

Lesk a bída tloustnutí

ZÁLUDNOSTI ENERGETICKÉHO METABOLISMU

Pro zdárné fungování našich těl je klíčová schopnost ukládat si energii na krátkou či delší dobu v podobě zásobních sacharidů a lipidů. Pokud však hromadění lipidů v tukové tkáni překročí určitou únosnou mez, přicházejí závažné zdravotní dopady.

text **PETR ZOUHAR**

ŽIVOT JE vysoce energeticky náročný proces. I kdybychom celý den jenom pospávali, spálíme v průměru kolem 5,8 MJ (jsme-li žena) či 7,5 MJ (jsme-li muž). To odpovídá výkonu 67-87 W (srovnejte s klasickými 100W žárovkami) - přestože zdánlivě žádný výkon nepodáváme. Tento tzv. bazální (či klidový) metabolický obrát je v podstatě stabilní v průběhu celého dne a pro většinu z nás představuje více než polovinu celkového denního energetického výdeje.

Naše tělo tedy vyžaduje nepřetržitý přísun poměrně velkého množství energie. Získáváme ji z potravy, jejíž příjem však zdaleka není rovnoměrný. Už k tomu, abychom bez návštěvy ledničky vydrželi naživu od večera do rána, potřebujeme poměrně sofistikovaný systém přechodného ukládání a zpětné mobilizace živin. Tyto mechanismy jsou natolik účinné a vyvážené, že např. celkové množství glukózy v naší krvi se prakticky neustále pohybuje mezi jednou a dvěma kávovými lžičkami bez ohledu na to, kolik cukrovinek jsme právě spořádali. Hladiny jiných cukrů (např. fruktózy) sice skáčou výrazně víc, zároveň jsou ale v porovnání s glukózou mnohonásobně nižší (a to navzdory tomu, že nejpoužívanější sladidla obsahují vyrovnaný poměr glukózy a fruktózy).

Glukóza má mezi energetickými substráty zcela výsadní postavení. Lze ji velice snadno a rychle transportovat krví po těle

a zpracovávat. Některé orgány (např. mozek) jsou natolik vybíravé, že téměř všechny ostatní látky odmítají. S ohledem na ně je nutné mít v krvi glukózu vždy do správné množství. O to se stará na jedné straně hormon inzulin, glykémii snižující, na druhé straně pak glukagon, popř. ještě adrenalin či kortizol, které glykémii zvyšují (obr. 1). Drobný nárůst hladiny krevní glukózy po jídle vede k výlevu inzulinu ze slinivky břišní a povzbuzuje ukládání glukózy v podobě glykogenu v játrech i její využití dalšími orgány, zejména svaly a tukovou tkání. Při poklesu glykémie vylučování inzulinu ustane a většina orgánů se rychle přeorientuje na spalování lipidů. Mozek však nadále z oběhu odsává každou minutu kolem 0,1 g glukózy. Proto je potřeba glukózu doplňovat z nahromaděných zásob glykogenu.

Glukóza je tedy pohodlným zdrojem energie, kapacity pro její skladování jsou však výrazně omezené. Do jater se uloží jen asi 100-120 g glykogenu, menší množství je pak skladováno v dalších orgánech, zejména v ledvinách. Svaly sice obsahují dalších zhruba 300 g, tento glykogen si však ponechávají pro vlastní spotřebu a žádnou glukózu do krve neuvolňují. S tím, jak se postupně tenčí zásoby jaterního glykogenu, musí být glukóza vyráběna jinak - ze všeho, co je zrovna po ruce. Děje se tak procesem glukoneogeneze

probíhající zejména v játrech a v menší míře v ledvinách.

V nepřítomnosti inzulinu řada orgánů využívá jako hlavní zdroj energie lipidy. Tělo je skladuje v podobě triacylglycerolů ve specializovaných buňkách (adipocytech) tukové tkáni. Lipidy jsou oproti sacharidům chemicky redukovanejší, a jejich oxidací lze proto získat na jednotku hmotnosti větší množství energie. Ze stejného důvodu vyžaduje spalování lipidů také větší množství kyslíku, než je tomu u sacharidů. Který substrát je právě zpracováván, lze proto dobře odhadnout analýzou vdechovaného a vdechovaného vzduchu (obr. 2). Lipidy také silně odpuzují vodu, takže jejich skladování (oproti glykogenu) neváže žádnou nadbytečnou vodu. Tukové zásoby proto ve srovnání s glykogenem obsahují energii ve výrazně koncentrovanější podobě. Podobně jako v případě glukózy inzulin po jídle směřuje většinu lipidů k uložení (v tomto případě do tukové tkáni v podobě triacylglycerolů). Naopak při poklesu glykémie nebo při zvýšené potřebě energie tělo tyto zásoby opět mobilizuje: Procesem lipolýzy se z triacylglycerolů uvolňují jednak mastné kyseliny, užitečný zdroj energie pro svaly a další orgány, a jednak glycerol, jeden z hlavních substrátů glukoneogeneze, který játra přeměňují na glukózu.

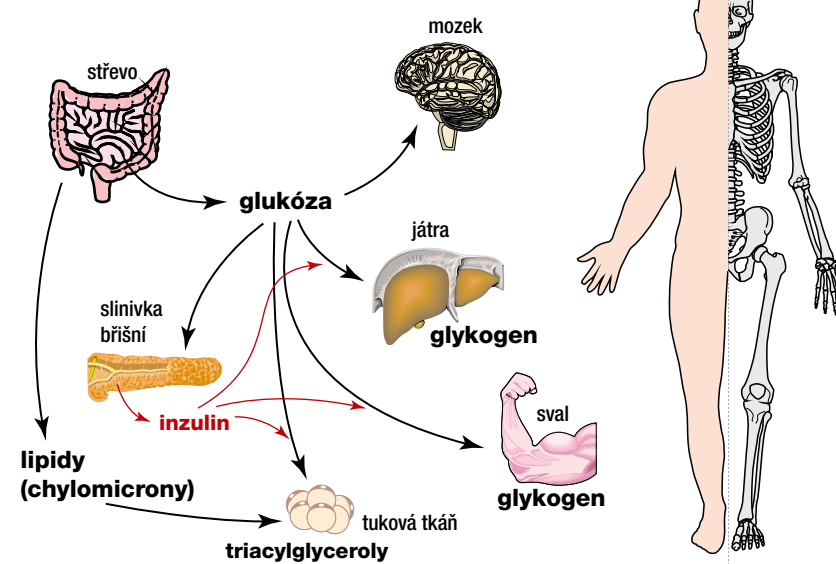
Lipidy jsou energeticky velice bohaté, práce s nimi je ale ve srovnání s glukózou poněkud zdlouhavější. Pro jejich vodoodpudivost je nelze transportovat rozpuštěné v krvi. Mastné kyseliny se tak vážou na krevní proteiny (zejména albumin), zatímco triacylglyceroly jsou v játrech a střevech baleny do větších lipoproteinových partikulí (lipoproteinů o velmi nízké hustotě - VLDL, resp. chylomikronů). Při delším hladovění se játra snaží ostatním orgánům využívání lipidů pokud možno zjednodušit, a tak převádí mastné kyseliny z tukové tkáni na snáze zpracovatelné a dobře rozpustné ketonové látky.

PROČ TLOUSTNEME?

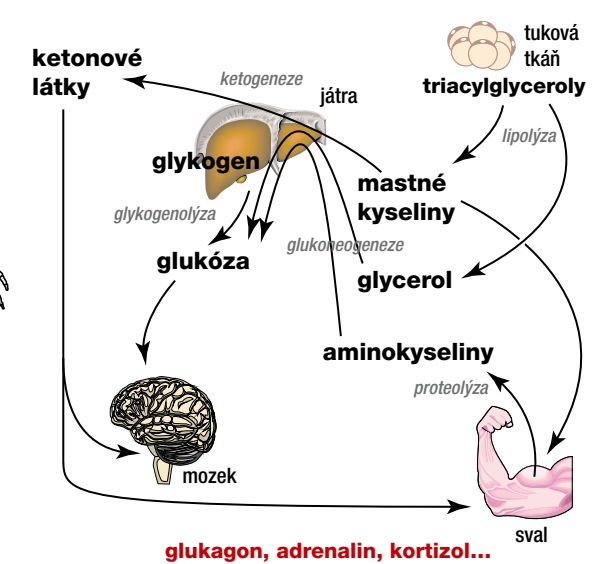
Schopnost vytvářet dlouhodobé energetické zásoby v podobě lipidů se živočichům osvědčila při osidlování sezonně nehostinných krajín. Četní hibernující savci např. přežívají zimu díky sníženému obrátu metabolismu a mohutným tukovým zásobám hromaděným koncem vegetačního období. Klasická představa o původu obezity u člověka počítá s tím, že evoluční tlaky po generace zvyšovaly ty z našich genů, umožňující efektivně hromadit tukovou tkáň, a přežít tak hladová období. Teprve s postupným vymýcením nedostatku a s přechodem k sedavému způsobu práce se tyto sklony k přibírání vymkly kontrole a začaly představovat

RNDr. PETR ZOUHAR, Ph.D., viz Vesmír 99, 147, 2020/3.

ukládání živin a spalování sacharidů po jídle



mobilizace živin a spalování lipidů při hladovění



1. METABOLICKÉ POCHODY v jednotlivých orgánech během vstřebávání potravy a hladovění.

PO JÍDLE (VLEVO) dochází ke vstřebávání živin včetně glukózy a lipidů do krve, resp. mízy. Zvýšená koncentrace glukózy spouští vyplavování inzulinu ze slinivky břišní, a ten pak podporuje příjem glukózy do svalů a tukové tkáni a také ukládání glykogenu v játrech. Glukóza je za těchto podmínek hlavním zdrojem energie pro většinu orgánů, zatímco lipidy tělo ukládá v tukové tkáni.

BĚHEM HLADOVĚNÍ (VPRAVO) se výlev inzulinu zastaví a začne převládat působení hormonů glukagonu a adrenalinu (později i kortizolu). Mozek nadále zpracovává glukózu, většina tkání ale začne využívat lipidy uvolňované lipolýzou z tukové tkáni. Hladiny glukózy jsou udržovány nejprve především rozkladem glykogenu (glykogenolýzou), poté jaterní glukoneogenezí. Při pokračujícím hladovění je část mastných kyselin játry převáděna na snáze využitelné ketonové látky. Schéma autor

zdravotní problém. Nutnost čelit pravidelnému hladu tak předurčila náš druh k mimořádné úspornosti, na což nyní doplácíme. Ověřit spolehlivě podobné evoluční hypotézy je vždy poněkud problematické. Víme ale, že obdobné zákonitosti fungují přinejmenším v rámci lidského života. Podvýživa

v prenatálním a raném postnatálním období způsobuje (patrně prostřednictvím epigenetických mechanismů) zvýšenou náchylnost k obezitě v dospělosti (Vesmír 90, 445, 2011/7). Ačkoli převládá názor, že hlavní příčinou současné epidemie obezity je prostá nerovnováha mezi kalorickým příjmem a výdejem, je

Proteinové rezervy

PŘI POJEDNÁVÁNÍ o ukládání sacharidů a lipidů jsme nechali zcela stranou třetí důležitou skupinu živin – proteiny. Ty lze pochopitelně rovněž použít jako zdroj energie a za určitých podmínek se tak i děje. Největší zásobárnou proteinů v lidském těle je svalová tkáň, ze které jsou při hladovění skutečně vyplavovány aminokyseliny, které mohou játrům sloužit jako jeden z glukoneogenních substrátů (obr. 1). Odbourávání svalových proteinů ale není udržitelným řešením, protože tyto látky plní ve svalech důležitější úkoly než jen ty zásobní, a jejich degradace by tak mohla ohrozit funkčnost svalů. Navíc je spalování bílkovin spojeno s nutností vypořádat se s odpadním dusíkem. Tělo ztrácí nemalé množství energie ve snaze převést tento dusík na močovinu a předejít tak zvyšování koncentrace toxického amoniaku.

Přesto lze nalézt situace, kdy proteiny představují významný, ne-li hlavní energetický zdroj. Přísun zásobních proteinů poskytuje energii i esenciální aminokyseliny v různých ontogenetických stádiích některých živočichů i rostlin. Zatímco řada rostlin může vzklíčit díky bohatým škrobovým nebo olejnatým zásobám v semenném endospermu, bobovité spíše spoléhají na zásoby proteinů v dělohách zárodku. Bílkoviny vaječného bílku (zejména ovalbumin) představují klíčovou složku energetických zásob pro vývoj ptačích embryí. Podobně jsou proteiny (v tomto případě hlavně kasein) významnou složkou mateřského mléka savců (byť konkrétně u člověka je jejich podíl relativně nízký).

zřejmé, že na hromadění tuku má značný vliv i konkrétní složení potravy. Někteří lékaři a výživoví poradci zdůrazňují negativní vliv konkrétních látek, např. fruktózy (Vesmír 91, 624, 2012/11 a 97, 270, 2018/5). Při příjmu potravy se zvýšeným obsahem sacharidů se část cukrů přemění v játrech na lipidy, což se s fruktózou děje ve větší míře než s glukózou. Zejména pokud tyto cukry pijeme se slazenými nápoji, zpomaluje se nástup pocitu sytosti. Zvýšený příjem sacharidů, zejména fruktózy, se tak snadno odrazí ve zvýšení syntézy lipidů. Nazývat cukry bílým jedem a přirovnávat fruktózu k alkoholu je však přece jen poněkud přehnané. Odpůrci hypotézy o devastujících dopadech fruktózy argumentují mimo jiné australským paradoxem. V Austrálii totiž údajně v minulých letech rostlo rozšíření obezity navzdory soustavnému omezení příjmu cukrů. Debata místy přerůstá ve velice emotivní, protože do ní bývá vtahována i širší veřejnost. Přestože je jistě důležité dbát o vyváženou stravu, nelze patrně doporučit např. nahrazování sladkého tučným. Obecná střídmost nejspíš zůstane nejpřirozenějším receptem.

JAK NÁM TLOUSTNUTÍ ŠKODÍ?

Obezita je úzce spojená s komplexem zdravotních poruch shrnovaných pod označením metabolický syndrom. Se vzrůstající vahou významně roste i riziko diabetu 2. typu, krevní tlak, nebezpečí některých onkologických onemocnění nebo třeba pravděpodobnost těžkého průběhu koronavirové infekce (rámeček na s. 640).

Hromadění některých lipidů vážně narušuje činnost buněk včetně jejich citlivosti k inzulinu. Proto je pro uskladňování lipidů vyčleněna specializovaná tuková tkáň. Jakmile kapacity tohoto skladiště přestávají stačit, objeví se uloženy tuků mimo obvyklé místo svého výskytu (i v játrech či svalech) a tělo se dostává do vážných problémů. K tomu dochází jak při různých poruchách

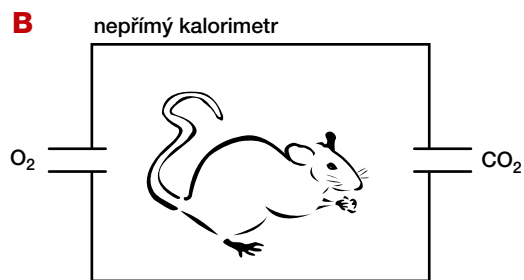
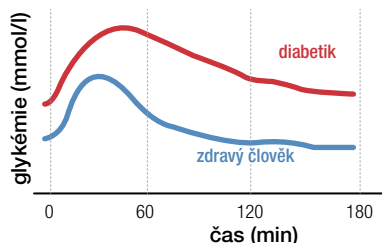
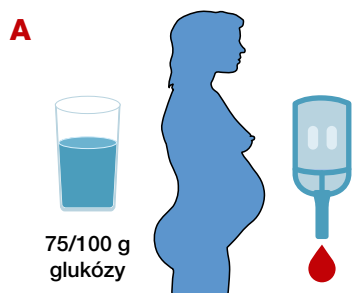
tvorby tukové tkáně (lipodystrofií), tak při postupující obezitě. Tuková tkáň dokáže nějakou dobu zvyšovat svou kapacitu tvorbou nových adipocytů (mluvíme o hyperplazii tukové tkáně či adipogenezi). Tyto nové, relativně malé buňky dokážou ještě flexibilně reagovat na aktuální potřeby organismu. Při trvajícím převisu energetického příjmu nad výdejem je však tato proliferační kapacita tukové tkáně záhy vyčerpána a další prostor pro skladování lipidů se vytváří zejména bytněním stávajících adipocytů (hypertrofií tukové tkáně). Takto zvětšené buňky přestávají pružně odpovídat na hormonální signály, a navíc jsou mnohem náchylnější k poškození (prasknutí). Umírající adipocyty vytvářejí nekrotická ložiska lákající do tkáně makrofágy a další bílé krvinky a navozující stav chronického zánětu.

Z takto postižené tukové tkáně se do krve neustále uvolňují mastné kyseliny a prozánětlivé molekuly negativně ovlivňující orgány ležící dále po proudu. Proto je zdaleka nejnebezpečnější tzv. abdominální obezita (častá zejména u mužů), při níž nabývá hlavně tuk v břišní dutině, který skrze vrátnicový žilní systém ovlivňuje přímo játra a slinivku břišní. Ve srovnání s tím je hromadění podkožního tuku např. v hýžděv oblasti poměrně neškodné.

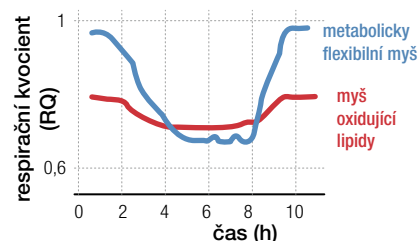
Hromadění tuku v játrech a svalch těmto orgánům brání odpovídat na inzulín (rozvíjí se tzv. inzulínová rezistence, důležitá složka patologie diabetu 2. typu). Protože inzulín normálně podporuje mj. ukládání tuků, můžeme spekulovat, že inzulínová rezistence vznikla jako zpětnovazebný mechanismus brzdící další hromadění lipidů v příslušných tkáních. Krom toho ale inzulín v necitlivých játrech nezabrdí glukoneogenezi a také nepovzbudí rezistentní sval k příjmu glukózy. Játra tak neustále chrlí do oběhu přebytek glukózy, o které svaly nejeví zájem, a glykémie tak roste až k hodnotám, při nichž začne docházet k poškození krevních i povrchových buněčných proteinů.

ZDLOUHAVÝ BOJ S OBEZITOU

Na léčbu poruch spjatých s metabolickým syndromem zdravotnické systémy vynakládají značné prostředky. Výzkum mechanismů rozvoje obezity je tak důležitým úkolem současné biomedicíny (obr. 2). Může totiž odhalit nové mechanismy, na něž budou cílit nově vyvíjená léčiva. Obézní lidé hubnoucí do plavek nebo naplňující svá novoroční předsevzetí navíc vytvářejí (přinejmenším sezonně) poptávku po dietetických doporučeních výživových poradců a zaručených dietách. O vědecké poznatky v tomto oboru proto jeví zájem i široká skupina praktiků. Univerzální úspěch přitom ještě zdaleka není za dveřmi. O problémech s hromaděním lipidů tak budeme v budoucnosti slyšet přinejmenším stejně často jako doposud. ●



$$RQ = \frac{[CO_2]}{[O_2]}$$



2. VYBRANÉ VÝZKUMNÉ A DIAGNOSTICKÉ METODY pro metabolické analýzy

A. Při podezření na sníženou inzulínovou citlivost (mj. u budoucích matek ohrožených tzv. gestačním diabetem) využíváme glukózový toleranční test. Zkoumaná osoba vypije nalačno předepsané množství roztoku glukózy, poté se po 2–3 hodiny v pravidelných intervalech monitoruje její glykémie. U zdravé osoby se glykémie zvýší jen přechodně, neboť inzulín hladinu glukózy rychle normalizuje. Při porušené citlivosti k inzulínu jsou hodnoty glykémie vyšší a pokles pozvolnější.

B. Nepřímá kalorimetrie měří změny obsahu kyslíku a oxidu uhličitého ve vdechovaném a vydechovaném vzduchu. Zatímco ze spotřeby kyslíku lze odvodit celkový energetický výdej, poměr vyprodukovaného oxidu uhličitého a spotřebovaného kyslíku (tzv. respirační kvocient) vypovídá o druhu oxidovaných substrátů. Respirační kvocient zdravého jedince, přijímajícího potravu obsahující mj. sacharidy, se za normálních okolností blíží hodnotě 1 (oxiduje glukózu). Během hladovění tělo rychle přepíná na oxidaci lipidů (respirační kvocient klesá pod 0,8). Jedinec s narušenou metabolickou flexibilitou nebo jedinec konzumující potravu s nadproporčně zastoupenými lipidy (např. ketogenní dieta) oxiduje lipidy neustále (křivka respiračního kvocientu je zploštělá). Schéma autor

Koronavirové komplikace

VÝVOJ KORONAVIROVÉ PANDEMIE v současnosti odsunuje problematiku obezity a souvisejících onemocnění poněkud mimo pozornost veřejnosti. Přitom jsou však právě nadváha a obezita jedněmi z nejvýznamnějších rizikových faktorů zhoršujících průběh respiračního onemocnění. Mezi hospitalizovanými pacienty, kritickými případy i oběťmi je poměr obézních jedinců nadproporčně vysoký. Proč tomu tak je? Patrně jde o souběh několika okolností. Samotná přítomnost nadměrného množství tukové tkáně v abdominální dutině mechanicky brání efektivní práci bránice a zejména dolní část plic je tak hůře ventilována. Obézní lidé mají také často sklony k zvýšené srážlivosti krve, což se setkává s neblahými změnami v koagulační kaskádě vyvolávanými nemocí COVID-19 (Vesmír 99, 344, 2020/6). Drobné cévy takovýchto pacientů (včetně těch plicních) jsou proto velice často ucpávány. V pokročilých stádiích obezity se lipidy ukládají v řadě orgánů mimo samotnou tukovou tkáň včetně např. sleziny. Tuková tkáň také postupně narušuje červenou kostní dřeň. Zhoršená funkce sleziny a kostní dřeně se projevuje oslabením imunitního systému. Na druhou stranu je obezita spojená s permanentním chronickým zánětem tukové tkáně. Tento prozánětlivý stav by podle některých názorů mohl umocňovat fatální dopady tzv. cytokinové bouře, která často stojí za konečným multiorgánovým selháním obětí koronaviru. Obézní lidé navíc mnohdy pociťují silnou stigmatizaci, což může snižovat jejich ochotu k návštěvám lékaře. Zlehčování zdravotních problémů se jim pak ovšem může nepěkně vymstít. V dnešní neklidné době bychom tedy neměli na obezitu zapomínat. Patrně představuje zásadní okolnost rozhodující mj. o závažnosti průběhu koronavirové infekce.