možné dělení:

- adipokiny s kombinovaným vazokonstrikčním i vazodilatačním účinkem – např. leptin, TNF- α , IL-6
- adipokiny s vazodilatačním účinkem – např. adiponektin
- adipokiny s vazokonstrikčním účinkem – např. angiotenzinogen, rezistin (Hamouz, 2012).

Celá řada adipokinů má schopnost vyvolat inzulinovou rezistenci. Adipokiny mohou přímo inhibovat působení inzulinu v inzulin-senzitivních tkáních prostřednictvím aktivace stresových kináz, jako je serin/threoninová kináza (S6K), inhibitor kappa- β kinázy (IKK β), c-Jun N-terminální kináza (JNK1) a proteinkináza C (PKC), které brání fosforylaci IRS proteinů (substráty inzulinového receptoru). Nebo adipokiny mohou potlačovat působení inzulinu prostřednictvím transkripčních mechanismů, snížením exprese klíčových molekul v inzulinové singalizaci (Glass, 2012).

Mezi tři nejpodrobněji zkoumané adipokiny v souvislosti s regulací metabolických dějů u lidí patří leptin, adiponektin, rezistin, IL-6 a TNF- α (Svačina, 2010).

4.5.1 Leptin

Leptin je proteinový hormon produkovaný přímo adipocyty. Jeho hladiny jsou přímo úměrné množství tuku v těle – u obézních lidí jsou zvýšeny, u štíhlých sníženy. Leptin slouží jako periferní signál, který předává hypothalamu informaci o stavu tukových energetických zásob v těle (Fasshauer, 2015). Syntéza leptinu je indukována příjmem potravy, energetickým stavem organismu, pohlavními hormony a řadou prozánětlivých cytokinů. Celková hodnota leptinu v krvi pak pozitivně koreluje s hodnotou BMI a množstvím tuku v těle (Balistreri, 2010).

Významnou funkcí tohoto adipokinu je udržování energetické homeostázy, a to dvěma mechanismy. Jednak se uplatňuje jeho akutní působení, kdy dochází k aktivaci neuronů a z nich následné uvolňování neuropeptidů, které ovlivňují potravní chování. Leptin se naváže na neurony s leptinovými receptory v hypothalamu. Tyto neurony lze rozdělit na neurony produkující orexigenní peptidy, jako je neuropeptid Y a agouti-related peptid (AgRP), které potencují chuť k jídlu, a na neurony produkující anorexigenní působky, proopiomelanokortin (POMC) a kokainem a amfetaminem regulovaný transkript (CART), které tlumí chuť

k jídlu (Müllerová, 2009). Při hladovění nebo při zvýšeném energetickém výdeji je hladina leptinu v krvi nízká a převažuje aktivita orexigenních peptidů. Prostřednictvím neuropeptidu Y dochází ke zvýšení chuti k jídlu a současně k poklesu mobilizace tukových zásob. Naopak po jídlu, kdy hladina leptinu stoupá, dochází k uvolňování anorexigenních peptidů. Chronické působení leptinu spočívá v tom, že informuje CNS o celkovém množství tukových a energetických zásob v těle. Na základě toho dochází k expresi genů, které dále ovlivňují energetickou rovnováhu (Balistreri, 2010).

Leptinový receptor na svém povrchu nesou myocyty, adipocyty, hepatocyty i pankreatické β -buňky. V tukové buňce leptin interaguje s účinky inzulínu, stimuluje lipolýzu, inhibuje lipogenezi, ovlivňuje glukózový transport, aktivuje glykogen-syntázu. Negativním způsobem ovlivňuje β -buňky v pankreatu, kde svým působením snižuje sekreci inzulínu v závislosti na stoupající glykémii. V myocytech leptin aktivuje enzym AMP-kinázu (AMPK) a tím zvyšuje oxidaci triacylglycerolů uložených ve svalech. Tímto mechanismem by leptin mohl chránit kosterní svalstvo před patologickým ukládáním triacylglycerolů. Produkce leptinu viscerální tukovou tkání je však v porovnání s podkožní tukovou tkání výrazně nižší, a proto je hladina leptinu u pacientů s viscerální obezitou nižší. To by mohlo být jedním z možných vysvětlení vyššího rizika kardiovaskulárních a metabolických chorob u pacientů s tímto typem obezity. V hepatocytech leptin snižuje aktivitu stearyl-CoA desaturázy, klíčového enzymu v syntéze triacylglycerolů a VLDL částic (Polák, 2006).

Vzhledem ke své funkci – snižování chuti k jídlu – se naskytla myšlenka využít leptin ve farmakoterapii obezity. Navzdory očekávání měl však leptin jen malý vliv na hubnutí. Nejpravděpodobnějším důvodem nedostatečného účinku leptinu na snižování tělesné hmotnosti je leptinová rezistence u obézních pacientů, s již velmi vysokou hladinou cirkulujícího leptinu (Fasshauer, 2015).

4.5.2 Adiponektin

Tento proteinový hormon, produkováný výlučně adipocyty, se stal jedním z nejintenzivněji zkoumaných hormonů tukové tkáně, vzhledem k jeho vlivu na zvyšování inzulínové senzitivity, protizánětlivým a antiapoptotickým vlastnostem (Fasshauer, 2015). Aktivuje lipoproteinovou lipázu a tím ovlivňuje metabolismus lipidů. Navíc adiponektin zvyšuje sekreci inzulínu jednak tím, že stimuluje expresi genu pro inzulín, ale také ovlivňuje sekreci inzulínu z granulí β -buněk pankreatu (Fasshauer, 2015). Hladina adiponektinu v krvi negativně koreluje s hodnotami BMI. Koncentrace adiponektinu jsou nižší u obézních jedinců

než u hubených. Tato skutečnost vede k domněnce, že snížená hladina adiponektinu způsobená obezitou vede ke snížení citlivosti tkání na inzulin a k rozvoji inzulinové rezistence s diabetickými rysy (Škop, 2009)

Předpokládá se, že za zvyšování inzulinové senzitivity, zodpovídá adiponektinem aktivovaná AMP-kináza, která zvyšuje utilizaci glukózy a mastných kyselin v játrech a kosterním svalu za současné inhibice glukoneogeneze v játrech (Ouchi, 2011). Protizánětlivé účinky jsou realizovány inhibicí prozánětlivých cytokinů, TNF- α a IL-6 a naopak stimulací protizánětlivých cytokinů, především IL-10 (Hainer, 2011). Adiponektin působí preventivně proti rozvoji aterosklerózy. Zabraňuje transformaci makrofágů na pěnové buňky a snižuje expresi povrchových adhezních molekul, čímž zasahuje do časných stadií vzniku aterosklerotického plátu. Díky své homologii s kolagenem má adiponektin schopnost adherovat k subendoteliálním vláknům poškozené cévy a významně omezovat nežádoucí proliferaci buněk a hyperplazii *medie* během reparačních procesů (Polák, 2006). Adiponektin má také kardiovaskulární protektivní účinky, neboť jeho hladina v krvi negativně koreluje s koncentrací triacylglycerolů, inzulinovou rezistencí a zánětovými markery v cirkulaci, naopak s hladinou HDL cholesterolu je adiponektin asociován pozitivně, pravděpodobně díky schopnosti adiponektinu aktivovat lipoproteinovou lipázu (Balistreri, 2010). Svou aktivitou adiponektin také redukuje oxidační stres a zvyšuje aktivitu endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS) (Hainer, 2011).

4.5.3 Rezistin

Rezistin, taktéž proteinový hormon, byl původně objevený jako předpokládané pojítko mezi obezitou a inzulinovou rezistencí. V experimentu bývají jeho hladiny zvýšeny u obézních zvířat a jeho podávání vede k inzulinové rezistenci v jaterní tkáni (Svačina, 2010). Rezistin je tukové tkáni secernovaný makrofágy a dalšími imunokompetentními buňkami (Khera, 2015). U lidí byla popsána pozitivní korelace mezi vyšší hladinou sérového rezistinu a obezitou. Při redukci hmotnosti došlo ke snížení koncentrace rezistinu, avšak tyto výsledky nebyly zatím jednoznačně potvrzeny, proto není jisté, zda má rezistin vliv na obezitu u lidí. Prozánětlivé cytokiny, např. CRP a IL-6 ovlivňují hladinu rezistinu, dále je prokázáno, že IL-6 a TNF- α silně stimulují expresi rezistinu a je známo, že při obezitě dochází ke zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů. Rezistin s velkou pravděpodobností může působit právě jako signální molekula iniciující imunitní odpověď a produkci prozánětlivých cytokinů (Škop, 2009).

4.5.4 Ostatní adipokiny s vlivem na inzulinovou rezistenci

Tuková tkáň je složena také z neadipocytárních buněk, které představují méně významnou složku, avšak jejich přítomnost zásadním způsobem ovlivňuje biologické vlastnosti tukové tkáně a spolupodílí se na rozvoji patologických stavů spojených s obezitou. Tyto buňky jsou z převážné míry zodpovědné za produkci celé řady prozánětlivých cytokinů, např. IL-6 nebo TNF- α . Při obezitě, kdy jsou hladiny těchto cirkulujících cytokinů zvýšeny, dochází k rozvoji prozánětlivého stavu (Koh, 2005).

IL-6 je cytokin produkovaný různými typy buněk včetně fibroblastů, endoteliálních buněk a monocytů. Produkce IL-6 je zvýšena aktivací sympatického nervového systému a to vlivem stresu. Jeho zvýšený obsah v tukové tkáni může přispět k rozvoji inzulinové rezistence. Předpokládá se, že navázáním IL-6 na receptor se pomocí JAK/STAT signalizační cesty signál převede do jádra, kde vyvolá transkripci SOCS3 genů (supresor cytokinové signalizace) (Asrih, 2013).

TNF- α indukuje vznik inzulinové rezistence, předpokládá se, že inhibuje inzulinovou signalizaci prostřednictvím působení na substráty inzulinového receptoru. TNF- α také může aktivovat *de novo* syntézu ceramidů indukcí sfingomyelinázy. Ceramidy společně s diacylglyceroly aktivují další kinázy, které inhibují substráty inzulinového receptoru, TNF- α navíc aktivací lipolýzy způsobuje zvýšení hladiny volných mastných kyselin v plazmě (Asrih, 2013).

4.6. Vliv lipidů

Za fyziologických podmínek jsou mastné kyseliny transportovány do různých orgánů, kde dochází v mitochondriích k jejich β -oxidaci nebo jsou uloženy ve formě triacylglycerolů. Nadměrný přísun mastných kyselin z důvodu přejídání nebo poklesu fyzické aktivity a jejich akumulace v různých orgánech vede ke vzniku inzulinové rezistence, spouští zánětlivou reakci a stimuluje vyšší sekreci inzulinu (Guo, 2014). Zvýšenému množství volných mastných kyselin jsou primárně vystaveny tukové buňky v důsledku lipolýzy. Rozhodujícím faktorem účinku volných mastných kyselin je stupeň jejich nenasycenosti. Studie potvrzují, že nasycené mastné kyseliny, jako jsou kyselina palmitová a stearová, indukují inzulinovou rezistenci, zatímco některé nenasycené mastné kyseliny působí protizánětlivě (Anděl a kol., 2012).

4.6.1. Lipotoxicita

Hromadění viscerálního tuku v důsledku obezity vede ke zvýšení sekrece inzulínu a vzniku inzulínové rezistence. Objemná tuková tkáň podléhá poruše řízení systému, která se projevuje nadměrným uvolňováním substrátu, což jsou volné mastné kyseliny (Škrha a kol., 2010). Krátkodobý vzestup jejich hladiny působí stimulačně na sekreci inzulínu, ale dlouhodobé zvýšení koncentrace mastných kyselin a dlouhodobé vystavení β -buněk mastným kyselinám, zejména kyselině palmitové, může negativně ovlivnit sekreci inzulínu. Volné mastné kyseliny se v β -buněkách mohou navázat na buněčné transkripční faktory s negativním ovlivněním genetické informace. To se projeví poruchou sekrece inzulínu, poruchou glykoregulace a následným zvýšením glykémie (Van Raalte, 2011). Toto stadium může probíhat i řadu let bez jakýchkoliv symptomů, dochází pouze k poruše metabolismu lipidů a označuje se jako diabetes lipidus (Perušičová, 2012).

4.6.2. Lipotoxický efekt kyseliny palmitové

Zvýšená koncentrace mastných kyselin vyvolává lipotoxický efekt, který se uplatňuje v celém organismu bez ohledu na glykoregulaci nebo hodnotu glykémie (Perušičová, 2012). Kyselina palmitová je nejčastěji se vyskytující mastnou kyselinou v plazmě. Mezi hlavní kandidáty lipotoxicity patří tvorba škodlivých lipidových intermediátů, jako jsou ceramid a diacylglycerol, dále také indukce oxidačního stresu a aktivace prozánětlivých procesů, které vedou k rozvoji inzulínové rezistence, mitochondriální dysfunkci a apoptóze buněk (Salvadó a kol., 2013).

Ceramidy se akumulují ve svalových buňkách a interferují s četnými signálními drahami. Signalizační dráhu inzulínu inhibují, a to zřejmě na úrovni fosfoinozitol-3 kinázy (PI3K) a proteinkinázy B (PKB). Akumulace diacylglycerolů, které spouští zánětlivé procesy aktivací proteinkinázy C theta (PKC θ) a nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), vede ke zvýšené produkci IL-6 (Pátková a kol., 2012). Volné mastné kyseliny také aktivují zánětlivé signalizace v makrofázích, adipocytech, myocytech, hepatocytech a dalších buňkách, čímž stimulují IKK β /NF κ B a JNK1/AP1 cesty (Glass a Olefsky, 2012).

Snížená oxidační kapacita a mitochondriální dysfunkce jsou jedním z patologických znaků vedoucích k apoptóze buněk. Oxidační stres indukovaný kyselinou palmitovou a jejími metabolity ve svalu jsou jedním z hlavních kandidátů vysvětlujících mechanismus, kterým dochází k poškození mitochondrií a vzniku inzulínové rezistence. Poškození mitochondriální funkce může být způsobeno oxidačním poškozením mitochondriální DNA, oxidačním stresem

nebo přímou inhibicí mitochondriálního dýchacího řetězce metabolity kyseliny palmitové (Patková a kol., 2012).

4.6.3. Oxidační stres

Kyslík je v eukaryotických buňkách využíván k oxidaci živin, přičemž vznikají reaktivní formy kyslíku (ROS). Mezi tři hlavní ROS v lidském organismu patří superoxidový radikál, hydroxidový radikál a peroxid vodíku. Produkce ROS je vyvážena ochrannými antioxidačními mechanismy, pokud však je zvýšená dodávka substrátů pro oxidativní fosforylaci, vzniká v mitochondriích větší množství ROS. Tato nerovnováha způsobuje oxidační stres. Zvýšený přísun volných mastných kyselin, zejména kyseliny palmitové, ale také glukózy vlivem energeticky bohaté stravy, vede k nadměrné nabídce acetyl-CoA pro Krebsův cyklus a ve finále až k zahlcení dýchacího řetězce v mitochondriích. V nich se pak tvoří velké množství superoxidového radikálu, který je pomocí enzymu superoxidodismutázy přeměňován na peroxid vodíku. Peroxid vodíku v mitochondriích otevírá mitochondriální tranzitní póry sloužící k uvolňování vápníku z mitochondrie. Pokud je tento děj dlouhodobý, dochází jednak ke změnám morfologie mitochondrií (změna tvaru a vnitřního uspořádání), ale také ke změnám vlastností mitochondrií. Tento děj vede ke snížení tvorby ATP, což ovlivňuje energetiku β -buněk a tím dochází k poklesu sekrece inzulínu. Hromaděním ROS v mitochondriích dochází k apoptóze β -buněk, čímž se také snižuje sekrece inzulínu (Tangvarasittichai, 2015).

Zvýšená tvorba ROS má také výrazný proaterogenní účinek. Vede k oxidaci LDL lipoproteinů, zvyšuje expresi adhezivních molekul, endoteliální dysfunkci a proliferaci a migraci buněk hladkého svalstva (Mehta a kol., 2006). Oxidací vzniklé lipoperoxidy i glykací pozměněné lipoproteiny jsou vychytávány scavengerovými receptory na makrofázích, postupují do subendoteliálního prostoru a ukládají se jako pěnové buňky v cévní stěně. Lipoperoxidační produkty jsou nejen zdrojem pro tvorbu aterogenních plátů, ale i aktivátory cytokinů, a tím i spouštěčem řetězce zánětlivých změn v cévní stěně (Haidara a kol., 2006).

5. Dyslipidémie

Dyslipidémie se významně podílí na riziku rozvoje kardiovaskulárních onemocnění u lidí s metabolickým syndromem (Svačina, 2006). Dále, vzhledem k těsným vazbám mezi látkovou přeměnou sacharidů a tuků, je výskyt dyslipidémie u diabetiků 3-5x vyšší než u nediabetické populace. Typicky dochází nejen ke zvýšení triacylglycerolů a VLDL lipoproteinů, ale také ke snížení HDL lipoproteinů a ke změnám ve složení lipoproteinových tříd (zvýšení podílu malých denzních LDL s vyšším obsahem triacylglycerolů). Pojem dyslipidémie se používá, protože ne ve všech případech dochází pouze ke kvantitativním posunům k vyšším či nižším hodnotám, ale dochází též ke kvalitativním změnám (Pelikánová a Bartoš, 2010).

5.1. Lipoproteiny

Jednotlivé třídy lipoproteinů se od sebe liší hustotou, a složením apoproteinu. Tvoří se v enterocytech nebo hepatocytech (Wu a Parhofer, 2014). Povrch lipoproteinové částice je tvořen neesterifikovaným cholesterolem, apoproteinem a polární částí fosfolipidů (zbytek kyseliny fosforečné). Nepolární konce fosfolipidů (řetězce mastných kyselin) jsou orientovány do středu, kde se ještě nacházejí triacylglyceroly a estery cholesterolu. Součástí lipoproteinů jsou i jiné liposolubní látky, např. některé vitamíny. Poměr jednotlivých lipoproteinových komponent určuje hustotu a chování lipoproteinových částic při centrifugaci a je základem rozdělení do pěti základních tříd (viz tab. 4) (Holeček, 2005).

Všechny třídy lipoproteinů nesou cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy a další tukové substance ve vazbě na proteiny. Vzájemný poměr jednotlivých součástí rozhoduje o jejich aterogenicitě a celkovém biologickém chování. Každý jedinec má velmi proměnlivý aktuální lipidový profil, i při maximálně standardizovaných podmínkách nalačno, se u každého jedince vyskytuje unikátní směs lipoproteinů, k ještě výraznějším změnám dochází po jídle (Perušičová, 2012).

Tab. 5: Základní třídy lipoproteinů a jejich vybrané vlastnosti (Perušičová, 2012).

Typ částice	Hlavní lipidová složka	Místo vzniku	Funkce	Apoproteiny
Chylomikrony	TAG	střevo	transport triacylglycerolů do jater, vstřebávání lipidů	Apo B48
VLDL	TAG	játra	transport triacylglycerolů do tkáně a HDL	Apo B100, Apo CIII, Apo E
IDL	TAG + cholesterol	cirkulace	intermediální částice	Apo B100, Apo E
LDL	cholesterol	cirkulace	transport cholestereolu do periferních tkání	Apo B100, Apo E
HDL	cholesterol	játra, střevo	reverzní transport z periferie do jater, anti-ox, antiagregační	Apo A1, Apo A2, Apo E

5.2. Dyslipidémie při metabolickém syndromu

V zásadě lze konstatovat, že dyslipidémie u metabolického syndromu je obdobou diabetické dyslipidémie (Svačina, 2006). Dyslipidémie je pravidelnou součástí metabolického syndromu. Kromě klasických projevů jako je hypertriacylglycerolémie a snížení HDL lipoproteinů, je pro pacienty s metabolickým syndromem typický vzestup koncentrací malých denzních LDL částic (LDL₃). Zvýšení celkového a LDL cholesterolu sice není pro metabolický syndrom typické, nicméně jen málo pacientů s metabolickým syndromem má optimální hladinu LDL cholesterolu. Výše uvedené změny v koncentracích lipidů a lipoproteinů jsou považovány za charakteristickou „lipidovou triádu“, typickou pro metabolický syndrom (Rana, 2010). Změny metabolismu sérových lipidů a lipoproteinů se rozvíjejí již od vzniku inzulínové rezistence a prohlubují se spolu se snižováním inzulínové senzitivity a nárůstem inzulínové deficeince. Z hlediska metabolismu lipoproteinů se nejvýznamněji jeví porucha správné funkce inzulínu v místech vzniku a degradace lipoproteinových částic, tedy v jaterní buňce a enterocyty. Kromě těchto dvou hlavních tkáňových úrovní se na negativním vývoji lipidového metabolismu podílejí také změny ve svalové a tukové tkáni (Perušičová, 2012).

Tab. 6: Kvantitativní a kvalitativní změny v metabolismu lipidů při MS (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Kvantitativní změny	Kvalitativní změny
zvýšení triacylglycerolů (celkové, VLDL)	zmnožení velkých VLDL ₁
snížení HDL lipoproteinů	zvýšení množství malých denzních LDL
zvýšení volných mastných kyselin	snížení poměru HDL ₂ /HDL ₃
zvýšení postprandiální lipémie	zvýšení množství oxidovaných LDL lipoproteinů
zvýšení Apo B100	
snížení Apo A	
snížení aktivity lipoproteinové lipázy (LPL)	
zvýšení aktivit hepatální lipázy (HL) a cholesterol transformujícího proteinu (CETP)	
snížená absorpce cholesterolu z GIT	
zvýšená endogenní syntéza cholesterolu	

5.2.1 Mechanismus rozvoje dyslipidémie

Volné mastné kyseliny, uvolňované ze zmnožené tukové tkáně, jsou zásadní pro vznik dyslipidémie provázející inzulinovou rezistencí. Mastné kyseliny odštěpené z triacylglycerolů obsažených v plazmatických lipoproteinech v kapilárách tukové tkáně, jsou v adipocytech za fyziologických okolností opět reesterifikovány na zásobní triacylglyceroly. Tento proces je zprostředkován acylačním stimulačním proteinem (ASP), který je aktivován inzulinem. Aktivita ASP je při inzulinorezistenci snížena, takže volné mastné kyseliny nejsou reesterifikovány na triacylglyceroly a jsou odváděny krevní cestou do jater (Soška, 2001). To vyvolá zvýšenou syntézu triacylglycerolů v játrech a následně syntézu VLDL lipoproteinů. Degradace VLDL v kapilárách tukové tkáně je zpomalena, protože aktivita lipoproteinové

lipázy je utlumena vysokou koncentrací volných mastných kyselin a inzulinovou rezistencí (Dixit, 2014). Dále se také snižuje vychytávání VLDL, IDL a LDL lipoproteinů játry, a proto zůstávají v plazmě delší dobu a přispívají ke zvýšení triacylglycerolů v oběhu (Taskinen, 2015).

Ze stejných příčin může také docházet ke zpomalení metabolismu chylomiker. Důsledkem je prodloužená postprandiální lipemie. Ta se může u pacientů s metabolickým syndromem projevit tím, že mají lehce chylózní sérum, i když byla před odběrem dodržena doba lačnění. Při zpomalení metabolismu chylomiker dochází ke zvýšení koncentrace nejen chylomiker, ale i jejich zbytků (remnantů). Chylomikrony samy o sobě aterogenní nejsou, na rozdíl od remnantů, které ještě přispívají ke zvýšení koagulační aktivity faktoru VII (Soška, 2004).

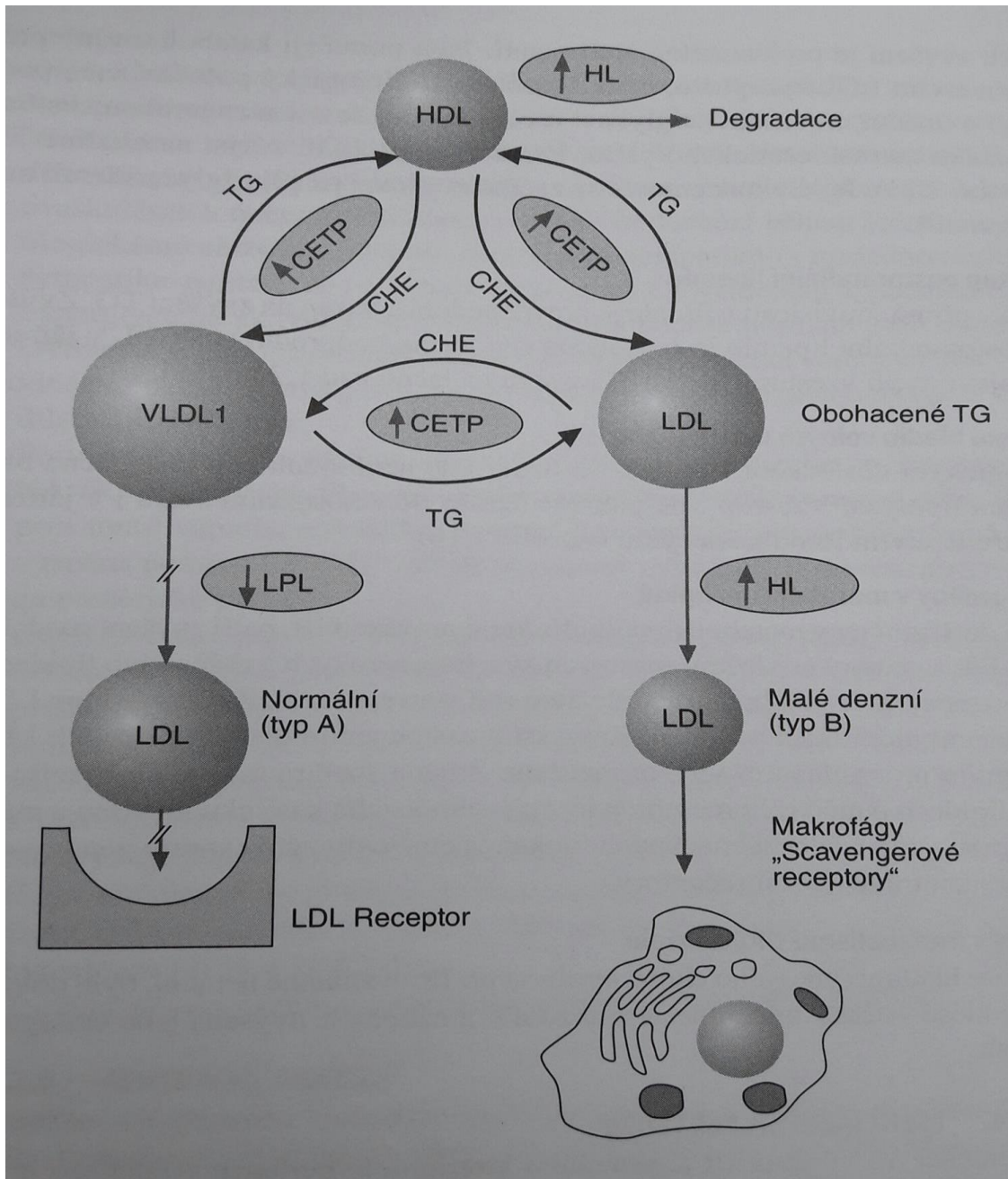
Jakmile jsou VLDL lipoproteiny vystaveny účinku lipoproteinové lipázy, dochází k odbourávání triacylglycerolů. Aktivita lipoproteinové lipázy určuje dobu, po kterou jsou VLDL lipoproteiny v oběhu. Zvýšená sekrece VLDL lipoproteinů z jater je důležitým ukazatelem akumulace chylomikronů a chylomikronových zbytků po jídle. To tedy znamená, že koncentrace triacylglycerolů v séru poukazuje na rovnováhu mezi sekrecí a odbouráváním triacylglycerolů (Taskinen, 2015).

Při hypertriacylglycerolémii je zintenzivněna výměna esterifikovaného cholesterolu a triacylglycerolů mezi HDL a VLDL částicemi. Vznikají tak atypické lipoproteiny, ze kterých vznikají menší LDL částice než za fyziologických okolností (viz obr. 5), nazývají se malé denzní LDL částice (LDL₃) (Bardini, 2012). Aterogenní lipoproteiny mají jako strukturální protein apoprotein B100 a plazmatická hladina Apo B100 odráží celkový počet aterogenních částic v krvi. Malé denzní LDL částice mnohem snadněji pronikají do cévní stěny a jsou vysoce náchylné na oxidativní modifikaci (Carr, 2004). Snadno také podléhají glykaci, jsou pomaleji katabolizovány prostřednictvím LDL receptorů, mají 10krát delší biologický poločas a odbourávají se scavengerovou cestou za vzniku aterosklerotického plátu. Tato subfrakce LDL lipoproteinů má z důvodu odlišného chemického složení a elektrického náboje sníženou vazebnou afinitu receptoru LDL lipoproteinu, a proto jsou malé denzní LDL déle přítomny v séru (Bardini, 2012). Vznik malých LDL závisí na hladině triacylglycerolů, jejich koncentrace se začíná zvyšovat již při triacylglycerolémii nad 1,5 mmol/l (Pelikánová a Bartoš, 2010).

Metabolismus HDL a VLDL částic je úzce spojen, což vysvětluje, proč jsou zvýšené hladiny triacylglycerolů v plazmě spojeny se sníženými hladinami HDL lipoproteinů (Carr, 2004). Antiaterogenní HDL_{2b} zachycují volný cholesterol z buněk a transportují jej zpět do

jater. Povrch částic HDL_{3b} a HDL_{3c} je naopak nejvhodnějším povrchem, kde dochází k esterifikaci cholesterolu, který se pak pomocí cholesterol-transfer proteinu (CETP) vrací do aterogenních VLDL a LDL. Aktivita CETP je při inzulinové rezistenci zvýšena. Delipidace VLDL je fyziologicky zprostředkována lipoproteinovou lipázou a vznikající LDL jsou katabolizovány pomocí LDL receptorů, lokalizovaných na povrchu hepatocytů i buněk extrahepatálních tkání. Při inzulinové rezistenci, kdy je aktivita lipoproteinové lipázy snížena, VLDL obsahují více triacylglycerolů (TAG) a nazývají se VLDL₁. TAG jsou vyměňovány za estery cholesterolu pomocí CETP. LDL, obohacující se o TAG, jsou atakovány hepatální lipázou, která odštěpuje TAG – výsledkem je vznik malých denzních LDL. Tím, že je při hypertriacylglycerolémii urychlena výměna TAG a esterů cholesterolu mezi HDL a ostatními lipoproteiny, dochází ke snížení HDL cholesterolu, který se tak vrací do VLDL a LDL. HDL, které jsou obohaceny o TAG, jsou rychleji degradovány hepatální lipázou. Průvodním projevem jsou nižší aktivity lipoproteinové lipázy a zvýšení aktivit CETP a hepatální lipázy. Při inzulinové rezistenci se navíc mění poměr jednotlivých subfrakcí HDL lipoproteinů, klesá zejména třída HDL₂ a relativně roste počet malých HDL₃ částic s vyšší aktivitou CETP (Pelikánová a Bartoš, 2010).

Lze tedy říci, že nadprodukce VLDL₁ lipoproteinů je příčinou sledu událostí, které vedou ke kvantitativním i kvalitativním změnám plazmatických lipidů. Kombinace uvedených metabolických odchylek v krevních lipidech přináší zvýšené riziko rozvoje časných kardiovaskulárních komplikací (Bardini, 2012).



Obr. 4: Mechanismus vzniku malých denzních LDL a poklesu HDL cholesterolu při hypertriacylglycerolémii (Pelikánová a Bartoš, 2010).

6. Závěr

Metabolický syndrom je získané onemocnění, které souvisí především s nevhodným životním stylem. Toto onemocnění je spojeno s poruchou metabolických regulací, při kterých hraje klíčovou roli především inzulinová rezistence a vysoká koncentrace volných mastných kyselin v plazmě. Nedostatečný účinek inzulinu v tukové tkáni má za následek zvýšené uvolňování mastných kyselin do oběhu. Vznikající lipidové intermediáty, ceramid a diacylglycerol, negativně ovlivňují signální cesty inzulinu. Přenos inzulinového signálu porušují také některé adipokiny a zánětlivé mediátory. Dochází ke snížení aktivity lipoproteinové lipázy, zvýšení aktivity jaterní lipázy a nedostatečné inhibici hormon-senzitivní lipázy, což vede k poruše lipoproteinového spektra, přičemž se můžeme setkat s kvantitativními i kvalitativními odchylkami plazmatických lipoproteinů. Mezi kvantitativní odchylky patří snížení koncentrace HDL lipoproteinů. Kvalitativními změnami je zvýšení plazmatické koncentrace velkých VLDL₁ lipoproteinů, malých denzních LDL (LDL₃) lipoproteinů, oxidovaných lipoproteinů a snížení poměru HDL₂/HDL₃.

Prevenčí metabolického syndromu je snížení, popř. udržování optimální hmotnosti, a to zvýšenou fyzickou aktivitou, správnými stravovacími návyky a životním stylem, které vede ke zlepšení většiny parametrů metabolického syndromu.

Seznam použité literatury

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2006, 29(1), S43.
- ANDĚL, M. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. 1. vydání.* Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-047-9.
- ANDĚL, M., PATKOVÁ, J., TRNKA, J. Účinek nasycených a nenasycených volných mastných kyselin na inzulinovou rezistenci a metabolismus kosterního svalu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2012, 15(2), 131-137.
- ASRIH, M., JORNAYVAZ, F. R. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *The Journal of Endocrinology*, 2013, 218(3), R25-36.
- BALISTRERI, C. R., CARUSO, C., CANDORE, G. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2010, roč. 2010, s. 1–19. ISSN 0962-9351, 1466-1861. doi:10.1155/2010/802078.
- BARDINI, G., ROTELLA, C. M., GIANNINI, S. Dyslipidemia and Diabetes: Reciprocal Impact of Impaired Lipid Metabolism and Beta-Cell Dysfunction on Micro- and Macrovascular Complications. *The Review of Diabetic Studies: RDS*. 2012;9(2-3):82-93. doi:10.1900/RDS.2012.9.82.
- BEŁTOWSKI, J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Medical Science Monitor*, 2003, 9.2: RA55-RA61.
- BETHENE, E. R. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States. *National health statistics reports*, 2009, 13: 1-8.
- BODEN, G., LAAKSO, M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2004, 27.9: 2253-2259. doi:10.2337/diacare.27.9.2253
- CARR, D. B., UTZSCHNEIDER, K. M., HULL, R. L., KODAMA, K., RETZLAFF, B. M., BRUNZELL, J. D., KAHN, S. E. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2004, 53.8: 2087-2094. doi:10.2337/diabetes.53.8.2087.

- DIXIT, A. K., DEY, R., SURESH, A., CHAUNDHURI, S., PANDA, A. K., MITRA, A., & HAZRA, J. The prevalence of dyslipidemia in patients with diabetes mellitus of ayurveda Hospital. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2014;13:58. doi:10.1186/2251-6581-13-58.
- ESSER, N., LEGRAND-POELS, S., PIETTE, J., SCHEEN, A. J., PAQUOT, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 2014, 105.2: 141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
- FASSHAUER, M., BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 2015, 36.7: 461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014.
- GLASS, C. K., OLEFSKY, J. M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 2012, 15 (5), 635-645. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.001
- GREMLER, R., ZIBROVA, D., SCHOELCH, C., VAN MARLE, A., RIPPMANN, J. F., REDEMANN, N., Normalization of Prandial Blood Glucose and Improvement of Glucose Tolerance by Liver-Specific Inhibition of SH2 Domain-Containing Inositol Phosphatase 2 (SHIP2) in Diabetic KKA^y Mice SHIP2 Inhibition Causes Insulin-Mimetic Effectson Glycogen Metabolism, Gluconeogenesis, and Glycolysis. *Diabetes*. 2007, 56:2235–2241. doi:10.2337/db06-1660
- GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine* . 2016, 26 (4), 364–373. doi:10.1016/j.tcm.2015.10.004
- GUO, S. Insulin signaling, resistance and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 2014, 220 (2), T1-T23.
- HAIDARA, M. A., YASSIN, H. Z., RATED, M., AMMAR, H., ZORKAMI, M. A. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Current Vascular Pharmacology* 4, 2006, 215-227.
- HAINER, V. *Základy klinické obezitologie 1.* vyd. Praha, Czechia: Grada, 2004. ISBN 80-247-0233-9.
- HAINER, V. *Základy klinické obezitologie. 2.* vyd. Praha, Czechia: Grada, 2011. ISBN 978-802-4732-52.
- HALUZÍK, M. Hormony tukové tkáně. *Postgraduální medicína*, 2008. Dostupné na: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hormony-tukovetkane-369037>.

- HAMOUZ, Z. Metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko a možnosti jeho ovlivnění. *Medical Tribune: Tribuna lékařů a zdravotníků*, 2012. Dostupné na: <http://www.tribune.cz/clanek/27070-metabolicky-syndrom-kardiovaskularni-riziko-amoznosti-jeho-ovlivneni>.
- HIGASHI, Y., SASAKI, S., NAKAGAWA, K., MATSUURA, H., CHAYAMA, K., OSHIMA, T. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 2001, 14.10: 1038-1045. doi:10.1016/S0895-7061(01)02191-4
- HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1562-7.
- HOLM, C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochemical Society Transactions*. 2003, 31(6), 1120-1124. doi:10.1042/bst0311120.
- IMES, C. C., BURKE, L. E. The obesity epidemic: the USA as a cautionary tale for the rest of the world. *Current epidemiology reports*, 2014, 1.2: 82-88. doi:10.1016/S0895-7061(01)02191-4
- KADOUH, H. C., ACOSTA, A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 2016. doi:10.1016/j.tgie.2016.12.001
- KHERA, A. V., QAMAR, A., MURPHY, S. A., CANNON, C. P., SABATINE, M. S., RADER, D. J. On-Statin Resistin, Leptin, and Risk of Recurrent Coronary Events After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome (from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Study). *The American journal of cardiology*, 2015, 116.5: 694-698. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.038.
- KOH, K. K. HAN, S. H., QUON M. J. Inflammatory markers and the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46.11: 1978-1985. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.082.
- KOVÁŘ, J., FEJFAROVÁ, V., PELIKÁNOVÁ, T., POLEDNE, R. Hyperglycemia downregulates total lipoprotein lipase activity in humans. *Physiological Research*, 2004, *Res*, 53, 61-68.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. *Histologie*. Praha, Czechia: Grada, 2012. ISBN 978-802-4737-294.

- MAURY, E., BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 2010, 314.1: 1-16. doi:10.1016/j.mce.2009.07.031.
- MEHTA, J. L., RASOULI, N., SINHA, A. K., MOLAVI, B. – Oxidative stress in diabetes: A mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *The international journal of biochemistry & cell biology* 38, 2006, 794-803. doi:10.1016/j.biocel.2005.12.008
- MEIGS, J. B., et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 2003, 52.8: 2160-2167. doi:10.2337/diabetes.52.8.2160
- MIROSLAWSKA, A., et al. Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study. *Journal of human hypertension*, 2016, 30.3: 153-157. doi:10.1038/jhh.2015.69
- MUOIO, D. M., NEWGARD, C. B. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2008, 9.3:193-205. doi:10.1038/nrm2327
- OLADEJO, A. O. Overview of the metabolic syndrome; An emerging pandemic of public health significance. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*. 2011;78-82
- OUCHI, N., PARKER, J. L., LUGUS, J. J., WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews. Immunology*. 2011, roč. 11, č. 2, s. 85–97. ISSN 1474-1741. doi:10.1038/nri2921.
- PAOLISSO, G., TAGLIAMONTE, M. R., GALDERISI, M., ZITO, G. A., D'ERRICO, A., MARFELLA, R., VARRICCHIO, M. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24 - hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *American Journal of Hypertension*, 2001, 14.2: 114-120. doi:10.1016/S0895-7061(00)01241-3
- PATKOVÁ, J. TRNKA, J. ANDĚL, M. Účinek nasycených a nenasycených volných mastných kyselin na inzulínovou rezistenci a metabolismus kosterního svalu. *Diabetologie - Metabolismus - Endokrinologie - Výživa*, 2012, roč. 15, č. 2, s. 131-137. ISSN: 1211-9326.
- PELIKÁNOVÁ, T, BARTOŠ, V. *Praktická diabetologie. 4. rozšířené vydání*. Praha: Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.

- PERUŠIČOVÁ, J. *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-272-8.
- POLÁK, J., KLIMČÁKOVÁ, E., KOVÁČIKOVÁ, M., VÍTKOVÁ, M., BAJZOVÁ, M., HEJNOVÁ, J., STICH, V. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní medicína pro praxi.*, 2006, 10: 443-446.
- RANA, J. S., VISSER, M. E., ARSENAULT, B. J., DESPRÉS, J. P., STROES, E. S., KASTELEIN, J. J., KHAW, K. T. Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. *International journal of cardiology*, 2010, 143.3: 399-404. doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.123.
- ROBERTS, C. K., HEVENER, A. L., BARNARD, R. J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):1-58. doi:10.1002/cphy.c110062.
- RUSSO, I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. *Scientifica*, 2012. doi: 10.6064/2012/525374
- SAKURAI, T., OGASAWARA, J. Exercise Training Attenuates the Dysregulated Expression of Adipokines and Oxidative Stress in White Adipose Tissue. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, ID 9410954. doi: 10.1155/2017/9410954.
- SALVADÓ, L. T., COLL, A., GÓMEZ-FOIX, M., SALMERÓN, E., BARROSO, E., PALOMER, X., VÁZQUEZ-CARRERA, M. Oleate prevents saturated-fatty-acid-induced ER stress, inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. *Diabetologia*. 2013, vol. 56, issue 6, s. 1372-1382. doi:10.1007/s00125-013-2867-3. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-013-2867-3>
- SHAFRIR, E., RAZ I. Diabetes: mellitus or lipidus?. *Diabetologia*, 2003, 46.3: 433-440. doi:10.1007/s00125-003-1052-5
- SKYLER, L. J. *Atlas of diabetes*. 4. New York: Springer Science and Business Media, 2012. ISBN 978-1-4614-1027-0.

- SOARES, A. L., KAZMI, R. S., BORGES, M. A., ROSÁRIO, P. W., FERNANDES, A. P., SOUSA, M. O., CARVALHO, M. G. Elevated plasma factor VIII and von Willebrand factor in women with type 2 diabetes: inflammatory reaction, endothelial perturbation or else?. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2011, 22.7: 600-605. doi:10.1097/MBC.0b013e32834b2fe1
- SOŠKA, V. *Poruchy metabolismu lipidů, diagnostika a léčba*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2001, ISBN 80-247-0234-7.
- SOWERS, J. R., EPSTEIN, M., FROHLICH, E. D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2001, 37.4: 1053-1059. doi:10.1161/01.HYP.37.4.1053
- SVAČINA, Š. *Metabolický syndrom. 3. rozš. a přeprac. vyd.* Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-782-8.
- SVAČINA, Š. *Metabolický syndrom: nové postupy*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-4092-8.
- SVAČINA, Š., BRETŠNAJDROVÁ, A. *Dietologický slovník. 1. vyd.* Praha: Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-062-1.
- SZENDROEDI, J., YOSHIMURA, T., PHIELIX, E., KOLIAKI, C., MARCUCCI, M., ZHANG, D., SHULMAN, G. I. Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid induced muscle insulin resistance in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111 (26), 9597-9602. doi:10.1073/pnas.1409229111
- ŠKOP, V., KONTROVÁ, K., ZÍDKOVÁ, J., ZÍDEK, V. Adipocytokiny-nedávno objevené hormony tukové tkáně. *Chemické listy*, 2009. Dostupné na: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_03_187-192.pdf.
- ŠKRHA, J. *Diabetologie. 1. vyd.* Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-607-6
- ŠKRHA, J. Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět. *Časopis lékařů českých*, 2010, s. 277-280.
- TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(3):456-480.
- TASKINEN, M. R., BORÉN, J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015, 239(2), 483-495. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039

- VAN RAALTE, D. H., DIAMANT, M. Glucolipototoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: Target for durable therapy? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011, 93, S37-S46. doi:10.1016/S0168-8227(11)70012-2. ISSN 01688227. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822711700122>.
- WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists*, 2005, 26 (2), 19-39.
- WU, L., PARHOFER, K. G. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014, 63(12), 1469-1479. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010

Seznam zkratek

acetyl-CoA	acetylkoenzym A
ADMA	asymetrický dimethylarginin
AgRP	agouti-related peptid
AMP-kinázu	adenosinmonofosfát proteinkináza
AP1	aktivační protein 1
APO (A/B)	apoprotein (A/B)
ASP	acylačně stimulující protein
ATPáza	adenosintrifosfatáza
ATP	adenosintrifosfát
BMI	index tělesné hmotnosti
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CART	kokainem a amfetaminem regulovaný transkript
CETP	cholesterol-transformující protein
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
ČR	Česká republika
EGF	epidermální růstový faktor
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
FGF	fibroblastový růstový faktor
GIT	gastrointestinální trakt
GLUT-4	glukózový transportér 4
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
Hg	rtuť

HL	játerní lipáza
CHE	estery cholesterolu
IDL	lipoproteiny o střední hustotě
IGF-1	inzulinu podobný růstový faktor 1
IGFBPs	IGF-vazebné proteiny
ICHS	ischemická choroba srdeční
IKKβ	inhibitor kappa- β kinázy
IL-6	interleukin-6
IL-10	interleukin-10
IRS	substráty inzulínového receptoru
JAK/STAT	Janusova kináza/Signál převádějící a transkripční aktivující cesta
JNK1	c-Jun N-terminální kináza
KV	kardiovaskulární
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
LPL	lipoproteinová lipáza
malonyl-CoA	malonylkoenzym A
MS	metabolický syndrom
NF-κB	nukleárního faktoru kappa B
NIDDM	non-inzulín-dependentní diabetes mellitus
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PI3K	fosfoinozitol-3 kinázy
PKC	proteinkináza C
PKCθ	proteinkinázy C theta
PKB	proteinkináza B

POMC	proopiomelanokortin
PPARα/δ	α/δ receptory aktivované proliferátory peroxizomů
RAS	system renin-angiotenzin
ROS	reaktivní formy kyslíku
S6K	serin/threoninová kináza
SOC3	supresor cytokinové signalizace
stearoyl-CoA	stearoylkoenzym A
TAG	triacylglyceroly
TGF-β	transformující růstový faktor β
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α
USA	Spojené státy americké
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě
VMK	volné mastné kyseliny

Seznam obrázků

Obr. 1: Vliv faktorů metabolického syndromu na rozvoj koronární příhody a diabetu.....	11
Obr. 2: Cílové struktury účinku inzulínu a vliv inzulínové rezistence.....	15
Obr. 3: Vazby složek metabolického syndromu k inzulínové rezistenci.....	16
Obr. 4: Mechanismus vzniku malých denzních LDL a poklesu HDL cholesterolu při hypertriacylglycerolémii.....	39

Seznam tabulek

Tab. 1: Vrozené příčiny inzulínové rezistence.....	14
Tab. 2: Klasifikace kategorií krevního tlaku u dospělých.....	20
Tab. 3: Obezita a nadváha podle BMI.....	23
Tab. 4: Nejdůležitější hormony produkované adipocyty.....	27
Tab. 5: Základní třídy lipoproteinů a jejich vybrané vlastnosti.....	35
Tab. 6: Kvantitativní a kvalitativní změny v metabolismu lipidů při MS.....	36